

# Rektum Kanseri Neoadjuvant Tedavisinde Uzun ve Kısa Süreli Radyoterapi Rejimlerinin Karşılaştırılması

## *The Comparison of Short or Long Term Radiotherapy at Neoadjuvant Treatment of Rectal Cancer*

DİCLE KILIÇ<sup>1</sup>, FATİH DEMİRCİOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı, Ankara - Türkiye <sup>2</sup>Rize Rte Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Rize - Türkiye

### ÖZET

Rektum kanseri tedavisinde temel amaç hastalıkta kür sağlanması, nüks ve rekürrenslerin önlenmesi ve sağkalım oranlarının en üst düzeye çıkarılmasıdır. Bu amaçla cerrahi tedaviye adjuvant tedaviler eklenmelidir. Birçok çalışmada radyoterapi ve kemoterapinin hastalık seyrine ek katkıları gösterilmiştir. Özellikle radyoterapi uygulamalarında farklı tedavi şemaları tartışılmış ve preoperatif uygulamaların üstünlüğü gösterilmiştir. Bu doğrultuda derlemede preoperatif radyoterapi kapsamında uygulanan uzun ve kısa süreli radyoterapinin avantaj ve dezavantajları, birbirlerine üstünlükleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak lokal ileri evre rektal kanserli olgularda standart yaklaşımın preoperatif uzun süreli kemo-radyoterapi olması gerektiği belirtilmiştir. Kısa süreli

### ABSTRACT

The main objective in the treatment of rectal is to achieve cancer cure, prevention of relapse and recurrence and ensuring the maximize survival rates of disease. For this reason, adjuvant treatments should be added to surgical treatments. The contributions of radiotherapy and chemotherapy in addition of the course of the disease have shown in many studies. Different treatment schemes were discussed especially for radiotherapy and preoperative radiotherapy is shown to be superior. In this context the advantages and disadvantages, the superiority of each others of short and long term radiotherapy are evaluated in this review. As a result, the standard approach in patients with locally advanced rectal cancer is preoperative long-term chemo-radiation.

Başvuru Tarihi: 11.06.2013, Kabul Tarihi: 09.12.2013

✉ Dr. Fatih Demircioğlu  
Rize Rte Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,  
Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Rize 53050 Rize - Türkiye  
Tel: 0533.5181344  
e-mail: fthdemircioglu@yahoo.com

Kolon Rektum Hast Derg 2013;24:1-13

radyoterapi ancak rezektabl perirektal yağ alanları ile ilişkili klinik olarak T3 kabul edilen kanserlerde bir alternatif olarak düşünülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** *Rektal Kanser, Neoadjuvant tedavi, Radyoterapi*

Short term radiotherapy is considered as an alternative approach in cT3 resectable cancers which associated with perirectal fat areas.

**Key words:** *Rectal cancer, Neoadjuvant treatment, Radiotherapy*

## Giriş

Rektum kanseri ana tedavisi olarak uzun yıllar cerrahi kullanılmış, fakat sadece cerrahi ile yüksek oranda lokal nüks gelişmesi ve nüks gelişen hastaların tedavisinin daha zor olması nedeni ile ek tedavi arayışlarına gidilmiştir. Rektum kanserlerinin tedavisinde öncelikle kür sağlanması, sonra hastalık rekürrenslerinin önlenmesi ve hastalısız ve genel sağkalım sürelerinin iyileştirilmesi yanısıra tedaviler öncesi barsak fonksiyonunun ve hasta yaşam kalitesinin korunması temel hedeftir. Lokal-bölgesel kontrolün sağlanması ve sistemik rekürrenslerin önlenmesinde radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) üzerine birçok araştırma yapılmıştır. Kombine tedaviler ile hem lokal-sistemik rekürrensler hem de sağkalım açısından başarı oranlarında artış elde edilmiş ve çalışmalar organ koruyucu tedaviler ve uygulanacak modalitelerin zamanlaması üzerine yoğunlaşmıştır. Önceleri lokal kontrolü arttırmak amacı ile kullanılan postoperatif radyoterapiye alternatif olarak organ koruma protokolleri içerisinde planlanan preoperatif radyoterapinin daha etkin olduğu gösterilmiştir. Lokal ileri evre rektum kanserinde güncel yaklaşım neoadjuvant tedavi sonrası cerrahi olarak total mezorektal eksizyon (TME) uygulamasıdır. Burada neoadjuvant tedavi kapsamında uygulanan uzun ve kısa süreli radyoterapi rejimlerinin birbirlerine üstünlükleri değerlendirilmeye çalışılmıştır.

## Preoperatif Radyoterapi

Preoperatif (neoadjuvant) tedavi rektal kanserde dünyada üzerinde en çok araştırma yapılan ve kabul gören tedavi modalitesidir. Preoperatif tedavi kapsamında 2 metot bulunmaktadır: kısa süreli (5 fraksiyonda 25 Gy) RT (KSRT) ve uzun süreli (28 fraksiyonda 50.4 Gy) RT ile eşzamanlı KT (kombine tedavi) (USKRT). KSRT'nin tarihsel gelişimine baktığımızda 1970'lerde "Memorial Sloan-Kettering" ve "Veterans Administration" tarafından ilk çalışmaların yapıldığı fark edilmektedir. Ancak ülkelerin sağlık politikalarına paralel olarak Kuzey Amerika'da postoperatif tedaviler daha sık

kullanılmaktadır.<sup>1</sup> Ayrıca 1980'de kolon ve rektum kanserinde cerrahiye KT eklenmesiyle %10-15'lik sağkalım artışı gösterilmesi nedeniyle postoperatif RT'ye KT de eklenmiştir. RT'ye KT eklenmesiyle ilave %10-15'lik sağkalım artışı daha sağlanması bu konuya olan ilgiyi artırmıştır. Kuzey Amerika'da postoperatif kemoradyoterapi (KRT) uzun süre standart tedavi protokolü olarak devam etmiştir.<sup>2</sup> Kolon ve rektum kanserinde KT'nin deneysel olduğunun düşünüldüğü Hollanda, İngiltere ve İskandinav ülkelerinde kısa süresi ile uygulanması daha kolay ve ucuz olan KSRT yaygın kabul görmüştür. Dolayısıyla bu konudaki birçok çalışma Kuzey Avrupa ile İskandinav ülkelerinde gerçekleştirilmiştir. RT uygulanmış bir tümörde hücre nekrozu gerçekleşmesi için zamana ihtiyaç vardır. Bu sayede nodal hastalık ve primer tümör boyutunda azalma sağlanarak tümör evresi geriletebilmekte ("downstaging") ve anrezektabl/ sınırda rezektabl tümörlere radikal cerrahi uygulanabilmekte, alt rektumda aşağı yerleşimli tümörlerde sfinkter korunmaya çalışılabilmektedir. Bu durum KSRT uygulamasından hemen sonra cerrahi uygulanan yöntem de çok seyrek sağlanabilmektedir. Bu olgularda USKRT'nin endike olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla KSRT ancak rezektabl kT3 kanserlerde USKRT'ye bir alternatif olarak gözükmektedir. Yazının devamında konunun bütünlüğünü bozmamak ve tekrarlardan kaçınmak açısından KSRT, USKRT araştırmaları, iki metodu kıyaslayan çalışmalar ve halen çözüm bekleyen sorularla bunlara cevap vermesi beklenen devam eden çalışmalardan bahsedilecektir.

## Kısa Süreli RT (KSRT)

Tek başına cerrahi (kontrol grubu) ile KSRT'nin cerrahiye eklendiği 14 randomize çalışmanın değerlendirildiği meta-analiz bulguları tablo 1'de sunulmaktadır (meta-analizde yer aldığı şekilde verildiğinden bazı çalışmaların ön sonuçları bu tabloda mevcuttur, uzun dönem sonuçları yazının ilerleyen kısımlarında ve tablolarda sunulmaktadır).<sup>3</sup>

Tablo 1. Meta-analizde yer alan KSRT çalışmaları ve ilk sonuçları.

