YIL//**2008** CİLT//**24** SAYI//**4** EKİM-KASIM-ARALIK **ISSN 1300-0705** s. 193-199

ARAŞTIRMA YAZISI

Ulusal Cerrahi Dergisi

Turkish Journal of Surgery

Lokal ileri rektum kanserinde neoadjuvan kemoradyoterapiye yanıt: Dokuz Eylül Üniversitesi deneyimi

Response to neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: Dokuz Eylül University experience

Aras Emre Canda*, Cem Terzi*, Sülen Sarıoğlu*, İlknur Bilkay Görken*, Hilmi Alanyalı*, Funda Obuz*, Uğur Yılmaz*, İlhan Öztüp*, Selman Sökmen*, Mehmet Füzün, *

Amaç:
Lokal ileri ve/veya lenf düğümü tutulumu olan rektum kanseri nedeniyle uzun dönem neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) uygulanan hastalarda tümörün T ve N evresinde gerileme ve patolojik tam yanıt oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 1993 – 2007 yıllarında tedavisi yapılmış lokal ileri (T3/T4) ya da lenf düğümü tutulumu olan (evre II-III) 126 rektum kanserli hastanın prospektif olarak toplanmış verileri değerlendirildi. Tüm hastalara eşzamanlı KRT uygulandı. Küratif amaçlı cerrahi rezeksiyon KRT bitiminden 4-8 hafta sonra yapıldı. Neoadjuvan KRT'ye yanıtın değerlendirmesi ameliyat öncesi evreleme ile patolojik evrenin karşılaştırılması ile yapıldı. Rezeksiyon materyalinde herhangi bir kanser hücresi gözlenmemesi (ypT0N0), patolojik tam yanıt (pTY) olarak değerlendirildi. Tümörün T ve N evresindeki gerileme (TG ve NG) kısmi yanıt (KY) olarak değerlendirildi.

Bulgular:
Serideki hastaların ortalama yaşı 57,9 idi. Olguların %40,5'i kadın, %59,5'i erkek idi. Tedavi öncesi yapılan radyolojik incelemelerde olguların 54 (%42,8)'ünde T3, 58 (%46)'inde T4 tümör saptandı; olguların 32 (%25,4)'sinde lenf düğümü metastazı izlenmezken (cN0), 94 olguda (%74,6) lenf düğümü metastazı saptandı (cN+). Tümörün yerleşim yeri olguların %61,1'inde alt rektum, %25,4'ünde orta rektum, %13,5'inde üst rektum idi. Sfinkter koruyucu cerrahi olguların %62,7'sinde uygulanabildi. Neoadjuvan KRT sonrası pTY (ypT0N0) olguların 13 (%10,3)'ünde izlendi. Serideki 63 (%63) olguda TG, 57 (%45,2) NG, 76 (%60,3) olguda KY izlendi. Neoadjuvan tedaviye yanıt ile tümör yerleşimi ve sfinkter koruyucu cerrahi uygulanabilirliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (P>0.05).

Sonuç:
Neoadjuvan KRT uygulanan hastaların büyük bir kısmında tümörde boyut ve/veya evre gerilemesi sağlanabilmektedir. Evre gerilemesi, sfinkter koruyucu cerrahi uygulanabilirliğini arttırmamaktadır. Rezeke edilebilir rektum kanserlerinin primer tedavisi cerrahidir.

Anahtar Kelimeler:
Lokal ileri rektum kanseri, neoadjuvan kemoradyoterapi, evre gerilemesi

Makalenin Geliş Tarihi : 01.12.2008
Makalenin Kabul Tarihi : 15.12.2008

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnciraltı, İZMİR

Dr. Aras Emre CANDA
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD.
İnciraltı 35340 / İZMİR
e-posta: emre.canda@deu.edu.tr

Günümüzde lokal ileri (T3/T4) ve/veya lenf düğümü tutulumu olan rektum kanserli hastaların tedavisinde neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) tercih edilen yöntem haline gelmiştir. Neoadjuvan KRT ile lokal ileri rektum kanserlerinde tümör boyutunda küçülmeye bağlı küratif rezeksiyon ve sfinkter koruyucu cerrahi yapılabilirliğinin arttığı bildirilmiştir (1-4). Total mezorektal eksizyona neoadjuvan tedavi eklenmesi ile daha düşük lokal nüks elde edilebileceği gösterilmiştir (5). Neoadjuvan tedavi sonrasında olguları %8-20'sinde patolojik tam yanıt (pTY) sağlanabilmektedir (6,7).

