

VOLUME: 9/2

MAYIS 2021

ISSN 2147-6160



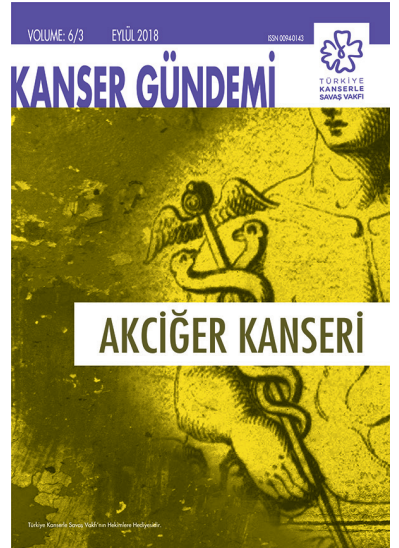
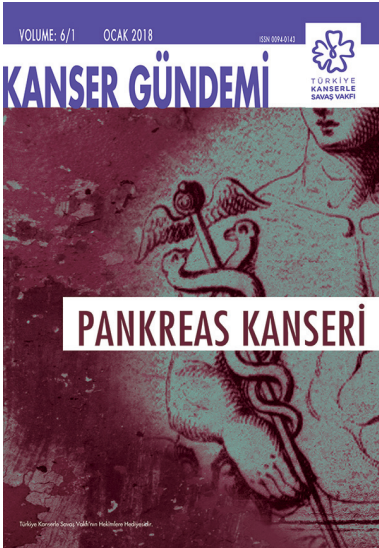
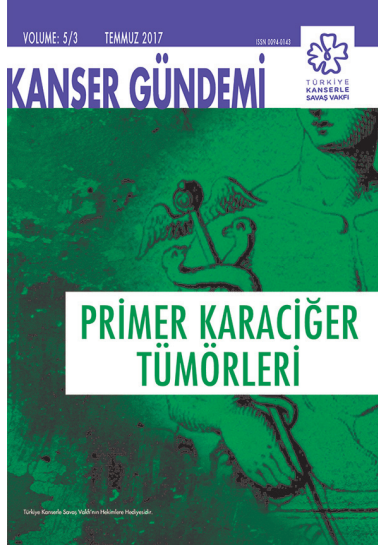
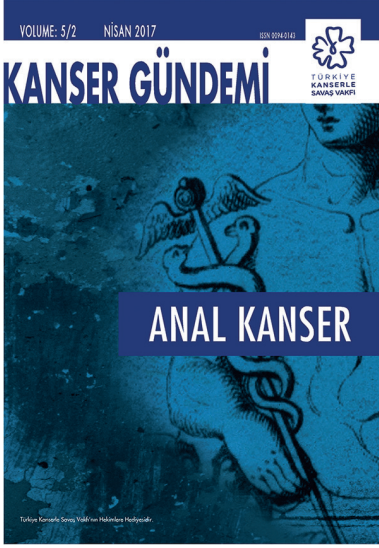
TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI

KANSER GÜNDEMİ

REKTUM KANSERİ

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın Hekimlere Hediyesidir.

www.kanservakfi.com



Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.



KANSER GÜNDEMİ
Volume 9/2, Mayıs 2021

REKTUM KANSERİ

**Doç. Dr. Metin Aran
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar
Anısına**

**Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Bağış Hesapları**

----- ∞ -----

AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

İşbankası Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR97 0006 4000 0011 0354 0404 06

----- ∞ -----

Kapak & Sayfa Tasarım

Ufuk Altınar

•

Basım Tarihi

Haziran 2021

•

Basım Yeri

Ufuk Matbaa

Tel.: 0212 577 77 71 • Faks: 0212 577 77 71

•

Yazışma Adresi

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul
Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18
www.kanservakfi.com • info@kanservakfi.com
www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi



KANSER GÜNDEMİ
TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.

Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.

Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

T.K.S.V. Adına Sahibi

Dr. Metin Ertem

Editör

Dr. Sabri Ergüney

Sayı Editörü

Dr. Tahsin Çolak

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. Mehmet Ali Koç

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Cihangir Akyol

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Ahmet Serdar Karaca

*Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
İstanbul Hastanesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi*

Dr. Gökhan Yılmaz

Medipol Üniversitesi, Pendik SUAM, Genel Cerrahi Servisi

Dr. İlker Sücüllü

Medipol Üniversitesi, Pendik SUAM, Genel Cerrahi Servisi

Dr. F. Demir Apaydın

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Dr. Kaan Esen

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Dr. Pınar Pelin Özcan

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Dr. Zehra Pınar Koç

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Dr. Tuba Kara

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Can Gönen

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Dr. Hüseyin Onur Aydın

*Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
İstanbul Hastanesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi*

Dr. Feza Yarbuğ Karakayalı

*Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
İstanbul Hastanesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi*

Dr. Şefika Arzu Ergen

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Didem Çolpan Öksüz

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Kadir Eser

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı

Dr. Emel Sezer

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı

Dr. Ahmet Keleş Aşlar

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Mehmet Ayhan Kuzu

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Deniz Atasoy

Özel Fulya Acıbadem Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü

Dr. Melih Paksoy

Özel Fulya Acıbadem Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü

Dr. Tuncer Babür

Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü

Dr. Metin Ertem

Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü

Dr. Bilgi Baca

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Altunizade Hastanesi

Dr. Mehmet Özgür Türkmenoğlu

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kolorektal Cerrahi Birimi

Dr. Tahsin Çolak

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Sabri Ergüney

Emekli Öğretim Üyesi

Dr. Engin Hatipoğlu

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Engin Kara

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Girişimsel Radyoloji Bölümü

Dr. Kaan Esen

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Girişimsel Radyoloji Bölümü

Dr. Selman Sökmen

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

Kolorektal ve Pelvik Cerrahi Birimi

Dr. Berke Manoğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

Kolorektal ve Pelvik Cerrahi Birimi

Dr. Tayfun Bişgin

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

Kolorektal ve Pelvik Cerrahi Birimi

Dr. Adnan Menderes

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Haluk Vayvada

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Cenk Demirdöver

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Sezer Sağlam

Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Evrim Tezcanlı

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Radyasyon Onkolojisi, Anabilim Dalı, Altunizade Hastanesi

Dr. Meriç Şengöz

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Radyasyon Onkolojisi, Anabilim Dalı, Altunizade Hastanesi

Dr. Ahmet Rencüzoğulları

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kolorektal Cerrahi Birimi

ÖNSÖZ

Kanser Gündemi'nin bu sayısını rektum kanserine ayırdık. Sevgili kardeşimiz Prof. Dr. Tahsin Çolak editörlüğünde, konunun değerli uzmanları tarafından çok kapsamlı ve hacimli bir sayı ortaya çıkarıldı. Bir önceki rektum kanseri temalı sayımız Ekim 2013 tarihli. Konu içerikleri güncellendiği kadar, başlıklar da güncellendi. "Neoadjuvan tedaviye tam yanıt" durumunda izlenmesi gereken yol gibi, son dekatta çok tartışılan konular da irdelendi. Onkoloji dalında emek veren meslektaşlarımıza yararlı olacağını tahmin ve temenni ediyoruz.

Bu arada, pandemi şartları nedeniyle yüzyüze toplantıların, kongrelerin askıya alınması, bu tür bilgi alışveriş olanaklarının internet ortamında yaratılmasını gerekli kıldı. TKSv olarak, Metin Ertem hocanın önyak olmasıyla, Nisan ve Mayıs aylarında over kanseri ve prostat kanseri konulu iki webinar düzenledik. Yeterli duyurunun yapılamaması ve/veya bu tür toplantıların birbirleriyle çakışacak sıklıkta olması nedeniyle, tatmin edici katılım maalesef olmadı. Bu nedenle, bu webinar'ların devamını askıya aldık. Pandeminin seyrine göre yaz ayları sonunda, konuyu tekrar gözden geçireceğiz. TKSv'nın bilimsel toplantı düzenleme konusunda 30-40 yıllık deneyimi mevcuttur. Bunun son örneği, maalesef pandemi nedeniyle ara verilmiş, Prof. Dr. Ahmet Öber yönetimindeki, olgu bazlı periodik "meme kanseri" toplantıdır. Bu tür faaliyetlerimizi, www.kanservakfi.com adresinden izleyebilirsiniz.

