

Radikal Rektum Kanseri Cerrahisinde Yardımcı Tedavi Olarak Radyoterapi: Güncel Durum

Radiation Therapy Combined To Radical Rectal Cancer Surgery: Current Status

YUNUS E. ALTUNTAŞ¹, SEVGİ ÖZDEN², ZERRİN ÖZGEN², ALPARSLAN MAYADAĞLI²,
MAHMUT GÜMÜŞ³, MUSTAFA ÖNCEL¹

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Genel Cerrahi, ²Radyasyon Onkolojisi ve ³Tıbbi Onkoloji Klinikleri, İstanbul-Türkiye

ÖZET

Rektum kanserinde cerrahi yardımcı bir tedavi modalitesi olarak radyoterapi (RT) son 30 yıldır yoğun olarak uygulanmaktadır ve lokal tekrarlamayı azaltmadaki etkisi gösterilmiştir. Ameliyat öncesi RT'nin ameliyat sonrası RT'ye göre ışını hipoksik bir bölgeye vermemek, ince bağırsakları ışınlama bölgesinin dışında tutmak, ameliyat sırasındaki olası tümör ekimin azaltmak, hasta uyumunu arttırmak, ışın verilen bölge rezeke edileceği için toksisiteyi azaltmak gibi teorik avantajları vardır. Nitekim lokal tekrarlama ve toksisite açılarından üstünlüğü de ortaya konulmuştur. Ameliyat öncesi kemoterapiyle beraber uygulanan uzun süreli RT (5 hafta toplam 45-54 Gy, 1. ve 5. haftalarda kemoterapi) ve kısa süreli RT (5 gün toplam 25 Gy) şu anda kabul edilen protokollerdir. Total mezorektal eksizyon öncesi ve

ABSTRACT

Radiation therapy (RT) has been frequently using as it has been combined to surgery for the treatment of rectal cancer for 30 years; and has been shown to be decreasing local recurrence. Preoperative RT may have some theoretical advantages including not applying radiation to the hypoxic structures, keeping the small bowel out of radiation area, decreasing possible tumor dissemination during surgery, increasing patients' compliance and removal of the radiated bowel segment. Accordingly, its advantages regarding local recurrence and toxicity have been also shown. Long course RT (45 to 54 Gy in 5 weeks, combined with chemotherapy during the 1st and 5th weeks) and short course RT (25 Gy in 5 days) are the two preoperative RT protocols have been preferred. Swedish, Holland and MRC CR 07 trials,

Başvuru Tarihi: 11.07.2012 Kabul Tarihi: 25.08.2012

✉ Dr. Özgen Işık
Prof. Dr. Mustafa Öncel
Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul - Türkiye
e-mail: mustafaoncel@hotmail.com

Kolon Rektum Hast Derg 2012;22:77-89

sonrası dönemlerde yapılan İsveç, Hollanda ve MRC CR07 çalışmalarıyla kısa dönem RT'nin lokal tekrarlamaya açısından avantajlı oldukları gösterilmiştir. Alman çalışması ile uzun süreli kemoradyoterapinin (KRT) lokal tekrarlamayı azaltmanın yanı sıra sfinkter koruma oranını da arttırdığı gösterilmiştir. İki yöntemi kıyaslayan çalışmaların gücü kısıtlıdır ve genelde benzer sonuçlar ortaya koymuştur. Ancak uzun dönem uygulamanın tam cevap olasılığını ve toksisiteyi arttırdığı kabul edilmektedir. Sonuç olarak, güncel bilgiler rektum kanserli bir hastada RT'nin tedavi sırası içerisinde yer alması isteniyorsa, bu ameliyat sonrası değil mutlaka öncesi verilmesi gerekir. Tartışılması ve araştırılması gereken bazı sorunlar olsa da, orta veya distal rektuma lokalize T3-4 veya nod pozitif kanserli hastalarda bu iki RT seçeneğinden birisinin seçilmesi kabul edilebilir toksisite oranlarıyla beraber lokal tekrarlamaya ve sfinkter koruma açılarından bir avantaj getirebilir.

which have been conducted prior or after the initiation of total mesorectal excision, have revealed that short course RT may decrease local recurrence. German Trial has shown that long course chemoradiation therapy (CRT) not only decreases local recurrence but may increase the rate of sphincter preservation. It is generally accepted that long term CRT increases complete response, risk of tumor positive radial margin and sphincter preservation, but toxicity as well. As conclusion, current data support that in a patient with rectal cancer, if RT is planned to be used, it should be placed before, not after the operation. Even though there are some issues that should be discussed and investigated; one of these protocols may be better to be chosen for rectal cancer patients with T3-4 or nod positive tumors located at two third of the rectum, since they may decrease the risk of local recurrence and increase the possibility of sphincter preservation with acceptable rates of toxicity.

Rektal kanserin birincil tedavisi cerrahi olarak kabul edilmekle beraber hastalığın yineleme olasılığını azaltmak için multidisipliner bir yaklaşım gerekli olmaktadır. Özellikle yaşam süresini kısaltacak ve kalitesini ileri derecede etkileyebilecek bir sorun olan lokal yinelemenin önlenmesi hayati derecede önem taşımaktadır. Yineleme oranının kabul edilebilir sınırlar altına çekilebilmesinde yardımcı bir teknik olarak radyoterapi (RT) sıklıkla tercih edilen ve genelde üzerinde uzlaşma sağlanmış bir yöntemdir. Ancak hangi hastalarda, ne zaman, hangi yöntemle RT uygulanacağı konularında tartışma sürmektedir. Bu derlemede rektum kanserinde RT uygulaması hakkında bir genel veya kolorektal cerrah için gerekli olan soruların yanıtları kronolojik bir perspektif ile tartışılacaktır (Tablo 1). Ancak cerrahi uygulamalarla daha az ilintili doz-fraksiyon ayrıntıları, tedavi alanları gibi RT ilişkili teknik konularla, lokal eksizyon sonrası veya palyatif amaçlı uygulamalar irdelenmeyecektir. Ayrıca ayrı bir tartışma alanı olan RT sonrası tam cevap görülen olgularda nasıl bir yaklaşım gerektiği konusu tartışma dışı tutulacaktır. Son bölümde de hastanemizde rektum kanserinin tanı ve tedavisinde rol alan ekiplerin üzerinde uzlaştığı uygulama pratiğine yer verilecektir.

