

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**LOKAL İLERİ EVRE REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN TEDAVİ YANITININ
KLİNİK, PATOLOJİK VE RADYOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özlem AY

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Tez Danışması
Doç. Dr. Emine Binnaz SARPER

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı
Doç. Dr. Emine Binnaz SARPER

Etik Kurul Onayının Tarih ve Numarası 12.02.2103
Proje No: 2013/38

2013

İÇİNDEKİLER

1.AMAÇ VE KAPSAM.....	
2.GENEL BİLGİLER.....	
2.1 EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER VE PATOGENEZ.....	
2.2 PATOLOJİK ÖZELLİKLER VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	
2.3 ANATOMİ.....	
2.4 CERRAHİ VE RADYOLOJİK ANATOMİ.....	
2.5 EVRELEME.....	
2.6 KLİNİK SEYİR.....	
2.7 TEDAVİ MODALİTELERİ.....	
2.7.1 CERRAHİ TEDAVİ.....	
2.7.2 POSTOPERATİF RADYOTERAPİ.....	
2.7.3 POSTOPERATİF KEMORADYOTERAPİ.....	
2.7.4 PREOPERATİF RADYOTERAPİ.....	
2.7.5 PREOPERATİF KEMORADYOTERAPİ.....	
2.7.6 PREOPERATİF VE POSTOPERATİF KEMORADYOTERAPİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	
2.8 NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI CERRAHİNİN ZAMANLAMASI...	
2.9 KONKOMİTAN TEDAVİDE KULLANILAN KEMOTERAPİ AJANLARI.....	
2.9.1 5-FLUOROURASİL (5-FU).....	
2.9.2 KAPESİTABİN.....	
2.9.3 TEGAFUR-URASİL (UFT KAPSÜL).....	
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	

3.1 HASTALAR - ÇALIŞMAYA ALINMA ÖLÇÜTLERİ VE YÖNTEM...	
3.2 RADYOTERAPİ TEKNİĞİ.....	
3.3 KEMOTERAPİ.....	
3.4 AKUT YAN ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	
3.5 SUBAKUT VE GEÇ YAN ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	
3.6 TÜMÖR REGRESYON SKORLARININ PATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ.....	
3.7 TÜMÖR REGRESYONUNUN RADYOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ.....	
3.8 İSTATİKSEL YÖNTEM.....	
4. BULGULAR.....	
4.1 PREOPERATİF TEDAVİ.....	
4.2 CERRAHİ.....	
4.3 PATOLOJİK SONUÇLAR.....	
4.4 RADYOLOJİK SONUÇLAR.....	
4.5 DOWNSTAGING.....	
4.6 YAN ETKİLER.....	
4.6.1 AKUT YAN ETKİLER.....	
4.7 LOKAL KONTROL VE SAĞKALIM.....	
4.7.1 GENEL SAĞKALIM.....	
4.7.2 HASTALIKSIZ SAĞKALIM.....	
5.TARTIŞMA.....	
6. ÖZET.....	
7. ABSTRACT.....	
8. KAYNAKLAR.....	

TABLolar DİZİNİ

TABLO - 1	AJCC 2010 klasifikasyonu	
TABLO - 2	Hastaların Genel Özellikleri	
TABLO - 3	Preoperatif Klinik Evrelendirme	
TABLO - 4	Postoperatif Bulgular	
TABLO - 5	Patolojik Tümör Regresyonu Değerlendirme	
TABLO - 6	Patolojik Evrelendirme	
TABLO - 7	T evresinin preoperatif - postoperatif karşılaştırılması	
TABLO - 8	N evresinin preoperatif - postoperatif karşılaştırılması	
TABLO - 9	Hastaların preoperatif-postoperatif TNM evrelendirilmesi	
TABLO -10	Patolojik evre küçülmesi açısından değişkenlerin analizi	
TABLO -11	Grade'lere göre toksisite dağılımı	

ŐEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL - 1	Rektumun Anatomisi ve Lenfatik Drenajı	
ŞEKİL - 2	Rektum Tümörlü Hastada RT Alanları ve DVH	



GRAFİKLER DİZİNİ

GRAFİK - 1	Lokal Nkssz Sağkalım	
GRAFİK - 2	Genel Sağkalım	
GRAFİK - 3	Hastalısız Sağkalım	

SİMGE VE KISALTMALAR

KRT	Kemoradyoterapi
KT	Kemoterapi
RT	Radyoterapi
DNA	Deoksiribonükleikasit
RNA	Ribonükleikasit
TME	Total Mezorektal Eksizyon
AJCC	American Joint Committe on Cancer
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
GİTSG	Gastrointestinal Tumor Study Group
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
NCCTG	North Central Cancer Treatment Group
Gy	Gray
SKC	Sfinkter Koruyucu Cerrahi
LAR/VLAR	Low Anterior Resection/Very Low Anterior Resection
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
5-FU	5- fluorourasil
APR	Abdomino Perineal Rezeksiyon
MAC	Modified Astler-Coller
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performans Statusu
OAR	Organ at Risk
T	Primer tümör
N	Lenf Nodu
M	Uzak Metastaz
GTV	Gross Tumor Volume
PTV	Pathologic Targed Volume
CTV	Clinical Targed Volume

1.AMAÇ VE KAPSAM

Rektum primer olarak retroperitoneal yerleşimli bir organdır ve yerleşimine bağlı olarak presakral, internal iliak ve inguinal lenf nodları ile yakın ilişki içindedir. Zengin bir lenf drenajına sahip olması sebebiyle rektum kanseri multidisipliner tedavi yöntemlerindeki belirgin gelişmelere rağmen lokal ve uzak metastaz açısından yüksek riskli tümörlerden biridir.

Yapılan randomize çalışmalarda tek başına cerrahi ile yerel-bölgesel yineleme oranları oldukça yüksektir (%15-30). Cerrahiye kemoterapi ve radyoterapi eklenmesiyle lokal yineleme ve sağkalım açısından anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle günümüzde preoperatif/postoperatif tedavi seçenekleri standart hale gelmiştir.

Randomize çalışmalarda postoperatif kemoradyoterapi ile 5 yıllık sağkalım oranları T3/N+ hastalarda %53-58 arasında değişmektedir. Preoperatif uygulanan radyoterapi ile bu oranlar %66-72'lere kadar yükselmektedir. Preoperatif/postoperatif kemoradyoterapiyi karşılaştıran çok çalışma olmamasına rağmen tümörde downstaging etkisi oluşturması, sfinkter koruyucu cerrahiye imkan sağlaması, lokal yinelemeyi azaltması ve yan etkilerinin tolere edilebilir düzeyde olması nedeniyle uygun vakalarda neoadjuvan kemoradyoterapi günümüzde standart tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır.

Bu çalışmada klinik lokal ileri evre T2-4/N+N- rektum kanseri tanısıyla Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilimdalı'na 2009-2012 yılları arasında başvuran preoperatif radyoterapi ve eşzamanlı kemoterapi uygulanmış 44 hastanın tedavi yanıtının klinik, patolojik, radyolojik olarak retrospektif değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.EPIDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER ve PATOGENEZ

Kolorektal kanserler batı ülkelerinde en sık görülen kanserlerden biridir. Amerika Birleşik Devletleri' nde yılda yaklaşık 120 000 kişinin kolorektal kanser tanısı aldığı ve bunların 40 000 (%30)' unda tümörün rektum yerleşimli olduğu raporlanmaktadır (1). Kadın ve erkekte eşit oranda görülmekte olan kolorektal kanserin ortalama görülme yaşı 62' dir (2). Ülkemizde de, Globocan adlı kuruluş tarafından 2002 yılında yapılan analize göre, görülme sıklığı açısından kolorektal kanserler erkeklerde 4. , kadınlarda 2. sırada yer almaktadır (3).

Rektum kanseri sıklığı gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre 5-10 kat daha fazladır. Dünyada kolorektal kanserler en sıklıkla ABD, İngiltere, İrlanda, Kanada, Yeni Zelanda, Danimarka, Rusya gibi ülkelerde görülmektedir. Asya (özellikle Japonya), Güney Amerika ve Afrika' da yaşayan yerli popülasyonlarda ise görülme sıklığı oldukça düşüktür. Farklı toplumlarda farklı rektum kanseri sıklığı çevre ve diyet etkenleri ile açıklanmaya çalışılmaktadır (4,5) .

Alınan gıdalar içindeki lifli besinlerin kolon-rektum kanseri oluşumuna etkilerine ilk kez Burkitt tarafından dikkat çekilmiştir. Bitkisel lifler kolon-rektum kanserine karşı koruyucu etki gösterirler, çözünmeyen lifler çözünebilir olanlara göre daha etkindirler. Bu etkinin mekanizması iyi bilinmemektedir. Bitkisel lifler mayalandığında kolon pH' sı değişir, kolon içi bakteri sayısı artar ve mide barsak kanalında dışkı geçiş zamanı kısalır. Bu değişiklikler, dışkının mukoza üzerindeki mutajenik etkisini hafifletir (4).

Beslenme üzerindeki bazı değişiklikler ise kolon – rektum kanseri oluşma olasılığını arttırır. En iyi bilinen etken diyetteki toplam yağ oranının %20' nin üzerine çıkması ve doymuş yağlardan zengin beslenmedir (4). Fazla miktarda yağ alımı karaciğerde kolesterol ve safra sentezini arttırmakta, bu ürünler ise kalın barsaktaki bakteriyel flora tarafından potansiyel kanserojenlere çevrilebilmektedir. Özellikle bacteriodes organizmasından şüphelenilmektedir (5). Derin dondurucuda hazırlanmış gıdalar, kömür ateşinde pişirilmiş veya tütsülenmiş etler kolon-rektum kanserini arttıran diğer

etkenler olarak suçlanmıştır (6,7). Çeşitli nedenlerle pelvis bölgesine uygulanan radyoterapiler de rektum kanseri riskini arttırmaktadır.

Kolon-rektumun inflamatuvar hastalıkları kanser etyolojisinde önemli yer tutar. Kolon-rektum kanserinin büyük çoğunluğu önceden var olan adematöz polip zemininden kaynaklanmaktadır. Adematöz poliplerin küçük bir kısmı malign değişim gösterir. Boyutu 5-9mm arasında olan poliplerin yaklaşık %0.9' u malignleşirken, boyutu 10-20mm arasında olanların %5-10' u malign değişim göstermektedir (8).

2.2.PATOLOJİK ÖZELLİKLER VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Kolorektal kanserlerin en sık görülen histolojik tipi adenokarsinomlardır. %98 oranında görülürler. Histolojik inceleme sırasında grade (derece), damar-sinir invazyonu, hücre kinetiği ve DNA içeriği (ploidi) belirlenerek iyi, orta, kötü diferansiye tümörler ayırt edilir. Anüse yakın bölgede yer alan tümörler sıklıkla skuamöz hücre diferansiyasyon odaklarına sahiptirler ve bu nedenle adenoskuamöz karsinomlar olarak adlandırılırlar. Seyrek görülen diğer bir varyant küçük hücreli, indiferansiye karsinomlardır. Nadiren lenfoma ve karsinoid tümörler de görülebilir (6,5).

En fazla orta derecede diferansiye tümörlere rastlanır ve rektal kanserlerin yaklaşık %60 ' ını oluşturur. İyi diferansiye tip %15, kötü diferansiye ve diğer tipler %25 oranında görülür (9).

Müsinöz adenokarsinom, kolorektal karsinomların fazla miktarda müsin yapan ve de salgılayan değişik bir şeklidir. Müsinöz adenokarsinomlarda 5 yıllık sağ kalım oranı, non-müsinöz olanlardan çok daha azdır (4).

Kolorektal karsinomlarla yapılan çalışmalarda yaş, cinsiyet, lokalizasyon, tümör çapı, histolojik tip, lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon varlığı, lenf nodu pozitifliği, uzak organ metastazı ve müsinöz komponent mevcudiyeti önemli prognostik faktörlerdir (10). Tümör yayılımı en önemli prognostik faktördür (11). Tümör invazyonunun derinliği, tutulmuş bölgesel lenf nodu sayısı ve uzak metastaz

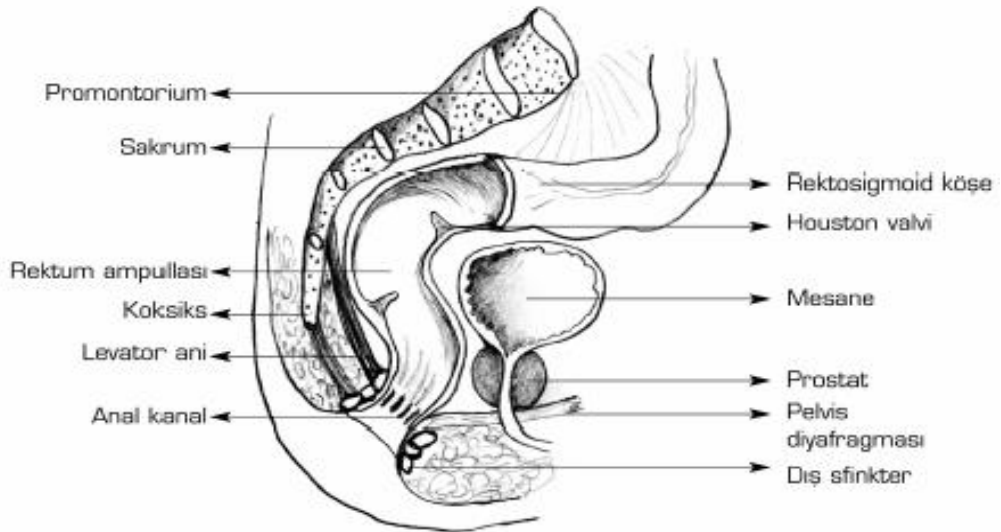
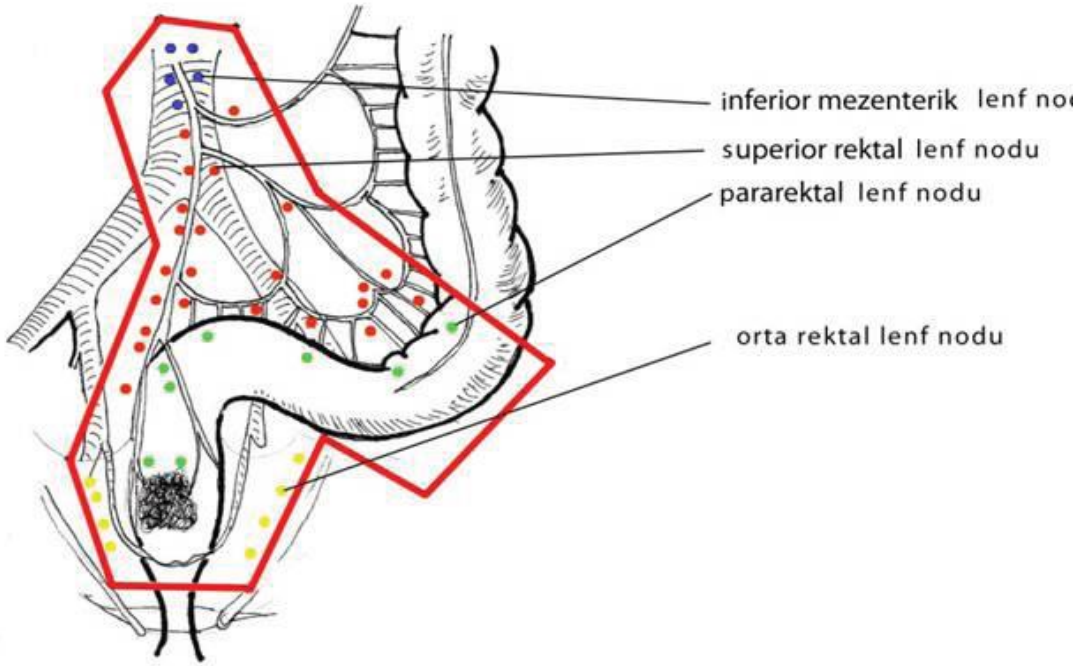
varlığı sağkalımı etkileyen önemli parametrelerdir. Rektumun anatomik özelliği nedeniyle distal yerleşimli tümörler sıklıkla akciğere metastaz yapmaktadır ve prognozu oldukça kötü seyretmektedir (12,13). Histopatolojik grade ve prognoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ancak taşlı yüzük hücreli karsinom alt grubunda sağkalımın belirgin bir şekilde azaldığı gösterilmiştir (6).

