

Günümüzde Rektum Kanserinde Radyoterapinin Yeri

Current Status of Radiotherapy For Rectal Cancer

¹Güler Yavaş, ²Çağdaş Yavaş

¹Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi A.D., Konya

²Konya Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi A.D., Konya

Özet

Kolorektal kanser günümüzde önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Cerrahi alandaki gelişmelere paralel olarak uygulanan adjuvan ve neoadjuvan tedavilerdeki ilerlemeler sayesinde lokal kontrol ve genel sağkalımda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu derlemenin temel amacı rektum kanseri tedavisinde günümüzde kaydedilen ilerlemeleri literatür bilgileri doğrultusunda tartışmaktır. Rektum kanserinde cerrahi vazgeçilmez bir tedavi seçeneğidir. Cerrahiye adjuvan (postoperatif) veya neoadjuvan (preoperatif) uygulanan (kemo) radyoterapi ile tedavi başarısı artmaktadır. Yapılan çalışmalar doğrultusunda preoperatif (kemo) radyoterapi lokal kontrol ve sfinkter korunması açısından daha üstündür. Ancak preoperatif kısa dönem radyoterapi ile uzun dönem kemoradyoterapinin etkinlik açısından farklılığını gösteren prospektif randomize bir çalışma yoktur. Günümüzde rektum kanserinde preoperatif (kemo) radyoterapinin genel sağkalım ve lokal kontrol açısından postoperatif tedaviye göre üstünlüğü ispatlanmıştır. Ancak preoperatif kısa dönem radyoterapi ile uzun dönem kemoradyoterapinin etkinliğini karşılaştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Rektum kanseri, radyoterapi, kemoradyoterapi, neoadjuvan tedavi

Abstract

Colorectal cancer remains a significant health problem today. In parallel to the developments in the field of surgery, improvements in adjuvant and neoadjuvant treatment modalities lead to increase in both local control and overall survival times. The main purpose of this review is to discuss the current treatment options of rectal cancer with literature data. Surgery is an essential treatment option for rectal cancer. Treatment success for rectal cancer has been increasing by the help of neoadjuvant (preoperative) or adjuvant (postoperative) modalities. According to the recent studies, preoperative (chemo) radiation therapy is superior to postoperative treatment in terms of local control and sphincter preservation. However, there is not enough data regarding to the difference between the efficacy of short-term preoperative radiotherapy and long-term chemoradiotherapy. Today, for the treatment of rectum cancer, preoperative (chemo) radiotherapy is superior to postoperative (chemo) radiotherapy in terms of overall survival and local control. However, new prospective randomized trials should be designed to compare the short term and long term preoperative (chemo) radiotherapy.

Key words: Rectal cancer, radiotherapy, chemoradiotherapy, neoadjuvant therapy

GİRİŞ

Kolorektal kanser günümüzde önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Dünya genelinde her yıl 1 milyon hasta kolorektal kanser tanısı almaktadır (1,2). İstatistikler incelendiğinde Avrupa ve Amerika'daki sıklığında azalma olmamasına karşın mortalitedeki azalma dikkati çekmektedir (3). Bu azalmanın hem cerrahi tekniklerdeki gelişmelere hem de kombine adjuvan tedavilerin kullanımına bağlı olabileceği düşünülmektedir (4). Rektum kanserinde cerrahi tedavinin temelini oluşturmaktadır. Tedavinin başarısını belirlemede uygulanan cerrahi tekniğin çok önemli bir katkısı bulunmaktadır. Total mezorektal eksizyonun (TME) keşfedilmesi ile rektum kanserinde lokal kontrol ve genel sağkalım oranlarında artış tespit edilmiştir (5–8). Rektum kanserinin biyolojik ve anatomik özellikleri nedeni ile tek başına cerrahi uygulandığında lokal rekürrens oranları yüksek çıkmaktadır. Lokal rekürrens gelişmesi durumunda sistemik metastaz riski artmakta, önemli morbidite oluşmakta ve sonuçta çoğu vakada kür sağlanamamaktadır. Yapılan patolojik incelemelere göre lokal rekürrenste en önemli risk faktörü cerrahi sonrası mezorektumda sebat eden tümör odaklarının bulunmasıdır (9,10). Rektumun, çevresindeki yağlı doku içerisindeki lenfatiklerle birlikte keskin diseksiyonla, hipogastrik ve parasempatik sinirler korunarak pelvik tabana kadar rezeke edilmesine 'total mezorektal eksizyon' (TME) denir. Heald ve arkadaşlarının yapmış

olduğu çalışmalar sonucunda, rektumun orta ve alt 1/3 kısmında yer alan tümörlerde, TME ile %5-10'lara kadar inen lokal rekürrens oranları elde edilirken (9,10,12); TME ile genel sağkalımda ve kansere spesifik sağkalımda konvansiyonel cerrahi yönetime göre absöü %30'luk artış saptanmıştır (12). Günümüzde pek çok ülkede TME standart cerrahi tedavi olarak uygulanmaktadır.