Rektum Kanserinde RT'nin İlk Dönemleri:

Total mezorektal eksizyonun (TME) rutin olarak uygulanmaya başlamasından önce transmural yayılımı olan veya nod pozitif rektal kanserlerin yaklaşık yarısında lokal tekrarlamaya görüldüğü rapor edilmektedir. Bu riski azaltmak amacıyla yapılan ilk araştırma olan GITSG 7175 çalışmasında cerrahi sonrası kemoradyoterapi (KRT) (5-fluorourasil [5-FU] + semustin + 4000-4800 rad) kolunda sadece cerrahi koluna göre lokal rekürrens anlamlı oranda azaldığı ortaya konulmuştur (%55 vs %33).¹ Bu verilerin sonraki güncellemesinde sağkalım avantajı sağladığı da bulunmuştur.² Sonraki dönemde özellikle Mayo Klinik'ten gelen çalışmalar semustinin olumlu sonuçlara bir katkısı olmadığını ortaya koyması üzerine kemoterapetik ajan olarak sadece 5-FU kullanılmaya başlanmıştır.³ Ulusal Cerrahi Adjuvant Meme ve Bağırsak Projesi (NSABBP) kapsamında R1 ve R2 çalışmaları ise RT'nin bir sağkalım avantajı sağlamadığını buna karşın lokal kontrolü artırarak pelvik yinelemeye bağlı morbiditeyi anlamlı olarak azalttığını bildirmiştir.^{4,5} Benzeri bilginin birikimi sonrasında 1990 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde Ulusal Kanser Enstitüsü T3-4 veya nod pozitif olgularda ameliyat sonrası KRT rutin uygulanmasını standart yaklaşım

Tablo 1. Radikal Rektum Kanseri Cerrahisinde Yardımcı Tedavi Yöntemi Olarak Radyoterapinin Uygulandığı Bazı Önemli Prospektif Randomize Çalışmalar.

Çalışma Adı	İnküzyon Kriterleri	Dizayn	Sonuçlar	Yorum
İsveç Rektal Kanseri Çalışması ⁴⁸	<15 cm'de yer alan rezektabl tüm Evre I-III tümörler (n=1168)	Cerrahi vs ameliyat öncesi RT (5 günde toplam 25 Gy) + 1 hafta içinde cerrahi	Sfinkter koruma: %44 vs %41 (p>0.05) Lokal tekrarlama: Evre 1: %4.5 vs 14 (p=0.009) Evre 2: %6 vs 22 (p<0.001) Evre 3: %23 vs 46 (p<0.001) Genel: %9 vs 26 (p<0.001) Kansere bağlı sağkalım: Genel: %72 vs 62 (p=0.03) Sağkalım: Genel: %38 vs 30 (p=0.008)	*Sağkalım avantajı gösteren tek çalışma *Tümör gerilemesi minimal ve sfinkter koruyucu özelliği yok *Total mezorektal eksizyon öncesi çalışma olduğu için sonuçları tartışmalı
Hollanda Kolorektal Kanseri Çalışması ⁴⁹	<15 cm'de yer alan rezektabl tüm Evre I-III tümörler (n=1861)	Cerrahi vs ameliyat öncesi RT (5 günde toplam 25 Gy) + 1 hafta içinde cerrahi	Sfinkter koruma: %65 vs %67 (p>0.05) (+) Çevresel Cerrahi Sınır: %16 vs %16 (p>0.05) Lokal tekrarlama (2 yıl): Evre 1: %0.5 vs 0.7 (p=0.15) Evre 2: %1 vs 5.7 (p=0.01) Evre 3: %4.3 vs 15 (p<0.001) Lokal tekrarlama (5 yıl): Genel: %5.8 vs 11.4 (p<0.001) Sağkalım: 2 yıl: %82 vs 81.8 (p=0.84) 5 yıl: %63.5 vs 64.3 (p>0.05)	* Total mezorektal eksizyonun standart kabul edildiği ilk çalışma *RT lokal kontrolü azaltıyor, ancak bu etki erken evre ve/veya üst rektum tümörlerinde yok
Alman Rektal Kanseri Çalışması Grubu ⁷	<16 cm'de yer alan cT3-4 nod pozitif veya negatif tümörler (n=421)	Ameliyattan 6 hafta öncesi KRT (5 haftada 50.4 Gy RT + 1. ve 5. haftalarda infüzyon 5-FU) vs ameliyattan 1 ay sonra aynı protokol	Lokal tekrarlama (5 yıllık) %6 vs 13 (p=0.006) Grade 3-4 akut toksisite: %27 vs 40 (p=0.006) Uzun dönem toksisite %14 vs 24 (p=0.01) 5 yıllık sağkalım: %76 vs 74 (p=0.8) Randomizasyon öncesi değerlendirmede APR adayı olanlardan sfinkter koruyucu yapılabilme oranı: %39 vs 19 (p=0.004)	*Ameliyat öncesi uzun dönem KRT ameliyat sonrasında göre lokal tekrarlama ve toksisite açılarından belirgin bir üstünlük göstermektedir ve sfinkter koruma olasılığını arttırabilir.
Tıbbi Araştırma Konseyi (MRC) CR07 ve Kanada Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCIC) Klinik Araştırmalar Grubu C016 Çalışması ⁵⁰	<15 cm'de yer alan rezektabl tüm Evre I-III tümörler (n=1350)	Ameliyat öncesi RT (5 günde toplam 25 Gy) + 1 hafta içinde cerrahi vs ÇCS≤1 mm olanlarda ameliyat sonrası KRT (25 fraksiyonda 45 Gy + devamlı infüzyon veya bolus 5-FU ile LV)	Sfinkter koruma: %61 vs %63 (p>0.05) (+) Çevresel Cerrahi Sınır: %10 vs %12 (p=0.12) Lokal tekrarlama (3 yıl): Genel: %4.4 vs 10.6 (p<0.001) Evre 1: %1.9 vs 2.8 (p>0.05) Evre 2: %1.9 vs 6.4 (p<0.05) Evre 3: %7.4 vs 15.4 (p<0.05) ÇCS (-) olanlarda: %3.3 vs 8.9 (p<0.05)	*Ameliyat öncesi RT ÇCS'ı ≤1 mm olanlara verilen ameliyat sonrası KRT'den lokal tekrarlama açısından daha üstündür. * ÇCS'si pozitif olanlarda bir farklılık yok
NASBP-R03 ⁹	<15 cm cT3-4 nod pozitif veya negatif tümörler (n=254)	Ameliyattan 6 hafta öncesi KRT (5 haftada 50,4 Gy RT + 1. ve 5.	Hastaliksız sağkalım (5-yıllık) %64.7 vs 53.4 (p=0.011) Genel sağkalım (5-yıllık)	* 900 hasta planlanmasına karşın yetersiz hasta başvurusu nedeniyle çalışma

Tablo 1. Radikal Rektum Kanseri Cerrahisinde Yardımcı Tedavi Yöntemi Olarak Radyoterapinin Uygulandığı Bazı Önemli Prospektif Randomize Çalışmalar. (devamı)