Çalışma [Kaynak]	Tedavi	n	LN (%)	S (%)	BED <sup>a</sup>
MRC <sup>5</sup>	1x5Gy	277	45	50	7.5
	10x2Gy	272	47	53	20.4
	Kontrol	275	43	57	-
VASOG I	13x2Gy	302	29	43	20.4-27.5
	Kontrol	311	40	32	-
VASOG II	18x1,75Gy	180	-	50	31.5
	Kontrol	181	-	50	-
EORTC <sup>6</sup>	15x2,3Gy	72	22	60	35.2
	Kontrol	72	34*	60	-
North West	4x5Gy	143	13	-	30
	Kontrol	141	37*	-	-
Stockholm I <sup>7</sup>	5x5Gy	424	14	36	37.5
	Kontrol	425	28*	36	-
Stockholm II <sup>8</sup>	5x5Gy	272	10	-	37.5
	Kontrol	285	23*	-	-
British RCG	3x5Gy	228	17	39	22.5
	Kontrol	239	24*	40	-
Swedish RCG <sup>9</sup>	5x5Gy	553	12	58	37.5
	Kontrol	557	27*	48*	-

Kısaltmalar: n-hasta sayısı, LN-lokal nöks, S-sağkalım, BED: Biyolojik Etkinlik Doz, MRC-"Medical Research Council", VASOG-"Veterans Administration Surgical Oncology Group", EORTC- "European Organization for Research and Treatment of Cancer"

\*İstatiksel olarak anlamlı

<sup>a</sup>Diğer referanslar için meta-analize bakınız.<sup>2</sup>

KSRT konusunda ilk bildirimlerin yapıldığı çalışmalarda 30 Gy'in altında düşük dozlar kullanılmıştır. Düşük doz (tek fraksiyonda 5 Gy veya 10 fraksiyonda 20 Gy) RT uygulanan çalışmalarda hiçbir etkinlik bulunamamıştır.<sup>4,5</sup> Orta dozlarda RT'nin uygulandığı çalışmalarda cerrahiye KSRT eklenmesiyle lokal kontrolde anlamlı düzelme tespit edilmiştir.<sup>3,6-8</sup> Meta-analize dahil edilen 7 çalışmada lokal kontrol açısından KSRT lehine anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmalar ayrı ayrı irdelendiğinde sadece Stockholm II'de küratif rezeksiyon uygulananlarda ve İsveç çalışmasında (SCRT 14) tüm gruplarda sağkalım avantajı bildirilmiştir.<sup>7,9</sup> Cerrahiye KSRT eklenmesinin etkisini sorgulayan Cama ve ark.larının meta-analizinde 14 randomize kontrollü çalışmada 6426 olguya ait veriler analize tabi tutulmuştur.<sup>10</sup> Beş yıllık genel mortalite oranı (p=0.03), kansere bağlı mortalite oranı (p<0.001) ve lokal nöks oranı (p<0.001) RT kolunda daha düşük olmasına rağmen uzak metastaz oranları açısından iki kol arasında fark bulunamamıştır (p=0.54). Genel postoperatif komplikasyonlar (p=0.001) ve sepsis (p=0.001) RT uygulanan olgularda daha yüksektir. Eski çalışmalarda farklı fraksiyon sayılarında farklı

fraksiyon şemaları kullanılmaktadır. Bazı araştırmacılar 5 Gy'lik 1-5 fraksiyonla RT uygularken bazısı konvansiyonel fraksiyonasyonu (1,8-2 Gy) tercih etmektedir. Adjuvant RT'nin uygulandığı 22 randomize çalışmadaki (14'ü preoperatif ve 8'i postoperatif RT çalışması) 8507 hastayı kapsayan bir diğer meta-analizde dozlar kıyaslanmak üzere biyolojik efektif dozları (BED) hesaplanarak "Linear Quadratic" zamanlarına (LQ-time) göre sıralanmıştır.<sup>3</sup> Meta-analiz asıl olarak pre- ve postoperatif RT uygulamalarını kıyaslama amacıyla dizayn edilmiştir. Buna rağmen gruplardaki RT doz ve fraksiyonasyonun heterojenitesi araştırmacıları radyobiyojik hesaplamalara yönlendirmiştir. Bu analizdeki preoperatif RT araştırmaları LQ-zamanlarına göre 20 Gy altı, 20-30 Gy arası ve 30 Gy üzerinde (maksimum 37.5 Gy) olmak üzere 3 grupta toplanmıştır. BED; fraksiyon başına düşen doz, toplam doz ve toplam süre gibi radyobiyojik parametrelere dayanan bir kavramdır. Lokal nöksler; postoperatif RT'ye kıyasla 30 Gy ve üzerinde BED'i bulunan preoperatif RT grubunda tek başına cerrahi uygulanan olgulara kıyasla lokal kontrolde anlamlı artış saptanmıştır (p=0.01). Postoperatif RT ile lokal nöksler %37 oranında azaltılmakta iken bu oran preoperatif RT kolunda %57'dir (p=0.01). Preoperatif RT grubunda rektum kanserine bağlı ölümler %46 iken cerrahi kolunda %50 olarak bildirilmiştir (p=0.0003). Kansere bağlı ölüm açısından preoperatif RT ile tek başına cerrahiye kıyasla anlamlı azalma (p=0.00002) saptanırken postoperatif RT'ye kıyasla fark (p=0.2) tespit edilmemiştir. Sağkalım analizlerinde cerrahiye RT eklenmesiyle (pre- veya postoperatif) sağkalımda sınırda artma sağlanırken (p=0.06), postoperatif RT uygulamasının sağkalıma katkısı saptanmamıştır (p=0.4). Preoperatif RT eğer 30 Gy ve üzeri BED'le de uygulanmışsa sağkalım avantajı sağlamaktadır (p=0.04). Tüm çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde preoperatif RT ile lokal kontrol, hastalısız ve genel sağkalımda artma kaydedilmiştir. Bu meta-analizin vurguladığı en can alıcı husus ise yeterli dozlarda uygulanan preoperatif RT'nin biyolojik etki açısından postoperatif RT'ye üstün olmasıdır. Başka bir deyişle göreceli düşük doz preoperatif RT yüksek doz postoperatif RT'den daha etkindir. Her iki modalitenin avantaj ve dezavantajları mevcuttur (Tablo 2). "Cancer Collaborative Group" meta-analizindeki preoperatif RT kollarında farklı fraksiyon dozları kullanılırken<sup>3</sup> Cama ve ark.larının meta-analizine sadece 5 Gy'lik fraksiyonlarla ışınlama yapılmış çalışmalar seçilmiştir.<sup>10</sup>