Rektum kanseri cerrahisinde kaydedilen gelişmelere paralel olarak lokal rekürrensi azaltırken, hastanın daha uzun ve daha kaliteli bir yaşam sürdürmesini hedefleyen adjuvan tedavi seçeneklerinde de önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. 1998'den önce yapılan çalışmalar doğrultusunda elde edilen bilgilere göre sadece cerrahi ile yüksek lokal rekürrens oranları elde edilirken (13–23) hem preoperatif (13–19) hem de postoperatif radyoterapi ile (20–23) lokal rekürrenste azalmalar olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmalar içerisinde 1168 hasta ile en çok hasta sayısına sahip olan İsveç çalışmasında (17) cerrahi öncesinde 5 Gy/gün'den 5 fraksiyonda toplam 25 Gy olarak radyoterapi uygulaması ile tek başına cerrahi uygulanmasına oranla 5 yılda genel sağkalımda %10'luk bir artış tespit edilmiştir. CCGC (Colorectal Cancer Collaborative Group) 2001 yılında, cerrahi ile cerrahi ve radyoterapiyi karşılaştıran toplamda 8000'in üzerinde hastayı içeren 22 randomize çalışmayı kapsayan bir meta-analiz yayınlamıştır (24). Bu meta-analizdeki çalışmaların üçte ikisinde radyoterapi preoperatif, üçte birinde postoperatif olarak

uygulanmıştır. Bütün olarak bakıldığında adjuvan radyoterapi kolunda 5 yıllık genel sağkalım %45 iken, sadece cerrahi uygulanan kolda %42.1 olarak bulunmuştur. Rektum kanserine postoperatif radyoterapi ile eş zamanlı olarak uygulanan kemoterapinin de hem lokal kontrole (23, 25) hem de genel sağkalıma (25, 26) katkısı olduğu gösterilmiştir.

Rektum kanserinde preoperatif radyoterapi mi postoperatif radyoterapi mi tercih edilmelidir?