2.3.ANATOMİ

Rektum kalın barsağın sigmoid kolon ile anal kanal arasında bulunan bölümüdür. Yukarıda 3. sakral vertebra hizasından başlayıp aşağı doğru ilerleyerek koksiksin alt kısmındaki anorektal ringe kadar devam eder. Rektosigmoid bileşke intraperitoneal yerleşimlidir. Kolonun diğer kısımlarında görülen tenia ve haustralar burada yoktur. Ayrıca bu bölümde appendiks epiploika ve mezokolon da izlenmez. Yaklaşık 12-15 cm uzunluğunda olup geniş olan alt kısmına ampulla recti denir. Burası defekasyon sırasında feçesin biriktiği yerdir (14,15). Rektumun 1/3 üst kısmı periton ile örtülüdür. Ön yüzü örten periton erkeklerde mesaneye uzanarak ekskavasyo rektovezikalisi, kadında ise uterusu uzanarak ekskavasyo rektouterina' yı (Douglas boşluğu) oluşturmaktadır (16).

Üst rektum lenfatikleri, superior rektal damarlar boyunca devam eder ve inferior mezenterik lenf nodlarında; orta ve alt rektumun lenfatikleri ise orta rektal damarlar boyunca devam eder ve internal iliak lenf nodlarında sonlanır. Buna ek olarak alt rektum yerleşimli ve/veya anal kanala uzanım gösteren tümörler, anüsün lenfatikleri yoluyla yüzeysel inguinal lenf nodlarına da metastaz yapabilirler (17,18) (Şekil-1). Ayrıca rektumun serozal bir bariyeri olmaması tümörün pelvis içinde yineleme olasılığını artırır (19,20). Rektum duvarı diğer kalın barsak bölümlerinde olduğu gibi içten dışa doğru; mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza tabakalarından oluşur. Seroza tabakası kan ve lenf damarları içerir. Musküler tabaka; içte sirküler, dışta longitudinal olmak üzere iki tabakadan oluşur. Mukozal tabaka damardan zengin ve alttaki tabakaya daha gevşek tutunmuştur (7).

Tümörün yayılması lenfatik yolla olmaktadır. Özellikle büyük tümörler direkt invazyon ile çevre dokulara yayılabilir. Hematojen yolla da primer olarak karaciğer ve akciğere metastaz olmaktadır (12,13).



Şekil 1: Rektumun Anatomisi ve Lenfatik Drenajı

2.4.CERRAHİ VE RADYOLOJİK ANATOMİ

Rektum üç kısımdan oluşan 12cm uzunluğundaki barsak segmentidir. Üst rektum sakral promontoryumdan başlar, peritoneal refleksiyona kadar iner ve rektoskopik incelemelerde anal girişten 10-15cm mesafelerde izlenir. Orta rektal segment peritoneal refleksiyondan başlar ve anal girişin 5-6cm yukarısında sonlanır. Alt rektal segment anal girişin 5-6cm üstünden başlar ve anal sfinkterin üstünde sonlanır. Cerrahi anal kanal ise anal sfinkterlerin üstünden başlayarak anal girişe kadar uzanan 4cm uzunluğundaki yapıdır (6,14).

2.5.EVRELEME

Rektum kanseri evrelemede Dukes, Dukes'un Astler-Coller modifikasyonu ve American Joint Committee' nin TNM sınıflamaları kullanılmaktadır. Kolorektal kanserlerin evrelemede tümörün lokal derinliği, nodal tutulum ve metastatik yayılıma göre klasifikasyon yapılarak hastalığın seyri ve tedavi modalitelerinin geliştirilmesinde standardizasyon sağlanmaktadır. Bugün kolorektal kanserlerin preoperatif ve postoperatif evrelemede AJCC' nin 1988 yılında oluşturduğu ve 2010 yılında yeniden şekillendirdiği TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (21). AJCC 2010 klasifikasyonu Tablo-1' de verilmektedir (22).

Tablo-1: AJCC 2010 klasifikasyonu

T: Primer Tümör Değerlendirmesi

Tx: Primer tümörün saptanamadığı durumlar

T0: Primer tümör yok

Tis: Karsinoma in situ: İntraepitelyal veya lamina propria'yı invaze eden tümör varlığı

T1: Submukozayı invaze eden tümör varlığı

T2: Muskularis propria' yı invaze eden tümör varlığı

T3: Muskularis propria'yı aşarak perikolik /perirektal yağ planlarını invaze eden tümör varlığı

T4a: Visseral peritonu invaze eden tümör varlığı

T4b: Direkt olarak diğer organ veya çevre dokuları invaze eden tümör varlığı

N: Rejyonel Lenf Bezi Tutulumunun Değerlendirilmesi

Nx: Rejyonel lenf bezlerinin değerlendirilemediği durumlar

N0: Rejyonel lenf bezi tutulumunun saptanmaması

N1: 1-3 rejyonel lenf bezinde metastaz saptanması

N1a: 1 adet rejyonel lenf bezi metastazının saptanması

N1b: 2-3 adet rejyonel lenf bezi metastazının saptanması

N1c: Rejyonel lenf bezi metastazı olmaksızın subseroza, mezenter veya periton ile örtülü olmayan perikolik/perirektal dokularda tümör depozitinin saptanması

N2: 4 veya daha fazla rejyonel lenf bezlerinde metastaz saptanması

N2a: 4-6 adet rejyonel lenf bezlerinde metastaz saptanması

N2b: 7 veya daha fazla rejyonel lenf bezlerinde metastaz saptanması

M: Uzak Metastaz Durumunun Değerlendirilmesi

M0: Bilinen uzak metastazın olmaması

M1: Uzak metastazın saptanması

M1a: Tek bir organ ya da bölgede metastaz saptanması(karaciğer, akciğer, reyonel olmayan lenf bezi, over...)

M1b: Birden çok organ, bölge ya da peritonda metastaz saptanması

Tablo- 2: Rektum Kanserinin TNM, Duker ve MAC (Modified Astler-Coller) Evrelendirmesi

EVRE	T	N	M	DUKES	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
I	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
IIIA	T1	N2a	M0	C	C1
IIb	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
IIb	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
IIb	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIc	T4a	N2a	M0	C	C2
IIc	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
IIc	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Tüm T	Tüm N	M1a	-	-
IVb	Tüm T	Tüm N	M1b	-	-

2.6.KLİNİK SEYİR

Rektum kanserlerinin bir bölümü ileri evreye ulaşmaya kadar belirti vermeyebilir, bir bölümü ise erken evrede parmakla muayene ya da endoskopik inceleme sırasında saptanabilir. Rektum kanserinin en tipik belirtisi rektal kanamadır ve başlangıçta, hastalar tarafından hemoroid kanaması olarak değerlendirilir. Hastalar kanamaya ilave olarak sümüksü bir akıntıdan yakınır. Dışkılama alışkanlıklarında değişiklik, dışkı çapının küçülmesi, dışkılamayı takiben tam boşalamama hissinden de yakınabilirler. Anal sfinkterin, önemli sinir yapılarının ya da kemiğin tümörle infiltrate olduğu durumlarda ağrı ortaya çıkar. Rektum geniş bir lümenine sahip olduğu için tam tıkanıklık nadiren oluşur (4).

Klinik muayene rektal tuşe ile başlar. Hekim işaret parmağı ile rektumun son 8-10 cm.'lik bölümünü inceleyebilir. Rektal tuşe sırasında tümörün yeri, boyutları, anal vergeden uzaklığı, morfolojisi (ülserleşmiş, polipoid), duvar ya da çevre dokularla olan ilişkisi araştırılır, anal sfinkterin tonüsü incelenir (4,6).

Klinik muayenede ikinci basamak endoskopik incelemedir. Rektum kanserli hastaların endoskopik incelemesinde total kolonoskopi tercih edilmelidir. Endoskopinin yaygın olarak kullanılmasıyla baryumlu kolon incelemelerinin sıklığı azalsa da kolonoskopi imkanı olmayan ya da endoskopun geçişine izin vermeyen kısmen tıkaçıcı bir lezyonu bulunan olgularda baryumlu kolon grafisi önerilir (4,6).

Tarama ve evreleme amaçlı olarak batın MRI, torax CT ve günümüzde artık daha ileri tetkik olan PET-CT gibi tetkikler preoperatif dönemde operasyona hazırlık amacıyla sıkca kullanılmaktadır.

2.7.TEDAVİ MODALİTELERİ

2.7.1.CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi rektum kanserinin küratif tedavisinde en önemli kısmı oluşturmaktadır. Uygulanacak cerrahi yöntem hastalığın evresi ve yerleşim yeri ile yakından

ilişkilidir. Cerrahide sfinkter fonksiyonlarını koruyucu yöntemler olarak; Anterior rezeksiyon (AR-Mayo ameliyatı), Low/Very Low Anterior rezeksiyon (LAR/VLAR) ve sfinkter fonksiyonlarını ortadan kaldıran abdominoperineal rezeksiyon (APR) uygulanmaktadır (23). Rektum kanseri çoğunlukla ileri evrede teşhis edilebildiğinden sınırlı cerrahi yerine LAR veya APR yöntemlerine başvurulmaktadır. Geçmişte yapılan standart APR ve LAR ameliyatlarında yüksek lokal yineleme oranları saptanmıştır (%15-30) (24). Pozitif radyal cerrahi sınırların lokal yineleme için bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (25,26). Lateral yayılımının sadece tümör seviyesinde olmadığı, mezorektum boyunca olabileceğinin gösterilmesi üzerine lokal yinelemeyi azaltmak amacıyla total mezorektal eksizyon (TME) tüm dünyada radikal rektum tümör rezeksiyonunda standart bir uygulama haline gelmiştir. Bu yöntemle rezektabl tümör, mezorektumun bütünlüğü bozulmadan, negatif cerrahi sınırla (R0) çıkarılmaktadır. Ayrıca pelvik otonomik sinirler korunduğundan seksüel ve üriner fonksiyonların etkilenmeden devam etmesi sağlanmaktadır. Uygun ve doğru bir evreleme yapabilmek için ek olarak en az 12-15 perirektal ve pelvik lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. Heald'in küratif anterior rezeksiyon yaptığı ilk serilerde, 5- yıllık kümülatif lokal yineleme riski %2.7,5-yıllık genel sağ kalım oranı %87.5 ve hastalısız sağ kalım oranı %81.7 olarak yayınlanmıştır (27). Günümüzde cerrahi tekniklerdeki gelişmeler sonucunda lokal yinelemelerin %10'un altına indiği raporlanmaktadır (28). APR distal rektum kanserinin cerrahi rezeksiyonunda kullanılan bir yöntemdir. Uygulanan proktectomi sebebiyle hastalar kalıcı kolostomi ile yaşamlarını sürdürmek zorundadırlar. LAR ile karşılaştırıldığında sonuçlar 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 artırmaktadır (18).

LAR özellikle orta ve proksimal rektum kanserlerinde tercih edilen cerrahi yöntemdir. Sfinkter koruyucu cerrahi yöntemlerinden biri olarak da adlandırılmaktadır. Anorektal anastomozun seviyesi uygun bir sfinkter fonksiyonu için önemli bir belirleyicidir. İki santimetrelilik distal sınırla korunmuş normal rektum dokusu fonksiyonel bir sfinkter için yeterli olmaktadır. İyi seçilmiş distal rektum

kanserli hastalarda da neoadjuvan tedavi ile sınırlar küçültülerek LAR ile işlevsel bir anaorektal anastomoz elde edilebilir (18).

2.7.2.POSTOPERATİF RADYOTERAPİ

Cerrahi sonrası yüksek lokal yineleme oranları postoperatif adjuvan tedavileri araştıran çok sayıda çalışmaya öncü olmuştur (29,30).

Postoperatif RT'nin avantajları; patolojik evrenin bilinmesi ve sadece adjuvan tedavi gereken hastalarda uygulanabilmesi, cerrahi tanıdan hemen sonra uygulanmasıyla küratif tedavinin gecikmesinin önlenmesi, cerrahi sırasında tümör yatağına klipslerin konması ile tümör yatağının belirlenmesi ve böylece "boost" dozunun sınırlı bir alana verilmesinin sağlanması olarak özetlenebilir.