Bir sonraki, "baş-boyun kanserleri" temalı sayımızda buluşmak üzere, sayı editörü sayın Çolak'a ve tüm değerli sayı yazarlarına şükranlarımızı sunuyoruz.

Prof. Dr. Metin ERTEM
Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Başkanı

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY
Editör

SAYI EDİTÖRÜ ÖNSÖZ

Sayın meslektaşlarım,

Öncelikle Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde henüz yeni bir asistanken elime ilk bisturiyi veren ve cerrahi eğitimim içinde çok şey öğreten iki hocam Türkiye Kanserle Savaş Vakfı Başkanı sayın Prof. Dr. Metin Ertem ve Kanser Gündemi Dergisi Editörü Sayın Prof. Dr. M. Sabri Ergüney hocama bana Rektum Kanseri sayı editörlüğü görevini tevdi ettikleri için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kolorektal kanserler özellikle endüstrileşmiş ülkelerde ve kuzey yarım kürede 3. Sıklıkta görülmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre, kadın ve erkekte benzer sıklıkta görülmekte ve 60 yaş civarında pik yapmaktadır. Kadınlarda akciğer ve meme kanserinden sonra ve erkeklerde de akciğer ve prostat kanserinden sonra üçüncü sıraya yerleşmektedir. Bununla birlikte kolorektal kanserlilerin bir kısmı genetik orjinli olmakta birlikte, çevresel faktörler ve beslenme alışkanlılarıyla oldukça ilişkili olduklarından aynı zamanda önlenebilir kanserlerdir. Bu nedenle tarama ve profilaksi bu hastalıkta oldukça önemlidir.

Her ne kadar kolorektal kanserler tek bir kanser olarak değerlendirilse de rektum kanserleri, yerleşim yerleri, anal sifnakterler ve diğer pelvik organ, sinir ve damar pleksuslarıyla ile olan ilişkisi, cerrahi prensipler ve tedavisinin yönetimi ve tedavinin sonuçları itibarı ile kolon kanserinden oldukça farklılık arz eder.

Bununla birlikte tıpta ve teknolojiye oluşan hızlı gelişmeler şüphesiz ki rektum kanseri tanı ve tedavisini de aynı hızda etkilemekte ve değiştirmektedir. Bu nedenle bilgilerimizin belli aralıklarla yenilenmesi ve yeni gelişmelerin gözden geçirilmesi, her düzeydeki meslektaşım için hayati ve vazgeçilmezdir.

Bu sayıda kendi konularında ustalık mertebesinde olan birçok meslektaşım, iş birliği yaparak rektum kanseri konusunda en güncel ve oldukça derin deneyimlerini yansıttılar. Bu sayının rektum kanseri konusunda bir baş ucu başvuru dergisi olacağını ümit ediyorum.

Ayrıca bu sayının oluşması için emeklerini koyan zaman ve çabalarını esirgemeyen çok değerli yazarlara teşekkür ve minnetlerimi sunmayı borç bilirim.