**Tablo 2. Preoperatif ve postoperatif RT'nin avantaj ve dezavantajları.<sup>17</sup>**

<p><b>Preoperatif RT avantajları:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Primer tümör hacmini azaltarak cerrahi rezeksiyonun yapılabilmesini sağlar.</li> <li>2. Bölgesel lenf nodlarında kontrolü sağlar.</li> <li>3. Sfinkter koruyucu cerrahiye olanak sağlayabilir.</li> <li>4. Oksijenlenmenin daha iyi olması nedeniyle RT etkinliği daha fazladır.</li> <li>5. Cerrahi sırasında ekilebilecek canlı tümör hücresi oranını azaltır.</li> <li>6. Akut ince barsak hasarları daha az görülür.</li> <li>7. Lokal bölgesel nüksleri azaltır.</li> <li>8. Işınlanmış dokular rezeke edilerek sağlıklı doku ile anastomoz oluşturulabilir.</li> </ol>
<p><b>Preoperatif RT dezavantajları:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erken evre veya metastatik tümörlerde gereksiz tedavi olabilir.</li> <li>2. Yanlış cerrahi teknik seçimine yönlendirebilir.</li> <li>3. Asıl tedavi olan cerrahiye geciktirir.</li> <li>4. Postoperatif perineal komplikasyonlar artar.</li> <li>5. Yara iyileşmesi bozulabilir.</li> </ol>
<p><b>Postoperatif RT avantajları:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Histopatolojik bulgulara dayanarak hasta seçimi daha uygun yapılır.</li> <li>2. Lokal nüksleri azaltır.</li> <li>3. Kalıntı hastalık durumunda tümör kontrolünü sağlar.</li> <li>4. Yüksek riskli bölgeler cerrahi klipsle belirlenir.</li> <li>5. İnce barsaklar cerrahi sırasında RT alanı dışına alınarak hasar oranı azaltılabilir.</li> </ol>
<p><b>Postoperatif RT dezavantajları:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vaskülaritenin bozulması nedeniyle radyoduyarlılık azalır.</li> <li>2. Rezektabiliteyi artırıcı veya organ koruyucu cerrahilere yönlendirici bir etkisi yoktur.</li> <li>3. Cerrahiden kaynaklanan yapışıklıklar nedeniyle ince barsak hasar riski artar.</li> <li>4. Abdominoperineal rezeksiyon sonrasında perineal skarın tedaviye alınması ve RT alanlarının büyümesi gerekebilir.</li> <li>5. Anastomozun tamamı ışınlandığından stenoz gelişebilir.</li> </ol> <p>Kısaltmalar: RT-radyoterapi</p>

Ancak her 2 meta-analize dahil edilen çalışmalarda uygulanan cerrahi teknik standart değildir.<sup>3,10</sup> Ayrıca TME gibi daha optimize cerrahi tekniklerle preoperatif RT sonuçlarının daha iyi olacağı düşünülerek toksisite ve etkinlik araştırması amacıyla farklı cerrahi teknik ve RT metotlarının uygulandığı daha büyük çalışmalar düzenlemiştir. Konvansiyonel pelvik sahanın genişletilmesi veya paraaortik, karaciğer hilusu veya tamamını RT alanına dahil edilmesinin toksisiteyi artırmak dışında hiçbir katkısı olmadığı saptanmıştır.<sup>3,10</sup> KSRT konusundaki araştırmalar yeni teknolojik imkanlar doğrultusunda devam etmiş ve 6000'in üzerinde hastanın

farklı çalışmalara dahil edilmesiyle rektum kanserinde en fazla test edilen RT şeması olmuştur. Bu çalışmalar Tablo 3'te sunulmaktadır. Üç büyük İsveç çalışmasında KSRT (5x5 Gy RT ardışık günlerde, 5 gün sonrasında hemen cerrahi) cerrahi ile kıyaslanmıştır.<sup>11-13</sup> Önemi bakımından en büyük İsveç çalışmasının detaylarına bakacak olduğumuzda kT1-3 evresindeki 1110 olgu dahil edilmiştir. Gerek bildirilen 5 yıllık ve gerekse 13 yıllık sonuçlarında lokal kontrol yanı sıra sağkalımın da KSRT lehine olduğu literatürdeki tek KSRT çalışmasıdır.<sup>9,11</sup> Bu çalışmalardan edinilen bilgi KSRT ile lokal nükslerde %52-65 azalma sağlandığı yönündedir. En fazla hasta sayısına sahip olan bu İsveç çalışmasında 13. yılda genel sağkalımda %8'lik absolüt yarar mevcuttur.<sup>11</sup> Diğer 2 çalışmada ancak küratif cerrahi uygulanmış olgulardan oluşan alt grubun analizinde hastaliksız ve genel sağkalım avantajı sağlandığı gösterilmiştir (Tablo 3).<sup>12,13</sup> Ancak bu çalışmada dikkat çeken hususun standart cerrahinin TME olmaması, KSRT ile anlamlı düzelmiş lokal kontrol oranları saptanmasına rağmen her 2 kolda da (cerrahi ve KSRT) lokal nüks oranlarının TME uygulanan başka serilere kıyasla göreceli yüksek olmasıdır. KSRT sonuçları ile tüm dünyada sağkalım avantajının gösterildiği tek çalışma olan İsveç çalışmasının uzun dönem izlemlerinde KSRT uygulanan olguların barsak obstrüksiyonu ve diğer gastrointestinal komplikasyonlar nedeniyle daha fazla postoperatif hospitalizasyona ihtiyaç duyduğu saptanmıştır.<sup>14</sup> Günümüzde cerrahi teknik açısından altın standart kabul edilen TME'nin lokal kontrol ve gidişat üzerindeki olumlu etkileri tüm dünyada bilinmektedir. TME uygulanacak olgularda KSRT'nin etkinliğinin araştırıldığı 2 büyük çalışma Hollanda TME çalışması ve "Medical Research Council" (MRC) CR07 çalışması İsveç çalışmasındaki aynı RT şemasını içermektedir.<sup>15-17</sup> İsveç çalışmasından farklı olarak birincisi standart cerrahi teknik TME'dir, ikincisi ise tek başına cerrahi uygulanan ancak yüksek riskli kabul edilen olgulara (sırasıyla %9 ve %11 oranında) postoperatif tedavi (RT veya KRT) uygulanmış olmasıdır. Hollanda çalışmasında bildirilen 2 ve 5 yıllık lokal nüks oranları KSRT kolunda %2.4 ve %5.6 iken tek başına TME uygulananlarda %8.2 ve %12 olarak saptanmıştır (her biri için p<0.001). İsveç çalışmasından farklı olarak genel sağkalım farklılığı gösterilememiştir. Bu çalışmadan alınacak en önemli mesaj TME mevcudiyetinde bile lokal kontrol açısından

Tablo 3. Preoperatif kısa süreli RT'yi konu alan randomize çalışmaların güncellenmiş sonuçları.

Çalışma [kaynak]	Tedavi	n	Medyan takip (yıl)	Sonuçlar
Stockholm I	C 5x5Gy--C	849	4,5	HS (p=0.05), LK (%77'ye karşılık %89, p<0.01) KSRT lehine. postoperatif mortalite (%8'e karşılık %2, p<0.01) GS farkı yok.
Uppsala	5x5,1Gy--C postop 60Gy	471	min 5	GS farkı yok. 5 yıllık lokal nüks (%13'e karşılık %22, p=0.02), geç dönem barsak komplikasyonları (%5'e karşılık %11, p<0.01) KSRT lehine
Stockholm II	C 5x5Gy--C	557	9	GS farkı yok. 5 yıllık lk (%75'e karşılık %88, p<0.01), küratif cerrahi olarlarda GS (%39'a karşılık %46, p=0.03) KSRT lehine
İsveç çalışması	C 5x5Gy--C	1168	13	13 yıllık GS (%38'e karşılık %30, p=0.0008) ve LK (%91'e karşılık %74, p<0.001) KSRT lehine
Hollanda TME çalışması	C 5x5Gy--C veya PORT§	1861	6	5 yıllık LK (%90'a karşılık %84.4, p<0.001) KSRT lehine, HS veya GS farkı yok
MRC C07	C 5x5Gy--C veya POKRT§	1350	3	GS farkı yok. 3 yıllık HS (%77.5'a karşılık %71.5, p=0.013) ve LN (%4.4'e karşılık %10.6, p<0.01) KSRT lehine

Kısaltmalar: n-hasta sayısı, C-cerrahi, KSRT-kısa süreli radyoterapi, LK-lokal kontrol, GS-genel sağkalım, HS-hastalısız sağkalım, TME-total mezorektal eksizyon, MRC-"Medical Research Council", PORT-postoprarif radyoterapi, POKRT-postoperatif kemoradyoterapi  
§Seçilmiş yüksek riskli hastalara uygulanan postoperatif tedavi