Bütün bu bilgiler doğrultusunda cerrahiye adjuvan veya neoadjuvan radyoterapi +/- kemoterapi uygulamanın gerekli olduğu açıkça söylenebilir. Dolayısıyla cevap verilmesi gereken diğer bir konu bu tedavinin adjuvan (postoperatif) mı yoksa neoadjuvan (preoperatif) mi verilmesini daha faydalı olacağıdır. Günümüzde preoperatif kemoradyoterapi ile postoperatif kemoradyoterapiyi karşılaştıran 3 faz III çalışma bulunmaktadır. Bu konuda yapılan ilk çalışma olan RTOG 94-01/INT 0417 çalışması, 53 hasta alındıktan sonra doğruluk oranlarının düşük olması nedeni ile kapatılmıştır. NSABPR-03 çalışmasında 900 hasta hedeflenirken 267 hasta tedavi edildikten sonra aynı nedenle kapatılmıştır (27). İlk 267 hastadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda preoperatif kemoradyoterapinin postoperatif kemoradyoterapiye göre hastalısız sağkalımı anlamlı ölçüde artırdığı ve genel sağkalımda artışa trend oluşturduğunu söylemişlerdir. Sauer ve arkadaşlarının yapmış olduğu GRCSG (German Rectal Cancer Study Group) çalışmasında klinik olarak evre II ve III rektum kanser tanılı 823 hasta preoperatif veya postoperatif kemoradyoterapi kollarına randomize edilmişlerdir (28). Tüm hastalara uygulanan cerrahi teknik TME'dir. Radyoterapi, konvansiyonel fraksiyonlarda 50.4 Gy verilmiş, postoperatif kolda tümör yatağına 5.4 Gy'lik ek doz uygulanmıştır. Her iki kolda da eş zamanlı kemoterapi sürekli infüzyonel 1g/m² fluorourasil (5-FU) şeklindedir. Yine her iki kola adjuvan 4 kür 500 mg/m² fluorourasil uygulanmıştır. Beş yıllık izlem sonunda genel sağkalım açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmez iken; lokal nüks oranları postoperatif kolda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%6 vs %13). Tümörleri distal rektumda yer alan 188 hasta incelendiğinde; sfinkter koruma oranları preoperatif radyoterapi kolunda %39 iken; postoperatif kolda %19 olarak bulunmuştur. Sonuçta preoperatif kemoradyoterapi ile postoperatif kemoradyoterapiye göre daha iyi lokal kontrol sağlanırken; distal yerleşimli tümörlerde 2 kat daha fazla hastada sfinkter fonksiyonları korunabilmiştir. Postoperatif radyoterapinin en önemli avantajı kesin patolojik evrenin bilinmesi ve buna paralel olarak tedavi edilecek hasta grubunun belirlenebilmesidir. Bu durum preoperatif radyoterapi için ise bir dezavantajdır. Preoperatif dönemde her ne kadar radyolojik görüntülemeler doğrultusunda tümör yayılımı saptanmaya çalışılsa da patolojik evrenin tam olarak yapılamaması nedeni ile hastalara gereksiz tedavi uygulanma riski mevcuttur (29,30). Rektum kanserinde preoperatif radyoterapinin postoperatif radyoterapiye göre avantajları arasında; oksijenlenmesi iyi olan dokuda radyoterapinin daha etkin olması, ileri evre tümörlerin evresinde gerileme elde edilmesi, sfinkter fonksiyonlarını koruma imkanının daha yüksek olması, tümör ekilim riskini azaltması, tedaviye uyumun daha iyi olması, radyoterapi alanlarının daha dar ve radyoterapi dozunun daha düşük olması sayılabilir (31). Preoperatif kemoradyoterapi ile tümör küçülmesi-tümör evresinde gerileme sayesinde anrezektabl veya sınırlı rezektabl hastalarda rezektabilite oranları artarken; distal yerleşimli olgularda ise sfinkter koruyucu cerrahi şansı artmaktadır. Buna ek olarak lokal kontrol ve genel sağkalımda iyileşme sağlamaktadır. Tüm bu bilgiler ışığında rektum kanserli hastalarda preoperatif (kemo) radyoterapinin postoperatif tedaviye göre birçok anlamda daha üstün olduğunu söyleyebiliriz.

Rektum kanserinde preoperatif radyoterapide kısa dönem radyoterapi mi yoksa uzun dönem kemoradyoterapi mi tercih edilmelidir?

Rektum kanserinde preoperatif radyoterapi 2 ayrı fraksiyon şeması ile uygulanabilir: uzun dönem kemoradyoterapi ve kısa dönem radyoterapi. Uzun dönem tedavide 1.8 Gy/fraksiyondan 25 fraksiyonda toplam 45 Gy radyoterapi ile eş zamanlı olarak 5-florourasil (infüzyonel veya bolus); kısa dönem tedavi de ise 5 Gy/fraksiyondan 5 fraksiyonda toplam 25 Gy radyoterapi uygulanır. Bu iki rejimin de birtakım avantajları bulunmaktadır; ancak günümüzde hangisinin daha üstün olduğu konusunda tam bir konsensüs yoktur. MRC CR07 ve NCIC-CTG C016 çok merkezli randomize çalışmasında, preoperatif kısa dönem radyoterapi ile seçilmiş hasta grubunda uygulanan postoperatif kemoradyoterapi karşılaştırılmıştır (32). Adam ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada sirküferansiyel marjinin pozitif olması (radial marjinin 1mm veya daha yakınında mikroskopik tümör odaklarının bulunması) lokal rekürrens ve genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir. (33). MRC CR07 ve NCIC-CTG C016 çalışmasında bu sonuca dayanarak, sadece postoperatif dönemde sirküferansiyel marjinde mikroskopik tümör odakları bulunan hastalara 45 Gy radyoterapi ve eş zamanlı 5FU (infüzyonel veya bolus) uygulanmıştır. Preoperatif radyoterapi 5 fraksiyonda toplam 25 Gy olarak belirlenmiştir. Seksen merkezden 1350 hastayı kapsayan bu çalışma sonucunda lokal rekürrenste, preoperatif radyoterapi kolunda postoperatif kemoradyoterapi koluna göre %61 oranında rölaf riskte azalma tespit edilmiştir. Üç yıllık takip sonrasında lokal rekürrens preoperatif radyoterapi kolunda %4,4, postoperatif kemoradyoterapi kolunda ise %10,6 olarak bulunmuştur. Hastalısız sağkalım yine preoperatif radyoterapi kolunda daha iyi bulunurken (%77,5 vs %71,5); genel sağkalımda anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Preoperatif radyoterapi çalışmaları içerisinde belirgin sağkalım avantajı gösteren tek randomize çalışma İsveç çalışmasıdır (17). Bu çalışmada kısa dönem 5x5Gy radyoterapi 3 veya 4 alandan uygulanmıştır. İsveç çalışmasında 5 yılsonunda preoperatif radyoterapi kolunda elde edilen sağkalım avantajı %10'dur. Günümüzde rezeke edilebilen rektal kanserlerde preoperatif radyoterapinin (kemoterapi kullanmadan) yerini araştıran 12 modern randomize çalışma vardır (34). Bu çalışmaların çoğunda preoperatif radyoterapi ile lokal rekürrenslerde azalma tespit edilmiştir ve 5 tanesinde bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Cochrane meta-analizinde (34), TME rutin kullanıma girmeden önce kısa dönem 5x5Gy preoperatif radyoterapi kullanılan 4 faz III çalışma incelenmiştir (13, 16, 17, 35). Bu çalışmaların üçünde (13, 16, 17) kısa dönem preoperatif radyoterapi ile sadece cerrahi karşılaştırılmıştır. Sonuçta preoperatif radyoterapi ile lokal rekürrenste istatistiksel olarak anlamlı azalma kaydedilmiştir (16,17). Aynı avantaj kısa dönem preoperatif radyoterapi ile postoperatif split-course radyoterapiyi karşılaştıran Uppsala ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da mevcuttur (35). MRC CR07 ve NCIC-CTG C016 çalışmasına benzer olarak CR07 ve Hollanda çalışmalarında preoperatif radyoterapi ile seçilmiş hasta grubunda postoperatif radyoterapi karşılaştırılmıştır (36). Bu iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde preoperatif radyoterapi ile TME birlikte kullanılması sonucunda lokal rekürrenste istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir (32, 37) (tablo 1).