Prof. Dr. Tahsin ÇOLAK
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

İÇİNDEKİLER

ANOREKTAL ANATOMİ	9
Öğt. Gör. Dr. Mehmet Ali Koç, Doç. Dr. Cihangir Akyol <i>Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
REKTUM KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ, ETİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE TARAMA	16
Prof. Dr. Ahmet Serdar Karaca <i>Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul Hastanesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi</i>	
REKTUM KANSERİNİN EVRELEMESİNDE TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİNİN (TRUS) YERİ	23
Dr. Öğretim Üyesi Gökhan Yılmaz, Prof. Dr. İlker Sücüllü <i>Medipol Üniversitesi, Pendik SUAM, Genel Cerrahi Servisi</i>	
REKTUM KANSERİ EVRELEMESİNDE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEMELERİN ROLÜ VE YENİ GELİŞMELER	27
Prof. Dr. F. Demir Apaydın, Doç. Dr. Kaan Esen <i>Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı</i>	
REKTUM KANSERİ EVRELEMESİNDE POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (PET-BT) GÖRÜNTÜLEMENİN YERİ	44
Prof. Dr. Pınar Pelin Özcan, Prof. Dr. Zehra Pınar Koç <i>Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı</i>	
REKTUM TÜMÖRLERİ PATOLOJİSİ	52
Prof. Dr. Tuba Kara <i>Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı</i>	
ERKEN EVRE REKTUM KANSERLERİNİN ENDOSKOPİK TEDAVİSİ (EMR ve ESD)	60
Doç. Dr. Can Gönen <i>Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı</i>	
REKTUM KANSERİ ERKEN EVRELERİNDE MİNİMAL İNVAZİV TRANSANAL GİRİŞİMLER	65
Doç. Dr. Hüseyin Onur Aydın, Prof. Dr. Feza Yarbuğ Karakayalı <i>Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul Hastanesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi</i>	
LOKAL İLERİ REKTUM KANSERİ VE ADJUVAN / NEOADJUVAN RADYOTERAPİ	69
Uzm. Dr. Şefika Arzu Ergen, Prof. Dr. Didem Çolpan Öksüz <i>İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı</i>	
REKTUM KANSERİ'NDE NEOADJUVAN VE ADJUVAN TEDAVİ	77
Uzm. Dr. Kadir Eser, Prof. Dr. Emel Sezer <i>Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı</i>	
REKTUM KANSERİNİN KLİNİK TAM YANITINDA AMELİYATSIZ TEDAVİ	107
Prof. Dr. Ahmet Keşşaf Aşlar ⁽¹⁾ , Prof. Dr. Mehmet Ayhan Kuzu ⁽²⁾ <i>(1) Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı (2) Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	

REKTUM KANSERİ TEDAVİSİNDE AÇIK CERRAHİNİN YERİ	118
Doç. Dr. Deniz Atasoy, Prof. Dr. Melih Paksoy <i>Özel Fulya Acıbadem Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü</i>	
REKTUM KANSERİ TEDAVİSİNDE LAPAROSKOPİK CERRAHİ YAKLAŞIM	124
Op. Dr. Tuncer Babür, Prof. Dr. Metin Ertem <i>Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü</i>	
ROBOTİK REKTUM CERRAHİSİ	130
Prof. Dr. Bilgi Baca <i>Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Altunizade Hastanesi</i>	
AŞAĞI ANTERİÖR REZEKSİYON SENDROMU: LARS	137
Prof. Dr. Mehmet Özgür Türkmenoğlu ⁽¹⁾ , Prof. Dr. Tahsin Çolak ^(1,2) <i>(1) Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kolorektal Cerrahi Birimi</i> <i>(2) Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı</i>	
REKTUM KANSERİ METASTAZLARINDA CERRAHİ YAKLAŞIMLAR	142
Prof. Dr. Sabri Ergüney ⁽¹⁾ , Op. Dr. Engin Hatipoğlu ⁽²⁾ <i>(1) Emekli Öğretim Üyesi</i> <i>(2) İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
KOLOREKTAL KANSER KARACİĞER METASTAZLARINDA GİRİŞİMSSEL RADYOLOJİ	153
Prof. Dr. Engin Kara, Doç. Dr. Kaan Esen <i>Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Girişimsel Radyoloji Bölümü</i>	
REKTUM KANSERİ LOKAL NÜKSÜNDE PELVİK EKZENTERASYON	161
Prof. Dr. Selman Sökmen, Op. Dr. Berke Manoğlu, Öğrt. Gör. Uz. Tayfun Bişgin <i>Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kolorektal ve Pelvik Cerrahi Birimi</i>	
PELVİK-PERİNEAL REKONSTRÜKSİYON	175
Prof. Dr. Adnan Menderes, Prof. Dr. Haluk Vayvada, Prof. Dr. Cenk Demirdöver <i>Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
REKTUM KANSERİNİN LOKOREGİONAL NÜKS VE METASTATİK HASTALIKTA TEDAVİSİ	181
Prof. Dr. Sezer Sağlam <i>Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı</i>	
REKTUM KANSERİNİN LOKOREGİONAL REZİDİVİNDE VE METASTAZLARINDA RADYOTERAPİ	185
Doç. Dr. Evrim Tezcanlı, Prof. Dr. Meriç Şengöz <i>Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Altunizade Hastanesi</i>	
REKTUM KANSERİ AMELİYATINDAN SONRA TAKİP NASIL OLMALI	190
Doç. Dr. Ahmet Rencüzoğulları <i>Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kolorektal Cerrahi Birimi</i>	
YAZIM KURALLARI	194