Ancak ameliyat sonrası oluşan hipoksik ortam, APR uygulanan hastalarda perineal skarın RT sahası içine dahil edilmesiyle büyüyen tedavi alanları ve RT sahası içine ince barsak segmentlerinin daha fazla girmesine bağlı komplikasyon oranında artış tedavinin önemli dezavantajlarıdır (31,32).

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) tarafından yapılan R-01 çalışmasında hastalar cerrahi sonrası gözlem, kemoterapi (8 kür 5-FU, semustin, vinkristin) ve radyoterapi (46-47 Gy) kollarına randomize edilmiştir. RT kolunda lokal kontrol artışı ($p=0,06$) olmasına rağmen hastalıksız ve genel sağkalım avantajı gösterilememiştir ($p=0,4$ - $p=0,7$). Kemoterapi uygulanan kolda hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım gözlem koluna göre artmış bulunmuştur ancak bu üstünlük özellikle genç erkek hastalarda gösterilmiştir (33).İngiltere çalışmasında (UKMRC3) hastalar cerrahi ve cerrahi sonrasında RT (40 Gy/2 Gy/ 4 hafta) kollarına randomize edilmiştir. Lokal yineleme oranları RT kolunda anlamlı olarak azalmıştır ($p=0,001$) (34). Danimarka ve Hollanda çalışmalarında lokal yineleme açısından cerrahi sonrası RT eklenmesinin katkısı gösterilememiştir (30,35).

2.7.3.POSTOPERATİF KEMORADYOTERAPİ

Yapılan çalışmalarda T3-T4/N+ hastalarda tek başına cerrahi ile lokal yineleme %25, genel sağkalım %40-50 olarak bulunurken, tedaviye postoperatif RT ve KT eklenmesi ile lokal yineleme %10-15 ve sağkalım %50-60 olarak bulunmuştur (36,37).

Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) ve North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) çalışmalarında postoperatif RT ve KT ile sağkalım artışı saptanmıştır. GITSG 'un 7175 çalışmasında hastalar yalnız cerrahi, cerrahi+kemoterapi (5FU-Semustin), cerrahi+radyoterapi (40-48 Gy, split course), cerrahi+kemoradyoterapi (40-44 Gy +bolus 5FU) olmak üzere 4 kola randomize edilmiştir (38). Postoperatif KRT kolu ile sadece cerrahi kolu karşılaştırıldığında hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla %70 ve %46 (p=0,005), genel sağkalım oranları ise %59 ve %43 (p=0,001) olarak bulunmuştur (38). Bu çalışmanın sonuçları temel alınarak NIH Konsensus'u Geliştirme Konferansı (Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri Ortak Konferansı- Nisan 1990)' nda postoperatif kemoradyoterapi standart uygulama olarak önerilmiştir (39). NCCTG'un 79-47-51 çalışmasında 204 yüksek riskli rektum kanserli olgu değerlendirilmiştir (36). Cerrahi sonrası yalnız radyoterapi ve kemoradyoterapi uygulanan olgular karşılaştırıldığında KRT kolunda RT koluna kıyasla özellikle lokorejyonel yinelemeler daha belirgin olmak üzere tüm yinelemelerde ve kansere bağlı ölüm oranında azalma izlendiği bildirilmiştir. Hastaliksız sağkalım oranları KRT kolunda %58 iken RT kolunda %38 (p=0,0025) ve genel sağkalım oranları KRT kolunda %63 iken RT kolunda %48 (p=0,025) olarak bulunmuştur (36).

Kombine tedavi modalitesinde KT türü ve uygulama şeklini belirlemek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. NCCTG 86-47-51 çalışmasında verilen postoperatif RT'ye (50,4-54 Gy) eklenecek KT rejimleri karşılaştırılmıştır. Hastalar KT rejimi (5FU/5FU+semustine) ve KT 'nin verilmiş şekline (bolus/devamlı infüzyon 5FU) göre randomize edilmiştir. Devamlı infüzyon 5FU genel sağkalım, uzak metastaz açısından üstünlük sağlamıştır (40). Intergroup 0114 çalışmasında hastalar RT (50,4-54 Gy) ve beraberinde bolus 5FU, 5FU+lökoverin, 5FU+levamizole, 5FU+levamizole+lökoverin olmak üzere 4 kola ayrılmıştır. Tek başına bolus 5FU

ve diğ er ilaçlarla kombinasyonları karşılaştırılmış, genel sağ kalım ve hastalısız sağ kalım oran larında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak kombine KT kollarında toksisite daha fazla bulunmuştur (41).

2.7.4.PREOPERATİF RADYOTERAPİ

Cerrahi sırasında oluşacak tümör hücre ekilmesinin önlenmesi, damar bütünlüğünün bozulmaması nedeniyle hedef dokunun yeterince oksijenlenmesi ve buna bağı lı olarak radyoduyarlılığın artması, tümör hacminin küçültülmesi ile total olarak rezeke edilme olasılığının artması, RT sonrası oluşabilecek barsak komplikasyonlarının postoperatif RT'ye oranla daha az olması ve sfinkter koruyucu cerrahi girişim oranının artması preoperatif RT'nin avantajları olarak özetlenebilir (44).

Dezavantajları ise erken evre tümöre gereksiz yere RT uygulanması, cerrahi girişimin yan etkilere bağı lı olarak gecikmesi ve cerrahi sonrası perineal komplikasyonların artış göstermesidir (44).

Preoperatif RT ile ilgili 14 çalışma yapılmıştır ve büyük çoğunluğunda kısa dönem, yüksek doz RT şemaları kullanılmıştır. Lokal yineleme açısından istatistiksel anlamlı fark elde edilmiş ancak sağ kalım farkı sadece İsveç çalışmasında tüm hasta grubunda, Stockholm II çalışmasında ise küratif rezeksiyon yapılan hasta alt grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (45,46).

İsveç çalışmasında hastalar RT (25 Gy/ 5 Gy/ 5 gün), 1 hafta sonrasında cerrahi ya da tek başına cerrahi kollarına randomize edilmiştir. Bu çalışmada lokal yineleme oranları sırasıyla %12 ve %27 ($p<0,001$), genel sağ kalım oranları sırasıyla %58 ve %48 ($p=0,004$) olarak bulunmuştur (46).

Yapılan randomize çalışmaları değerlendiren 2 metaanaliz yayınlanmıştır. Preoperatif RT+cerrahi ve tek başına cerrahi kollarını karşılaştıran 14 randomize çalışmayı içeren 1. Metaanalizde lokal yineleme ($p<0,001$) ve genel sağ kalım ($p=0,03$) oranları RT lehine istatistiksel anlamlı olarak bulunmuştur (47). İkinci metaanalizde preoperatif/postoperatif RT ve tek başına cerrahi yapılan randomize 22 çalışma değerlendirilmiştir. Preoperatif RT belirgin azalmış lokal yineleme ve genel sağ kalım yararı ile ilişkilendirilmiştir (48).

2.7.5.PREOPERATİF KEMORADYOTERAPİ

Postoperatif KRT çalışmalarında elde edilen başarılı sonuçlar, preoperatif dönemde RT ve KT'nin beraber kullanıldığı çalışmaların başlatılmasına neden olmuştur.

Yapılan faz II çalışma sonuçlarının sadece preoperatif RT ile elde edilen sonuçlara göre daha iyi olduğu gözlenmiştir (49,50). Tam patolojik yanıt oranı sadece RT yapılanlarda %6-11 olarak bildirilirken, RT ve KT'nin birlikte uygulandığı serilerde bu oran %20-29 arasındadır. Ancak bu faz II çalışmalarda 5FU'nun diğer ilaçlarla birlikte kullanılması ve veriliş şekli açısından önemli farklılıklar görülmektedir (45).

Preoperatif RT ve KRT 'yi karşılaştıran 3 randomize çalışmanın sonuçları yayınlanmıştır. FFCO 9203 çalışmasında hastalar RT ile kombine bolus 5 FU ve 45 Gy RT kollarına randomize edilmiştir. Patolojik tam cevap oranları sırasıyla %11,4 ve %3,6 ($p<0,0001$), lokal yineleme oranları sırasıyla %8 ve %16,5 ($p<0,051$) olarak bulunmuştur. Ancak genel sağkalım farkı saptanmamıştır ($p=AD$) (51).

EORTC'nin çalışmasında 247 hasta randomize edilmiş ve preoperatif RT (34,5 Gy) ile KRT (aynı RT şeması ve ilk 4 gün 5 FU) grubu karşılaştırılmıştır (52). Her iki gruba da RT bitiminden 2 hafta sonra cerrahi uygulanmıştır. Hastalısız sağkalım açısından iki grup arasında fark saptanmamış ancak genel sağkalım preoperatif RT yapılan grupta sınırda da olsa iyi olduğu bulunmuştur (%59, %46, $p=0,06$).

Benzer bir çalışma olan EORTC 22921'de hastalar preoperatif RT (45 Gy), preoperatif KRT (45 Gy RT+5FU+Lökoverin), ek olarak adjuvan KT (5FU+Lökoverin) eklenmesiyle 4 kola randomize edilmiştir. Fransız çalışmasına benzer olarak preoperatif RT ve KRT kolları arasında 5 yıllık sağkalım farkı gözlenmemiştir ($p=0,84$). Tümör regresyonu KRT ve preoperatif RT kollarında sırasıyla %14 ve %5,3 olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Preoperatif veya postoperatif KT eklenmesiyle lokal kontrol oranlarında anlamlı bir fark oluşmuştur ($p=0,002$) (53).

Preoperatif RT (50,4 Gy/1,8 Gy/5,5 hafta), eş zamanlı bolus 5FU+Lökoverin ve kısa dönem RT (25 Gy/5 Gy /5 gün) verilmesini karşılaştıran Polonya çalışmasında patolojik tam cevap oranları sırasıyla %16 ve %1 ($p<0,0001$), radyal sınır pozitiflik oranları sırasıyla %4 ve %13 olarak bulunmuştur. Sfinkterin korunması, lokal kontrol ve sağkalım farkı gözlenmemiştir (54).

2.7.6.PREOPERATİF VE POSTOPERATİF KEMORADYOTERAPİ' NİN KARŞILAŞTIRILMASI

Preoperatif /postoperatif KRT tedavilerini karşılaştıran 3 adet çalışma yürütülmüştür. RTOG 94-01/Intergroup 0417 ve NSABP R-03 yetersiz hasta sayısı nedeniyle erken koroatılmıştır. NSABP R-03 çalışması erken sonlanmasına rağmen 1 yıllık sonuçlar yayınlandığında preoperatif KRT kolunda %10'luk sfinkter korunma avantajı gösterilmiştir. Toksisiteler preoperatif kolda daha fazla olmakla birlikte anlamlı bir fark saptanmamıştır (55).

Üçüncü çalışma olan Alman çalışmasında (CAO/ARO/AIO-94) T3-T4/N+ hastalar preop KRT ve postop KRT kollarına randomize edilmiştir. RT 50,4 Gy/180 cGy/5,5 hafta, KT devamlı infüzyon 5FU şeklinde uygulanmıştır. Hastalısız sağkalım ve genel sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı bir fark oluşmazken, sfinkter korunması ve tümör regresyonunda preoperatif kol lehine istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (56).

2.8.NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI CERRAHİNİN ZAMANLAMASI

Preoperatif RT'den sonra cerrahiye kadar geçen sürenin ne olması gerektiğini belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu süreyi belirlerken amaçlanan patolojik tam cevap ve tümör regresyonunu mümkün olacak en üst seviyede arttırabilmektir.

Hollanda çalışmasında (CKVO 95-04) hastalar kısa dönem RT (25 Gy/5 Gy/5 gün),1-2 hafta sonrasında cerrahi veya tek başına cerrahi kollarına randomize edilmiştir. Lokal kontrol oranları sırasıyla %2,4 ve %8,2 olarak bulunmuştur ($p<0,001$).İki kol arasında tümör regresyonu açısından belirgin fark gözlenmemiştir (57).

Cerrahi öncesi süreyi uzatmanın tümör regresyonunu arttıracığı düşünülerek Lyon 90-01 çalışması yürütülmüştür. Tüm hastalara preoperatif 39 Gy/3 Gy/17 gün RT uygulanmıştır. Hastalar erken (2.hafta) veya geç (6-8. Hafta) dönemde cerrahi kollarına randomize edilmiştir. Lokal kontrol ve genel sağkalım açısından bir fark saptanmamıştır. Patolojik tam cevap (%7,%14,p=AD), patolojik tümör regresyonu (%10,%26,p=0,007) preoperatif uzun dönem lehine artmıştır (58).

2.9.KONKOMİTAN TEDAVİDE KULLANILAN KEMOTERAPİ AJANLARI

2.9.1. 5-FLUOROURASİL (5-FU)

Günümüzde kemoradyoterapide, radyoduyarlaştırıcı etkisi bilinen 5-Fluorourasil (5FU) en çok kullanılan ajanlar arasındadır. 5FU 'in etki mekanizması şu şekilde açıklanabilir:

- 1-Ribonükleik asit (RNA) ile birleşerek, RNA fonksiyonlarını bozar,
- 2-Timidilat sentetaz inhibisyonu ile bu mekanizmayı kullanan deoksiribonükleik asid (DNA) sentezini inhibe eder,
- 3-DNA ile birleşerek yapısını bozar,

5FU RT ile eş zamanlı kullanımda bolus ya da sürekli IV infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Sürekli IV infüzyon şeklinde kullanıldığında bolus uygulamaya göre önemli oranda hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım avantajı sağlamaktadır (41).Ancak bu kullanım santral venöz kateterizasyon ve infüzyon pompası taşıma zorunluluğu gerektirmektedir. Özellikle santral venöz kateterizasyon tedaviyi daha agresif ve kompleks hale getirmekte ve maliyeti artırmaktadır. Ayrıca pnömotoraks ve kanama gibi cerrahi morbidite ve immün sistemi zayıflamış bu hastalarda artifisyel materyale bağlı sellülit, tromboz ve sepsis gibi ciddi komplikasyon riski taşıdığı ve psikolojik travmaya yol açtığı bildirilmektedir (59,60). Uygulanan kemoterapiler kompleksleştikçe yan etkilerin artmasına bağlı hospitalizasyon

artmakta, hastaların aktivitesi azalmaktadır. Bu nedenle hastaneye gelmekten bıkan hastalarda evde oral uygulanabilen kemoterapi ilaçlarının kullanılmasının hastanın psikososyal morbiditesini azalttığı Payne tarafından daha önce bildirilmiştir (61). Bu ve benzeri medikal ve psikososyal nedenlerle kanser tedavisinde oral ilaçların kullanımı gündeme gelmiştir.