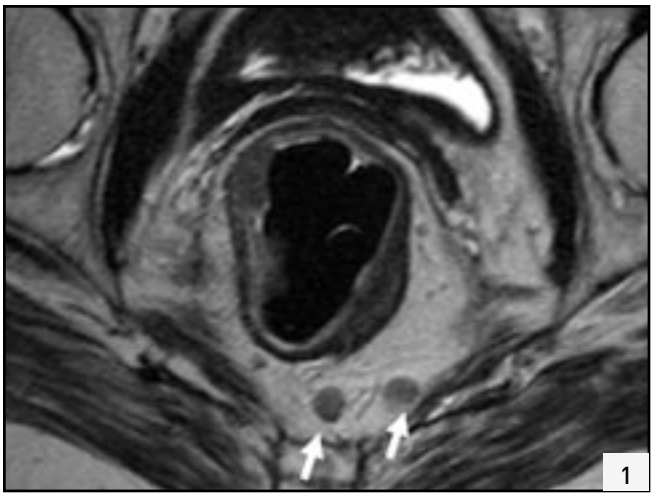
Bu çalışmada, lokal ileri ve/veya lenf düğümü tutulumu olan rektum kanseri nedeniyle uzun dönem neoadjuvan KRT uygulanan hastalarda tümörün T ve N evresinde izlenen değişikliklerin ve patolojik tam yanıt oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

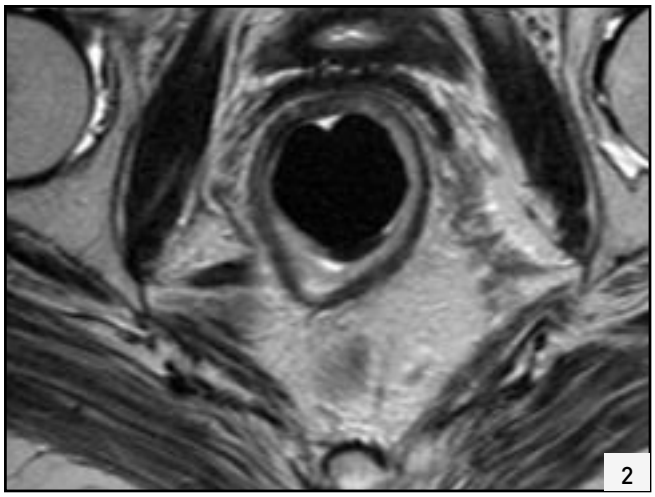
Hastalar ve Yöntem

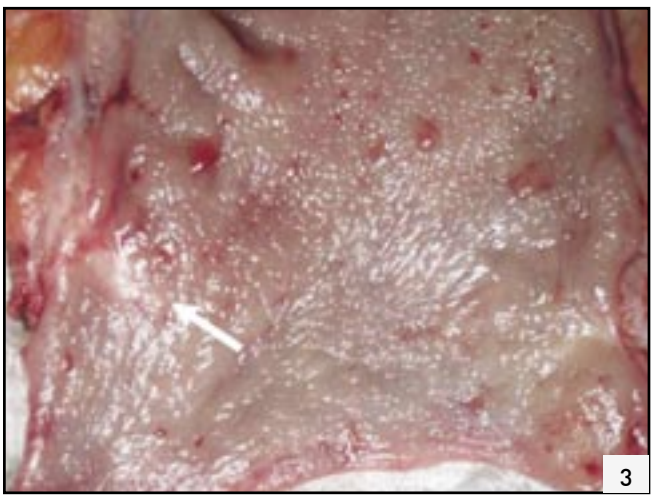
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kolorektal Cerrahi Biriminde 1993 – 2007 yıllarında tedavisi yapılmış lokal ileri ya da lenf düğümü metastazı olan 126 rektum kanserli hastanın verileri, prospektif olarak toplanmış arşivimizden çıkarılarak derlendi.

Çalışmaya üst, orta ve alt rektum yerleşimli, lokal ileri (T3/T4) ve/veya lenf düğümü tutulumu olan (evre II-III) hastalar dahil edildi. Evre I ve evre IV hastalar, dış merkezde neoadjuvan tedavi uygulanmış ya da ameliyat olmuş hastalar çalışma dışı bırakıldı. Olguların tedavisi, multidisipliner olarak (Cerrahi, Patoloji, Radyasyon Onkolojisi, Tıbbi Onkoloji, Gastroenteroloji ve Radyoloji) Dokuz Eylül Kolon ve Rektum Kanser Grubu'nda (DEKRKG) tümörün yerleşimi, evresi, hastanın yaşı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) performans durumu ve yandaş hastalıkları ile birlikte değerlendirilerek planlandı. Rektum anal verge'den itibaren 0 ve 15. cm'ler arasında kalan barsak segmenti olarak tanımlandı; anal girimden itibaren 0 ile 5. cm arasında olan kısım alt rektum, 6 ile 10. cm arasında olan kısım orta rektum, 11 ile 15. cm arasında olan kısım üst rektum olarak sınıflandırıldı.

Tedavi planlaması sırasında serideki tüm olgulara genel fizik bakı, rektal tuşe, tam kan sayımı, kan biyokimyası, rijit rektosigmoidoskopi, kolonoskopi, tümör biyopsisi, torakoabdominoplevik bilgisayarlı tomografi (BT), endorektal "coil" ve/veya pelvik yüzeysel "phased-array" manyetik rezonans (MR) inceleme yapıldı.