ANOREKTAL ANATOMİ

ANORECTAL ANATOMY

Dr. Mehmet Ali Koç, Dr. Cihangir Akyol

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Anorektal bölge çok kompleks bir yapıya sahiptir. Sindirim sisteminin son kısmı olmasının yanı sıra kontinans, feçes retansiyonu ve kontrollü atılımı (defekasyon) gibi benzersiz ve önemli fizyolojik özelliklere sahiptir. Bu nedenle, bölge anatomisi bilinmeden anorektal cerrahi yapılmamalıdır. Anorektal anatomiyi bilmek cerrahi işlemin nasıl yapılacağına anlaşılmasını sağlar ve aynı zamanda cerrahi morbiditeyi de azaltır.

Abstract:

The anorectal region has a very complex structure. Anorectum is the last part of the digestive tract, and it has unique and important physiological features such as continence, retention and controlled evacuation of feces (defecation). Therefore, anorectal surgery should not be performed without accurate anatomical knowledge. This knowledge provides an understanding of how to perform an anorectal surgical procedure and also reduces morbidity.

Anal Kanal Anatomisi

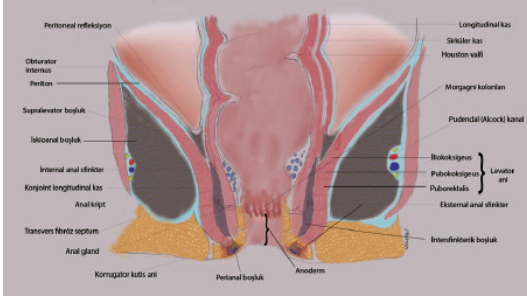
Anal kanal yaklaşık 2 - 4, 4 cm arası uzunlukta rektal ampullanın daraldığı düzey olan puborektal kasın oluşturduğu açılanmadan başlayan ve anal verje kadar uzanan sindirim sistemin son kısmıdır⁽¹⁻⁴⁾. Erkeklerde kadınlara göre daha uzun olabilir. İnternal ve eksternal sfinkterler ile çevrili olan anal kanal, anokoksigeal ligaman ve perineal cisim arasından posteroinferiora doğru uzanır.

Anatomik anal kanal ile cerrahi anal kanal farklı tanımlanmaktadır. Cerrahi anal kanal anorektal bileşken anal girim düzeyine kadar tarif edilir. Burada histolojiden çok bu bölgenin cerrahisi planlanırken dikkat edilmesi gereken kas anatomisi göz önünde bulundurulmaktadır. Diğer taraftan anatomik anal kanal mukozal histoloji göz önünde bulundurulmuş ve dentat çizgiden anokütanöz çizgi düzeyine kadar olan bölgeyi tanımlar. Anorektal bileşke düzeyinde pembe görünümü bağırsak mukozasını kolumnar epitel oluştururken, daha distalde mor görünümü

transizyonel alan ile karşılaşılır. Burası sayıları 3 - 12 arası değişen Morgagni kolonlarının bulunduğu dentat çizgi ya da pektinat çizgi olarak da adlandırılır^(1, 3, 4). Transizyonel zonda epitel sırasıyla kolumnar, küboid ve skuamöz olarak değişim gösterir.

Morgagni kolonlarının arasında anal sinüsler bulunmaktadır. Anal sinüslerin tabanında cep benzeri mukozal katlantılar bulunur ve bunlar anal kript olarak adlandırılır (*Şekil 1*). Anal kriptler inferolaterale doğru uzanarak submukozayı geçer ve ilerleyerek çoğu internal sfinkterin içinde, bir kısmı da intersfinkterik aralıkta sonlanırlar⁽⁴⁾. Anal glandlar bu kriptlere açılırlar. Anorektal apse veya fistül gelişiminde bu kriptoglandüler ilişki önemli bir rol oynamaktadır⁽⁵⁾. Morgagni kolonları ayrıca superior rektal arter ve venin terminal dallarının sonlanma yeridir⁽¹⁾. Kolonlar ve aralarında bulunan sinüsler girintili çıkıntılı bir görüntü oluştururlar ve bu nedenle bu alan dentat çizgi olarak adlandırılır. Dentat çizgi aynı zamanda endodermal (kloakal) ve ektodermal (proktodeal) bileşkeyi temsil eder^(3, 4).