Preoperatif kısa dönem radyoterapi uzun dönem radyoterapiye göre, ekonomik açıdan daha avantajlıdır. Hastaların tedavi süreleri kısalığı için konaklama problemi de azalmaktadır. Tedavinin hemen ardından cerrahi uygulanabilmesi bir diğer avantajıdır. Ancak preoperatif kısa dönem uygulamada genellikle eş zamanlı kemoterapi verilemez. Bu nedenle tümör evresinde gerileme gerçekleşmez ve sfinkter koruyucu cerrahi

Tablo 1. Kısa Dönem 5x5Gy preoperatif radyoterapi ile lokal rekürrens azaldığını gösteren çalışmalar (32)

| 1987-1993 (TME'den önceki çalışmalar) | | | |
|--|-------------|----------|------------------|
| | RT+ cerrahi | cerrahi | HR (%95CI) |
| Stockholm I | 61/424 | 120/425 | 0.51 (0.38-0.68) |
| Swedish RCT | 63/553 | 150/557 | 0.42 (0.32-0.55) |
| Subtotal | 124/977 | 270/982 | 0.46 (0.38-0.56) |
| 1996-2005 (TME'den sonraki çalışmalar) | | | |
| Dutch TME | 37/924 | 103/937 | 0.36 (0.26-0.51) |
| CR-07 | 27/674 | 72/676 | 0.39 (0.27-0.58) |
| Subtotal | 64/1598 | 175/1613 | 0.38 (0.29-0.40) |
| Tüm çalışmalar total | 88/2575 | 445/2595 | 0.43 (0.37-0.50) |

çoğunlukla sağlanamaz. Rektum kanserinde preoperatif radyoterapi amaç sfinkter fonksiyonlarını korumak ise; konvansiyonel dozlar ve teknikler tercih edilmelidir (38). Uzun dönem preoperatif tedavide primer tümör boyutunda küçülme elde edilebilirse, sfinkter fonksiyonları korunabilmektedir (39). Özellikle primer tümörü dentat çizgiye yakın olan hastalarda, tümör boyutlarında küçülme elde edebilmek sfinkter koruyucu cerrahi yapılmasına imkan sağladığı için çok önemlidir. Ancak anal kanala invaze tümörlerde sfinkter koruyucu cerrahi mümkün olamamaktadır. Lyon R 96-02 çalışmasında Gerard ve arkadaşları, yüksek doz radyoterapiyi klinik tümör evresi cT2-3 olan 88 rektum kanserli hastada, eş zamanlı kemoterapi kullanmadan uygulamışlardır (40). Çalışmanın sonucunda ek doz radyoterapi uygulanarak lokal nükste %5'lik avantaj elde edilmiş ancak 2 yıllık hastalısız sağkalımda anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (40). Polonya'da, rektal kanser grubunun yapmış olduğu çalışmada kısa dönem preoperatif radyoterapi 5x5Gy ile uzun dönem 50.4 Gy preoperatif radyoterapi karşılaştırılmıştır ve sonuçta sfinkter koruyucu cerrahi, lokal kontrol ve genel sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark elde edilememiştir. (41).