Resim 1: Tanı anı MR incelemesinde muskuler tabakayı infiltre etmiş, mezorektumde 4'ten fazla patolojik özellikte lenf düğümü içeren (oklar) tümör izlenmekte.
Resim 2: Neoadjuvan KRT sonrası rektum duvarındaki tümörün ve mezorektumdaki lenf düğümlerinin tamamen kaybolduğu görülmektedir.
Resim 3: Rezeksiyon materyalinde makroskopik olarak tümör dokusu görülmemekte; ok ile gösterilen fibrotik bölge olasılıkla tümörün yerleşim yeridir.

Neoadjuvan KRT:

Tüm hastalara eşzamanlı KRT protokolü doğrultusunda radyoterapi (RT) ile birlikte santral damar yolundan (venöz "access" port) 5-FU, 225 mg/m2/gün (haftada 5 gün) sürekli infüzyon yöntemiyle uygulandı. Hastalar haftalık olarak fizik bakı, Karnofsky performans durumu, hematolojik ve biyokimyasal ölçümlerle değerlendirildi. Kemoterapi öncesi yapılan değerlendirmede kan tablosu (nötrofil sayısı>1500/mm3, trombosit sayısı>-100.000/mm3), böbrek (serum kreatinini<1,5 x normalin üst sınırı) ve karaciğer (alkalen fosfataz<3 x normalin üst sınırı; bilürubin< 1,5 x normalin üst sınırı ve transaminazlar< 2 x normalin üst sınırı) fonksiyonları yeterli olan hastalara KT uygulandı. Olgular KT süresince toksisite yönünden Dünya Sağlık Örgütü toksisite derecelendirme ölçütlerine göre izlendi. Radyoterapi planlaması BT ile elde olunan 3 boyutlu anatomik verilere dayanarak, tümör dokusuna maksimum dozu verirken çevre normal dokuya olabilecek en düşük dozu verecek şekilde bilgisayar programı yardımıyla yapıldı. Tümör ve perirektal lenf düğümlerinden oluşan hedef alan sagittal eksende 5'er cm, koronal eksende 3'er cm ve aksiyal eksende 3'er cm güvenlik sınırı bırakılarak belirlendi. Ameliyat öncesi RT yüksek enerjili (6-23 MV) X ışınları kullanılarak dört alan foton tekniği ile toplam 45-50 Gy doz, 1,8-2 Gy'lik fraksiyonlar halinde, 20-25 günde uygulandı. Planlanan hedef alanın sınırları: ön-arka alanların lateral kenarları kemik pelvisi 2 cm güvenlikle geçecek şekilde; üst sınır sakral promontoriumun 1.5 cm üzerini; alt sınır tümörün 5 cm altındaki alanı (distal sınırı anal girimden 6 cm içeride olan tümörlerde anüs RT alanına dahil edildi); lateral alanlarda arka sınır tüm sakrumu, ön sınır T3 hastalıkta simfizis pubisin arkasından, T4 hastalıkta eksternal iliyak lenf düğümlerini de içererek simfizis pubisin önünden geçecek şekilde planlandı.

Cerrahi:

Küratif amaçlı cerrahi rezeksiyon KRT bitiminden 4-8 hafta sonra yapıldı. Alt ve orta rektum yerleşimli tümörlerde (total mezorektal eksizyon) TME ameliyatı yapıldı. Üst rektum yerleşimli tümörlerde mezorektum tümörün distal sınırının 5 cm altından bölündü. Tümörün çevre yapılara tutunduğu olgularda "en bloc" rezeksiyon yapıldı. Tüm olgulara inferior mezenterik arter yüksek bağlanması yapıldı. Ameliyat öncesi KRT alan ve sfinkter

Tablo 1: Hastaların klinik özellikleri.

Klinik özellik	Sayı, (%)
Cinsiyet	
Kadın	54 (%42,8)
Erkek	75 (%59,5)
Tümör yerleşimi	
Üst rektum	17 (%13,5)
Orta rektum	32 (%25,4)
Alt rektum	77 (%61,1)
Klinik evreleme	
cT3	54 (%42,8)
cT4	58 (%46,0)
cN0	32 (%25,4)
cN+	94 (%74,6)
Cerrahi tipi	
Sfinkter koruyucu cerrahi	79 (%62,7)
Abdominoperineal rezeksiyon	42 (%33,3)
Rezeksiyon yapılamayan	5 (%4,0)

Tablo 2: Neoadjuvan tedaviye yanıt.

	Sayı, (%)
Tam yanıt	13 (%10,3)
TG	63 (%63,0)
NG	57 (%45,2)
TG/NG	76 (%60,3)
Yanıt yok	37 (%29,4)

TG, T gerileme; NG, N gerileme.

Tablo 3: Tümör yerleşimi ile neoadjuvan tedaviye yanıt arasındaki ilişki.