Dentat çizginin distalinde bulunan yaklaşık 1,5 cm. lik alan anoderm olarak adlandırılır. Anoderm skuamöz hücrelerden oluşur ve kıl kökleri, sebace bez veya ter bezi bulundurmaz. Anoderm devamında pigmente, kıl folikülleri barındıran ve daha kalın olan normal deri gelir. Anoderm ile normal derinin birleştiği bu çizgi anal girim olarak adlandırılır.



Şekil 1. Anorektal bölge anatomisi

İnternal Anal Sfinkter

Rektumun sirküler kas tabakasının devamı olarak anal kanalı saran düz kaslardan oluşan istemsiz bir sfinkterdir^(1, 4) (Şekil 1). Yaklaşık 2 mm kalınlık ile sirküler kas tabakasından daha kalındır ve uzunluğu yaklaşık 3 cm'dir. Anal kanal ile ilişkisine bakıldığında yaklaşık olarak anorektal bileşkededen başlayıp, Hilton çizgisine kadar uzandığı bilinmektedir⁽³⁾. Alt sınırı subkutan eksternal sfinkter ile örtülüdür.

Konjont Longitudinal Kas

Rektumun longitudinal kas tabakası da anorektal bileşke seviyesinden sonra konjont longitudinal kas (KLK) olarak internal ve eksternal sfinkterler arasında devam eder (Şekil 1). Bu düz kas liflerine puborektal kastan gelen çizgili kaslarda katılmaktadır⁽⁶⁾. Kas lifleri distale doğru ilerledikçe fibroelastik bir yapı kazanmaya başlar. Bu lifler daha da distalde subkutan eksternal sfinkter lifleri arasından geçerek perianal cilde küçük tendonlar ile bağlanır. Bu seviyede kas lifleri korrukatör kutis ani adını alır. Korrukatör kutis ani kasıldığı zaman anal bölgede radyal kırışıklıklar oluşturur. KLK liflerinin bir kısmı da (dış lifleri) süperfisyal ve subkutan eksternal sfinkter lifleri arasından laterale doğru ilerleyerek iskioanal fossaya doğru ilerler ve iskioanal boşluk ile subkutan perianal boşluğu ayıran süperfisyal perineal fasyanın yapısına katılırlar⁽³⁾.

Medialde bulunan KLK liflerinin bir kısmı ise internal sfinkteri oblik ve kaudale doğru geçerek subepitelyal düz kas ağına katılırlar. Bu ağdaki herhangi bir bozulmanın anal yastıkların prolapsına, vasküler geri dönüşün bozulmasına ve böylece hemoroidal kanama veya tromboza neden olabileceği öne sürülmektedir⁽⁷⁾.

Eksternal Anal Sfinkter

Eksternal anal sfinkter İnternal anal sfinkter ve konjont longitudinal kası çevreleyen eliptik çizgili kas liflerinden oluşan istemli bir sfinkterdir (Şekil 1). Milligan ve Morgan'ın tarifine göre derin, süperfisyal ve subkutan olarak 3 parçası bulunmaktadır⁽⁸⁾. Her ne kadar Golligher bu ayrımın doğru olmadığını ve aslında eksternal anal sfinkterin levator ani kaslarının devamında tek parça halinde bulunan bir kas grubu olduğunu kanıtlamış olsa da derin, süperfisyal ve subkutan ayrımı hala yaygın olarak kullanılmaktadır^(4, 9). EAS posteriorda anorektal ligaman aracılığıyla koksikske bağlanırken, anteriorda perineal cisim yapısına katılır.