Rektum kanserinde eş zamanlı infüzyonel 5-FU ile birlikte preoperatif radyoterapi uygulamalarında 40Gy, 46Gy ve 50Gy'lik konvansiyonel fraksinasyonla üç ayrı doz karşılaştırılmış ve 46 Gy ve 50 Gy'lik dozlar arasında anlamlı bir fark olmadığı ve bu iki dozun 40 Gy'den daha üstün olduğu belirtilmiştir (42). Bu nedenle uzun dönem preoperatif radyoterapi de seçilecek doza dikkat edilmelidir. Preoperatif radyoterapi de biyolojik eş değer doz (BED) 30 Gy ve daha fazla olması durumunda lokal başarısızlıkta %50-70 azalma olduğu ve genel sağkalımda ise preoperatif radyoterapinin %10'luk avantajı olduğu bilinmektedir(43). 'Rektal kanserli hastalarda, preoperatif radyoterapiye kemoterapi eklenmeli midir?', sorusuna yanıt arayan bir retrospektif çalışma (44) ve iki randomize çalışma vardır (45,46). Bosset ve arkadaşlarının yaptığı EORTC 22921 çalışması; bu konuda yapılan ilk randomize çalışmadır (tablo 2). Bu çalışma 4 kolludur: preoperatif 45 Gy radyoterapi, 45 Gy radyoterapi ile eş zamanlı 5-FU ve bu kollara adjuvan 4 kür 5-FU/lökovorin eklenmesi şeklindedir. Sonuçta kemoterapi uygulanan (adjuvan ya da konkomitan) her 3 kolda da lokal rekürrenste anlamlı olarak azalma

Tablo 2.EORTC 22921 çalışmasının özeti (45)

| Grup | Lokal Rekürrens (%) |
|--|---------------------|
| 45Gy RT→cerrahi | 17 |
| 45Gy RT+5-FU/LV(bolus)→cerrahi | 8.8 |
| 45Gy RT→cerrahi→4 kür 5-FU/LV | 9.6 |
| 45Gy RT+5-FU/LV(bolus)→cerrahi→4 kür 5-FU/LV | 8 |

tespit edilmiştir. Genel sağkalımda anlamlı bir fark yoktur. Patolojik tam yanıt oranları preoperatif kemoradyoterapi uygulanan kolda preoperatif radyoterapi uygulanan kola göre anlamlı olarak daha yüksektir (%14 ve %5). İkinci randomize çalışma Gerard ve arkadaşlarının yaptığı FFCD 9203 çalışmasıdır. Bu çalışmada, preoperatif 45Gy radyoterapi ile 45Gy radyoterapi ile eş zamanlı 5-FU/LV karşılaştırılmıştır. Patolojik tam yanıt oranları kemoradyoterapi uygulanan kolda anlamlı olarak daha iyidir (%12 vs %4); ancak sfinkter korunma oranları aynıdır. Grade 3 toksisite preoperatif kemoradyoterapi kolunda anlamlı olarak daha yüksektir (%15 vs %3) Bazı çalışmalarda herhangi bir korelasyon gösterilemedi de; (47) preoperatif kemoradyoterapi uygulamalarının tanı anındaki tümör evresinden bağımsız olarak patolojik tam yanıt elde edilen olgularda lokal kontrol, genel sağkalım ve metastazsız sağkalım daha iyidir. (48) Sistemik kemoterapinin, rektum kanserinde üç önemli rolü vardır. a) radyoterapinin etkinliğini artırır (radyosensitizör etki) b) mikrometastazları eradike ederek, uzak relapsları engeller c) tümörün evresinde gerileme sağlayarak sfinkter koruyucu cerrahiye olanak tanır (38).