	Neoadjuvan tedaviye yanıt		
Tümör yerleşimi	**Tam yanıt**	**TG/NG**	**Yanıt yok**
Üst rektum	0	12 (%70,6)	5 (%29,4)
Orta rektum	4 (%12,5)	16 (%50,0)	12 (%37,5)
Alt rektum	9 (%11,7)	48 (%62,3)	20 (%26,0)

TG, T gerileme; NG, N gerileme.

Tablo 4: Neoadjuvan tedaviye yanıt ile yapılan ameliyat tipi arasındaki ilişki.

	Neoadjuvan tedaviye yanıt			P
Ameliyat tipi	**Tam yanıt**	**TG/NG**	**Yanıt yok**	
Sfinkter koruyucu rezeksiyon	10 (%12,7)	52 (%65,8)	17 (%21,5)	>0.05
Abdominoperineal rezeksiyon	3 (%7,1)	24 (%57,1)	15 (%35,8)	>0.05
Rezeksiyon yapılamayan			5 (%100)	>0.05

TG, T gerileme; NG, N gerileme.

koruyucu girişim yapılan olguların tümüne saptırıcı ileostomi uygulandı. Tümörün 2 cm distaline inilemeyen ve sfinkter invazyonu olan olgularda abdominoperineal rezeksiyon (APR) tercih edildi.

Histopatolojik inceleme:

Cerrahi rezeksiyon materyalinin histopatolojik incelemesi Quirke ve ark. (8) tarafından tanımlanan prensipler çerçevesinde yapıldı. Tümörün patolojik evrelendirmesi American Joint Commite on Cancer (AJCC) TNM evreleme sistemine göre yapıldı.

Neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi:

Neoadjuvan KRT'ye yanıtın değerlendirmesi ameliyat öncesi evreleme ile patolojik evrenin karşılaştırılması ile yapıldı. Rezeksiyon materyalinde herhangi bir kanser hücresi gözlenmemesi (ypT0N0), pTY olarak değerlendirildi. Tümörün T evresindeki gerileme (TG) ve N evresindeki gerileme (NG), kısmi yanıt (KY) olarak değerlendirildi. Şekil 1'de tanı anında MR ile yapılan evrelemede kT2N2 tümörü olan bir hastanın neoadjuvan KRT sonrasında yapılan MR incelemesinde rektum duvarındaki tümörün ve mezorektumdaki lenf düğümlerinin tamamen kaybolduğu görülmektedir. Aynı olgunun rezeksiyon sonrası yapılan makroskopik (Şekil 2) ve mikroskopik incelemelerinde tümörün tamamen kaybolduğu izlenmiştir (ypT0N0).

Bulgular

Hastaların demografik özellikleri ve uygulanan cerrahi:

Serideki hastaların ortalama yaşı 57,9 (dağılım, 22-83) idi. Olguların 51 (%40,5)'i kadın, 75 (%59,5)'i erkek idi. Tedavi öncesi yapılan radyolojik incelemelerde olguların 14 (11,2-%)'ünde T1, T2, 54 (%42,8)'ünde T3, 58 (%46)'inde T4 tümör saptandı; olguların 32 (%25,4)'sinde lenf düğü-

mü metastazı izlenmezken (cN0), 94 olguda (%74,6) lenf düğümü metastazı saptandı (cN+). Tümörün yerleşim yeri olguların 77 (%61,1)'sinde alt rektum, 32 (%25,4)'sinde orta rektum, 17 (%13,5)'sinde üst rektum idi. Sfinkter koruyucu cerrahi olguların 79 (%62,7)'unda uygulanabildi. Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 5: Alt rektum yerleşimli tümörlerde neoadjuvan tedaviye yanıt ile yapılan ameliyat tipi arasındaki ilişki.

	Neoadjuvan tedaviye yanıt		P
Ameliyat tipi	Tam yanıt, TG/NG	Yanıt yok	
Sfinkter koruyucu rezeksiyon	33 (%42,8)	6 (%7,8)	>0.05
Abdominoperineal rezeksiyon	24 (%31,2)	11 (%14,3)	>0.05
Rezeksiyon yapılamayan		3 (%3,9)	>0.05

TG, T gerileme; NG, N gerileme.

Tümör yanıtı:

Neoadjuvan KRT sonrası pTY (ypT0N0) olguların 13 (%10,3)'ünde izlendi. Serideki 63 (%63) olguda T evresinde gerileme, 57 (%45,2) olguda N evresinde gerileme, 76 (%60,3) olguda T ve/veya N evresinde gerileme izlendi. Olguların 37 (%29,4)'sinde neoadjuvan KRT'ye histopatolojik yanıt izlenmezken bu olguların 9'unda T ve/veya N evresinde progresyon izlendi (Tablo 2). Tümör yerleşim yeri ile neoadjuvan tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (Tablo 3).