2.9.2.KAPESİTABİN

Kapesitabin (N-pentyloxycarbonyl-5'-deoxy-5-fluorocytidine) oral fluoroprimidin karbomat olup tümör dokusuna selektif etki göstermektedir. Oral kapesitabin (CAP), yıkıma uğramaksızın intestinal traktüs boyunca ilerleyip, önce karaciğerde karboksilesteraz tarafından 5'-deoxy-5-fluorocytidine'e (5'-dFCyd), ardından ardından tümör dokusu ve karaciğerde sitidin deaminaz ile 5'-deoxy-5-fluorouridine'e (5-dFUrd); son olarak da tümör içinde timidin fosforilaz (TP) ile sitotoksik formu olan 5-fluorourasil'e dönüşür. Bu dönüşümde asıl katalizör ve tümör –selektif etkiden sorumlu, tümör ile ilişkili anjiogenik faktör timidin fosforilazdır (62). Tümör dokusunda çevre sağlıklı dokuya göre TP aktivasyonu daha fazla olduğu için ilaç etkinliği yüksektir. Ayrıca radyasyonun tümör dokusunda TP'ı upregüle ettiği için kapesitabinin aktif forma dönüşümünü arttırdığı gösterilmiştir (63). Kolon kanser ksenograftına uygulanan 5 Gy'lik tek doz radyasyondan dokuz gün sonra TP ekspresyonunun 13 kat arttığı bildirilmiştir (64).

Kapesitabin metastatik kolorektal kanserde ve kolon kanserinin adjuvan tedavisinde 5FU 'in bolus uygulaması ile prospektif randomize olarak karşılaştırılmıştır. Daha tolere edilebilir, kullanımı kolay ve toksisitesi düşük bulunmuş olup, yüksek cevap oranı, eşit hastaliksız ve genel sağkalım oranları elde edilmiştir (65,68). Ayrıca lokal ileri evre rektum kanserinin neoadjuvan tedavisinde radyoterapi ile eş zamanlı uygulanarak etkinliği, toksisitesi değerlendirilmiş yüksek cevap oranı ve güvenlik profili gösterilmiştir (67). Faz I-II çalışmalarda neoadjuvan ve adjuvan uygulamada RT ile eş zamanlı olarak kullanılan kapesitebinin 1600-1650 mg/m²/gün (sabah-akşam, iki doz halinde) dozlarında iyi tolere edildiği ve etkin olduğu rapor edilmiştir (69,70). Neoadjuvan kemoradyoterapi uygulamasında bolus 5FU ile karşılaştırmalı

olarak da değerlendirilmiş, tümör hacminde düşme, patolojik incelemede T evresindeki gerileme eşit bulunmuştur. Ancak bu çalışmada sfinkter fonksiyonlarını koruma açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşamasa da kapasitabın kolunda iyileşme olduğu bildirilmiştir (71).

2.9.3.UFT KAPSÜL

Her bir kapsül 100 mg tegafur ve 224 mg urasil ve diğer yardımcı maddelerin yanı sıra kapsül boyar maddesi olarak titanyum dioksit içerir. UFT Kapsül, antimetabolit tipte antineoplastik bir ajandır ve 1/4 molar oranında tegafur ve urasil içerir. Tegafur (ftorafur) bir prodrug'dur ve vücutta kademeli olarak aktif antineoplastik metabolit olan 5-fluorourasile (5-FU) dnsr. 5- FU'nun etki mekanizmasının, 5-FU'nun aktif metaboliti olan 5-fluoro dezoksiuridin- monofosfatın (FdUMP) dezoksiuridin- monofosfat (dUMP) ile yarısarak timidilat sentezini ve buna bağlı olarak DNA sentezini inhibe etmesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Ayrıca in vitro çalışmalardan elde edilen bilgilere göre 5-fluorouridin-trifosfat (FUTP), RNA ile birleserek RNA'nın fonksiyonlarını inhibe eder.

Urasil, bir nükleik asid bileşenidir ve tek basına farmakolojik aktivitesi yoktur. Urasil tegafur ile kombine edildiğinde 5-FU' nun antitümör etkisini artırır. Preklinik alışmalar, 1:4 molar oranında tegafur ve urasil kombinasyonunun 5- FU' nun katabolizmasını inhibe ettiğini ve selektif olarak tümörde bu aktif antitümör bileşiğin düzeyini ve buna bağlı etkinliğini artırdığını göstermiştir (72).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 HASTALAR - ÇALIŞMAYA ALINMA ÖLÇÜTLERİ VE YÖNTEM

Ocak 2009 – Aralık 2012 tarihleri arasında evre III-IV (T2/T4 ve/veya N+) rektum kanseri tanısı ile Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisi uygulanan 44 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmanın yapılabilmesi için Kocaeli Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu 12.02.2103 tarihli 2013/38 sayılı onayı alındı.

Çalışmaya; histopatolojik olarak rektum adenokanseri tanısı alan, evrelendirme tetkiklerinde uzak metastaz saptanmayan (rezektabl karaciğer metastazı hariç), 18 yaşından büyük, ECOG Performans Skalası 0-1 olan, karaciğer, böbrek fonksiyonları ve hematolojik parametreleri uygun (serum bilirubin \leq 1,5 mg/dl, transaminazlar normal değerinin 2,5 katından az, serum kreatinin \leq 1,5 mg/dl, nötrofil $>$ 1500/mm³, trombosit \geq 100000/mm³, hemoglobin $>$ 10 g/dl), yeni tanı almış ve daha önce tedavi almamış rezektabl tümörü olup neoadjuvan tedavi sonrası ameliyatı kabul etmiş olgular dahil edildi.

Tüm olgulara fizik muayene ve dijital rektal muayene, fleksible endoskopi, radyolojik görüntüleme (akciğer grafisi veya toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), abdominopelvik BT veya abdominopelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRI), laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, biyokimya) yapıldı. Hastaların evrelendirilmesinde AJCC-TNM sisteminin 2010 revizyonu kullanıldı (22) (Tablo – 1).

Neoadjuvan tedavi olarak 3 boyutlu konformal radyoterapi ile eş zamanlı bolus 5FU (400 mg/m²/gün' den RT başlangıcında ilk 4 gün ve bitiminde son 3 gün), kapesitabin (1600 mg/m²/gün 'den toplam doz ikiye bölünerek sabah-akşam , RT süresince hafta içi beş gün), UFT kapsül (200 mg/m²/gün'den toplam doz ikiye

bölünerek sabah-akşam ,RT süresince hafta içi beş gün) uygulanmıştır. KRT süresince hastalar toksisite açısından haftalık olarak değerlendirilmiştir.

Neoadjuvan tedavi sonrasında hastalar 4-6. Haftalar arasında batın MRI veya batın BT ile değerlendirilmiş ve uygulanan neoadjuvan tedavi yanıtı görülerek operasyon için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na yönlendirilmişlerdir. Cerrahi tedavi sonrası hastaların onkolojik takipleri devam etmiş ve üçer aylık periyodlarla izleme alınmıştır. Kontroller esnasında rutin olarak tam kan sayımı, biyokimya, tümör marker (CEA,CA19-9) ve tüm batın bilgisayarlı tomografi (BT) istenmiştir.

3.2.RADYOTERAPİ TEKNİĞİ

RT planlamasına başlanmadan önce tüm hastalara BT simülasyon yapılmıştır. 44 hastanın hepsine sırtüstü (supine) pozisyonda tedavi uygulanmıştır. İmmobilizasyonu sağlamak için ayak altına üçgen yastık konulmuş olup BT kesitleri 0,5 cm aralıklarla çekilmiştir.

GTV: Tümör + pozitif lenf nodları

CTV: Perirektal, internal iliak ve presakral lenf nodları

PTV: GTV+CTV+ 1 cm marj

Hastaların toksisitesini değerlendirebilmek amacıyla risk altındaki organların (OAR) volümleri çizilmiştir. Mesane, rektum, ince barsaklar, femur boynunun aldığı dozların doku tolerans sınırlarını geçmemesine dikkat edilerek planlama yapılmıştır . Alanlar her hasta için PTV göz önünde bulundurularak bireysel olarak belirlenmiştir. Supine pozisyonda tedavi uygulanan hastalara 1 ön, 1 arka ve 2 yan alandan (box tekniği) lineer akseleratör (18 MV) ile tedaviye alınmıştır. Birinci gün tedavi sahalarının kontrolünü yapabilmek için tüm alanlara port çekilmiştir. Daha sonraki günlerde haftalık portlar çekilerek tedavi sahalarının kontrolü yapılmıştır. RT şeması; fraksiyon dozu 38 hastada 180cGy/fr olacak şekilde günde 1 kez haftada 5 günden 28 fr/50,4 Gy, 5 hastada fraksiyon dozu 200cGy/fr olacak şekilde günde 1 kez haftada 5 günden 25fr/50 Gy, 1 hastada fraksiyon dozu 180cGy/fr olacak şekilde 25fr/45 Gy olarak düzenlenmiştir.

Hemoglobin

Grad 0: >11

Grad I: 11-9,5

Grad II: 7,5- <9,5

Grad III: 5- <7,5

Trombosit

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

Grad 0: \geq 4000

Grad I: 3000- <4000

Grad II: 2000- <3000

Grad III: 1000- <2000

Grad IV: <1000

Nötrofil

Grad 0: \geq 1900

Grad I: 1500- <1900

Grad II: 1000- <1500

Grad III: 500- <1000

Grad IV: <500/sepsis

Gastrointestinal Sistem

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

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 dizüri, 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/Pıhtı veya pıhtısız büyük hematüri

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

Cilt

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

Müköz Membran

Grad I: Analjezik gerektirmeyen hafif ağrı

Grad II: Bir enflamatuvar serozanjinoz akıntıya sebep olabilecek yama tarzında mukozitler/Analjezi gerektiren orta şiddette ağrı

Grad III: Birleşme eğiliminde olan fibrinoz mukozitler/Narkotik gerektiren ciddi ağrı

Grad IV: Ülserasyon, hemoraji, nekroz

3.5.SUBAKUT VE GEÇ YAN ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

RT geç etkileri RTOG/EORTC'nin geç radyasyon morbidite skorlama kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Grادلama 0'dan V'e kadar olup tüm sistemler için 'grad 0 değişikliğin olmaması' ve 'grad V ise ölüm' olarak standarttır.

Cilt

Grad I: Hafif atrofi, pigmentasyonda değişiklik, kısmi kıl dökülmesi

Grad II: Yama şeklinde atrofi, orta derecede telenjektazi, tüm kılların dökülmesi

Grad III: Yaygın atrofi, büyük telenjektazi

Grad IV: Ülserasyon

Müköz Membran

Grad I: Hafif atrofi ve kuruluk

Grad II: Orta derecede atrofi ve telenjektazi, az miktarda mukus

Grad III: Belirgin atrofi ile birlikte tam kuruluk, yaygın telenjektazi

Grad IV: Ülserasyon

İnce/Kalın Barsak

Grad I: Hafif şiddette diyare, kramp, günde 5 kez barsak hareketi, hafif rektal akıntı veya kanama

Grad II: Orta şiddette diyare ve kolik ağrı, günde >5 kez barsak hareketi, aşırı rektal mukus ve rektal kanama

Grad III: Cerrahi gerektiren obstrüksiyon veya kanama

Grad IV: Nekroz, perforasyon, fistül

Mesane

Grad I: Hafif şiddette epitelyal atrofi, minör telenjiektazi (mikroskopik hematüri)

Grad II: Orta sıklıkta miksiyon, yayılım gösteren telenjiektazi, aralıklı makroskopik hematüri

Grad III: Çok sıkı miksiyon ve disüri, ağır jeneralize telenjiektazi (sıklıkla peteşili), sık hematüri, mesane kapasitesinde azalma (<150 cc)

Grad IV: Nekroz/Kontrakte mesane (kapasite<100 cc), ciddi hemorajik sistit

Kemik

Grad I: Asemptomatik, büyüme geriliği yok, azalmış kemik dansitesi

Grad II: Orta şiddette ağrı veya hassasiyet, büyüme geriliği, düzensiz kemik sklerozu

Grad III: Ciddi ağrı veya hassasiyet, kemik büyümesinin tamamen durması, yoğun kemik sklerozu

Grad IV: Nekroz /Spontan fraktür

3.6.TÜMÖR REGRESYON SKORLARININ PATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dworak ve arkadaşları tarafından 1997 yılında oluşturulan regresyon skorlama sistemi kullanılmıştır (73). Tedavi cevabı postop elde edilen spesmenler kullanılarak beş dereceden oluşan histopatolojik bir skorlama sistemi ile değerlendirilir. Bu

skorlama sisteminin temelinde apopitotik index (AI) denilen parametre kullanılır. AI tümör hücrelerinin toplam sayısının, apopitotik tümör hücre sayısına bölünüp 100 ile çarpılması sonucunda edilir (73).

Grad 0: Regresyon yok.

Grad I: Fibrozis ve vaskülopati ile birlikte baskın tümör kitlesi

Grad II: Az sayıda tümör hücresi veya grubu ile birlikte baskın fibrotik değişiklikler

Grad III: Fibrotik bir zeminde (-/+ musin) mikroskopik olarak bulması zor, çok az sayıda tümör hücresi

Grad IV: Tümör hücresi yok, yalnızca fibrotik kitle (Tam cevap).

3.7.TÜMÖR REGRESYONUNUN RADYOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Gerek RT ve diğer tedavi seçeneklerinden hangisinin kullanılacağını belirlemek için, gerekse de RT sonrası patolojik evrelemenin güçlüğü nedeniyle rektum kanserinin radyolojik olarak lokal evrelendirilmesi özel bir öneme sahiptir. Günümüzde bu amaçla manyetik rezonans (MRI) veya endorektal ultrason (ERUS) kullanılmaktadır. MRI tümörün mezorektal fasya ile ilişkisini çok iyi gösterebilir, ancak güvenilirliğini sorgulayan Avrupa çalışmasında (MERCURY) T2 ve T3 tümörlerde olandan daha ileri ve geri gösterme oranlarının sırasıyla %18 ve %13 olduğu ortaya konulmuştur (88,89). Lenf nodlarının değerlendirilmesi daha büyük bir sorundur, çünkü tümör pozitif olarak kabul edilme kriteri genellikle lenf bezinin boyutudur. Oysa daha küçük lenf nodlarında tümör invazyonu olabilirken, daha büyük lenf nodları başka nedenlerle büyümüş olabilirler (76,90).