Kadınlar ve erkekler arasında özellikle anterior EAS açısından MR ile gösterilmiş belirgin farklılıklar bulunmaktadır^(10, 11). Sağlıklı nullipar kadınların yaklaşık olarak % 75'inde puborektal kas altında anterior EAS'ta doğal defekt bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle kadınlarda anterior sfinkterotomi veya benzeri bir cerrahi girişim inkontinans açısından yüksek risklidir.

Rektum Anatomisi

Rektum kolonun son kısmı olup hem fizyopatolojik hem de anatomik olarak kolondan ayrı değerlendirilmektedir. Yaklaşık ortalama 15 cm uzunluğundadır⁽²⁾. Sıfır - 7 cm arası alt, 7 - 12 cm arası orta ve 12 - 15 cm arası üst rektum olarak tanımlanabilir⁽¹²⁾. Üst 1/3 lük kısmının anterior ve lateral yüzeyleri ile orta 1/3'lük kısmının anterior yüzeyinin bir kısmı intraperitoneal fakat geri kalan çoğu kısmı subperitonealdır. Sakral 3. vertebra anteriorunda rektosigmoid bileşkededen sonra tenia koliler birleşerek longitudinal düz kas tabakasına dönüşürler. Kolondan ayırt edici diğer özellikleri arasında apendiks epiploikalarının olmayışı ve mukozal/submukozal rektal katlantıları sayılabilir. Bu katlantılar Houston valfleri olarak da bilinir. Klasik bilgi olarak inferior ve superior valflerin solda ve orta valfin sağda bulunması beklenir, fakat her zaman böyle olmayabilir⁽¹³⁾. Ayrıca yaklaşık %50 oranında valf sayısı 3'ten az veya fazla olabilir⁽⁴⁾. Anteriordan bakıldığı zaman rektumun süperior, orta ve inferior lateral fleksuraları olduğu görülür. Bu fleksuralar Houston valflerinin dıştaki izdüşümleridir.

Rektum sakrumun ve koksiksin eğimini takip ederek aşağı doğru uzanır ve bu bölge rektumun sakral fleksurası olarak adlandırılır⁽¹⁾. Ardından koksiks seviyesinde rektum posteroinferiora doğru tekrar açılarak (anorektal fleksura) pelvik diyaframı (levator ani) geçer ve anal kanal olarak devam eder. Anorektal fleksurada oluşan anorektal açı yaklaşık olarak 80 C'dir ve puborektal kasın kasılması ile oluşur. Anal kontinansın sağ-

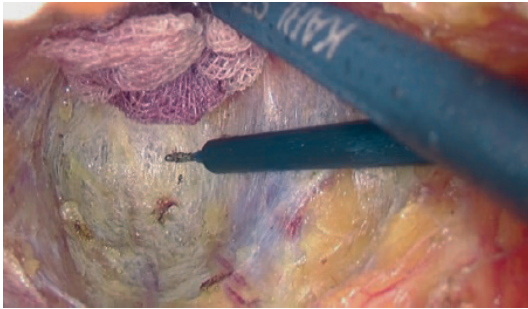
lanmasında en önemli faktörlerden biridir. Pelvik diyaf-ramın üzerinde kalan rektumun dilate terminal bölümü ise rektal ampulla olarak adlandırılır.

Mezorektum

Rektum ile mezorektal fasya arasında bulunan ve rektumu çevreleyen yağlı dokudur. Lenfatik dokuyu, kan damarlarını ve sinirleri içerir⁽¹⁴⁾. Mezorektum posterior ve laterallerde kalın iken anteriorda çok incedir. Puborektal kasın yaklaşık 2 cm üzerinde mezorektum artık görülmez⁽¹⁵⁾.

Fasyalar

Dıştan içe doğru sıralandığında sakral damarları, majör vasküler yapıları ve sakral pleksusu örten fasya presakral fasya olarak adlandırılır. Daha içte paryetal pelvik fasya bulunur. Presakral fasya ile paryetal pelvik fasya arasındaki alana presakral boşluk denir. Paryetal pelvik fasyanın dış ve iç lamellaları vardır. Bu lamellarlar arasında üreterler ve hipogastrik sinirler seyredir⁽¹⁶⁾. Pelvik organları örten ise viseral fasyadır. Viseral fasya rektum üzerinde rektal fasya, fasya propria rekti veya mezorektal fasya olarak adlandırılır. Mezorektal fasya ile paryetal pelvik fasya arasında avasküler, sinir barındırmayan gevşek bağ doku ile dolu alan retrorektal boşluk olarak adlandırılır. Burası rektum cerrahisinde kullanılan diseksiyon planıdır ("holy plane") (Şekil 2) ve total mezorektal eksizyon kavramının ana çıkış noktasını oluşturur⁽¹⁷⁾.