Tümör yanıtı ve sfinkter koruyucu cerrahi:

Neoadjuvan tedaviye yanıt izlenen 89 hastanın 62 (%69,7)'sinde, neoadjuvan tedaviye yanıt izlenmeyen 32 hastanın 17 (%53)'sinde sfinkter koruyucu cerrahi yapılabilmiştir (P>0.05) (Tablo 4). Alt rektum yerleşimli tümörü olan hastalarda neoadjuvan tedaviye yanıt (tam yanıt, TG/NG) %74 oranında izlendi. Alt rektum tümörlü hastalarda neoadjuvan tedaviye yanıt ve sfinkter koruyucu cerrahi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P>0.05) (Tablo 5).

Tartışma

Günümüzde lokal ileri rektum kanserli hastaların tedavisinde temel basamak küratif cerrahi rezeksiyondur. Total mezorektal eksizyon tekniğini doğru ve yaygın uygulanması ile rektum kanserli hastalarda daha iyi onkolojik sonuçlar sağlanabilmektedir (9). Cerrahi rezeksiyon sonrası lokal kontrol ve sağkalım sonuçlarının iyileştirilmesi için çalışmalar sürmektedir.

Tedavi planlaması sırasında klinik evrelemenin doğru şekilde yapılması önem taşımaktadır. Bu amaçla günümüzde endorektal ultrasonografi (ERUS), pelvik MR, endorektal MR ile T ve N evresinde sırasıyla %85-90 ve %74-76 doğruluk oranlarına ulaşılabilmiştir (10).

Rezektabl rektum kanserlerinin tedavisinde preoperatif RT uygulanması ile lokal nüksün anlamlı derecede azaldığı pek çok prospektif randomize çalışma ile kanıtlanmıştır (11-14). Bu çalışmalardan yalnızca birinde sağkalım avantajı gösterilmiştir (11). Rezektabl rektum kanserlerinin tedavisinde preoperatif KRT ile de lokal kontrolün anlamlı olarak iyileştirildiği prospektif randomize çalışmalarla gösterilmiştir (4, 14, 15). Bu çalışmaların hiçbirinde sağkalım avantajı bulunmamıştır (4, 14, 15).

Neoadjuvan KRT lokal ileri orta ve alt yerleşimli rektum kanserlerinde genel olarak kabul görmüş bir yöntem olmasına karşın üst rektum yerleşimli tümörler için tartışmalar sürmektedir. Preoperatif neoadjuvan KRT ile postoperatif adjuvan KRT'yi karşılaştıran prospektif, randomize Alman çalışmasında (4) üst rektum kanserlerine de neoadjuvan KRT uygulamış ve bu çalışmanın alt grup analizinde lokal nüks oranları üst ve orta rektum tümörlerinde benzer bulunmuştur. Yazarlar bu nedenle üst rektum tümörlerinde de preoperatif KRT kullanılması gerektiğine inandıklarını belirtmişlerdir. (4). Kliniğimizde her olgu kolorektal kanser konseyinde tek tek görüşülmekte ve tedavi planı hastanın bireysel özelliklerine ve ilgili cerrahın tercihlerine göre belirlenmektedir. Genel olarak üst rektum yerleşimli T4 tümörlere neoadjuvan KRT verme eğilimi vardır. Bunun dışında konsey üyesi cerrahlardan biri (CT) üst rektum yerleşimli evre III kanseri olan hastalarda rutin olarak neoadjuvan KRT uygulanması eğilimimdedir. Seri üç cerrahın (MF, CT, SS) olgularından oluşmaktadır; bu nedenle sözü edilen yaklaşımlar seriye doğal olarak yansımıştır.

Neoadjuvan tedavi sonrasında olguların %8-20'sinde pTY, %30-60'ında ise kısmi yanıt (TG ve/veya NG) sağlanabilmektedir (5, 6). Serimizde olguların %10,3'ünde pTY, %60,3'ünde TG ve/veya NG izlenmiştir. Neoadjuvan KRT uygulanan serilerde histopatolojik tam yanıt izlenen hastalarda daha iyi lokal nüks ve sağkalım sonuçları bildirilmiştir (16, 17).

Rektum kanseri olgularını sınıflandırırken unrezektabl ve rezektabl olanlar şeklinde yaklaşmak gelenekselleşmiştir. Unrezektabl rektum kanseri olguları tüm rektum kanserlerinin yaklaşık %5-10'unu oluşturur (18). Rektal tuşede unrezektabl rektum kanseri fiske tümörler olarak tanımlanır. Bu tümörlerde MR'da rektal fasya

tutulmuştur ya da rezeksiyon sonrası çevresel cerrahi sınır tutulum riskinin yüksektir. Unrezektabl rektum kanserinde preoperatif KRT'nin preoperatif RT'ye kıyasla lokal nüksü anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir (sırasıyla; %17 ve %44) (19). Aynı çalışmada pTY oranı preoperatif KRT ile %12, preoperatif RT ile %4 olarak bildirilmiştir. Vestermark ve ark. (20) çalışmalarında preoperatif KRT'nin preoperatif RT'ye göre rezeksiyon şansını anlamlı olarak arttırdığını bulmuşlardır. Bu çalışmada pTY oranı neoadjuvan KRT ile %18, neoadjuvan RT ile %6 olarak saptanmıştır (P=0.002). Bu iki çalışmanın sonuçları bize rektum kanserinde ameliyat öncesinde tümörün unrezektabl olup olmadığının saptanmasının ve unrezektabl tümörlerde neoadjuvan tedavide KRT'nin kullanılması gerektiğini göstermektedir.