Çalışma Adı	İnküzyon Kriterleri	Dizayn	Sonuçlar	Yorum
		haftalarda infüzyon 5-FU) vs ameliyattan 1 ay sonra aynı protokol	%74.5 vs 65.6 (p=0.65) Lokal tekrarlama: %10.7 vs 10.7 (p=0.693)	erken kapatıldı.
Polonya Çalışması ²¹	Alt sınırı parmak mesafesinde olan cT3-4 tümörler, n=312	Ameliyat öncesi RT (5 günde 25 Gy) + 1 hafta içinde cerrahi vs ameliyat öncesi KRT (5 haftada 50.4 Gy RT + 1. ve 5. haftalarda infüzyon 5-FU) + 4-6 haftada cerrahi	Grade 3-4 toksisite: %3 vs 18 (p<0.05) Tedaviyi tamamlama %97.9 vs 69.2 (p<0.05) Tam yanıt: %0.7 vs 16.1 (p>0.05) ÇCS pozitifliği: %4.4 vs 12.9 (p=0.017) Lokal tekrarlama: %9 vs 14.2 (p>0.05) Sfinkter koruma: %58 vs %61.2 (p=0.57)	*Kısa dönem RT uzun dönem KRT'den daha az toksisite ve daha fazla tedaviyi tamamlayabilme oranlarına sahip. * Kısa dönem RT'de tam yanıt oranı daha az olsa da ÇCS oranı da düşük, ancak bu durum lokal tekrarlama olasılıklarına yansımıyor * Gruplarda sfinkter koruma oranları benzer
Avustralya çalışması ⁵¹	<12 cm'de yer alan cT3-4 tümörler (n=316)	Ameliyat öncesi RT (5 günde 25 Gy) + 1 hafta içinde cerrahi vs ameliyat öncesi KRT (5 haftada 50.4 Gy RT + 1. ve 5. haftalarda infüzyon 5-FU) + 4-6 haftada cerrahi + postoperatif KT	3 yıllık lokal tekrarlama: %7.5 vs 4.4 (p=0.24) 5 yıllık sağkalım %74 vs 70 (p=0.56) Sfinkter koruma: %61 vs 58 (p=0.57) Grade 3-4 toksisite %1.9 vs 28 (p<0.001)	* Uzun dönem KRT sfinkter koruma oranını arttırmaz. * Lokal tekrarlama oranları benzer * Uzun dönem KRT daha fazla toksisite oranına sahip

†MRC-07 çalışmasında rezektable tanımı şu şekilde yapılmıştır: 'Pelvise fiske olmadığından tam olarak eksizyonu mümkün olan'

olarak önermiştir.⁶ Bu verilerin de daha öncekileri desteklemesiyle 90'lı yıllarda rektum kanseri cerrahisi sonrası KRT yaygın olarak uygulanır hale gelmiştir.

Ameliyat Öncesi Radyoterapi Dönemi:

Sonraki dönemde daha önce rezeksiyonunun mümkün olmadığı düşünülen tümörlü hastalardan bir kısmının palyatif amaçlı uygulanan RT'den sonra semptomlarında azalma ve tümör boyutlarında küçülme saptanması ile araştırmacılar neoadjuvant RT'nin etkinliğini sorgulamaya başlamışlardır. Bu teknik teorik açıdan da ameliyat sonrası verilen RT'ye göre bazı avantajlar taşımaktadır: (a) Radyobiyolojik temel bilgiye göre RT ameliyat sonrası oluşacak hipoksik bölgeye göre ameliyat öncesi daha iyi kanlanan bir alanda daha etkili

olabilmektedir. (b) Ameliyat öncesi RT tümörde evre küçülmesine neden olarak çevresel cerrahi sınır (ÇCS) negatifliğini ve sfinkter koruyucu operasyon olasılıklarını arttırabilir. (c) Ameliyat öncesinde ince bağırsak daha mobil olacağı için çeşitli teknikler kullanılarak RT bölgesinden uzaklaştırılabilir. (d) Ameliyat sırasında tümör ekimi olasılığı azalabilir. (e) RT almış bağırsak segmenti çıkarılıp, daha sağlıklı bir bağırsak bölümü yerine konacağından dışkılama fonksiyonlarında iyileşme sağlanabilir. Sonuç olarak RT'ye bağlı erken ve geç toksisite azaltılabilir. Bu da hasta uyumunu arttırıp, yan etkileri azaltacağı için tedavinin tamamlanabilme olasılığını yükseltebilir.^{3,7-9} Tüm bunlara karşın RT'nin ameliyattan önce verilmesinin olası olumsuz sonuçları da vardır. Bunların en başta geleni doğru patolojik

evreleme yapılmasına engel olunmasıdır, çünkü verilen RT ile sağlanacak tümör regresyonu hastalığın hangi evrede olduğunun anlaşılmasını olumsuz olarak etkileyebilir. Aynı şekilde ameliyat öncesi verilecek RT'nin histolojik grad, vasküler ve nöral invazyon gibi diğer prognostik faktörleri etkileme potansiyeli vardır. Ayrıca metastazı bulunan ancak görüntüleme teknikleriyle görülemeyen olgularda sistemik kemoterapinin gecikmesi nedeniyle hastalığın progresyonuna yol açılabilir. Teorik açıdan RT uygulanırken kaybedilen sürenin hastalığın ilerlemesine neden olması mümkün olsa da bu problemle pratikte karşılaşılmamaktadır. Bunun için RT'den yarar sağlayacak genetik ve histopatolojik tümör özellikleri sorgulanmış olsa da, klinik uygulamada standart RT verilmesinin uygun olmadığı bir alt grup tanımlanmış değildir.¹⁰

Gerek RT ve diğer tedavi seçeneklerinden hangisinin kullanılacağını belirlemek için, gerekse de -yukarıda açıklandığı şekilde- RT sonrasında patolojik evrelemenin güçlüğü nedeniyle rektum kanserinin radyolojik olarak lokal evrelendirmesi 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.^{11,12} Bu problem ERUS'ta daha da vardır ve T2 ve T3 tümörlerde sırasıyla daha üstte ve altta evrelendirme oranları %42 ve %33 olarak bulunmuştur.¹³ Lenf nodlarının değerlendirilmesi daha da 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 (örneğin biopsi) büyümüş olabilirler.^{8,14} Bu gerekçelerle yapılan bir meta-analiz rektum kanserlerinde lokal evrelemede MRI ile ERUS'un duyarlıklarını sırasıyla %66 ile %67 ve özgüllüklerini sırasıyla %78 ile %76 olarak ortaya koymuştur.¹⁵ Planlanacak ameliyat öncesi RT tedavileri bu hata paylarını peşinen kabul etmiş olurlar. Böylece lenf nodu negatif T2 hatta T1 tümörlerin bir kısmında, yararlılığı tartışmalı bir biçimde ameliyat öncesi RT tedavisi verilmiş olunurken, aslında bu tedaviden yarar görme potansiyeli olan T3 veya lenf nodu pozitif tümörlü bir kısım hasta ise görüntüleme tetkiklerinin yetersizliği

nedeniyle ameliyat öncesi RT'den yararlanamazlar. Ayrıca ışına bağlı tümör gerilemesi nedeniyle ameliyat öncesi RT alan hastalarda tümörün gerçek patolojik evresini bilmek verilen bu olgularda mümkün olmayabilir. Ameliyat öncesi RT'in etkinliği çok merkezli bir araştırmada ilk olarak İsveç Rektal Kanser çalışmasında sınanmıştır. Bu çalışmada 1.168 hasta ameliyat öncesi kısa dönem RT'yi (5 gün toplam 25 Gy) takiben 7 gün içerisinde cerrahi ve sadece cerrahi gruplarına randomize edilmiştir. Sonuç olarak RT grubunda 5 yıllık lokal tekrarlama (%11 vs %27, p<0.001) ve sağkalım (%58 vs %48, p=0.004) oranları anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur.¹⁶ Ancak çalışmanın bazı zayıf yönleri eleştirilmiştir. Evre 1 hastaların da çalışmaya dahil edilmesi ve sonraki yıllarda önemi anlaşılacak, rektum kanseri cerrahisinin 'olmazsa olmazı' total mezorektal eksizyon uygulanmayışı İsveç çalışmasının sonuçlarının değerini tartışmalı hale getirmiştir.