Kemoterapi, tümör hücrelerinin radyasyona cevabını arttırdığı için kemoradyoterapinin eş zamanlı uygulanmasının, tek başına radyoterapi uygulanmasına göre daha üstün olduğu düşünülmektedir. EORTC ve Fransız FFCD çalışmaları bunu ispattayan iki geniş randomize çalışmadır. Kemoterapi, radyoterapinin etkinliğini artırarak patolojik tam yanıt oranlarını yükseltebilmektedir. İki çalışma birlikte ele alındığında, kemoradyoterapi ile tümör eradikasyonu (pT0) oranı %11-16'dır. Oysaki radyoterapi kolunda pT0 nadiren elde edilebilmektedir. Kemoradyoterapi ile lokal kontrol iki kat daha yüksektir. Rektum kanserinde, preoperatif kemoradyoterapi ile lokal relapslarda %5-7 azalma tespit edilirken; %40-45'lik lokal başarısızlık oranları değiştirilememiştir. Yüksek lokal relaps oranı %31-38'lik uzak metastazlara bağlanabilir ve ancak metastaz oranları engellenebilirse, lokal relaps oranları azaltılabilir (38).

Toksiste ve yaşam kalitesi

Preoperatif radyoterapiye kemoterapi eklenince akut gard 3 ve 4 toksisite oranlarında artışlar bildirilmiştir (40,41). Ancak kemoterapiye bağlı toksisite genellikle kabul edilebilir düzeydedir. Konkomitan uygulamalarda hastalardaki tedaviye uyum oranları %69-82 arasında değişmektedir (49). Preoperatif kemoradyoterapi uygulanan hastalarda cerrahiye bağlı morbidite ve anastomoz kaçaklarında artış olmamaktadır. Hastaların postoperatif yaşam kalitesi, çok önemli olmasına rağmen pek çok çalışmada ele alınmamıştır. İsveç ve Hollanda çalışmalarında kullanılan kısa dönem 5x5 Gy'lik radyoterapi ardından cerrahi uygulanmasının, tek başına cerrahiye göre barsak ve mesane fonksiyonları ile cinsel yaşam üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. (50-52). Rektum kanserli hastalarda preoperatif kemoradyoterapiyi inceleyen faz II çalışmalara göre, fonksiyonel sonuçlar tek başına cerrahi uygulamadan daha farklı değildir (53,54). Yapılan meta-analizler sonucunda elde edilen bilgiler ile yaşam kalitesini yorumlamak mümkün olmamaktadır. EORTC 22921 çalışmasına göre sadece radyoterapi uygulanan hastalarda anorektal fonksiyon kemoradyoterapi uygulanan hastalara kıyasla daha iyidir (55). İlginç olarak uzun dönem toksisite değerlendirildiğinde dört kol arasında anlamlı fark yoktur (49).

Sonuçlar

Rektum kanserinde preoperatif kemoradyoterapi postoperatif kemoradyoterapiden daha üstündür. Çünkü preoperatif radyoterapi; oksijenlenmesi daha iyi olan dokularda radyasyon cevabı daha iyidir, tümör eklim riski daha azdır, toksisite daha azdır, sfinkter koruyucu