Rezektabl rektum kanseri ameliyat öncesi MR ile değerlendirmede kolaylıkla rezeke edilebilecek tümörler (tümörün mezorektal fasyaya uzak ve çevresel sınır tutulumu riski olmayan) ya da sınırda rezektabl tümörler (mezorektal fasyaya yakın tümörler) olarak sınıflandırılabilir. Klinik olarak rezektabl olarak değerlendirilen rektum kanserlerinde cerrahi sonrası rezidü mikroskopik tümör hücrelerinin cerrahi rezeksiyon sınırlarının içinde ya da dışında (lenf düğümlerinde/uzak metastaz alanlarında) kalabildiği bilinmektedir. Bu nedenle rezektabl rektum kanseri olgularında lokal nüks ve sağkalım sonuçlarını iyileştirilmesi amacıyla neoadjuvan RT/KRT kullanılmaktadır.

Sauer ve ark. (4) preoperatif KRT'nin sfinkter koruyucu cerrahi şansını arttırdığını bildirmişlerdir. Wong ve ark. (21) tarafından yapılan metaanalizde ise neoadjuvan tedaviye bağlı sfinkter koruyucu cerrahi yapılabilirliğinin artmadığı bildirilmiştir. Bujko ve ark. (22) tarafından yapılan sistematik derlemede neoadjuvan tedavi sonrası tümör küçülmesi ya da tam yanıtın sfinkter koruyucu cerrahi oranında istatistiksel olarak anlamlı artış sağlamadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda KRT'ye yanıt ile sfinkter koruyucu rezeksiyon yapılması arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Sfinkter koruyucu cerrahi yapılabilirliği ile ilişkili en önemli etmenler cerrahi teknik, onkolojik prensiplerin uygulanabilirliği ve tümörün yerleşim yeridir. Neoadjuvan KRT sonrası tümörün boyutlarında küçülme olmasına karşın tümörün alt sınırı ile anal verge arasındaki uzaklık değişmeyebilir. Ayrıca birçok cerrah için distal cerrahi sınırın 1 cm'nin altında olması (sıklıkla önerilen 1-2 cm'dir) endişe verici bir onkolojik sonuçtur. Polonya çalışmasında (23) neoadjuvan RT/KRT uygulanan rektum kanserli hastaların yaklaşık %10'unda 5 mm'nin üzerinde (en fazla 18 mm) distal intramural yayılım olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde Bozzetti ve ark. (24) neoadjuvan RT uygulanan 59 hastayı içeren çalışmalarında olguların %20'sinde distal intramural yayılım olduğunu (ortalama 4.3 mm) bildirmişlerdir.

Rektum kanserinde total mezorektal eksizyon tekniği lokal nüksün azaltılmasını sağlayarak bir köşe taşı oluşturmuştur (9). Preoperatif RT/KRT'nin TME ile birlikte kullanımı lokal nüks sorunu açısından yeni fırsatlar sunmaktadır. Öte yandan RT'nin çeşitli yan etkileri söz konusudur. Neoadjuvan tedaviye tam yanıt veren hastalara nasıl yaklaşılacağı son yıllarda tartışma konusu olmaktadır. Bazı yazarlar seçilmiş olgularda cerrahi tedavi uygulamadan hastaları izleyebilmektedir (25), bazı yazarlar ise bu olgularda lokal eksizyon uygulamaktadırlar (26, 27). Preoperatif KRT sonrası yanıt alınan tümörlerde lokal eksizyon uygulayan bir çalışmada 74 hastanın %15'i neoadjuvan KRT sonrası lokal eksizyon için seçilmiş ve ortalama 55 ay izlemde lokal eksizyon sonrası lokal nüksün olmadığı (1 olguda uzak metastaz geliştiği) bildirilmiştir (26). Kim ve ark. (27) çalışmalarında neoadjuvan KRT verilen 95 hastanın yanıt alınanlardan 26'sına (%27) lokal eksizyon uygulanmış (9'unda KY, 17'sinde TY), 24 aylık ortalama izlem süresinde 1 hastada lokal nüks geliştiği bildirilmiştir. Habr-Gama ve ark. (28) 118 T1-3 rektum kanseri olgusuna neoadjuvan KRT uygulamışlar, 36 olguda tam yanıt (fizik bakı, radyolojik değerlendirme ve biyopsi sonuçlarına dayanarak) elde etmişlerdir. Bu olguların 30'una cerrahi tedavi uygulanmamış ve ortalama 36 aylık izlem süresinde 28 (%93) olgunun hastalıksız sağ olduğu bildirilmiştir. Aynı yazar grubu 2004 yılında retrospektif bir incelemede preoperatif KRT'ye tam yanıt alınan ve cerrahi uygulanmayan olgularda 5 yıllık hastalıksız sağkalımı %92 ve 5 yıllık genel sağkalımı %100 olarak bildirilmişlerdir (25). Bu seride neoadjuvan KRT sonrası tam yanıt alınan ve cerrahi uygulanan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım %83 ve 5 yıllık genel sağkalım %88 olarak saptanmıştır.