Rektum kanseri cerrahisinde asıl devrim total mezorektal eksizyon (TME) olmuştur. Kısaca rektumu çevreleyen mezorektumun keskin bir diseksiyonla tam olarak çıkarılmasını amaçlayan bu yöntemle MacFarlane'in derlediği tekniğin kuramcısı Heald'in serisinde 5 yıllık lokal tekrarlama oranı %4 olarak bulunmuştur.¹⁷ Bu sonuç TME varlığında RT'nin gerekliliğinin yeniden sorgulanmasını zorunlu hale getirmiştir. Bu soruyu yanıtlamak için planlanan Hollanda Kolorektal Kanser Grubunun çalışmasında İsveç çalışmasına benzer ancak TME'nin rutin uygulandığı bir protokolda 1.861 hasta iki kola randomize edilmiştir. 5-yıllık sonuçlar TNM sınıflamasına göre RT alan evre II ve III hastalarda lokal tekrarlama oranlarında belirgin bir azalma olduğunu (sırasıyla %5.7 vs %1, p=0.01 ve %15 vs %4.3, p<0.001) göstermiştir.¹⁸ Ayrıca lokal tekrarlama azalmanın lenf nodu tümör pozitif olgularda ve 5 ile 10. cm arasındaki orta rektum kanserlerinde daha belirgin olduğu ortaya konulmuştur. Çalışmanın uzun süreli (10 yıllık) takip sonuçlarında da RT kolunda lokal tekrarlama avantajının (%5 vs %11, p<0,0001) devam ettiği ve negatif CCS'ı olan evre III olgularda 10 yıllık sağkalımın daha üstün olduğu (%50 vs %40, p=0.032) gözlemlenmiştir.¹⁹ Bu çalışmanın sonuçları cerrahi, RT ve patoloji kalitesinin Hollanda dışında ameliyat edilen olgularda (>300 olgu) standardize edilmemesi ve toplam 100'ü aşkın merkezde tedavi protokolünün uygulanması nedenleriyle eleştirilmiş olsa da sonuçları birçok

uygulamaya dayanak teşkil etmiştir.

Hollanda çalışmasının alt grup incelemeleri ve benzer çalışmalar ÇCS'in önemini ortaya koymuştur. Bu çalışmaya göre ÇCS'in 2 mm'den az olması lokal rekürrensi (%16 vs %5.8, $p<0.0001$), 1 mm'den az olması buna ek olarak uzak metastazı (%37.6 vs %12.7, $p<0.0001$) ve sağkalımı olumsuz olarak etkilediğini göstermiştir. Ayrıca sonuçlar, RT'nin lokal tekrarlamayı azaltıcı etkisi, ÇCS'ı 2 mm'den fazla (%0.9 vs %5.8, $p<0.0001$) ve 1,1-2 mm arasında (%0 vs %14.9, $p=0.02$) olanlarda belirgin olmasına karşın, pozitif ÇCS'ı (≤ 1 mm) olan hastalarda anlamlı düzeyde olmadığını (%9.3 vs %16.4, $p=0.08$) belirtmektedir.²⁰ Başka bir deyimle ameliyat öncesi RT, negatif ÇCS sağlanamayan olgularda lokal tekrarlama sonuçlarını iyileştirmemiştir. Bu veriler İngiltere Tıbbi Araştırma Konseyi (MRC) ve Kanada Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCIC) beraber planladığı bir çalışmaya (MRC-CR07) ilham vermiştir. Bu çalışmada rezekektabl olduğu düşünülen (pelvise fiske olmayan ve tam eksizyonu mümkün olan) 1350 hasta preoperatif kısa dönem RT'ye veya patoloji raporunda pozitif ÇCS'ı (≤ 1 mm) saptanmışsa ameliyat sonrası 5-FU ile beraber 25 günde 45Gy RT'ye randomize edilmişlerdir.²¹ Bu kolda ÇCS'ı negatif veya yakın olanlara ameliyat sonrası bir tedavi uygulanmamıştır. Bu çalışmada 3 yıllık lokal tekrarlama oranları kıyaslandığında ameliyat öncesi RT alan grupta belirgin bir avantaj (%10.6 vs %4.4, $p<0.0001$) olduğu gözlemlenmiştir. Benzer bir şekilde hastalısız sağkalımda %6'ya ulaşan istatistiki olarak anlamlı bir yarar (%77.5 vs %71.5, $p=0.013$) sağlanırken, sağkalım sürelerinin benzer olduğu ($p=0.4$) saptanmıştır. Buradan hareketle yazarlar rektum kanserli olgularda ameliyat yapıp lokal tekrarlama oranının çok yüksek olduğu ÇCS'ı yakın olgulara ameliyat sonrası RT uygulamak yerine tüm olgulara ameliyat öncesi RT uygulamasının uygun olduğu düşüncesini ve herhangi bir şekilde RT'nin ameliyat sonrasına bırakılmaması düşüncesinde uzlaşmışlardır.²¹

Avrupa'da süreç bu şekilde ilerlerken, okyanusun karşı kıyısında Memorial Sloan-Kettering ve MD Anderson Kanseri Merkezleri daha sınırlı sayıda hasta içeren serilerde bir haftalık RT yerine ameliyat öncesi KRT'yi 5 hafta boyunca 45-50.4 Gy dozunda vermenin etkinliğini sınımışlardır. Daha önceleri ameliyat sonrası uygulanan protokole çok benzer bir şekilde uygulanan bu şemanın etkili olabileceğini ve sfinkter koruma

oranlarını arttırabileceğini ortaya koymuşlardır.²²⁻²⁴ Bunun üzerine Alman Rektal Kanseri Çalışma Grubu prospektif randomize bir çalışmada uzun dönem ameliyat öncesi ve sonrası KRT sonuçlarını kıyaslamıştır. Yaklaşık 800 hastanın yer aldığı bu çalışmada 5 yıllık sağkalım avantajı gösterilemese de (%76 vs %74, $p=0.80$), lokal tekrarlama (%6 vs %13, $p=0.006$) ve erken (%27 vs %40) ile geç (%14 vs %24, $p=0.01$) dönem evre 3-4 toksisite açılarından ameliyat öncesi KRT kolunun üstünlüğü ortaya konulmuştur.⁷ Ancak Alman çalışmasının en ilginç verileri ameliyat öncesi KRT'nin sfinkter koruma üzerine etkisini gösteren olanlardır. Bu çalışma tasarımında hastalar randomizasyon öncesi radyoloji bulgularına göre abdominoperineal rezeksiyonun zorunluluğu açısından değerlendirilmiş, protokoller tamamlandıktan sonra da sfinkter koruyucu operasyon yapıp yapılmadığı irdelenmiştir. Çalışma sonuçları ameliyat öncesi KRT alan kolda daha önce abdominoperineal rezeksiyon planlananlar arasından sfinkter koruyucu operasyon yapılabilme olasılığının belirgin olarak arttığını (45/116 [%39] vs 15/79 [%19], $p=0.004$) ortaya koymuştur.⁷ Yetersiz hasta alımı nedeniyle erken kapatılan ameliyat öncesi uzun süreli KRT'nin etkinliğini sorgulayan NSABP R3 çalışması da, yetersiz hasta sayısına rağmen, hastalısız sağkalımda anlamlı düzeyde (%64.7 vs %53.4; $p=0.011$), genel sağkalımda da anlamlı olmaya yakın (%74.5 vs %65.6; $p=0.065$) sonuçlar ortaya koymuştur.⁹ Bu çalışmalar ışığında birçok Avrupa ülkesinde ve Kuzey Amerika'da ameliyat öncesi uzun dönem KRT, RT endikasyonu konulan rektum kanserli olgularda tercih edilen tedavi seçeneği haline gelmiştir.