cerrahi uygulama olanağı vardır, tümörün evresinde gerileme sağlar, operabl olmayan tümörleri operabl hale getirebilir. Ancak preoperatif tedavide tümörün patolojik evresi tam olarak bilinmediği için fazla tedavi uygulama riski vardır. Preoperatif radyoterapide kısa dönem 5x5Gy ve uzun dönem 45-50,4 Gy olmak üzere iki farklı rejim vardır. Kısa dönem 5x5Gy'lik rejim uzun dönem uygulamaya göre daha ekonomiktir. Kısa dönem rejimde cerrahi radyoterapiden hemen sonra yapılabilmektedir. Ancak kısa dönem rejimde konkomitan kemoterapi uygulamaları daha nadirdir, bu nedenle sfinkter koruyucu cerrahi olanağı ve tümör evresinde gerileme oranları daha düşüktür. Preoperatif kemoradyoterapi preoperatif radyoterapiye göre lokal kontrolde daha üstündür. Bu nedenle özellikle sfinkter fonksiyonları korunmak istenen distal yerleşimli tümörleri bulunan hastalarda kemoterapi de eklenmeli ve uzun süreli rejim tercih edilmelidir. Eklenen kemoterapinin mikrometastazları eradike ettiği düşünülerek lokal kontrole ek katkısı olduğu göz ardı edilmemelidir. Kemoterapi ile radyoterapinin eşzamanlı kullanımı akut toksisiteyi artırırken; geç dönem toksisite üzerine etkisi yoktur. Unutulmamalıdır ki; kemoterapinin neden olduğu toksisite baş edilebilir düzeydedir. Hastaların tedaviye uyumları oldukça iyidir. Preoperatif kemoradyoterapi ile lokal kontrol artsa da bu artış genel sağkalım ve hastalıksız sağkalıma yansımamıştır. Bu konuda subklinik sistemik yayılım suçlanmaktadır. Dolayısıyla öncelikle uzak metastaz riski azaltılmalıdır. Hastaların yaşam kalitesi hakkında doğru yorumları yapabilmek mevcut bilgilerle mümkün olmamaktadır. Buna rağmen preoperatif kemoradyoterapi ile preoperatif radyoterapi arasında yaşam kalitesi açısından anlamlı bir fark olmadığı düşünülmektedir. Ancak kısa dönem 5x5Gy'lik rejimle toksisite ve yaşam kalitesinin daha kötü olduğunu düşündüren çalışmalar vardır. Rektum kanserinde preoperatif tedavide henüz yanıt bulunamamış olan konularla ilgili çalışmalar hızla devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T and Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71-96.
- Parkin D, Bray F, Ferlay J and Pisani P. Global cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
- Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R. EURO-CARE Working Group. Differences in colorectal cancer survival between European and US populations: The importance of subsite and morphology. *Eur J Cancer* 2003; 39(15):2214-22.
- NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264(11):1444-50.
- Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Johansson H, Moran BJ, Heald RJ, Cedermark B. Impact of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Basingstoke Bowel Cancer Research Project *Lancet* 2000;356:93-6.
- Wibe A, Moller B, Norstein J, Carlsen E, Wiig JN, Heald RJ, Landmark F, Myrvold HE, Soreide O. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer-implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum* 2002;45:857-66.
- Kapiteijn E, Putter H, Van de Velde CJ. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *Br J Surg* 2002;89:1142-9.
- Quirke P, Training and Quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncology* 2003; 4(11): 695-702.
- Heald RJ, Husband EM, Ryal RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence. *British Journal of Surgery* 1982; 69(10): 613-6 (:0007-1323).
- Heald RJ, Moran BJ, Ryal RDH, Sexton R, Mac Farlane JK. Rectal cancer-The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Archives of surgery* 1998; 133(8): 894-8.
- Gray R, Hills R, Stowe R, Clarke M, Petro R, Buyse M, Piedbors p. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: A systemic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358 (9290): 1291-304.
- Heald RJ, Ryal RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1:1479-82.
- Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Randomised study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1996; 3:423-30.
- Dahl O, Horn A, Morild I Halvorsen JF, Odland G, Reinertsen S, Reisaeter A, Kavli H and Thunold J. Low-dose preoperative radiation postpones recurrences in operable rectal cancer. Results of a randomized multicenter trial in western Norway. *Cancer* 1990;66:2286-94.
- Goldberg PA, Nicholls RJ, Porter NH, Love S, Grimsey JE. Long-term results of a randomised trial of short-course low-dose adjuvant pre-operative radiotherapy for rectal cancer: reduction in local treatment failure. *Eur J Cancer* 1994;30A:1602-6.
- Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomised trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. *Cancer* 1995; 75:2269-75.
- Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336:980-7.
- Medical Research Council Rectal Cancer working Party. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet* 1996;348:1605-10.
- Marsh PJ, James RD, Schofield PF. Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. Results of a prospective randomised trial. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1205-14.
- Thomas PR, Lindblad AS. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Radiation Oncol* 1988;13:245-52.
- Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL et al. Postoperative chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:21-9.
- Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. *JAMA* 1988;259:3571-8.
- Krook JE, Moertel GG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Bear RW et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709-15.
- Gray R, Hills R, Stowe R, Clarke M, Petro R, Buyse M, Piedbors p. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: A systemic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358 (9290): 1291-304.
- Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, Trondsen E, Harbitz T, Nygaard K, Nilsen JB and Wist E. Randomised controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. *Br J Surg* 1997;84:1130-5.
- O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons RJ, Erichman C, Shepherd L, Moertel CG et al. Prospectively randomised trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:295-300.
- Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, Rockette H, Jones J, Wieand HS et al. 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;40:131-9.
- Sauer R, Backar H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;352:1731-40.
- Yıldız F. Rektum kanserlerinde preoperatif adjuvan tedavi. *Hematoloji Onkoloji Güncel Derleme Dergisi* 2004;6:99-103.
- Ünsal D, Tunç E, Menteş BB, Üner A, Pak Y. Preoperatif kemoradyoterapi uygulanan rektum kanserli olgularda patolojik tam yanıtın önemi. *Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi* 2005;15(3):120-31.
- Glimelius B. Radiotherapy in rectal cancer. *Br med Bull* 2002;64:141-75.
- Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S: Preoperative radiotherapy versus selective postoperative

- chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CIG C016): a multicenter, randomised trial. *Lancet* 2009; 373:811-20.
33. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344:707-11.
 34. Wong RK, Tandon V, De Silva S, Figueredo A. Preoperative radiotherapy and curative surgery for the management of localised rectal carcinoma. *Cochrane database sys rev* 2007; 2: CD002102.
 35. Frykholm GJ, Pahlman L, Glimelius B. Combined chemo and radiotherapy vs radiotherapy alone in the treatment of primary non-resectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:427-34.
 36. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal I, Putter H, Steup WH, Wiggers T et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Eng J Med* 2001; 345:638-46.
 37. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouche O, Chapet O, Cluson-Dejardin MT et al. Preoperative radiotherapy with or without Fluorouracil and Leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of the FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4620-5.
 38. Viorica Magolalena Nagy. Updating the management of rectal cancer. *J Gastrointestin Liver Dis* 2008;17(1):69-74.
 39. Francols Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, Souquet JC, Adeleine P, Gerard JP. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomised trial. *J Clin Oncol* 1999, 17:2396.
 40. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, Hartweg J, Romenstaing P, Coquard R et al. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high dose preoperative radiotherapy: The Lyon 96-02 randomised trial. *J Clin Oncol* 22:2404-9,2004.
 41. Bujka K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M and Kryji M. Long term results of a randomised trial comparing preoperative short course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiotherapy for rectal cancer. *B J Surg* 2006; 93:1215-23.
 42. Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, Hanna N, Yuen A, Nichols C et al. Randomised phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol* 2006; 24:650
 43. Glimelius B, Grosberg H, Jarhult J, Wallagren A, Cavallin-Stabl E. A systemic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *N Eng J Med* 2006; 355:1114-23.
 44. Chan AK, Wong A, Jenken D, Heine J, Buie D and Johnson D. Is postoperative adjuvant chemotherapy necessary in locally advanced rectal cancers after preoperative chemoradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60: 297.
 45. Bosset F, Calais G, Mineur L. Does the addition of chemotherapy to preoperative radiotherapy (preop RT) increase the pathological response in patients with resected rectal cancer: Report of the 22921 EORTC phase III trial. *J Clin Oncol* 2004;22:247.
 46. Conroy T, Bonnetain F, Chapet O, Bouche M, Dejardin MTC, Untereiner M et al. Preoperative (preop) radiotherapy (RT) +5-FU/folinic acid (FA) in T3,4 rectal cancers: preliminary results of the FFCD 9203 randomised trial. *Proc ASCO* 22:227-2004.
 47. Stein DE, Mahmoud NN, Anne PR. Longer time interval between preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 45:1175-84.
 48. Valentini V, Coco C, Cellini N, Picciocchi A, Fares M, Rosetto M et al. Ten years of preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response and sphincter preservation in three consecutive studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:371-83.
 49. Ceelen WP, Van Nieuwenhoue Y, Fierens K: Preoperative Chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer (review). *The Cochrane collaboration. The Cochrane library* (4), 2009.
 50. Holm T, Singnomklo T, Rutqvist LE, Cedermarck B. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma - Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials. *Cancer* 1996;78(5):968-76
 51. Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Pahlman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer - Results from a randomized study. *Diseases of Colon & Rectum* 1998;41(5):543-9.
 52. Peeters K, Van de Velde CJH, Leer JWH, Martijn H, Junggeburst JMC, Krananbarg EK, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Marijnen CAM. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(25):6199-206.
 53. Feliu J, Calvillo J, Escibano A, de Castro J, Sanchez ME, Mata A, Espinosa E, Grande AG, Mateo A, Baron MG. Neoadjuvant therapy of rectal carcinoma with UFT-Leucovorin plus radiotherapy. *Annals of Oncology* 2002;13(59):730-6.
 54. Bosset JF, Magnin V, Maingon P, Manton G, Pelissier EP, Mercier M, Chaillard G, Horiot JC. Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: Long-term results of phase II trial. *International Journal Of Radiation Oncology Biology Physics* 2000;46(2):323-7.
 55. Mercier M, Pasquet P, Puyraveau M, Bosser J, Calais G, Mineur L, Maingon P, Daban A, Bardet E, Collette L. Evaluation of the sphincter function and quality of life in French patients with rectal cancer who entered the EORTC 22921 STUDY. *Eur J Cancer* 2005; Supplements 3, No:2:171.