Bizim serimizde histopatolojik tam yanıt elde edilen hastalara cerrahi uygulanmıştır. Biz tam ya da kısmi yanıt alınan hastalarda cerrahi yaklaşımın değiştirilmesi ya da cerrahiden vazgeçilmesi gerektiğini düşünmüyoruz. Öncelikle fizik bakı/rektal tuşe, endoskopi/biyopsi, ERUS, MR ve PET-BT tümör yanıtını belirlemede etkin yöntemler değildir. Bu yöntemlerle saptanan klinik tam yanıtın patolojik tam yanıt anlamına geldiğini söylemek günümüz koşullarında olanaksızdır (29-32). İkinci olarak, tümörün rektum duvarından eradike edilmiş olmasının mezorektumda rezidü kanser olmadığı anlamına gelmediği çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (33-35). Son olarak da, neoadjuvan KRT'den sonra klinik olarak tam yanıt alındığı düşünülen ve cerrahi uygulanmadan izle-

nen hastalarda yüksek oranda lokal nüks olabileceği gösterilmiştir (izlemde olan 10 hastanın 8'inde lokal nüks gelişmiştir) (36).

Sonuç olarak neoadjuvan KRT uygulanan hastaların büyük bir kısmında tümörde boyut ve/veya evre gerilemesine yol açmaktadır. Postoperatif histopatolojik değerlendirmede olguların %8-20'sinde tümör hücresi saptanmamaktadır (patolojik tam yanıt). Ancak, var olan literatür incelendiğinde rektum kanserinin primer tedavisinin hala cerrahi olduğu, klinik tam yanıtın patolojik tam yanıt anlamına gelmediği ve klinik tam yanıt alınan olgularda da geleneksel cerrahi yaklaşımın geçerli olduğu anlaşılmaktadır.

Summary:
Response to neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: Dokuz Eylül University experience

Purpose: The aim of this study was to evaluate the response to neoadjuvant long course chemoradiotherapy (CRT) for patients with locally advanced rectal cancer with or without lymph node metastasis.
Materials and Methods: Between 1993 – 2007, 126 patients with locally advanced rectal cancer with or without lymph node involvement were treated at Dokuz Eylul University Medical Faculty Hospital. Prospectively collected data of patients were analyzed. All patients received concurrent CRT. Curative intend surgical resection was performed 4 to 8 weeks after the completion of CRT. Response to neoadjuvant CRT was assessed by comparing the preoperative clinical staging and postoperative pathological evaluation. Histopathological complete response (pCR) was defined as no tumor cells within the specimen. Downstaging of T and/or N stage of the tumor was defined as partial response (PR).
Results: Mean age was 57.9 years and 40,5% of patients were female, 59,5% of patients were male. Preoperative staging revealed T3 tumor in 54 (42,8%) of patients and T4 tumor in 58 (46%) of patients. In 32 (25,4%) patients there were no lymph node metastases (cN0) whereas in 94 (74,6%) patients lymph node involvement was detected (cN+). Tumor was located at lower rectum in 61,1% of patients, at mid-rectum in 25,4% of patients, and at upper rectum in 13,5% of patients. Sphincter saving resection was performed in 62,7% of patients. Histopathological complete response was observed in 13 (10,3%) patients. T stage downstaging was observed in 63 (%63) patients, N stage downstaging was observed in 57 (45,2%) patients, and PR was observed in 76 (60,3%) patients. No significant difference was observed between the response to neoadjuvant CRT and tumor localization and sphincter saving resection (P→0.05).
Conclusion: Response to neoadjuvant CRT was obtained in majority of the patients. Downstaging was not associated with the rate of sphincter preserving surgery. Surgical resection is still the primary treatment of resectable rectal cancer.
Key Words: Locally advanced rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, downstaging