Bu bilgilerden sonra teorik avantajlarının ötesinde toksisiteyi azaltarak uyum oranını arttırması, lokal kontrol oranını iyileştirmesi ve sfinkter koruyucu operasyon olasılığını yükseltmesi nedenleriyle RT alması planlanan olgularda bu uygulamanın ameliyat öncesi verilmesi standart hale gelmiştir.

Ameliyat Öncesi Kısa vs Uzun Dönem Radyoterapi:

Ameliyat öncesi 5 günlük RT'nin etkinliği İsveç, Hollanda ve MRC-CR07 çalışmalarıyla gösterilmiştir ve günümüzde Avrupa'nın birçok ülkesinde tercih edilmektedir. Buna karşın Kuzey Amerika'da ve bazı Avrupa ülkelerinde ise Alman Çalışması dahil birkaç çalışmada uzun dönem KRT daha yoğun olarak

kullanılmaktadır. Her iki uygulamada RT dozu biyoyararlanım açısından benzerdir. Hangi tekniğin tercih edileceği ikisini kıyaslayıcı bilgi birikiminin sınırlı ve tartışmalı olması nedeniyle zor bir karardır. Bu da geniş prospektif randomize çalışmaların 2 yöntemi değişik popülasyonda uygulamalarından kaynaklanmaktadır. Şöyle ki; uzun dönemden farklı olarak kısa dönem uygulamanın araştırıldığı çalışmalar erken evre hastalığı da evrenlerine eklemektedir.²² Bu nedenle günümüzde her iki uygulamanın seçiminde temel belirleyici hastanın ve hastalığın özelliklerinden ziyade ekiplerin alışkanlıklarına bağlı olduğu izlenimi vermektedir.

İki teknik diğer çalışmalara göre daha küçük hacimli de olsa iki ayrı çalışmada sınanmıştır. Polonya çalışmasında (n=312) uzun dönem RT uygulanan kolda daha yüksek oranda tam cevap (%16.1 vs %0.7, p<0.001) ve daha düşük ÇCS pozitifliği (%4.4 vs %12.9, p=0.017) görülse de sfinkter korunma (%58 vs %61.2, p=0.57), lokal tekrarlama (p=%10.6 vs %15.6 p=0.21) ve sağkalım (%66.6 vs %67.2, p=0.96) oranlarının benzer olduğu gözlenmiştir.^{25,26} Avustralya-Yeni Zelanda çalışmasında da lokal tekrarlama (%7.5 vs %4.4; p=0.24) ve sağkalım (%74 vs %70, p=0.56) açılarından anlamlı bir farklılık ortaya konulamamıştır. Ayrıca her iki çalışmada da akut fazda 3-4. derece toksisite oranlarının uzun süreli KRT alanlarda bu protokolün kemoterapi içermesi ve ameliyata kadar geçen sürenin daha uzun olması nedenleriyle arttığı, buna bağlı olarak da tedaviyi tamamlayabilme olasılığı azaldığı gösterilmiştir. Son olarak uzun süreli KRT teknik daha maliyetlidir ve uzun süreli uygulandığı için hasta uyumu ve iş gücü açılarından daha dezavantajlıdır. Ancak her iki çalışma da hangi tedavi protokolünün seçilmesi gerektiği sorusuna doğru yanıt bulabilmek için yeterli sayıda hasta içerip içermedikleri açısından sorgulanmıştır. Bu kritiğin en başta gelen dayanağı özellikle Polonya çalışmasında uzun süreli KRT'nin gerek patolojik tam cevap (%15 vs %1, p<0.001) ve gerekse ÇCS pozitifliği (%13 vs %4, p=0.017) açılarından üstünlüğü gösterilirken, bu sonuçların belirtilen iki faktörle çok yakın ilişkili olan lokal tekrarlama yansımasıdır. Zaten araştırmacılar birincil araştırma ölçütünün lokal tekrarlama değil sfinkter koruma oranı olduğunu çalışmanın metodolojisinde belirtmişler ve bu açıdan çalışmanın gücünün sınırlı olduğunu vurgulamışlardır. Buna ek olarak bu çalışma metodolojik olarak yapılan

tedavi uygulamalarının standardize edilmemesi ve denetlenmemesi nedeniyle de eleştirilmiştir. Avustralya çalışmasının elimizdeki verileri sfinkter korumayı irdelememektedir, ancak lokal tekrarlama açısından ameliyat öncesi KRT kolunda anlamlı olmayan bir avantaj trendi belirlemektedir. Bu çalışmada da olgu sayısının kısıtlı olması bu trendin istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmamasının nedeni olduğu izlenimi vermektedir Buna karşın karşı perspektiften bakılınca metodolojik olarak mükemmel kurgulanmış Alman çalışması uzun dönem KRT verilmemesine göre sfinkter koruma olasılığını arttırdığını göstermektedir.

Ameliyat öncesi uzun dönem KRT'yi kısa dönem RT'den ayıran önemli bir komponent de bu uygulamanın bir kemoterapi bacağına olmasıdır. Verilen kemoterapinin olası yan etkileri arttırmasının yanı sıra, onkolojik sonuçları iyileştirebileceği Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC) 22921 çalışmasında gösterilmiştir. Bu çalışmada kısa dönem RT alan hastalar 4 ayrı kolda analiz edilmiş ve RT'ye ameliyat öncesi veya sonrası eklenen kemoterapinin lokal tekrarlama azaltmasının yanında patolojik tam yanıt ve sfinkter koruma olasılığını arttırdığı ortaya konulmuştur.^{26,27} Benzer sonuçlar uzun dönem RT'ye kemoterapi eklenen ve eklenmeyen grupların irdelendiği Fransız Sindirim Sistemi Kanseri Federasyonu (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive; FFCD) çalışmasında ise sfinkter koruma açısından bir farklılık gösterilemedi (%52 vs %53) de, kemoterapinin patolojik tam yanıtı arttırdığı (%12 vs %4) ve lokal tekrarlama (%8 vs %16,5) azalttığı rapor edilmiştir.²⁸ Ameliyat öncesi kısa dönem RT ile uzun dönem KRT birden fazla metaanalizde irdelenmiştir.²⁹⁻³¹ Ancak bu çalışmalar daha çok kemoterapinin RT'ye eklenmesinin değerini belirlemek üzere dizayn edildiği için tartışılan iki RT tekniğini sınamayı amaçlamayan çalışmaları da içermektedir. Bu nedenle sonuçları birbirleriyle örtüşmemektedir. Kısa ve uzun dönem uygulamaları kıyaslayan tek meta-analiz ise genel sağkalım, tekrarlama, perioperatif komplikasyonlar, sfinkter korunması ve toksisite açılarından her iki tekniğin sonuçlarını birbirlerine benzer bulunmuştur.²⁹ Tüm bu belirtilen nedenlerle ameliyat öncesi kısa dönem RT ve uzun dönem KRT'nin etkinliklerini özellikle lokal tekrarlama ve sfinkter koruma açılarından sınavacak geniş hacimli

bir çalışmaya gereksinim vardır. Bu sayede çeşitli alt gruplarda hangi tedavi protokolünün seçkin olacağı sorunun yanıtı bulunabilir.