Bu gerekçelerle yapılan bir metaanaliz rektum kanserlerinde lokal evrelemede MRI ile ERUS'un duyarlılıklarını sırasıyla %66 ile %67 ve özgüllüklerini sırasıyla %78 ile %76 olarak ortaya koymuştur (91). Planlanacak neoadjuvan RT tedavileri bu hata paylarını peşinen kabul etmiş olurlar.

Bizim çalışmamızda neoadjuvan KRT öncesi hastalara evreleme amaçlı ERUS ve batın MRI veya CT çekilmiş olup, tedavi sonrası 4. haftada da yanıt değerlendirme amaçlı batın MRI veya CT çekilerek evrelendirme yapılmıştır.

3.8.İSTATİKSEL YÖNTEM

Olguların RT' den sonra ilk yıl üç ayda bir, daha sonra 6 ayda bir kontrolleri yapılmıştır. Kontrollerde fizik muayene dışında, rutin kan, biyokimya tetkikleri ve tümör marker değerleri, tarama amaçlı toraks ve batin tomografileri ve yılda bir kez kolonoskopik incelemeleri istenmiştir.

Genel sağkalım, lokal nüks ve hastalıksız sağkalım analizleri radyoterapi başlangıç tarihinden itibaren hesaplanmıştır. Olgulara ait genel sağkalım, lokal nüks ve hastalıksız sağkalım; İstatistiksel analiz SPSS statistics 17.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi (SPSS İnc). Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Lokal ve/veya bölgesel nükse kadar geçen süre lokal kontrol, radyoterapi başlangıç tarihinden lokal ya da uzak progresyona kadar geçen süre hastalıksız sağkalım ve radyoterapi başlangıç tarihinden son kontrol tarihi veya ölüme kadar geçen süre genel sağkalım olarak belirlendi.

4.BULGULAR

Ocak 2009-Aralık 2012 tarihleri arasında rektum kanseri tanısı almış 44 hasta bu çalışma dahilinde retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların 41' i histopatolojik olarak adenokarsinom, 3' ü ise müsinöz karsinom tanısı almıştır. Hastaların 26'sı (% 59,09) erkek, 18'i (% 40,91) kadındır. Medyan takip süresi 27 ay (8-49), medyan yaş 63 (27-81) olarak hesaplanmıştır. Başlangıçta endoskopik olarak ölçülen tümör başlangıcı anal girimden ilk 5 cm içerisinde olan hasta sayısı 19 (%43,18) iken 25 hastada (%56,82) ise 5cm den daha yukarıda tümör başlamaktadır. Başlangıçta endoskopik olarak ölçülen tümör boyutu ortanca 4,5 cm (2-8) olup; hastaların 17 (% 39) sinde tümör 4,5 cm'den küçük, 27 (% 61) sinde 4,5 cm ve daha büyük boyutta tümör saptanmıştır. Hastaların hepsi ECOG performans skorlamasına göre 0 ya da 1 puan alan gruptadır.

44 hastanın 37 tanesinde herhangi bir ek hastalık tespit edilmezken 7 tanesinde diabetes, hipertansiyon, kalp hastalığı ve ikincil malignite(1 hastada 2.primer akciğer

kanseri) gibi ek hastalıklardan biri veya birkaç tanesi tespit edildi. Tüm hastaların radyoterapisi planlandığı şekilde 28fx/50,4 Gy (38 hasta,%86,36) - 25fx/45 Gy (1 hasta,%2,27) - 25fx/50 Gy (5 hasta,%11,36) dozlarından biri uygulanarak tamamlandı. Radyoterapiye konkomitan olarak UFT, FUFA , XELODA kemoterapi rejimleri kullanıldı. Hasta dağılımları sırasıyla 29 (%65,91) , 6 (%13,64) ve 9 (%20,45) idi.

Hastalar KRT sonrası cerrahi için değerlendirilmeye alındılar ve tüm hastalara medyan 8 haftada (2-18 hafta) küratif cerrahi uygulandı. Cerrahi rezeksiyon 20 (%61,36) hastada low anterior rezeksiyon (LAR) , 12 (%27,27) hastada abdominoperineal rezeksiyon (APR-MİLES) ve 5 (%11,36) hastada ise very low anterior rezeksiyon (VLAR) şeklindeydi. Hastaların 5 (%11,36) inde cerrahi sınır pozitif iken, 39 (%88,64) hastada cerrahi sınır negatifti. Hastaların genel özellikleri Tablo 2' de özetlenmiştir.

TNM sınıflamasına göre başlangıçta 39 (%88,6) hastada T3 , 3 (%6,8) hastada T4 ve 2 (%4,5) hastada ise T2 klinik olarak saptanmıştır. Çıkarılan lenf nodu sayısı ortanca 9 (0-27) idi. 35 (%79,55) hastada lenf nodu pozitifliği tespit edilmiştir. Preoperatif klinik evrelendirme Tablo 3' de özetlenmiştir.

Tablo 2: Hastaların Genel Özellikleri

	Hasta sayısı (n=44)	%
Yaş		
Cinsiyet		
Erkek	26	59,09
Kadın	18	40,91
Takip süresi		
Medyan	27	
Takip aralığı	8-49	
Tümör yerleşimi		
Anal vergeden ≤5 cm	19	43,18
Anal vergeden >5 cm	25	56,82
Histopatolojik Tip		
Adenokarsinom	41	93,18
Müsinöz karsinom	3	6,82
Tümör Boyutu		
<4,5 cm	17	39
≥4,5 cm	27	61
Tümör derinliği		
T2	2	4,5
T3	39	88,6
T4	3	6,8
Lenf Nodu		
N0	9	20,45
N1	14	31,82
N2	21	47,73
Cerrahi sınır		
Pozitif	5	11,36
Negatif	39	88,64

Tablo 3: Preoperatif Klinik Evrelendirme

Evre	N0	N1	N2
T1	-	-	-
T2	-	-	2
T3	8	14	18
T4	-	-	2

4.1. PREOPERATİF TEDAVİ

Neoadjuvan tedavi olarak bütün hastalara 3 boyutlu konformal radyoterapi ile eş zamanlı bolus 5FU(400 mg/m²/gün' den RT başlangıcında ilk 4 gün ve bitiminde son 3 gün), kapesitabin (1600 mg/m²/gün 'den toplam doz ikiye bölünerek sabah-akşam, RT süresince hafta içi beş gün), UFT kapsül (200 mg/m²/gün'den toplam doz ikiye bölünerek sabah-akşam, RT süresince hafta içi beş gün) rejimlerinden herhangi biri uygulanmıştır. KRT süresince hastalar toksisite açısından haftalık olarak değerlendirilmiştir.

4.2. CERRAHİ

Bütün hastalara cerrahi tedavi uygulanmış olup, 9 hastaya 6 hafta ve altında, 35 hastaya 6 haftadan daha uzun sürede cerrahi işlem yapılabilmektedir. 1 hastaya neoadjuvan tedavi sonrası 4. ayda ameliyat yapılabilmektedir. Hastaların 27'sinde (%61,36) sfinkter koruyucu cerrahi uygulanabilmektedir. Postoperatif bulgular Tablo 4' de özetlenmiştir.

Tablo 4: Postoperatif Bulgular

	Hasta sayısı (n=44)	%
Cerrahi sınır		
Pozitif	5	11,36
Negatif	39	88,64
Cerrahi tipi		
LAR	27	61,36
VLAR	5	11,36
MİLES	12	27,27
Cerrahi süresi		
≤ 6 hafta	9	20,45
>6 hafta	35	79,54
Histopatolojik Tip		
Adenokarsinom	41	93,18
Müsinöz karsinom	3	6,82
Regresyon skoru		
Grade I	6	13,64
Grade II	23	52,27
Grade III	13	29,55
Grade IV	2	4,55
Tümör derinliği		
T0	2	4,5
T1	0	0
T2	11	25
T3	29	65,9
T4	2	4,5
Lenf Nodu		
N0	29	65,9
N1	7	15,9
N2	8	18,2

4.3. PATOLOJİK SONUÇLAR

Cerrahi yapılan 44 hastanın 2'sinde (%4,55) Dworak's regresyon skorlama sistemine göre Grade IV regresyon (Tam yanıt), 13'ünde (%29,55) Grade III regresyon (Tama yakın yanıt) elde edilmiştir. Hastalar regresyon skorlarına göre Grade 0-I-II olan ve Grade III-IV olan gruplar olmak üzere iki gruba bölünmüştür. Gruplar üzerinde etkili olan prognostik faktörler incelenmiş ve gruplar arasında sağkalım analizleri yapılmıştır. Cinsiyet, tümör lokalizasyonu, cerrahiye kadar geçen süre ve tümör histopatolojisinin gruplar üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi görülmemiştir. Tümör regresyon skorlarının hastalara göre dağılımı Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Patolojik Tümör Regresyonu Değerlendirme

Dworak Skorlaması		
Grade	Hasta sayısı(n=44)	%
Grade 0	0	0
Grade I	6	13,64
Grade II	23	52,27
Grade III	13	29,55
Grade IV	2	4,55

Cerrahi sınırlar açısından değerlendirildiğinde 5 hastada sınır pozitifliği saptanmıştır. Patolojik bulgulara göre 2 hastada T0 (% 4,5) , 11 (% 25) hastada T2, 29 (% 65,9) hastada T3, 2 hastada T4 (% 4,5) invazyonu gösteren tümör saptanmıştır. Hastaların patolojik evrelendirilmesi Tablo 6' da özetlenmiştir. Cerrahi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında T evresinde 14 (% 31,8) hastada iyileşme , 27 (% 61,3) hastada stabil yanıt, 3 (% 6,8) hastada ise kötüleşme saptanmıştır. T evresi için yanıt değerlendirilmesi Tablo 7'de gösterilmiştir.

Çıkarılan lenf nodu sayısı medyan 10 (0-27) 'dur. 29 (% 65,9) hastada patolojik lenf nodu bulunmamıştır. Cerrahi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında N evresinde 27 (% 61,3) hastada iyileşme, 14 (% 31,8) hastada stabil yanıt, 3 (% 6,8) hastada kötüleşme saptanmıştır. Sonuç olarak postop T evresi grade lerinde preop T evresine göre istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye gözlenmiştir (p= 0,043). Aynı şekilde N evresi grade lerinde de istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye gözlenmiştir (P= 0,0001). N evresi için yanıt değerlendirilmesi Tablo 8'de gösterilmiştir. Hastaların preoperatif-postoperatif TNM evrelendirmesi Tablo9' da gösterilmiştir.

Tablo 6: Patolojik Evrelendirme

Evre	N0	N1	N2
T0	2	-	-
T1	-	-	-
T2	10	1	-
T3	16	6	7
T4	1	-	1

Tablo 7: T evresinin preoperatif-postoperatif karşılaştırılması

T EVRESİ	Hasta sayısı (n=44)	%
İyileşme	14	31,8
Stabil	27	61,3
Kötüleşme	3	6,8

Tablo 8: N evresinin preoperatif-postoperatif karşılaştırılması

N EVRESİ	Hasta sayısı (n=44)	%
İyileşme	27	61,3
Stabil	14	31,8
Kötüleşme	3	6,8

Tablo 9: Hastaların preoperatif-postoperatif TNM evrelendirilmesi

Hasta No	Preoperatif TNM	Postoperatif TNM
1	T3N1	T3N0
2	T3N1	T2N1
3	T3N1	T3N2
4	T3N1	T3N0
5	T3N1	T2N0
6	T3N0	T3N1
7	T3N0	T3N0
8	T3N0	T2N0
9	T3N1	T2N0
10	T3N0	T3N0
11	T3N2	T3N1
12	T3N2	T3N0
13	T3N0	T3N0
14	T4N0	T4N2
15	T3N1	T2N0

Hasta No	Preoperatif TNM	Postoperatif TNM
16	T3N2	T3N0
17	T3N2	T4N0
18	T3N1	T2N0
19	T3N1	T3N0
20	T3N2	T3N2
21	T3N1	T3N0
22	T3N2	T3N1
23	T2N2	T3N1
24	T3N2	T3N2
25	T3N2	T3N2
26	T2N2	T3N2
27	T3N2	T3N0
28	T3N2	T3N2
29	T3N2	T3N1
30	T3N2	T3N0
31	T4N2	T3N1
32	T3N1	T3N0
33	T3N1	T3N0
34	T3N2	T2N0
35	T3N0	T2N0
36	T3N1	T2N0
37	T3N2	T0N0
38	T3N0	T3N0
39	T3N1	T0N0
40	T3N0	T2N0
41	T4N2	T2N0
42	T3N2	T3N2
43	T3N2	T3N0
44	T3N2	T3N0

4.4.RADYOLOJİK SONUÇLAR

Radyolojik bulgulara göre 5 hastada T0 (% 11,3) , 7 hastada T1 (% 15,9) , 10 hastada T2 (% 22,7) , 18 hastada T3 (% 40,9) ve 4 hastada da T4 (% 9) invazyonu gösteren tümör saptanmıştır. Radyoterapi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında T evresinde 25 (% 56,8) hastada iyileşme, 14 (% 31,8) hastada stabil yanıt ve 5 (% 11,3) hastada kötüleşme saptanmıştır. Radyoterapi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında N evresinde 20 (% 45,4) hastada iyileşme, 19 (% 43,1) hastada stabil yanıt ve 5 (% 11,3) hastada kötüleşme saptanmıştır. Sonuç olarak RT sonrası T evresi grade lerinde RT öncesi T evresine göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlenmiştir (p= 0,0001). Aynı şekilde N evresi grade lerinde de istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlenmiştir (p= 0,012).

4.5.DOWNSTAGING

Bir hastada neoadjuvan kemoradyoterapiye bağlı downstage oluşmuş diyebilmemiz için iki koşuldan birinin sağlanmış olması gerekmektedir:

- 1) T3-T4 evresinin \leq T2 evreye inmesi,
- 2) N+ evresinin N0 evreye inmesi

Patolojik Downstaging: Tanı anındaki evre ile cerrahi işlem sonrası patolojik olarak elde ettiğimiz evre arasındaki düşüştür.