RT'ye ihtiyaç duyulmasıdır. TME ile daha iyi lokal başarı sağlandığı düşünülürse TME'ye KSRT eklenmesinin sağkalım üzerine olumlu etkisinin olup olmadığını bize daha uzun süreli takip sonuçlarının göstereceği bir gerçektir. MRC-CR07 çalışması KSRT ile lokal nüks oranlarında belirgin azalma olduğunu ve genel sağkalımda fark bulunmamasına rağmen 3 yıllık hastalısız sağkalımda absöüt %6'lık farkın KSRT lehine olduğunu vurgulamaktadır (p=0.03).<sup>17</sup>

### Uzun Sürekli KRT (USKRT)

Kuzey-Doğu Avrupa ve İskandinav ülkelerinde KSRT çalışmalarının devam ettiği tarihlerde daha önce de belirtildiği üzere Kuzey Amerika'da postoperatif KRT lokal ileri evre rektal kanserli olgularda standart tedavi olarak uygulanmakta idi. Buna ilave olarak postoperatif RT'ye KT eklenmesiyle elde edilen başarılı sonuçlar çalışmacıları Faz II preoperatif KRT (USKRT) açısından yüreklendirmiştir. Bu çalışmalarda 1.8-2 Gy.lık fraksiyonlarla toplam 45-50.4 Gy RT eşzamanlı KT ile beraber uygulanmakta, KRT bitiminden 4-8 hafta sonrasında cerrahi yapılmaktadır. Tek başına RT

uygulamalarında %6-12 olan pTY oranları USKRT ile %15-26'lara yükselmiştir.<sup>18,19</sup> Tedaviler öncesinde abdominoperineal rezeksiyon (APR) önerilen kT3N0 olgularda sfinkterin korunabilmesi amacıyla uygulanan faz II preoperatif USKRT çalışma sonuçları Tablo 4'te sunulmaktadır.

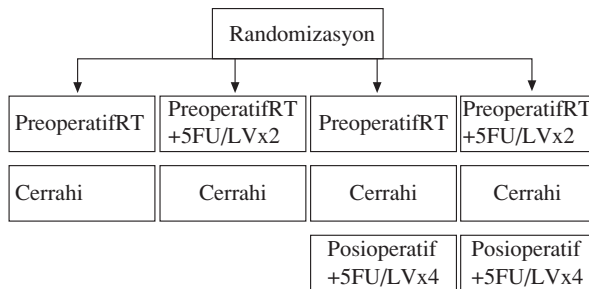
Preoperatif RT'ye KT eklenmesini etkisini araştıran tamamlanmış 3 randomize çalışma mevcuttur.<sup>20-22</sup> Fransız çalışmasında (Fédération Francophone de la Canérologie Digestive-FFCD-9203) rezektabl kT3-4 tümörler tek başına 45 Gy'lik RT ile RT ile eşzamanlı bolus (350 mg/m<sup>2</sup>) 5-FU ve lökovorin kollarına randomize edilmişlerdir.<sup>21</sup> 46 hafta sonrasında uygulanan cerrahiye 4 kür adjuvant KT takip etmiştir. Medyan 69 aylık takip sonrasında sfinkter koruyucu cerrahi açısından 2 grup arasında fark saptanmamıştır (her biri için %51). Kombine tedavi ile pTY oranı (%3.6'ya karşılık %11.4) ve 5 yıllık lokal kontrol oranı (%73.5'a karşılık %92) USKRT lehine artmış bulunmuştur. Genel sağkalım açısından herhangi bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın da dahil edildiği bu konuda yapılmış sistematik derleme de Fransız çalışması sonuçlarıyla benzer bulunmuştur.<sup>23</sup>

**Tablo 4. APR öngörülen kT3 olgularda preoperatif KRT faz II çalışma sonuçları.**

Çalışma [Kaynak]	n	RT (Gy)	Lokal kontrol	Sfinkter korunma	GS (%)	Barsak fonksiyonları
Wagman 1998	16	50.4	100 (5y)	77	64 5y	%85 iyi
Rounet 1995	27	60	93	78	83 2y	-
Mohiuddin 1998	52	45-60	86	-	85 5y	%90 kabul edilebilir
Bosset 2000	60	45	92 (5y)	58	60 5y	kabul edilebilir

Kısaltmalar: APR-abdominoperineal rezeksiyon, n-hasta sayısı, RT-radyoterapi, GS-genel sağkalım, y-yıl

Benzer bir çalışma da “European Organization for Research and Treatment of Cancer” (EORTC) tarafından düzenlenmiştir (EORTC 22921).<sup>22</sup> Bu çalışma 2x2 faktöriyel dizaynda düzenlenmiş 4 kollu bir çalışmadır. RT dozları standart 45 Gy’dir (Şekil 1). Çalışma sonuçları Fransız çalışması sonuçlarını destekler tarzdadır. 5 yıllık sonuçları incelendiğinde sırasıyla USRT ve USKRT kollarındaki pTY oranları %5’e karşılık %14, lokal kontrol oranları %83’e karşılık %91 olacak şekilde kombine tedavi lehine bulunurken postoperatif toksisite (her biri için %23), sfinkter korunması oranı (%51’e karşılık %53), genel sağkalım (%55’e karşılık %56) açısından fark saptanmamıştır. Çalışmacılar preoperatif RT uygulanan olgularda tümör boyutu, pTN evresi, lenfovasküler ve perinöral invazyon oranlarında azalma saptadıklarını da belirtmektedirler.<sup>24</sup> Akut toksisite USKRT kolunda anlamlı daha yüksektir (Grade 3-4 toksisite için %7’ye karşılık %14). Bu çalışmadaki bir diğer test edilen husus da postoperatif KT’dir. Adjuvant KT uygulaması ile sağkalımda düzelleme saptanamamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %90’ı kT3 olgulardır. Bir kısmına endoskopik ultrasonografi (EUS)



**Şekil 1. EORTC 2292121 çalışma akış şeması.**

Kısaltmalar: EORTC-“European Organization of Research and Treatment of Cancer”, RT-radyoterapi, FU- fluorourasil, LV-lökovorin.

yapılmamıştır, dolayısıyla potansiyel daha yüksek evrede öngörülmuş (“over-staging”) olan hasta sayısı ve kollarında dağılımı bilinmemektedir. Aslında olguların %27’sinin planlanan adjuvant KT’yi hiç almadığı, ancak kalanların %43’ünün KT’yi planlandığı şekilde aldığı da çalışmacılarca bildirilmektedir. Çalışma verilere alt gruplara ayrılarak tekrar analize tabi tutulmuştur.<sup>25</sup> Buna göre preoperatif tedavi sonrası ypT0-2 (yp, neoadjuvant tedaviler sonrası elde elden patolojik evreyi temsil etmektedir) olan hasta grubunda postoperatif adjuvant KT’den yarar saptanmış ve KT uygulaması ile anlamlı sağkalım katkısı tespit edilmiştir. ypT0-2 olgularda 8 yıllık genel sağkalım adjuvant KT almayanlarda %78’e karşılık KT alanlarda %84 (p=0.011), ypT3-4 olgularda sırasıyla %85’e karşılık %83 (anlamsız) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar çalışmada kullanılan ajanların ancak ypT0-2 olgularda adjuvant KT olarak yeterli olduğu, ypT3-4 olguların daha etkin ajanlara/kombinasyonlara ihtiyaç duyduğu şeklinde yorumlanabilir. USKRT sonuçları yüz güldürmeye devam ettikçe çalışmacılar Kuzey Amerika’da standart olan postoperatif KRT’yi sorgulamaya başlayıp ikisini kıyaslayan çalışmalar düzenlemişlerdir. Bu konuda düzenlenmiş 3 büyük randomize çalışma mevcuttur. Bunlardan ilki olan “Intergroup 0417 çalışması yetersiz hasta alımı nedeniyle 53 hasta ile kapatılmıştır. Diğer çalışma “National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project” (NSABP) R-03 çalışmasıdır. Bu çalışmaya primer sonlanım noktaları açısından 900 hasta alımı planlanmışken 267 hasta sonrası çalışmaya hasta katılımının kötü olması nedeniyle erken kapatılmıştır (130 olgu preoperatif, 137 olgu postoperatif kolda). Yaş ve cinsiyete göre tabakalandırma yapılarak randomize edilmiş 253 olguya ait veriler analiz edilerek bildirilmiştir. Ön sonuçlarında USKRT uygulaması ile artmış pTY bildirilmiştir.<sup>26</sup> Beş yıllık sonuçlarına göre preoperatif ve postoperatif KRT sırasıyla sfinkterin korunması 48’e karşılık %39 (p=0.17), pTY %17’ye karşılık %0 (p<0.0001), pelvik nüks %5’e karşılık %9 (p=0.50), genel sağkalım %74’e karşılık %66 (p=0.44) ve hastaliksız sağkalım %64’e karşılık %53 (p=0.08) şeklinde rapor edilmiştir.<sup>27,28</sup>