Konsensus Toplantılarının Sonuçları:

Yukarıda belirtilen teorik yararların yanı sıra gerek Alman ve gerekse MRC-CR07 çalışmalarının sonuçları göz önüne alındığında rektum kanserinde RT verilecekse ameliyattan önce verilmesi uygun görülmektedir. Ameliyat sonrası RT'nin makul olacağı alan erken evre olduğu düşünüldüğü halde ameliyat sonrası T3 veya nod pozitif hastalar olabilir.

RT verilmesi öngörülen hastalarda hangi tekniğin seçileceği konusu yukarıda ayrıntılarıyla tartışıldığı üzere bir çözüme ulaşılmış değildir. Ancak hasta bazında tedavi protokollerinin belirlenmesinde konsensus toplantıları ve kılavuzlar yardımcı olabilir. 2010 yılında İtalya'da Avrupa Medikal Onkoloji Derneği (ESMO), Avrupa Cerrahi Onkoloji Derneği (ESSO) ve Avrupa Tedavi Edici Radyasyon Onkolojisi Derneği (ESTRO) öncülüğünde yapılan konsensus toplantısında radikal cerrahi uygulanan hastalarda RT uygulaması ile ilgili şu önerilerde bulunmaktadır: Son 15 cm'ye yerleşmiş T2N0 tümörlerde kısa dönem RT lokal tekrarlamayı daha da azaltıyor olsa da, tekrarlama riski bu olgularda zaten çok azdır; bu nedenle bu olgularda RT'ye gerek olmayabilir. Kısa dönem RT T3 veya nod pozitif olgularda lokal tekrarlamayı azaltmaktadır. Bunun en belirgin olduğu durum ekstramural yayılım ve/veya nod pozitifliğinin olması durumlarıdır. Ancak ÇCS'ı pozitif veya pozitif olma şüphesi olan olgularda kısa dönem RT yerine uzun dönem KRT seçilmelidir. Uzun süreli KRT sfinkter korumanın daha zor olduğu alt bölge tümörlerinde seçilebilir. 8. ABD merkezli Ulusal Kanser Enstitüsü de ameliyat öncesi RT'yi evre II ve III hastalarda seviye IIA düzeyinde önermektedir, ancak RT şekli belirtmemektedir (http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/rectal/HealthProfessional/page1#Section_287). 2008 yılında Birleşik Krallıkta yapılan bir başka konsensus toplantısında ise lokal ileri tümörlerde (nod pozitif ve/veya T4) veya daha erken evrede (T3aN0) olsa bile alt 1/3 kanserlerde uzun dönem KRT'yi, diğer durumlarda kısa dönem RT'yi önerilmiştir.³²

RT'nin Yan Etkileri:

Uzun süreli onkolojik sonuçlar irdelendiğinde; rölatif

olarak lokal tekrarlama en az %50'lik bir azaltmasına rağmen, sağkalım avantajı sağladığına dair kanıt oldukça sınırlı olan RT'nin geniş bir yan etki spektrumu olduğu bilinmelidir.^{21,33} Yan etkiler esas olarak doz, hacim ve ışın ve koruma teknikleriyle ilintilidir. RT'nin yan etkileri şu değişkenlere bağlı olabilir: ışının verilme süresi, kısa ve uzun dönem verilmesi, toplam tedavi süresi, fraksiyon dozu, tedavi hacmi, kullanılan enerji, uygulanan teknik, beraberinde verilen kemoterapi ajanının özellikleri, ameliyat öncesi verilen olgularda ameliyata kadar geçen süre ve hastaya ait faktörler (yaş, cinsiyet, yandaş hastalık varlığı vb). Gelişen teknoloji ile RT aygıtlarının ve uygulama tekniklerinin geliştirilmesi (örneğin hedeflenmiş RT) de hem yan etki profilini değiştirmiş, hem de riskini azaltmıştır. RT'ye eklenecek kemoterapitik ajanların kendilerine özgü komplikasyonlarını da bu bağlamda değerlendirmek gerekir ve bazı serilerde yan etki riskinin %50'lere ulaşabildiği göz ardı edilmemelidir.³⁴

Esas doz kısıtlayıcı organ akut ve geç yan etki potansiyeli yüksek olan ince bağırsaklardır. Akut yan etkiler 1'den 4'e kadar şiddet dereceleriyle (hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli) sınıflanır. İshal, abdominal kramp şeklinde ağrılar, şişkinlik, proktit, kanlı mukuslu akıntı ve dizüri sık gözlenen yan etkilerdendir. Nadiren lökopeni ve trombositopeni de yaşanabilir. Eş zamanlı kemoterapi uygulanması halinde gastrointestinal ve hematolojik yan etki olasılıkları daha da artabilir. Distal rektum yerleşimli tümörlerde perinenin tedavi alanı içinde olması bu bölgede ıslak deskuamasyon gibi dermal sorunlara yol açabilir. Özellikle abdominoperineal rezeksiyon uygulanmış olgularda perineal yara yeri ayrışması ve perineal sepsis olasılıkları artar.³⁵ Kısa dönem RT'de uzun süreli KRT'ye göre özellikle seviye 3 veya 4 yan etki olasılığı daha azdır (%3.2 vs %18.2).³⁵

Geç dönem yan etkiler akut olanlara göre daha seyrek görülmekle beraber daha ciddi ve geri dönüşümsüzdür; ancak kısa dönem RT ve uzun dönem KRT alanlarda benzer oranlarda gözlenir.³⁶ En sık gelişen geç dönem komplikasyonlar enterit, ülser, yapışıklık ve obstruksiyona yol açan ince bağırsak hasarlarıdır. Kalıcı ishaller, artmış ve düzensiz bağırsak hareketleri, proktit, striktür, üriner ve/veya fekal inkontinans, yara iyileşmesinde gecikme, mesane atrofisi ve kanaması, erektil ve süksüel disfonksiyonlar, disparoni, ikincil tümör oluşumu (başta sarkomlar) benzeri RT'nin tamamlanmasından 6-18 ay, hatta yıllar sonra bile ortaya çıkabilirler. İsveç

çalışmasında cerrahiye RT eklenmesi ile mesane ve üretra sfinkter fibroz oranının %27'den anlamlı bir artışla %45'e çıktığı bildirilmiştir.³⁷

Fonksiyonel sonuçların olumsuz olarak etkilemesi RT'nin bir başka olumsuz etkisi olarak değerlendirilebilir. Aşağı rektum yerleşimli tümörlerde RT'yi takiben yapılan sfinkter koruyucu cerrahi sonrası geç dönemde inkontinans gelişmesi olasılığı artmaktadır.³⁸ Hollanda çalışmasında RT kolunda fekal inkontinans (%62 vs %38, $p<0.001$) ve mukus kaybının (%27 vs %15, $p=0.005$) arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışma RT alan olguların bağırsak hareketleriyle ilgili tatminlerinin azaldığı ve günlük yaşamlarını daha fazla etkilediğini ortaya koymuştur.³⁹ RT uygulanan olgularda yaşam kalitesinin ve cinsel fonksiyonların pek çok ölçütte bozulduğu da gösterilmiştir.⁴⁰ Ancak bu olgular birçok disiplin tarafından tedavi edildikleri için, bu tür sorunların oluşmasındaki temel belirleyicinin cerrahi, kemoterapi ve RT'den hangisi olduğu belirsizdir.