KAYNAKLAR

1. Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H, Fishbein G, Marks G. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30: 169–175.
2. Minsky BD, Cohan AM, Enker WE, Paty P. Sphincter preservation with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31: 553–559.
3. Rouanet P, Fabre JM, Dubois JB, et al. Conservative surgery for low rectal carcinoma and high-dose radiation: functional and oncological results. Ann Surg 1995; 221: 67–73.
4. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1731-1740.
5. Buroker T, Nigro N, Correa J, Vaitkevicius VK, Samson M, Considine B. Combination preoperative radiation and chemotherapy in adenocarcinoma of the rectum: preliminary report. Dis Colon Rectum 1976;19: 660–663.
6. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al. Efficacy of preoperative 5-FU, high dose leucoverin, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. Cancer 1994; 73: 273–280.
7. Wheeler JM, Dodds E, Warren BF, et al. Preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision surgery for locally advanced rectal cancer: correlation with rectal cancer regression grade. Dis Colon Rectum 2004; 47: 2025-2031.
8. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. Lancet 1986; 2: 996-999.
9. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. Lancet 1986; 1: 1479-1482.
10. Halefoglu AM, Yildirim S, Avlanmis O, Sakiz D, Baykan A. Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer. World J Gastroenterol 2008; 14: 3504-3510.
10. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. N Engl J Med 1997; 336: 980-987.
11. 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: 638-646.
12. http://www.ctu.mrc.ac.uk/studies/CR07.asp
13. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med 2006; 355: 1114-1123.
14. Gérard 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. J Clin Oncol 2006; 24: 4620-4625
15. Garcia-Aguilar J, Herna´ndez 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: 298–304.
16. Biondo S, Navarro M, Marti-Rague J, et al. Response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: influence on long-term results. Colorectal Dis 2005; 7: 472-479.
17. Devine RM, Dozois RR. Surgical management of locally advanced adenocarcinoma of the rectum. World J Surg 1992; 16: 486-489.
18. Frykholm GJ, Påhlman L, Glimelius B. Combined chemo- and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 427-434.
19. Vestermark LW, Jacobsen A, Qvortrup C, et al. Long-term results of a phase II trial of high-dose radiotherapy (60 Gy) and UFT/l-leucovorin in patients with non-resectable locally advanced rectal cancer (LARC). Acta Oncol 2008; 47: 428-433.
20. Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2007; (2): CD002102.
21. Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. Radiother Oncol 2006; 80: 4-12.
22. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. Radiother Oncol 2004; 72: 15-24.
23. Bozzetti F, Baratti D, Andreola S, et al. Preoperative radiation therapy for patients with T2-T3 carcinoma of the middle-to-lower rectum. Cancer 1999; 86: 398-404.
24. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. Ann Surg 2004; 240: 711-717.
25. Schell SR, Zlotecki RA, Mendenhall WM, Marsh RW, Vauthey JN, Copeland EM 3rd. Transanal excision of locally advanced rectal cancers downstaged using neoadjuvant chemoradiotherapy. J Am Coll Surg 2002; 194: 584-590.
26. Kim CJ, Yeatman TJ, Coppola D, et al. Local excision of T2 and T3 rectal cancers after downstaging chemoradiation. Ann Surg 2001; 234: 352-358.
27. Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U Jr, et al. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. Dis Colon Rectum 1998; 41: 1087-1096.
28. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, et al. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. J Am Coll Surg 2002; 194: 131-135.
29. Guillem JG, Chessin DB, Shia J, et al. Clinical examination following preoperative chemoradiation for rectal cancer is not a reliable surrogate end point. J Clin Oncol 2005; 23: 3475-3479.
30. Chen CC, Lee RC, Lin JK, Wang LW, Yang SH. How accurate is magnetic resonance imaging in restaging rectal cancer in patients receiving preoperative combined chemoradiotherapy? Dis Colon Rectum 2005; 48: 722-7228.
31. Capirci C, Rubello D, Chierichetti F, et al. Restaging after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal adenocarcinoma: role of F18-FDG PET. Biomed Pharmacother 2004; 58: 451-457.
32. Meterissian S, Skibber J, Rich T, et al. Patterns of residual disease after preoperative chemoradiation in ultrasound T3 rectal carcinoma. Ann Surg Oncol 1994; 1: 111-116.
33. Zmora O, Dasilva GM, Gurland B, et al. Does rectal wall tumor eradication with preoperative chemoradiation permit a change in the operative strategy? Dis Colon Rectum 2004; 47: 1607-1612.
34. Stipa F, Zernecke A, Moore HG, et al. Residual mesorectal lymph node involvement following neoadjuvant combined-modality therapy: rationale for radical resection? Ann Surg Oncol 2004; 11: 187-191.
35. Nakagawa WT, Rossi BM, de O Ferreira F, et al. Chemoradiation instead of surgery to treat mid and low rectal tumors: is it safe? Ann Surg Oncol 2002; 9: 568-573.

KATKIDA BULUNANLAR:

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:
Cem Terzi, Aras Emre Canda
Verilerin elde edilmesi:
Aras Emre Canda
Verilerin analizi ve yorumlanması:
Aras Emre Canda, Cem Terzi
Yazının kaleme alınması:
Aras Emre Canda, Cem Terzi
İstatistiksel değerlendirme:
Aras Emre Canda