Postoperatif KRT’ye kıyasla preoperatif KRT’nin yerini net belirleyen çalışma Alman Rektal Kanser Grubu’nun CAO/ARO/A10-94 kodlu çalışması olmuştur.<sup>29</sup> Çalışmada her iki kolda da pelvik 50.4 Gy.lık RT uygulanmış, postoperatif kolda 5.4 Gy.lık boost alanı

Tablo 5. Alman Rektal kanser Grubu  
CAO/ARO/AIO-94 çalışması 5 yıllık sonuçları.<sup>29\*</sup>

Parametre	Preop KRT (%)	Postop KRT (%)	p değeri
Planlanan şekilde RT'yi tamamlama	92	54	<0.001
Planlanan şekilde KT'yi tamamlama	89	50	<0.001
Gr 3/4 akut toksisite	27	40	0.001
Gr 3/4 geç toksisite	14	24	0.01
pTY	8	0	<0.001
Sfinkter korunması**	39	19	0.004
Pelvik nüks	6	13	0.006
Uzak metastaz	36	38	anlamsız
Hastaliksız sağkalım	65	68	anlamsız
Genel sağkalım	74	76	anlamsız

Kısaltmalar: CAO/ARO/AIO- Chirurgie Arbeitsgemeinschaft für Onkologie/Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie/Arbeitsgemein schaft Internistische Onkologie, RT-radyoterapi, KRT-kemoradyoterapi, preop-preoperatif, postop-postoperatif, Gr-grade, pTY-patolojik tam yanıt  
\*Olguların %18'inde (1.koldaki) pT1-2N0 hastalık saptanmıştır.  
\*\*Distal rektum yerleşimli 194 olguya ait analiz sonuçlarını göstermektedir.

eklenmiştir. KT 5-FU 1g/m<sup>2</sup>/gün dozlarında RT'nin 1. ve 5. haftalarında 120 saatlik devamlı infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Her iki koldaki olgular sonrasında 500 mg/m<sup>2</sup>/gün'den her 4 haftada bir 5 gün olacak şekilde toplam 4 kür postoperatif KT almışlardır. Çalışmadaki tüm cerrahlar TME konusunda eğitilmiş ve tecrübeli ekipten oluşmaktadır ve tedaviler öncesinde öngörülen cerrahi açıdan görüşleri istenmiştir. Çalışmaya ait 5 yıllık sonuçlar Tablo 5'de sunulmaktadır. Bu çalışma ile postoperatif tedaviye kıyasla preoperatif KRT'nin tümör evresinde belirgin gerileme sağladığı ("down-staging"), lokal kontrolde artış olduğu, hasta toleransının daha iyi olduğu, daha az akut-geç toksisite ve azalmış postoperatif tedaviyi tamamlama zorluğu olduğu ve distal yerleşimli tümörlerde muhtemel artmış sfinkter korunma oranları bildirilmiştir. Sağkalım sonlanım noktalarının en az postoperatif KRT'ye benzer olduğu ve pTY oranlarının artırılması için yeni ajanların tedaviye eklenmesine ihtiyaç olduğu konusu da bu çalışma sonuçları ile gündeme gelmiş diğer önemli bulgulardır. *Çalışmanın verilerinin yayınlanması sonrasında Kuzey Amerika da dahil tüm dünyada geniş kabul görmüş ve lokal ileri evre rektal kanserli olguların standart tedavisi olmuştur.*

Bazı çalışmalar USKRT uygulaması ile rektal kanserli

Tablo 6. KSRT ile USKRT'yi kıyaslayan  
Polonya<sup>32,33</sup> ve Avustralya<sup>34</sup> çalışması kıyaslaması.<sup>54</sup>

Parametre	Kısa süreli	Uzun süreli	p değeri
Lokal nüks (%)			
Polonya çalışması (4y)	10.6	15.6	0.21
Avustralya çalışması (3y)	7.5	4.4	0.24
Uzak metastaz (%)			
Polonya çalışması (4y)	31.4	34.6	0.54
Avustralya çalışması (3y)	28	31	0.85
Genel sağkalım (%)			
Polonya çalışması (4y)	67.2	66.2	0.96
Avustralya çalışması (3y)	74	70	0.56
Hastaliksız sağkalım (%)			
Polonya çalışması (4y)	58.4	55.6	0.82
Grad 3-4 toksisite (%)			
Polonya çalışması	3	18	<0.001
Avustralya çalışması	1.9	28	<0.001
Genel akut toksisite (%)			
Polonya çalışması	24	85	<0.0001
Protokole uyum (%)			
Polonya çalışması	98	69	
Avustralya çalışması	100	77	
Ciddi cerrahi komplikasyon (%)			
Polonya çalışması	10	11	0.85
Avustralya çalışması	7.1	3.5	0.26
Genel cerrahi komplikasyon (%)			
Polonya çalışması	27	21	0.27
Avustralya çalışması	51	49	0.27
Sfinkter korunması (%)			
Polonya çalışması	61	58	0.57
Patolojik tam yanıt (%)			
Polonya çalışması	1	15	<0.001
ypT0-2 (%)			
Polonya çalışması	40	62	<0.001
ypN0 (%)			
Polonya çalışması	52	68	0.007
Pozitif CRM (%)			
Polonya çalışması	13	4	0.017
Grade 3-4 toksisite (%)			
Polonya çalışması	10.1	7.1	0.36
	7.6	8.8	0.84
Genel geç toksisite (%)			
Polonya çalışması	28.3	27	0.81
QLQ C30 genel sağlık durumu*			
Polonya çalışması	57	61	0.22
Kötü anorektal fonksiyon (%)			
Polonya çalışması	59	64	0.52
Cinsel fonksiyon bozukluğu (%)			
Polonya çalışması (erkek)	80	69	0.56
Polonya çalışması (kadın)	41	52	0.51

Kısaltmalar: y-yıl, yp-neoadjuvant tedaviler sonrasındaki patolojik evre, CRM-sirküferansiyel radyal marjin, QLQ-EORTC yaşam kalitesi modülü QLQ'daki diğer başlık ve skalalar da anlamsız. Bazı parametrelerde Avustralya verisi bulunmamaktadır.

olgularda sfinkterin korunması olasılığının arttığını vurgulasa da bu konudaki randomize çalışmaları içeren son 2 meta-analiz bu savı desteklememektedir.<sup>30,31</sup> KSRT İLE USKRT'Yİ KIYASLAYAN ÇALIŞMALAR USKRT'nin lokal ileri evre rektal kanserli olgularda standart tedavi kabul edilmesinden sonra gözler KSRT kollarındaki hastaların özelliklerine kaymış ve bazı ortak özellikte hastaların bulunduğu saptanmıştır. Kuzey Amerika ve bazı Avrupa ülkelerinde 5 Gy.lik fraksiyon dozlarına bağlı muhtemel gelişecek geç yan etkilerden korunma, sfinkterin korunması açısından ek katkısı olmaması ve sistemik KT ile güvenle kombine edilememesi nedeniyle halen KSRT'ye sıcak bakılmamaktadır. Hasta dahil edilme kriterleri farklılığı nedeniyle (KSRT kT1-3 hastalıkta ve USKRT kT3 ve/veya nod pozitif hastalıkta) çalışma verileri birbiriyle kıyaslanamamaktadır.