Yoğunluk ayarlı RT (IMRT) ve 3D konformal RT gibi modern tekniklerin kullanılması, ışınlanan normal doku ve ince bağırsak volümünü en aza indirerek bu komplikasyonların insidansının azalmasına olanak sağlanabilir.⁴¹ RT'ye bağlı gelişen komplikasyonların tedavisinde seyrek olmayarak cerrahi tedavi gerekebilir. Yan etkileri sık görülmesine rağmen RT'ye ikincil ölümler seyrekdir.

Gelecekte Yanıtlanması Gerekli Sorular:

Rektum kanserinde RT uygulamasının ameliyat sonrasında ameliyat öncesine alınması bilimsel sorgulamanın doğurduğu bir üründür. Buna ek olarak her ne kadar İsveç ve Hollanda, hatta MRC-CR07 çalışma protokollerinde evre 1 veya üst rektum tümörlerinde de RT uygulanması ön görülse de, bu alt gruplarda RT etkinliğinin anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Bu bağlamda yanıtlanması gereken ilk soru RT verilmesinin gereksiz olduğu başka alt grupların olup olmadığı sorusudur. Görüntüleme tetkiklerinde mezorektumun ötesine taşın veya cerrahi sınırın pozitif olması olasılığı olan olgularda ameliyat öncesi RT uygulaması konusunda neredeyse herkes hemfikir olmakla beraber, total mezorektal eksizyonun standartlaştığı günümüzde bu durumlar dışında yer alan mezorektum içerisine henüz çıkmış T3a hastalarda RT verilmesinin gereksiz olduğunu düşünenler de vardır. Her ne kadar MRC-CR07 çalışmasında ÇCS'ı

negatif olan olgularda bile ameliyat öncesi RT'nin RT verilmeyenlere göre lokal tekrarlamayı azaltmış olduğu gösterilmiş olsa da, bu çalışmada ÇCS'ın 1 mm olarak kabul edilmesi, daha geniş bir ÇCS'ı olması ümit edilen hastalarda RT verilmesinin gerekli olup olmadığı sorusunu yanıtlamamaktadır. Bu bağlamda mezorektum içerisine henüz girmiş rektum kanserli hastalar başta olmak üzere RT'nin etkinliğinin daha az olabileceği alt grupları araştırmak gereklidir.

Ameliyat öncesi RT uygulamalarında tedavinin etkinliğini arttırması için eşzamanlı kemoradyoterapi (5-fluorourasil ve leucovorin) eklenmesinin etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu tarafından planlanan ve 1000'den fazla hastayı içeren çalışmada (EORTC 229219) 5-fluorourasil içeren tedavi RT protokollerinde lokal kontrolün daha iyi sağlandığı gösterilmiştir.²⁸ Benzer bir çalışmada uzun süreli KRT protokolünde kullanılan 5-FU tedavisinin 5 yıllık lokal tekrarlamayı %16.5'ten %8.1'e düşürdüğü gösterilmiştir.⁴² Daha sonraları capecitanin, oxaliplatin, irinotecan, bevacutizimab ve vasküler endotelial growth faktör reseptör blokerleri verilerek radyoterapi uygulamaları da denenmiştir.⁴³⁻⁴⁶ Ancak bu konu henüz son halini almamıştır ve daha az yan etkiye yol açacak daha etkili ajanların kullanılması, rektum kanserindeki RT uygulamalarını modifiye etme potansiyeline sahiptir.

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uygulama Pratiği:

Rektum kanserinin lokal evrelemesi MRI ile yapılmaktadır. Bu aşamada T2-T3 ayrımı yapılamayan nod negatif olgularda ERUS da eklenmektedir. Ekibimiz orta ve alt rektuma yerleşmiş erken evre olmayan kanserli tüm olgularda RT'nin uygun olduğuna ve bu uygulamanın ameliyat öncesinde yapılmasının gereğine inanmaktadır. Ayrıca Alman çalışması başta olmak üzere sfinkter koruma olasılığını arttırması nedeniyle uzun dönem KRT tercih edilen teknik olarak ortaya çıkmaktadır. Ünitimizden çıkan bir çalışma 2000'li yılların ilk dönemine göre ikinci yarısında ameliyat edilen rektumun son kısmına yerleşmiş tümörlerde sfinkter koruma olasılığının arttığını göstermektedir. Bu iyileşmede RT verilme oranının artmasının da katkı sağladığı düşünülmektedir.⁴⁷ Bu gerekçelerle uygulama pratiğimizde alt ucu anal kanaldan 12 cm yukarıdan itibaren bulunan T3-T4 veya node pozitif hastalarda

uzun dönem KRT uygulanmaktadır. RT ünitemizde halen 4 adet lineer akseleratör bulunmaktadır. Bunların ikisinde üç boyutlu konformal tedavi, buna ek olarak birinde de IMRT yapılabilmektedir. Ünitemizde hastaların yaş ve genel durumu da değerlendirilerek ve bazen multidisipliner tümör kurulu toplantılarında tartışılarak genellikle 5 haftada 45 Gy (25 fraksiyon olarak) verilen doza Boost 5,4 Gy eklenmektedir. Bu tedavi protokolüne 1. ve 5. haftalarda 5-FU eklenmektedir. Hastalar KRT bitiminden en az 6 hafta sonra ameliyat edilmektedir. Seçilmiş olgular (rezektable metastaz varlığı nedeniyle cerrahisi ötelenemeyecek hastalar, genel durumu düşük olanlar, sosyal durumu nedeniyle uzun süreli tedaviye elverişli olmayan olgulardan görüntüleme tetkiklerinde ÇCS'nın pozitif olma olasılığı düşük olanlar gibi) tümör konseyinde tartışıldıktan sonra kısa süreli RT adayı olabilirler. Bu hastalar 5 gün toplam 25 Gy RT sonrasında 10 gün içerisinde ameliyata alınmaktadırlar. Sonuç olarak; radikal rektum cerrahisinde yardımcı tedavi olarak RT'nin öneminin irdelendiği bu çalışma da kanımızca konuyla ilgili şu sonuçlara ulaşmak mümkün olabilir:

1. Orta ve alt rektum kanserinde yararı göz ardı edilebilecek erken evre tümörler haricinde RT uygulaması

lokal tekrarlamayı azaltmaktadır. Bu yardımcı tedavi argümanının patolojik tam cevap, sfinkter koruma, ÇCS pozitifliğinin azaltılması ve sağkalım avantajları tartışmalıdır.

2. RT verilmesi planlanan olgularda yan etki ve lokal tekrarlama riski nedeniyle bu tedavi ameliyat sonrası değil öncesi verilmelidir.