Radyolojik Downstaging: Tanı anındaki evre ile kemoradyoterapi sonrası radyolojik olarak elde ettiğimiz evre arasındaki düşüştür.

Bu kriterler eşliğinde çalışmamıza dahil ettiğimiz 44 hastanın 25 (%56,8) tanesinde patolojik downstage görülürken , 17 (% 38,6) sinde radyolojik downstage görülmüştür. Evre küçülmesi açısından değişkenlerin analizi Tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo 10:Patolojik evre küçülmesi açısından değişkenlerin analizi

	Evrede küçülme (downstaging)		p
	Yok	Var	
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Toplam sayı	19 (43,1)	25 (56,8)	
Cinsiyet			
Erkek	10 (38,4)	16 (61,5)	0,447
Kadın	9 (50)	9 (50)	
Tm lokalizasyonu			
Anal vergeden ≤5 cm	8 (42,1)	11 (57,8)	0,900
Anal vergeden >5 cm	11 (44)	14 (56)	
Histopatolojik Tip			
Adenokarsinom	16 (39,02)	25 (60,97)	0,04
Müsinöz karsinom	3 (100)	0 (0)	
Cerrahi sınır			
Pozitif	1 (20)	4 (80)	0,266
Negatif	18 (46,1)	21 (53,8)	
Regresyon skoru			
Grade I-II	15 (51,7)	14 (48,2)	0,112
Grade III-IV	4 (26,6)	11 (73,3)	
Lenf Nodu			
N0	6 (66,6)	3 (33,3)	0,023
N1	2(14,2)	12(85,7)	
N2	11 (52,3)	10 (47,6)	

4.6.YAN ETKİLER

4.6.1.AKUT YAN ETKİLER

Hastalar yan etkiler açısından RTOG/EORTC akut radyasyon toksisite kriterlerine uygun olarak haftalık değerlendirilmiş, yan etkilerin en sık tedavinin son haftası olan 4 ve 5. haftalarda izlendiği görülmüştür.

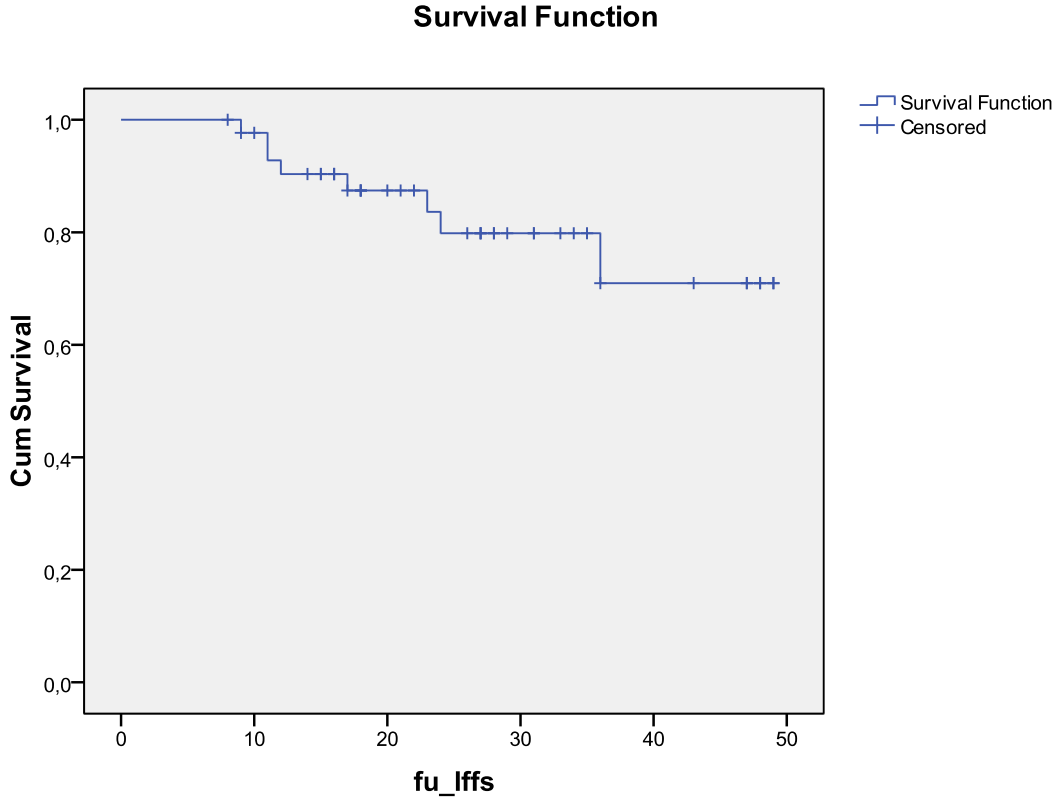
Akut dönemde 2 hastada Grad I-II hematopoetik sistem toksisitesi, 5 hastada Grad I-II gastrointestinal sistem toksisitesi gözlemlenmiştir. Toksikiteye bağlı radyoterapiye ara verilmemiştir. Akut yan etkiler Tablo 11’ da verilmiştir.

Tablo 11: Grade'lere göre toksisite dağılımı

	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Grade V
GİS	2	3	-	-	-
GÜS	-	-	-	-	-
CİLT	-	-	-	-	-
Nötrofil	1	1	-	-	-
Lökosit	-	-	-	-	-
Hemoglobin	1	1	-	-	-
Trombosit	-	-	-	-	-

4.7.LOKAL KONTROL VE SAĞKALIM

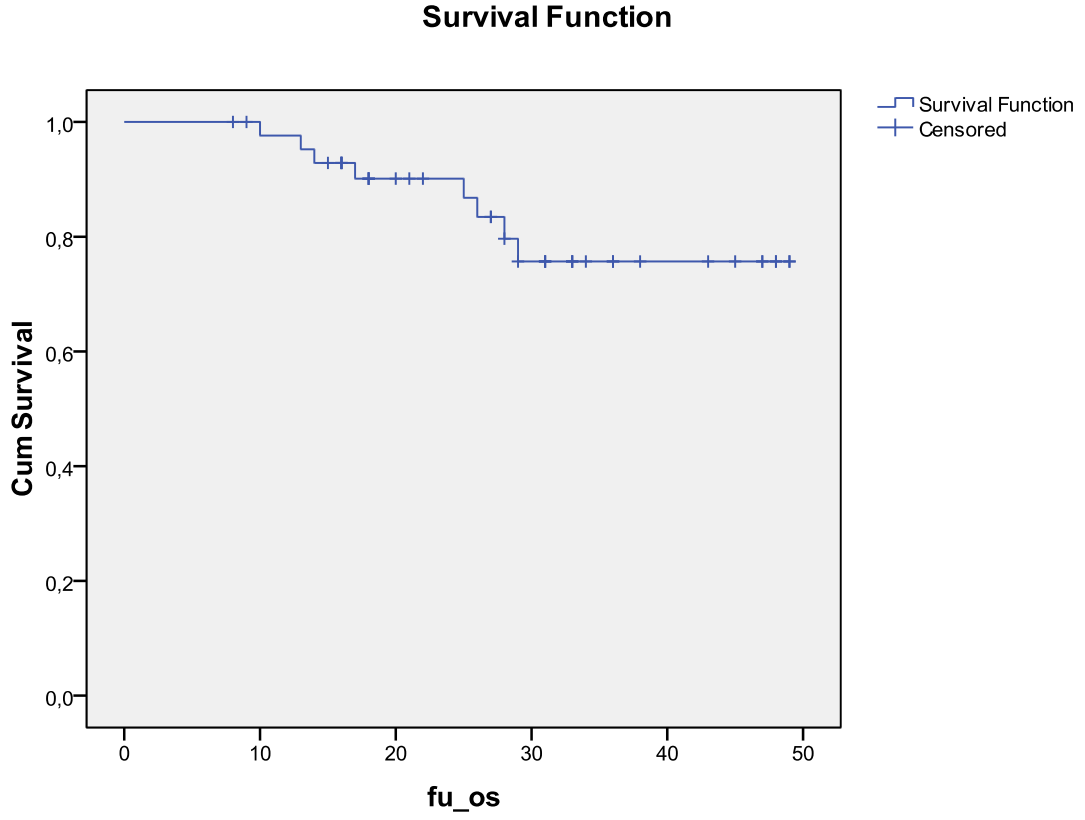
Medyan 27 (8-49) aylık takip süresince 36 hastada % 80 lokal kontrol sağlanırken, 8 (% 18,18) hastada uzak metastaz ve lokal nüks saptanmıştır. Lokal yineleme olmaksızın sağkalımlar birinci yıl için % 90 , ikinci yıl için % 80 , üçüncü yıl için % 71 'dir. Pospoperatif çıkarılan lenf nodu sayısı 9'un üzerinde olan grupta da istatistiksel olarak anlamlıya yakın lokal yineleme olmaksızın sağkalım farkı gösterilmiştir (p=0,06). Toplam 8 hasta eksitüs olmuştur. Ölüm sebepleri incelendiğinde 3 hastanın beyin kanaması, sepsis, kardiyak hastalık gibi tümör dışı nedenlere bağlı, 5 hastanın ise sistemik metastaz (karaciğer, akciğer ve kemik metastazı) ve tümörün lokal nüksünün sebep olduğu patolojilere bağlı öldüğü görülmüştür.



Grafik 1 : Lokal Yineleme Olmaksızın Sağkalım

4.7.1.GENEL SAĞKALIM

Bir yıllık, iki yıllık ve üç yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %98 , %90 , %76 olarak bulunmuştur. Yapılan tek değişkenli analizlerde cinsiyet ($p=0,46$) , patolojik downstaging ($p=0,17$) , radyolojik downstaging ($p=0,92$), tümör boyutu ($p=0,52$) ile sağ kalım arasında korelasyon saptanmamıştır. Tümör lokalizasyonuna göre tümörü anal girimden 5. cm'den daha yukarıda yerleşen grupta istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,02$) sağkalım farkı gösterilmiştir. Yine cerrahiye kadar geçen süre 6 hafta ve altında olan hasta grubunda anlamlıya yakın sağkalım farkı gösterilmiş olup $p=0,09$ dur. Postoperatif çıkarılan lenf nodu sayısı 9'un üzerinde olan grupta da istatistiksel olarak anlamlı genel sağkalım farkı gösterilmiştir ($p=0,05$). Regresyon derecelendirilmesindeki Grad 0-I-II ve Grad III-IV skorları karşılaştırılmış, genel sağkalımda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte ($p=0,19$) hem 2. yılda (Grad 0-I-II de %85, Grad III-IV de % 100) hemde 3. yılda (% 70 - % 86) gruplar arasında yaklaşık % 15 lik sağkalım farkı olması neoadjuvan tedavi ile tam ya da tama yakın yanıt elde edilen hastaların sağkalım avantajı açısından olumlu değerlendirildi. İkinci yıldaki sağkalımın üçüncü yılda %15 lik düşüş göstermesi metastazlar ile açıklanabilir.

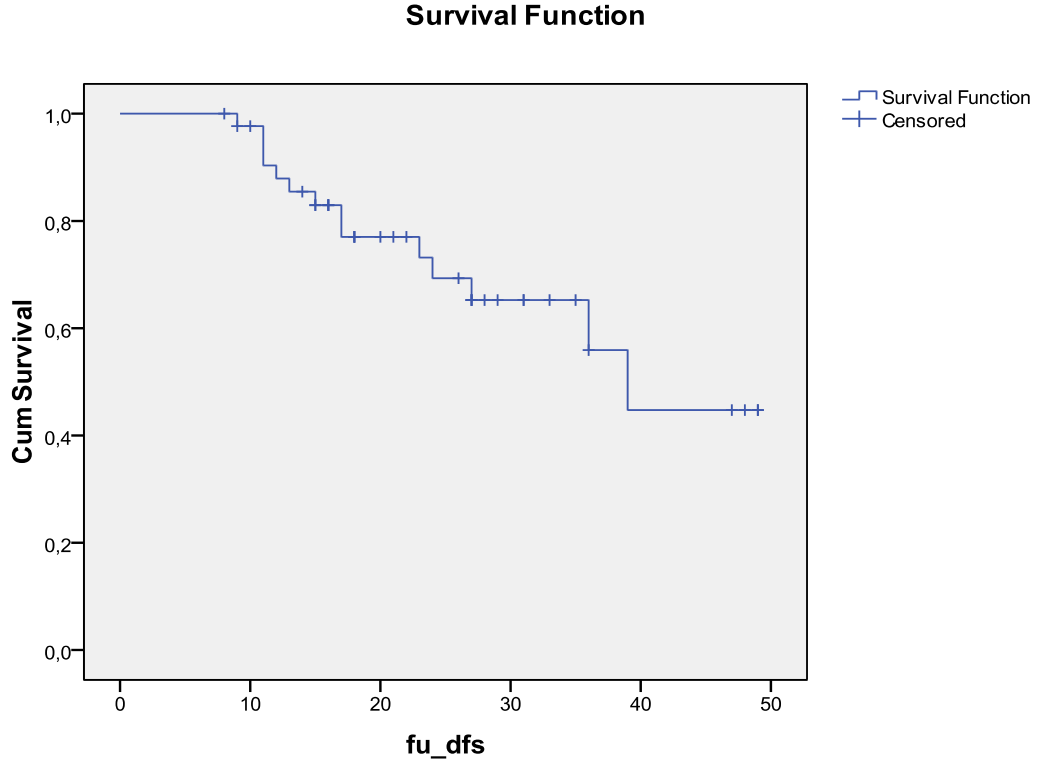


Grafik 2 : Genel Sağkalım

4.7.2. HASTALIKSIZ SAĞKALIM

Bir yıllık , iki yıllık ve üç yıllık hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla %88 , %69 , %56' dır. Çalışmada cinsiyet ($p=0,86$) , patolojik ve radyolojik downstaging ($p=0,47$ - $p=0,24$) , tümör boyutu ($p=0,61$) , tümör yerleşimi ($p=0,63$) , cerrahiye kadar geçen süre ($p=0,65$) ile hastaliksız sağkalım arasında korelasyon saptanmamıştır. Grad 0-I-II ve Grad III-IV skorları karşılaştırılmış yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,34$). Grad 0-I-II de 2. yılda %65 , 3. yılda %47 ve Grad III-IV de 2. yılda %79 , 3. yılda %79 hastaliksız sağkalım oranları

tespit edilmiş olup 2. yıldan sonra Grad 0- I-II 'deki keskin düşüş özellikle bu grupta 2. yıldan sonra ortaya çıkan uzak metastazlarla açıklanabilir.