İki modaliteyi kıyaslayan 2 ayrı randomize çalışma düzenlenmiştir. Polonya çalışmasında anorektal halka üzerinde rektal kanseri olan 316 olgu KSRT ve USKRT kollarına randomize edilmişlerdir.<sup>32,33</sup> Radyasyon kalite kontrol çalışması bulunmamaktadır. Cerrahi standart olarak TME'dir. Lokal kontrol ve sağkalım açısından 2 grup arasında fark saptanmamıştır. Sirküferensiyel radyal marjın USKRT lehine anlamlı farklı bulunmuştur (%4'e karşılık %13, p=0.017). Avustralya ve Yeni Zelanda'dan bildirilen diğer çalışmada kT3N0-2 evresindeki (%56'sı N0) 326 rektal kanserli olgu KSRT ve USKRT kollarına randomize edilmişlerdir.<sup>34</sup> Polonya çalışmasından farklı olarak postoperatif KT bu çalışma protokolünde bulunmaktadır. 3 yıllık lokal kontrol (%96'ya karşılık %92) ve 5 yıllık sağkalım (%74'e karşılık %70) açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmaların detayları Tablo 6'da sunulmaktadır. Bu çalışmaların ön sonuçları seçilmiş olgularda USKRT'nin yerinin sorgulanmasına neden olmuştur, ancak bu iki çalışma da nod pozitif olgularla sınırlı değildir. Uzun süreli takibe ihtiyaçları olması yanı sıra kalite kontrol çalışmasını içeren ilave araştırmalara gereksinim mevcuttur. Bazı parametreleri (özellikle sfinkter fonksiyonu) her 2 çalışma da içermediğinden bu konulardaki değerlendirme gücü düşük kalmaktadır. Ayrıca Avustralya ve Yeni Zelanda çalışmasının sadece bildiri olarak sunulduğu son raporlarının beklendiği konusu da göz ardı edilmemelidir.

Tablo 7. KSRT ile USKRT'nin farklı yönleri.<sup>36</sup>

Parametre	KSRT	USKRT
Randomize çalışmalara dahil edilen klinik evreler	kT1-3Nx	kT3-4 ve/veya N+
RT-cerrahi arası süre	5 gün	4-10 hafta
RT tekniği	Çoklu saha	Çoklu saha
Sfinkter koruması	Hayır	Evet
Kemoterapi	Eşzamanlı yok Ardışık olabilir	Eşzamanlı
MRG'de görülen sınır tehdidi	Dışlanma nedeni	Dahil edilme nedeni
Lokal kontrolde düzelme	Evet	Evet
Tek başına cerrahiye kıyasla sağkalımda düzelme	11 çalışmanın sadece 1'inde*	Evet (adjuvant)
Kısaltmalar: KSRT-kısa süreli radyoterapi, k-klinik evre, RT-radyoterapi, USKRT-uzun süreli kemoradyoterapi, MRG-manyetik rezonans görüntüleme *Lokal kontrolde düzelme sağladığını gösteren 11 çalışma		

#### Konu ile ilgili cevap bekleyen sorular ve yürüyen önemli çalışmalar.<sup>35</sup>

• Olgular KSRT mi, USKRT mi alsın? Hangi hastaya hangi tedavi?

Polonya çalışmasının uzun dönem sonuçları ve Avustralya-Yeni Zelanda çalışmasının yayını beklenmektedir. Yeni planlanmış çalışma bulunmamaktadır. Hollanda çalışması sonrasında sadece Polonya'da potansiyel rezektabl senkron metastazlı olgularda KSRT sonrası 6 kür KT'yi takiben cerrahiye içeren çalışma başlatılmıştır.<sup>36</sup> Her iki modalitenin farklı yönleri Tablo 7'de verilmiştir.

• KSRT sonrası geciktirilmiş cerrahi "downstaging" sağlar mı?

KSRT sonrası tümör evresinde gerileme sağlanamaması dolayısıyla sfinkterin korunamamasının nedeni muhtemelen tümörün RT'ye yanıt vermesi için yeterli interval süresinin olmamasıdır. Bu konudaki ilk veriler Lyon R90-01'den elde edilmiştir.<sup>38</sup> Bu çalışmada 30-39 Gy.lik preoperatif RT (3Gyx10-13 fraksiyon) sonrasında hemen opere edilen olgularla en az 4 haftalık ara sonrası opere edilen olgular kıyaslanmış ve neoadjuvant tedavi sonrası uzun ara verilen olgularda tümör evresinde gerileme ("downstaging") sağlandığı belirlenmiştir. Stockholm III çalışması dizaynı bu çalışmadan feyiz alınarak yapılmıştır:

1. 5x5Gy RT, 1 hafta sonrasında cerrahi
2. 5x5Gy RT, 4 hafta sonrasında cerrahi
3. 2x25Gy RT, 4 hafta sonrasında cerrahi



şeklinde gruplara randomizasyon yapılmaktadır. Ara analiz sonuçlarına göre KSRT sonrasında hemen cerrahi yapılanlarda pTY oranı %0.8 iken 4 hafta sonrasında cerrahi yapılanlarda bu oran %12.5 olarak saptanmıştır (p değeri ara raporda bildirilmemiştir).<sup>39</sup> Postoperatif komplikasyon açısından 3 grup arasında fark bulunmamaktadır. Uzun ara sonrası cerrahi yapılan olguların %35'inde (konvansiyonel fraksiyone RT'den yüksek), özellikle KSRT bitiminden 1 hafta sonrasında başlayan, akut yan etki bildirilmektedir. Çalışma takip safhasında olup son raporu beklenmektedir.

•T3N0'ların hepsine RT gerekli mi?

Kombine modalite tedavi ile lokal kontrol ve sağkalımda düzelme sağlanmasına rağmen radyasyona bağlı gelişen hasara, hematolojik toksisite vb. komplikasyonlarda da tek başına cerrahiye kıyasla belirgin artış tecrübe edilmektedir.<sup>40</sup> T3N0 denildiğinde heterojen bir gruptan bahsedilmektedir. Tüm hastaların kombine tedaviye gereksinimi yoktur. TME ile cerrahisi yapılmış, en az 12 lenf nodu incelenmiş ve pT3N0 olan olguda pelvik RT ile lokal kontrolde sağlanacak %3-4'lük artış için daha yüksek yüzdelerdeki toksisiteyi kabullenmek makul değildir. Ancak pT3N0 olmasına rağmen TME yapılmamış ve/veya 12'den az lenf nodu çıkarılmışsa postoperatif KRT yapılmalıdır.<sup>35</sup> Ancak neoadjuvan tedavi almış olgularda yeterli cerrahi için çıkarılması gereken lenf nodu sayısı için literatürde yeterli bilgi bulunmamaktadır. pT3N0 olgularda postoperatif RT kararı verilirken göz önüne alınması önerilen kötü prognostik faktörler şöyledir: Derin perirektal yağ dokusu invazyonu, Grade 3 differansiasyon, lenfovasküler invazyon, tedavi öncesi yüksek serum CEA düzeyi (>5 ng/ml), sirküferensiyel radyal marjin (CRM) pozitifliği, aşağı yerleşimli tümör.<sup>41</sup> Tedaviler öncesi EUS ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirilerek kT3N0 olarak evrelendirilmiş ve preoperatif KRT almış olguların bile %22'sinde operasyon spesmeninde metastatik lenf nodu tespit edilmiştir (ypN+).<sup>42</sup> Preoperatif KRT yapılmadan direk cerrahiye alınan olgularda bu oran %40'ları bulmaktadır.<sup>43</sup> Bu sonuçlar çoğu hastanın RT öncesi dönemde daha geri evrede saptandığını ("understaged") ve USKRT'den yarar göreceğini salık vermektedir. Ayrıca bu olguların sonrasında lokal başarı şansı daha düşük, akut ve geç toksisitesi daha yüksek olan ve özellikle aşağı anastomoz yapıldıysa fonksiyonel sonuçları da kötüleştirilecek