3. Ameliyat öncesi RT 2 ayrı protokolle uygulanabilir: kemoterapiyle beraber uygulanan uzun süreli KRT (5 hafta toplam 45-54 Gy, 1. ve 5. haftalarda kemoterapi) ve kısa süreli RT (5 gün toplam 25 Gy). Genellikle kısa dönem RT toksisite açısından avantajlı kabul edilse de, uzun süreli KRT patolojik tam yanıt ve ÇCS pozitifliği kriterleri göz önüne alındığında daha üstün olduğu kabul edilmektedir. Lokal tekrarlama ve sfinkter koruma olasılıkları açısından uzun süreli KRT'in avantajlı olma potansiyeli bulunsa da bu durum kıyaslamalı çalışmalarda ortaya konulamamıştır. Bu nedenlerle cerrahi sınırın risk altında olduğu hastalarda uzun süreli KRT'yi seçmek şartıyla, rektum kanserinde bu iki yöntemden her ikisi de tercih edilebilirler.

4. Yan etkilerinden korunmak için erken evre tümörler haricinde RT uygulamasının gereksiz olduğu başka alt grupların varlığı tartışmalıdır.

Kaynaklar

1. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1985;312:1465-72.
2. Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ, Thomas PR, Lindblad AS, Mittleman A *et al.* Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med.* 1986;315:1294-5.
3. Hoffe SE, Shridhar R, Biagioli MC. Radiation therapy for rectal cancer: current status and future directions. *Cancer Control.* 2010 Jan;17:25-34.
4. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL *et al.* Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80: 21-9.
5. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH *et al.* Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:388-96.
6. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA.* 1990;264:1444-50.
7. Sauer R, Becker Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1731-40
8. Valentini V, Beets-Tan R, Borras JM, Krivokapi Z, Leer JW, Pählman L *et al.* Evidence and research in rectal cancer. *Radiother Oncol.* 2008Jun;87(3):449-74.
9. 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 Nov 1;27:5124-30.
10. Ozden SA, Ozyurt H, Ozgen Z, Kılinc O, Oncel M, *et al.* Prognostic role of sensitive-to-apoptosis gene

- expression in rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2011;17:4905-10
11. Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, Beets GL, van de Velde CJ, 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;26:259-68.
 12. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ*. 2006; 333:779.
 13. Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, Hernandez de Anda E, Mellgren A, Wong WD *et al.* Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum*. 2002Jan;45:10-5.
 14. Muthusamy VR, Chang KJ. Optimal methods for staging rectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13:6877-84.
 15. 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.
 16. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med*. 1997;336:980-7.
 17. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993;341:457-60.
 18. 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.
 19. Van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T *et al.* Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12:575-82.
 20. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol*. 2002;26: 350-57.
 21. 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, randomised trial. *Lancet*. 2009;373:811-20.
 22. Crane CH, Skibber JM, Feig BW, Vauthey JN, Thames HD, Curley SA *et al.* Response to preoperative chemoradiation increases the use of sphincter-preserving surgery in patients with locally advanced low rectal carcinoma. *Cancer*. 2003;97:517-24.
 23. Minsky BD. Sphincter preservation in rectal cancer: preoperative radiation therapy followed by low anterior resection with coloanal anastomosis. *Semin Radiat Oncol*. 1998;8:30-35.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Bujko K, Bujko M. Point: short-course radiation therapy is preferable in the neoadjuvant treatment of rectal cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2011Jul;21:220-7.
 27. Bosset JF, Calais G, Daban A. Does the addition of chemotherapy to radiation increase acute toxicity in patients with rectal cancer; Report of 22921 EORTC phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2003;21:294.
 28. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevich-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:1114-23.
 29. Sajid MS, Siddiqui MR, Kianifard B, Baig MK. Short-course versus long-course neoadjuvant radiotherapy for lower rectal cancer: a systematic review. *Ir J Med Sci*. 2010;179:165-71.
 30. Latkauskas T, Paskauskas S, Dambrauskas Z, Gudaityte J, Saladzinskas S, Tamelis A, Pavalkis D. Preoperative chemoradiation vs radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a meta-analysis. *Colorect Dis*, 2010;12:1075-83.
 31. Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: A

- systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124:2966-72.
32. Scott NA, Susnerwala S, Gollins S, Myint AS, Levine E. Preoperative neo-adjuvant therapy for curable rectal cancer- reaching a consensus 2008. *Colorectal Dis* 2009;11;245-8.
 33. Fleming FJ, Pahlman L, Monson JR. Neoadjuvant therapy in rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2011 Jul; 4;901-12.
 34. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006041.
 35. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Schwartz G, *et al*. Pre-operative combined 5-FU, low dose leucovorin, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25;821-7.
 36. 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 Oct;93;1215-23.
 37. Pollack J, Holm T, Cedermark B, Altman D, Holmström B, Glimelius B, Mellgren A. Late adverse effects of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer. *Br J Surg*. 2006 Dec;93;1519-25.
 38. Lange MM, den Dulk M, Bossema ER, Maas CP, Peeters KC, Rutten HJ *et al*. Risk factors for faecal incontinence after rectal cancer treatment. *Br J Surg*. 2007 Oct;94;1278-84.
 39. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, Martijn H, Junggeburst JM, Kranenbarg EK *et al*. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients - a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005;23:6199-206.
 40. Palmer G, Martling A, Lagergren P, Cedermark B, Holm T. Quality of life after potentially curative treatment for locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15;3109-17.
 41. Meyer J, Czito B, Yin FF, Willett C. Advanced radiation therapy technologies in the treatment of rectal and anal cancer: intensity-modulated photon therapy and proton therapy. *Clin Colorectal Cancer*. 2007 Jan;6;348-56.
 42. 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;4620-25.
 43. Machiels JP, Sempoux C, Scalliet P, Coche JC, Humblet Y, Van Cutsem E *et al*. Phase I/II study of preoperative cetuximab, capecitabine, and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer. *Ann Oncol* 2007;18;738-44.
 44. Becouarn Y, Rougier P. Clinical efficacy of oxaliplatin monotherapy: phase II trials in advanced colorectal cancer. *Semin Oncol* 1998;25;23-31.
 45. McMullen KP, Blackstock AW. Chemoradiation with novel agents for rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2002;2:24-30.
 46. Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, Hanna N, Yuen A, Nichols C *et al*. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol* 2006;24;650-6.
 47. Gezen C, Altuntas YE, Kement M, Aksakal N, Okkabaz N, Vural S, Oncel M. Laparoscopic and conventional resections for low rectal cancers: a retrospective analysis on perioperative outcomes, sphincter preservation, and oncological outcomes. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2012 Jun 25. [Epub ahead of print].
 48. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman 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;23:5644-50.
 49. Quirke P, Sebag-Montefiore D, Steele R, *et al*. Local recurrence after rectal cancer resection is strongly related to the plane of surgical dissection and is further reduced by preoperative short course radiotherapy (abstract). *J Clin Oncol* 2006;24: A3512.
 50. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, Rutten H, Pahlman L, Glimelius B, Leer JW, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. 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. *Ann Surg.* 2007; 246:693-701.

51. 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). *J Clin Oncol* 2010;28;15(suppl, abstr:3509).