Grafik 3 : Hastaliksız Sağkalım

5.TARTIŞMA

Günümüz rektum kanseri tedavisinde cerrahi, gerek birincil tedavi seçeneği olması ve gerekse en önemli prognostik gösterge olması nedeniyle önemini korumakla birlikte tek başına cerrahi tedaviyle lokal nüks oranları yüksek bulunmuştur. Özellikle ileri evre hastalıkta cerrahi sonrası adjuvan tedavilerin eklenmesinin lokal kontrol ve sağkalım sonuçlarını artırdığı gösterilmiştir (74,75). Bununla birlikte, adjuvan tedavilerin cerrahiye göre zamanlamasını avantaj ve dezavantajlarıyla

gündeme getiren çok sayıda yayın mevcuttur. Tez çalışmasının konusu olan ameliyat öncesi tedavi, ypTON0 ve evre küçülmesi sağlanabilmesi; T4 tümörlerin R0 olarak rezeke edilmesi ve sfinkter koruyucu yaklaşımda artış; mikrometastaz ve tümör ekilmesi olasılıklarında azalma ile damarlanması bozulmamış tümörde daha iyi oksijenizasyonla tedavi etkinliğinin artması gibi olumlu yanlarıyla günümüzde önerilen bir tedavi seçeneğidir (75,76).

Cerrahiye yardımcı neoadjuvan ve adjuvan tedavinin karşılaştırıldığı başlıca üç randomize çalışma bulunmaktadır (77,78,79). Bunlar arasında Alman grubunun çalışmasında 5-FU bazlı eş zamanlı KT ile konvansiyonel RT dozundaki neoadjuvan tedavi benzer şemada adjuvan tedavi ile karşılaştırılmış ve lokal nüks anlamlı daha düşük bulunmuştur (% 6'ya karşılık % 13, p=0,006). Akut (% 27'ye karşılık % 40, p=0,001) ve geç (% 14'e karşılık %24, p=0,0012) yan etkiler de benzer şekilde adjuvan dönemdekine göre anlamlı olarak daha iyidir. Ancak, beş yıllık sağkalım sonuçları heriki kolda benzerdir (% 74 ve % 76). Bizim çalışmamızda iki yıllık lokal kontrol, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım oranları ise sırasıyla %80 , %69 , %90 olarak gösterilmiştir.

Neoadjuvan tedavi ile sfinkter koruyucu cerrahi şansının arttığı bildirilmektedir (80,81). Tez çalışmamızda başlangıç tümör yerleşimi anal girimden itibaren ilk 5 cm içinde olan ve sfinkter koruyucu cerrahi için uygun olmayan 19 (% 43,18) hastamız vardır. KRT sonrası bu hastaların % 57,8 'inde evre küçülmesi sağlanmış ve dördüne sfinkter koruyucu cerrahi yapılabildiği görülmüştür. Tümörü ilk 5 cm içerisinde yerleşmiş olup evre küçülmesi olsun ya da olmasın LAR yapılan hasta sayısı ise 7'dir. Sonuç olarak neoadjuvan tedavi olmaması durumunda APR uygulanması planlanan hastaların % 36,8 'inde SKC yapılabildiği görülmüştür. Bununla birlikte sfinkterin korunmasının ötesinde fonksiyonel bir sfinkter varlığının hastaların yaşam kalitesi ve psikolojileri üzerine olumlu etki edeceği de açıktır.

Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahiye kadar geçen sürenin ne olması gerektiği hala tartışılmaktadır. Bu süreyi belirleyebilmek için birçok çalışma yapılmış ama ortak bir sonuca varılamamıştır. Kısa süreli RT sonrasında hemen cerrahi yapılarak oluşabilecek geç yan etkilerin önlenmesi amaçlanmaktadır. Ancak cerrahi öncesi sürenin artmasıyla tümör regresyonunun ve patolojik tam yanıt oranının arttığını gösteren çalışmalar da vardır. Kısa dönem preoperatif RT ile yapılan randomize

çalışmalarda RT ve cerrahi arasındaki süre oldukça kısadır. Hollanda çalışmasında RT 'nin 1. gününden itibaren 10 gün içinde cerrahi uygulanmıştır (57). İsveç çalışmasında hastalara RT bitiminin ardından hemen sonra cerrahi yapılmıştır (45). Bu nedenle bu çalışmalarda RT bitiminde cerrahi zamanlamasının etkisini analiz etmek oldukça zordur. Bu sürenin ne kadar olmasını belirlemek amacıyla yapılan Lyon 90-01 çalışmasında RT ile cerrahiye kadar geçen sürenin uzaması ile tam yanıt ve regresyon oranları istatistiksel anlamlı olarak artmıştır. Ayrıca istatistiksel anlamlı olmasa da sfinkter koruyucu cerrahi oranı da artma eğilimindedir. Bunun bir sonucu olarak rektum tümörlerinin neoadjuvan tedavisinde KRT sonrası altı ila sekiz haftalık ara verilmesi standart bir protokol haline gelmiştir (58). Ancak bu çalışma cerrahi zamanlamasını tüm merkezlerde standart hale getirememiştir.

Rektum kanserinde preoperatif radyoterapi 2 ayrı fraksiyon şeması ile uygulanabilir: uzun dönem KRT ve kısa dönem RT. Uzun dönem tedavide 1,8 Gy/ fraksiyondan 25 fraksiyonda 45 Gy veya 28 fraksiyonda 50,4 Gy ya da 2 Gy/ fraksiyondan 25 fraksiyonda 50 Gy ile eş zamanlı olarak 5- FU (infüzyonel veya bolus) ; kısa dönem tedavide ise 5 Gy/ fraksiyondan 5 fraksiyonda toplam 25 Gy RT uygulanır. Bu iki rejimin de birtakım avantajları bulunmaktadır; ancak günümüzde hangisinin daha üstün olduğu konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Preoperatif kısa dönem RT uzun dönem RT ye göre ekonomik açıdan daha avantajlıdır. Hastaların tedavi süreleri kısaldığı için konaklama problemleri de azalmaktadır. Tedavinin hemen ardından cerrahi uygulanabilmesi de bir avantajdır. Ancak preoperatif kısa dönem uygulamada eş zamanlı KT verilmez. Bu nedenle tümör evresinde küçülme gerçekleşmez ve sfinkter koruyucu cerrahi çoğunlukla sağlanamaz. Rektum kanserinde preoperatif RT de amaç sfinkter fonksiyonlarını korumak ise; konvansiyonel dozlar ve teknikler tercih edilmelidir (82). Uzun dönem preoperatif tedavide primer tümör boyutunda küçülme elde edilebilirse, sfinkter fonksiyonları korunabilmektedir (58). Özellikle primer tümörü dentat çizgiye yakın olan hastalarda, tümör boyutunda küçülme sağlayabilmek sfinkter koruyucu cerrahiye imkan sağladığı için çok önemlidir. Polonya'da, rektal kanser grubunun yapmış olduğu çalışmada kısa dönem preoperatif RT ile uzun dönem preoperatif RT karşılaştırılmış ve sonuçta sfinkter koruyucu cerrahi, lokal kontrol ve genel sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark elde edilememiştir (54).

Çalışmamızda KRT sonrası cerrahiye kadar geçen süre medyan 8 hafta (2-18) dır.

Tez çalışmamızda tüm hastalarda RT uzun süreli olarak planlanmış ve hastalar ara vermeksizin tedavilerini tamamlamışlardır. Uzun süreli uygulamada tümör evresinde küçülmenin daha etkin olduğu bildirilmiştir (83). ypT0N0 elde edilen 2 hastada cerrahiye kadar geçen süre 8 haftadan kısadır.

Rektum kanserinde eş zamanlı infüzyonel 5-FU ile birlikte preoperatif RT uygulamalarında 40 Gy, 46 Gy, 50 Gy 'lik konvansiyonel fraksiyonizasyonla üç ayrı doz karşılaştırılmış ve 46 Gy ve 50 Gy 'lik dozlar arasında anlamlı bir fark olmadığı ve bu iki dozun 40 Gy 'den daha üstün olduğu belirtilmiştir (84).Bu nedenle uzun dönem tedavide seçilecek doza dikkat edilmelidir. Preoperatif RT 'de biyolojik eş değer dozun (BED) 30 Gy ve daha fazla olması durumunda lokal başarısızlıkta %50-70 azalma olduğu ve genel sağkalımda ise preoperatif RT'nin %10 'luk avantajı olduğu bilinmektedir (85). Çalışmamızda RT dozu olarak 45 Gy, 50 Gy, 50,4 Gy olmak üzere 3 farklı doz seçeneği uygulanmış olup hem patolojik hem de radyolojik downstage olan ve olmayan grupta RT dozu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p= 0,664 ve p=0,312).

Kemoterapi, tümör hücrelerinin radyasyona cevabını artırdığı için KRT 'nin eş zamanlı uygulamasının, tek başına RT uygulamasına göre daha üstün olduğu düşünülmektedir. EORTC ve Fransız FFCD çalışmaları bunu ispatlayan iki geniş randomize çalışmadır. KT, RT ' nin etkinliğini arttırarak patolojik tam yanıt oranlarını yükseltebilmektedir. İki çalışma birlikte ele alındığında, KRT ile tümör eradikasyonu (pT0) oranı %11-16'dır. Oysaki RT kolunda pT0 nadiren elde edilebilmektedir. Çalışmamızda kT3 olan 2 hastada KRT sonrası pT0 olarak patolojik tam yanıt elde edilmiştir. KT ajanı olarak 5-FU, UFT kapsül ve Xeloda kullanılmış olup hem patolojik downstage hem de radyolojik downstage olan grupta KT ajanlarının dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (0,066 ve 0,717). Bunun sebebi hasta sayısının yetersiz olması ve hasta dağılımlarının eşit olmaması olarak açıklanabilir.

Günümüzde preoperatif kemoradyoterapi ile postoperatif karşılaştıran 3 faz III çalışma bulunmaktadır. Bu konuda yapılan ilk çalışma RTOG 94-01/INT 0417 çalışması, 53 hasta alındıktan sonra doğruluk oranlarının düşük olması nedeniyle kapatılmıştır. NSABPR-03 çalışmasında 900 hasta hedeflenirken 267 hasta tedavi edilmiştir ve çalışma aynı nedenle kapatılmıştır (42). İlk 267 hastadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda preoperatif KRT nin, postoperatif KRT ye göre hastalısız sağkalımı anlamlı ölçüde arttırdığı ve genel sağkalımda ise artış eğilimi olduğunu söylemişlerdir. Sauer ve arkadaşlarının yapmış olduğu GRCSG (German Rectal Cancer Study Group) çalışmasında klinik olarak evre II ve III rektum kanser tanılı 823 hasta preoperatif ve postoperatif KRT kollarına randomize edilmişlerdir (56). Tüm hastalara uygulanan cerrahi teknik TME'dir. Radyoterapi konvansiyonel fraksiyonlarda 50,4 Gy verilmiş, postoperatif kolda tümör yatağına 5,4 Gy 'lik ek doz uygulanmıştır. Her iki kolda eş zamanlı KT sürekli infüzyonel 1g/m² 5-FU şeklindedir. Yine her iki kolda adjuvan 4 kür 500 mg/m² 5-FU uygulanmıştır. Beş yıllık izlem sonunda genel sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmezken; lokal nüks oranları postoperatif kolda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (% 6 - % 13). Tümörleri distal rektumda yer alan 188 hasta incelendiğinde; sfinkter koruma oranları preoperatif RT kolunda %39 iken; postoperatif kolda %19 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızdaki tüm hastalarda RT planlandığı dozda tamamlanmıştır. Uygulanan KT şemaları farklı olmasına rağmen hastaların %100 ünde eş zamanlı KT RT sonuna kadar devam etmiştir. Neoadjuvan tedavide geniş bir yan etki spektrumu mevcuttur. Yan etkiler esas olarak doz, hacim ve ışın ve koruma teknikleriyle ilişkilidir. Yan etkiler şu değişkenlere bağlı olabilir: ışının verilme süresi, fraksiyon dozu, tedavi hacmi, kullanılan enerji, uygulanan teknik, kısa ve uzun dönem tedavi verilmesi, toplam tedavi süresi, beraberinde verilen KT ajanının özellikleri, hasta özellikleri ve ameliyata kadar geçen süre. Esas doz kısıtlayıcı organ akut ve geç yan etki potansiyeli yüksek olan ince bağırsaklardır. İshal, abdominal kramp, şişkinlik, proktit, dizüri, kanlı mukuslu akıntısız gözlenen yan etkilerdir. Kısa dönem RT' de uzun süreli KRT' ye göre özellikle grade 3-4 yan etki olasılığı daha azdır (%3,2 ye %18,2) (92). Yoğunluk ayarlı RT (IMRT) ve 3D konformal RT gibi modern tekniklerin kullanılması komplikasyonların azalmasına olanak sağlayabilir. Bizim

çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak en sık görülen yan etkiler ishal ve proktit olup semptomatik tedavi ile kontrol edilebilmişlerdir. Grade 3 ve 4 toksisite görülmezken toksisite tespit edilen 8 hastada floroprimidin bazlı bir KT ajanı kullanmıştır. Bu da bize kapesitabinin hem toksisite hem de tolerabilite açısından oldukça iyi bir KT ajanı olduğunu göstermektedir. Eş zamanlı KT, evre küçülmesi olan hastaların % 76 sında oral , %24 ünde İV bolus olarak uygulanmıştır. Literatürde infüzyonel tedavinin etkin olduğunu bildiren çalışmaların yanında evre küçülmesi açısından oral tedavinin İV tedaviye göre daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar da vardır(86-87). Bizim çalışmamızda ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte oral tedavi alan grupta sonuçlar daha iyidir. Ancak, çalışmamızdaki hasta sayısının kısıtlılığı sınırlayıcı bir faktördür.

Sonuç olarak, ülkemizde lokal ileri evre rektum kanseri tanısı almış olan hastaların çoğu postop dönemde onkoloji kliniklerine yönlendirilmektedir. Bununla birlikte, daha iyi lokal kontrol sağlama ve sfinkter koruyucu cerrahiye şans tanınmanın yanı sıra KRT 'ye patolojik cevabı belirleyebilme downstage etkisini görebilme gibi avantajlar preoperatif tedavinin iyi bir seçenek olduğunu göstermektedir.