postoperatif KRT protokolüne girmesi gerekecektir. kT3N0 olgular için preoperatif USKRT önerilmektedir.<sup>42</sup> "Norwegian Rectal Cancer Group" tarafından preoperatif tedavi yapılmadan TME uygulanmış 890'ı pT3N0 evresindeki 1676 olgu prospektif olarak değerlendirilmiştir. Çok değişkenli analizlerde CRM ve lenf nodu durumu lokal kontrol üzerine etkili anlamlı bağımsız değişkenler olarak saptanmıştır. Çalışma sonucunda ilk evrelemede MRG kullanılması ve MRG'de tümör-mezorektal faysa arası mesafenin 3 mm.nin altında olduğu olgularda rutin preoperatif KRT uygulanması şeklinde Norveç Rektal Kanseri Kılavuzunu değiştirmişlerdir.<sup>42</sup>

• USKRT sonrası cerrahi tipi yanıt oranına göre mi ayarlanmalı?

USKRT sonrası klinik TY durumu biyopsi ile doğrulanan olgularda radikal cerrahinin yapılmadan "bekle-gör" politikası ile hastaları izleyen çalışma sonuçları sonrasında bu soru gündeme gelmiştir.<sup>44</sup> Ancak bu çalışmanın kT1-3 olgularla sınırlı olduğu, tek merkez tarafından yapıldığı ve halen farklı bir ekipce de doğrulanmadığı gerçeği de göz ardı edilmemelidir. Esas olan kT3'lerle sınırlı serilerde patolojik tam yanıt denebilmesi için halen cerrahinin şart olmasıdır. Kemo/radyoterapi sonrası EUS ve fizik muayene tümör cevabını değerlendirme için yeterli değildir. PET-BT ve MRG konusunda çalışmalar halen devam etmekte ve sonuçları heterojen veriler şeklinde biriktirmektedir.<sup>45</sup> Preoperatif RT ve KRT'nin konu edildiği 218 faz II ve 28 faz III çalışmanın irdelendiği bir derlemede kTY ile pTY arasında korelasyon olmadığı dolayısıyla "bekle-gör" politikasının bu grup olgular için önerilemeyeceğini vurgulamaktadırlar.<sup>46</sup>

•Tümör yanıtını öngörebilecek biyobelirteç veya genetik belirteç var mıdır?

Bazı çalışmalarda korelasyon saptanmasa da preoperatif tedavi sonrası pTY sağlananlarda gidişatin daha iyi olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.<sup>47-49</sup> Tedavi cevabının ne olacağı tedaviler öncesi belirlenebilirse uygulanacak tedaviye rezistan olacak olgularda tedavi modifikasyonu (RT veya KT doz eskalasyonu, KT ajanı değiştirme, farklı kombinasyonları deneme vb) veya protokol modifikasyonu (neoadjuvan tedaviyi iptal edip hemen cerrahiye geçme vb) yapılabilir. Bu da çalışmacıları tümör cevabını öngörebilecek histopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler belirteç arayışına yönlendirmiştir.<sup>50-52</sup> Olumlu gelişmeler olmasına rağmen

Tablo 8. Preoperatif KRT uygulanan olgularda yeni ajanlarla ve kombine KT'yi içeren devam eden veya yeni tamamlanmış Faz III çalışmalar.<sup>52</sup>

Çalışma	Preoperatif tedavi	Cerrahi	Postoperatif tedavi	Primer sonlanım noktası	Çalışma durumu
ACCORD 12/0405	RT 45 Gy+ Kapesitabin RT 45Gy+ Kapesitabin +Oksaliplatin	TME	Postop KT merkezlere bırakılmış Postop KT merkezlere bırakılmış	pTY	Takip
STAR 01	RT 50.4 Gy+ 5FU RT 50.4Gy+ 5FU+ oksaliplatin	TME	5FU tabanlı KT 5FU tabanlı KT	HS	Takip
NSABP R 04	RT 50.4 Gy+ 5FU RT 50.4 Gy+ 5FU +Oksaliplatin RT 50.4 Gy+ Kapesitabin RT 50.4 Gy+ Kapesitabin +Oksaliplatin	TME	Hastalar ECOG-E5204'e katılabilir	Lokal-bölgesel nüks oranı	Takip
CHRONICLE	RT ≥45 Gy+ 5FU±LV veya Kapesitabin	TME	Takip Kapesitabin+Oksaliplatin	GS	Durduruldu
ECOG-E 5204	RT 40-55,8 Gy+ NSABP R04'e göre KT RT 40-55,8 Gy+ 5FU PVI/ Kapesitabin RT 40-55,8 Gy+ 5FU+LV	TME	Oksaliplatin+5FU/LV Oksaliplatin+5FU /LV+Bevasizumab	GS	Durduruldu
CAO/ARO/AIO-04	RT 50,4 Gy+ 5FU RT 50,4 Gy+ 5FU +Oksaliplatin	TME	5FU 5FU+Oksaliplatin	HS	Takip
PETACC 6	RT 45 Gy+ Kapesitabin RT 45Gy+ Kapesitabin +Oksaliplatin	TME	Kapesitabine Kapesitabin+Oksaliplatin	HS	Recruiting

Kısaltmalar: RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi, TME: Total mezorektal eksizyon, ACCORD: Actions Concertées dans les Cancers Colorectaux et Digestifs; STAR: Studio nazionale Terapia neoAdjuvante Retto; NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, CHRONICLE: chemotherapy or no chemotherapy in clear margins after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer, CAO/ARO/AIO: Chirurgie Arbeitsgemeinschaft für Onkologie/Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie /Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, PETACC: Pan-European Trials in Alimentary Tract

bu konu halen araştırmalara açıktır.

• Daha etkili sistemik ajanlarla pelvik RT'nin kombine edilmesi tedavi sonuçlarını artırır mı? Bu durum aynı zamanda pelvik RT gereksinimini modifiye eder mi? Bu konuda devam eden veya henüz tamamlanan çalışmalar Tablo 8'de verilmektedir.

• USKRT öncesi indüksiyon KT'si yapılması ek katkı sağlar mı?

Preoperatif KRT ve TME ile sağlanan yüksek lokal kontrol oranları güncel olgularda uzak metastazları başarısızlık noktası olarak ön plana çıkarmaktadır. Yeterli doz ve yoğunluktaki KT ne zaman ve nasıl verilmeli halen tam çözümlenmemiştir. Bir diğer tecrübe edilen gerçek de endikasyonu bulunan olguların yaklaşık üçte birinin KT alamamasıdır (tedavi reddi, postoperatif komplikasyonlar vb.). Araştırmacılar KT'yi güvenli bir

şekilde ve hastanın en uyumlu olacağı dönemde vermenin yolunu preoperatif KRT'ye indüksiyon KT vermek şeklinde düşünmüşlerdir.<sup>53</sup> pTY, tümör regresyonu, R0 rezeksiyon ve lokal kontrol oranları üzerine ek katkı sağlamadığı gösterilmiştir. Uzak metastaz kontrolünü sağlaması açısından uzun dönem sonuçları ve daha ileri geniş serilerle doğrulanması beklenmektedir. Yapılan bu derlemede birçok çalışma verileri sunulmuştur. Bu bilgiler doğrultusunda tüm dünya genelinde lokal ileri evre rektal kanserli olgularda standart yaklaşım preoperatif USKRT olarak kabul görmüştür. KSRT'nin USKRT ile kıyaslandığında ancak rezektabl kT3 kanserlerde bir alternatif olarak gözükmektedir. Görüşlerin pekiştirilmesi amacı ile sonuçları beklenen çalışmaların yayınlanması ve yeni faz III çalışmalar değerlendirilmelidir.