6. ÖZET

Amaç

Bu çalışmada Ocak 2009 – Aralık 2012 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda rezeke edilebilir lokal ileri evre rektum kanseri tanısı almış hastalarda ameliyat öncesi uygulanan kemoradyoterapi tedavisinin etkinliği, yan etki profili, sağkalım süreleri, tümör ve hastaların demografik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Evre III – IV rektum kanseri tanılı, 44 (dağılım, 27-81 yaş) hasta incelendi. Tedavi öncesi 19 (% 43,18) hastada tümör başlangıcı anal girimden ilk 5 cm içindeydi. 35

(% 79,55) hastada nod pozitif. Radyoterapi doğrusal hızlandırıcıyla konformal teknikle pelvik alana ortanca 50 Gy uygulandı. Eş zamanlı floropirimidin oral (n=29) veya intravenöz (n=6), kapesitabin oral (n=9) olarak verildi.

Bulgular

Ortanca takip 27 ay, iki yıllık lokal kontrol, hastalısız sağkalım, genel sağkalım oranları sırasıyla %80 , %69 , %90 'dır. Distal tümörlerde sfinkter koruyucu cerrahi oranı %36,8 , tüm hastalarda evre küçülmesi oranı % 56,8 idi. İki hastada tam cevap (ypTON0) elde edildi. N+ hastalık (p=0,023), müsinöz karsinom histolojisi (p=0,04) kötü prognoz göstergesiydi. Derece 3-4 yan etki görülmezken, derece 1- 2 yan etki görülme oranı %18,18 di.

Sonuç

Ameliyat sonrası tedaviye benzer sonuçları ve sfinkteri koruyabilme imkanıyla ameliyat öncesi kemoradyoterapi tedavisi lokal ileri evre rektum kanserinde etkinliği yüksek tolerabilitesi iyi bir tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar sözcükler: Neoadjuvan tedavi, rektum kanseri, downstaging

7. ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to evaluate the efficacy and the side effects associated with chemoradiotherapy prior to surgery and to determine survival, tumor characteristics and patient characteristics in patients that had been treated with the diagnosis of resectable locally advanced rectal cancer at the Department of Radiation Oncology at Kocaeli University Faculty of Medicine from January 2009 through December 2013.

Methods: Forty-four patients with the diagnosis of Stage III-IV rectal cancer were evaluated, their ages ranging from 27 to 81 years. Prior to treatment, the tumor started at within 5 cm of the anal verge in 19 patients (43.18 %). Thirty-five patients (79.55 %) had node positive disease. Radiotherapy was delivered to the pelvic fields at a median dose of 50 Gy with a conformal technique using a linear accelerator. Concurrently either fluoropyrimidins in the oral form (n=29) or the intravenous form (n=6) or capecitabine in the oral form (n=9) was administered.

Results: Median follow-up was 27 months and local control rate, disease free-survival rate and overall survival rate at 2 years were 80 %, 69 % and 90 %, respectively. The ratio of sphincter-sparing surgeries was 36.8% for distal tumors, whereas the downstaging ratio for all of the patients was 56.8 %. Complete response (ypT0N0) was achieved in two patients. Node positive disease (p=0.023) and mucinous histology (p=0.04) were correlated with worse prognosis. While there were no Grade 3-4 side effects, the ratio of Grade 1-2 side effects was 18.18 %.

Conclusion: Chemoradiotherapy prior to surgery might be regarded as an alternative with high efficacy and good tolerability in the treatment of locally advanced rectal cancer, based on its results similar to those of treatments following surgery and the opportunity it provides towards sphincter sparing.

Key words: Neoadjuvant treatment, rectal cancer, downstaging

8. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57: 43-66.
2. Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer.* 1971; 28: 3-13.
3. Cancer incidence, mortality and prevalence, by sex and cancer site, for all the countries of the world (GLOBOCAN 2002). <http://www-dep.iarc.fr/>.
4. Kalaycı G, Genel Cerrahi cilt-2, Nobel Tıp Kitapevleri, 2002
5. Robbins and Cotran. Temel Patoloji. 5. Baskı, 1992
6. Kuşakçıoğlu Ö, Kolorektal Kanser Hastalıkları, Nobel Tıp Kitapevleri, 2003
7. Çimen A. Anatomi. Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1992
8. B.C.Morson. The polyp-cancer sequence in the large bowel. *Proc R Soc Med* 67 (1974), 451.
9. Coia L, Wizenberg M, Hanlon A, et al. Evaluation and treatment of patients receiving radiation for cancer of the rectum or sigmoid colon in the United States: results of the 1988-1989 Patterns of Care Study process survey. *J Clin Oncol.* 1994; 12: 954-959.
10. Wiggers T, Arends JW, Schutte B, Bosman FT, Volovics L. A multivariate analysis of pathologic prognostic indicators in large bowel cancer. *Cancer.* 1988; 61: 386-395.
11. Sparrt JS, Spjut HJ. Prevalence and prognosis of individual clinical and pathologic variables associated with colorectal carcinoma. *Cancer* 1967; 20: 1976.
12. Lingareddy V, Ahmad NR, Mohiuddin M. Palliative reirradiation for recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 785.
13. 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.
14. Örmeci N. Anorektal Bölge Hastalıkları. Türkiye Klinikleri, Ankara, 2001
15. Sancak B, Cumhuri M: Fonksiyonel Anatomi Baş Boyun ve İç Organlar. METU, Ankara, 1999; 246-51.

16. Martenson JA, Gunderson LL. Colon and Rectum. In: Perez CA, Brady LW (eds) Principles and Practice of Radiation Oncology, 3rd Edition. Lippincott-Raven 1998; 54:1489-1510.
17. Crile G Jr, Turnbull RB Jr: The role of electrocoagulation in the treatment of carcinoma of the rectum. Surg Gynecol Obstet. 1972; 135: 391-396.
18. Mohiuddin M, Czito BG, Willett CG. Colon and Rectum. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC (eds) Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Edition, Lippincott-Williams and Wilkins 2007; 58: 1367-1383.
19. Macdonald JS, Axelrod RS. Adjuvant therapy of colon and rectal cancer. In: Ahlgren JD, Macdonald JS (eds) Gastrointestinal Oncology. JB Lippincott Comp. 1992; 383-395.
20. Rich T, Gunderson LL, Lew R, et al. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. Cancer. 1983; 52: 1317-1329.
21. Grene F, Page D, Fleming I, Fritz A. Colon and rectum. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th Edition. New York, Springer-Verlag 2002; 113-124.
22. Eric K. Hansen, Mack Roach III. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology, 2th Edition, 2010; 22: 381-394.
23. Keighley MRB and William NS: Surgery of the anus, rectum and colon. 1st Edition. W.B.Saunders Comp. Ltd, London 1993; 609-638.
24. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE. Adjuvant postoperative radiation therapy for resectable cancer. Radiat Med. 1991; 9: 153.
25. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. Lancet 1994; 344:707.
26. Hall NR, Finan PJ, al-Jaberi T, et al. Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal with curative intent. Predictor of survival but not local recurrence? Dis Colon Rectum 1998; 41: 979.
27. Heald RJ. A new approach to rectal cancer. Br J Hosp Med. 1979; 22: 277-281.
28. Gulliem JG, Paty PB, Cohen AM. Surgical treatment of colorectal cancer. CA Cancer J Clin. 1997; 47: 113-128.
29. Balslev I, Pedersen M, Teglbjaerg PS, et al. Postoperative radiotherapy in Duke's B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized multicenter study. Cancer 1986; 315: 1294.

30. Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ, et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer (letter). *N Engl J Med* 1986; 315: 1294.
31. Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL. Cancer of rectum. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997:1197.
32. Stevens KR. The colon and rectum. In: Cox JD, ed. *Moss' Radiation Oncology Rationale, Technique, Results*. 7th ed. St. Louis, Mosby 1994: 462.
33. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: Results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 21.
34. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomized trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1605.
35. Treurniet-Donker AD, Van Putten WLJ, Wereldsma JCJ, et al. Postoperative radiation therapy for rectal cancer: an interim analysis of a prospective randomised multicentre trial in the Netherlands. *Cancer* 1991; 67: 2042.
36. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709.
37. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *N Engl J Med* 1985; 312:1465.
38. Thomas PRM, Lindblad AS. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Radiother Oncol* 1988; 13: 245.
39. NIH Consensus Development Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*. 1990; 264: 1444-1450.
40. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion 5FU with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 502.
41. Tepper JE, O'Connell M, Petroni G, et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2030.
42. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, et al. Clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum (NSABP-R03). *Dis Colon Rectum*. 1997; 40: 131-139.

43. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, et al. German Rectal Cancer Group. Adjuvant vs neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis*. 2003; 5: 406-419.
44. Oral EN. *Kolorektal kanserlerde radyoterapi*. Ed: Topuz E, Akyan NF. Sindirim sistemi kanserleri; Biyoloji, patoloji, tanı, tedavi. İstanbul, Argos.1998:446.
45. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Randomized Study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 423.
46. Pahlman L, Glemelius B, Cedermark B, et al: Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Eng J Med* 1997; 336: 980.
47. Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 1008.
48. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: A systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. Colorectal Cancer Collaborative Group. *Lancet* 2001; 358: 1291.
49. Myerson RJ, Michalski JM, King ML, et al. Adjuvant radiation therapy for rectal carcinoma: predictors of outcome *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1995; 32: 41.
50. Willett CG. The role of radiation therapy and 5-fluorouracil in colon and rectal cancer. *Semin Radiat Oncol* 1997; 7: 300.
51. Gerard J, Bonnetain F, Conroy T, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and locovorin in T3-T4 rectal cancers: Results of FFC0 9203. *J Clin Oncol* 2006; 23: 4620.
52. Boullis-Wassif S, Gerard A, Loygue J, et al. Final results of randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by radical surgery. *Cancer* 1984; 53: 1811.
53. Bosset JF, Collette L, Calais G. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355: 1114.
54. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Gutt Mejer A, et al. Long term results of a randomized trial comparing preoperative short course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215.
55. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of rectum: A progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 131.

56. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731.
57. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638.
58. Francois Y, Nemoz CJ, Bauliex 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 randomised trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2396.
59. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group: Efficacy of primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1992;10: 904-911.
60. Grem JL. Systemic treatment options in advanced colorectal cancer: perspectives on combination 5-fluorouracil plus leucovorin. *Semin Oncol*. 1997; 24: 8-18.
61. Payne SA. A study of quality of life in cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Soc Sci Med*. 1992; 35: 1505-1509.
62. Miwa M, Ura M, Nishida M, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine capecitabine, which generates 5-Fluorouracil selectively in tumors by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer*. 1998; 34: 1274-1281.
63. Schüller J, Cassidy J, Dumont E, et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemotherapy Pharmacol*. 2000; 45: 291-297.
64. Sawada N, Ishikawa T, Sekiguchi F, et al. X-ray irradiation induces Thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res*. 1999; 5: 2948-2953.
65. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2696-2704.
66. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomised phase III study. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 2282-2292.
67. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous 5-fluorouracil plus leucovorin (Mayo Clinic regimen) in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III study. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 4097-4106.

68. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous 5-FU plus leucovorin (Mayo Clinic regimen) in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-4106
69. Dunts J, Reese T, Sutter T, et al. Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3983-3991.
70. Souglakos J, Androulakis N, Kakolyris S, et al. Multicenter dose-finding study of concurrent capecitabine and radiotherapy as adjuvant treatment for operative rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1284-1287.
71. Kim DY, Jung KH, Kim TH, et al. Comparison of 5-FU /Leucovorin and capecitabine in preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:378-384.
72. www.merck.com.tr
73. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J.Colorectal Dis.* 1997;12:19.
74. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358(9290):1291-304.
75. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284(8):1008-15.
76. Valentini V, Beets-Tan R, Borras JM, Krivokapi Z, Leer JW, Pahlman L, et al. Evidence and research rectal cancer. *Radiother Oncol* 2008;87(3):449-74.
77. Roh MS, Petrelli N, Wiand H. Phase III randomised trial of preoperative versus postoperative multimodality therapy in patients with carcinoma of the rectum (NSABP R-3). *J Clin Oncol* 2001;20(Suppl 1):123a.
78. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Eng J Med* 2004;351(17):1731-40.
79. Glynne-Jones R, Harrison M. Locally advanced rectal cancer: what is the evidence for induction chemoradiation? *Oncologist* 2007;12(11):1309-18.
80. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, Pazdur R, Dubrow R, Cleary KR, et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in

locally advanced rectal cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(5):1027-38.

81. Garcia-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P, Lee SH, Madoff RD, Rothenberger DA. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003;46(3):298-304.

82. Viorica Magolalena Nagy. Updating the management of the rectal cancer. *J Gastrointestin Liver Dis* 2008;17(1):69-74.

83. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, et al. Patients with curative resection of cT3-T4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy : does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4379-86.

84. Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, Hanna N, Yuen A, Nichols C et al. Randomised phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer. Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol* 2006;24:650

85. Glimelius B, Grosberg H, Jarhult J, Wallagren A, Cavallin-Stabl E. A systemic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *N Eng J Med* 2006;355:1114-23.

86. Crane CH, Skibber JM, Birnbaum EH, Feig BW, Singh AK, Delclos ME, et al. The addition of continuous infusion 5-FU to preoperative radiation therapy increases tumor response, leading to increased sphincter preservation in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(1):84-9.

87. de la Torre A, Garcia –Berrocal MI, Arias F, Marino A, Valcarcel F, Magallon R, et al. Preoperative chemoradithery for rectal cancer: randomised trial comparing oral uracil and tegafur and oral leucovorin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):102-10.

88. Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, Beets GL, van de Velde JC, van Engelshoven JM et al. Imaging for predicting the risk factors-the circumferential resection margin and nodal disease –of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR*. 2005 Aug;26:256-68.

89. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ*. 2006;333:779.

90. Muthusamy VR, Chang KJ. Optimal methods for staging rectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13:6877-84.
91. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging a meta-analysis. *Radiology.* 2004;232:773-83.
92. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Schwartz G, et al. Preoperative combined 5-FU, low dose leucovorin, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:82-7.