### Kaynaklar

1. Baxter NN, Rothenberger DA, Morris AM, Bullard KM. Adjuvant radiation for rectal cancer: do we measure up to the standard of care? An epidemiologic analysis of trends over 25 years in the United States. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:9-15.
2. NIH Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-1450.
3. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant therapy for rectal cancer: A systematic overview of 8507 patients from 22 randomized trials. *Lancet* 2001;358:1291-1304.
4. Rider WD, Palmer JA, Mahoney LJ, Robertson CT. Preoperative irradiation in operable cancer of the rectum: Report of the Toronto trial. *Can J Surg* 1977;20:335-338.
5. Duncan W. The evaluation of low dose preoperative X-ray therapy in the management of operable rectal cancer: Results of a randomly controlled trial. *Br J Surg* 1984;71:21-25.
6. Gérard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pène F, Kempf P, *et al*. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988;208:606-614.
7. Cedermark B. The Stockholm II trial on preoperative short term radiotherapy in operable rectal cancer: A prospective randomized trial. In: 13th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology. 1994;14-17. Dallas, Texas, 1994:98.
8. Cedermark B, Johansson H, Rutquist H, Wilking N. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal cancer: A prospective randomized trial. *Cancer* 1995;75:2269-2275.
9. Swedish Rectal Cancer trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-987.
10. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxì A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for rectal cancer: A metaanalysis. *JAMA* 2000;284:1008-1015.
11. Folkesson J, Birgisson H, Pahlmn L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: Long-lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;23:5644-5650.
12. Martling AL, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B; The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. *Cancer* 2001;92:896-902.
13. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Preoperative short term radiation therapy in operable rectal cancer: A prospective randomized trial. *Cancer* 1990;66:49-55.
14. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B, Swedish Rectal Cancer Trial Group. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long term follow up of the Swedish rectal cancer trial. *J Clin Oncol* 2005;23:8697-8705.
15. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, *et al*. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma, Dutch Colorectal Cancer Group. *Ann Surg* 2007;246:693-701.
16. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, *et al*. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646.
17. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, *et al*. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomized trial. *Lancet*. 2009;373:811-820.
18. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Reichman B, *et al*. Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992;10:79-84.
19. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, Guillem JG, Paty PP. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:51-57.
20. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-

- course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:1215-1223.
21. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-4625.
  22. Bosset JF, Collette L, Calais G. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-1123.
  23. Ceelen WP, van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD006041,2009.
  24. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results –EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23:5620-5627.
  25. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. Patients with curative resection of cT3-4 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;25:4379-4386.
  26. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997;40:131-139.
  27. Roh MS, Colangelo L, Wieand S. Response to preoperative multimodality therapy predicts survival in patients with carcinoma of the rectum. In: 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology June 05-08, 2004, New Orleans, LA, *J Clin Oncol* 2004:246.
  28. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009;27:5124-5130.
  29. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740.
  30. 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 randomized trials. *Radiother Oncol* 2006;80:4-12.
  31. Wong RK, Tandan V, DeSilva S, Figueredo A. preoperative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* CD002102,2007.
  32. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomized trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemo therapy. *Radiother Oncol* 2004;72:15-24.
  33. Bujko K, Nowacki MP, Kepka L; Polish Colorectal Study Group. Postoperative complications in patients irradiated pre-operatively for rectal cancer: report of a randomized trial comparing short-term radiotherapy vs. chemoradiation. *Colorectal Dis* 2005;7:410-416.
  34. Ngan S, Fisher R, Goldstein D. A randomized trial comparing local recurrence (LR) rates between short course (SC) and long course (LC) preoperative radiotherapy (RT) for clinical T3 rectal cancer: An intergroup trial (TROG, AGITG, CSSANZ, RACS). In: 46th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology June 04-08, 2004, Chicago, IL, *J Clin Oncol* 2010:28.
  35. Minsky BD. Counterpoint: Long-course chemoradiation is preferable in the neoadjuvant treatment of rectal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2011;21:228-233.
  36. Van Dijk TH, Hospers GAP, Beukema JC. Short course radiation therapy, neoadjuvant bevacizumab, capecitabine and oxaliplatin, and radical resection of primary tumor and metastases in primary stage IV rectal cancer: A phase II multicenter study of Dutch Colorectal Cancer group. *Ann Oncol* 2010;21,151.

37. Valentini V, Balducci M, Tortoreto F, Morganti AG, De Giorgi U, Fiorentini G. Intraoperative radiotherapy: current thinking. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:180-185.
38. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, *et al.* Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter sparing surgery for rectal cancer : The Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396-2402.
39. Pettersson D, Cedermark B, Holm T. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg.* 2010;97:580-587.
40. Lai LL, Fuller CD, Kachric LA, Thomas CR Jr. Can pelvic radiotherapy be omitted in select patients with rectal cancer? *Semin Oncol* 2006;33:70-74.
41. Wo JY, Mamon HJ, Ryan DP, Hong TS. T3N0 rectal cancer: Radiation for all? *Semin Radiat Oncol* 2011; 21:212-219.
42. Guillem JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky BD, Valentini V, Jeong SY, Rodriguez-Bigas MA, *et al.* cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008;26:368-373.
43. Mendenhall WM, Bland KI, Rout WR. Clinically resectable adenocarcinoma of the rectum treated with preoperative irradiation and surgery. *Dis Colon Rectum* 1988;31:287-290.
44. Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U, Nadalin W, Gansl R, Sousa AH Jr, *et al.* Low rectal cancer. Impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1087-1096.
45. Minsky BD, Rödel C, Valentini V. Combined modality therapy for rectal cancer. *Cancer J* 2010;16:253-261.
46. Glynne-Jones R, Wallace M, Livingstone JL, Meyrick-Thomas J. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer : Is a "wait and see" policy justified? *Dis Colon Rectum* 2008;51:10-19.
47. Valentini V, Coco C, Picciocchi A, Morganti AG, Trodella L, Ciabattini A, *et al.* Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long term analysis of 165 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:664-674.
48. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, Shia J, Mazumdar M, Enker W, *et al.* Long term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision for locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2005;241:829-836.
49. Ünsal D, Tunç E, Menteş BB, Üner A, Pak Y. Preoperatif kemoradyoterapi uygulanan rektum kanserli olgularda patolojik tam yanıtın önemi. *Uluslar arası hematoloji Onkoloji dergisi* 2005;15:120-131.
50. Ünsal Kılıç D, Üner A, Akyürek N, Erpolat P, Dursun A, Pak Y. Matrix metalloproteinase-9 expression correlated with tumor response in patients with locally advanced rectal cancer undergoing preoperative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:196-203.
51. Ünsal D, Akyürek N, Üner A, Erpolat OP, Han U, Akmansu M, *et al.* Gelatinase B expression as a prognostic factor in patients with stage II/III rectal carcinoma treated by postoperative adjuvant therapy. *Am J Clin Oncol* 2008;31:55-63.
52. Kuremsky JG, Tepper JE, McLeod HL. Biomarkers for response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:673-68.
53. Rödel C, Arnold D, Becker H, Fietkau R, Ghadimi M, Graeven U, *et al.* Induction chemotherapy before chemoradiotherapy and surgery for locally advanced rectal cancer. Is it time for a randomized phase III trial. *Strahlenther Onkol* 2010;186:658-664.
54. Bujko K, Bujko M. Point: Short-course radiation therapy is preferable in the neoadjuvant treatment of rectal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2011;21:220-227.