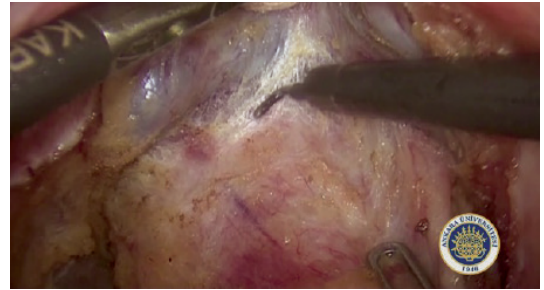


Şekil 2. Laparoskopik rektum cerrahisi yapılan bir hastada Heald'in tarif ettiği 'holy plane' görülmektedir. Mezorektal fasya ile paryetal pelvik fasya arasında bulunan gevşek areolar doku net bir şekilde seçilmektedir. Paryetal pelvik fasya altında presakral damarların silüeti görülmektedir.

Posteriorda rektosakral fasya (ligaman) S3 S4 seviyesinden başlayarak anteriora doğru devam eder ve anorektal bileşkenin 3 - 4 cm proksimalinde mezorektal fasya ile birleşir⁽¹⁷⁾. TME yapılırken bu fasyanın keskin diseksiyon ile geçilmesi önemlidir. Rektosakral fasya retrorektal boşluğu superior ve inferior olarak iki segmente ayırır⁽¹⁸⁾. Rektosakral ligamanın inferiorundaki boşluk supraleuator boşluk olarak adlandırılır⁽⁴⁾.

Waldeyer fasyası ise kafa karıştıran bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Çeşitli kaynaklarda Waldeyer fasyası rektosakral fasya, mezorektal fasya ile paryetal pelvik fasyanın birleşim yeri ya da presakral fasya olarak tanımlanmaktadır^(2,4, 18, 19).

Anteriorda ise Denonvilliers fasyası erkekte rektum ile prostat ve seminal vezikülleri, kadında rektum ile vajinayı ayırır (Şekil 3). Belirginliği kişiden kişiye farklılık gösterse de her iki cinsiyette de diseksiyon sırasında görülebilen bir fasyadır. Kadınlarda hemen vajinal epitelin altında bulunduğu için vajen duvarının bir parçasıymış gibi de düşünülebilir. Kadınlarda superiorda uterosakral kompleks ile, erkeklerde ise rektovezikal poş ile birleşir⁽⁴⁾. Lateralde ise endopelvik fasya ile birleşir. Denonvilliers fasyasının anterolateral sınırlarında nörovasküler demetler bulunur.



Şekil 3. Laparoskopik rektum cerrahisi yapılan erkek hastada rektum anterioru ve seminal veziküller arasından açılan Denonvilliers fasyası görülmektedir.

Lateralde mezorektal fasyadan pelvik yan duvara doğru uzanımlar olur. Bu sayede minör damarların, lenfatiklerin ve özellikle inferior hipogastrik pleksustan gelen sinirlerin rektuma geçişleri sağlanmış olur⁽³⁾. Rektum ile pelvik yan duvar arasında bulunan ve gevşek bağ dokudan oluşan bu bölge paraproktiyum veya lateral rektal ligamanlar olarak adlandırılır.

Anorektal boşluklar

Perianal boşluk

Eksternal hemoroidler, subkutan eksternal sfinkter ve distal internal sfinkteri içeren ve intersfinkterik boşluk ile bağlantılı olan bir boşluktur. Konjoint longitudinal kas'ın devamı olan korrugator kutis ani kaslarını da içerir. Anoderm bir sınırını oluştururken, üst sınırı dentat çizgi seviyesinde ve lateral sınırı superfisyal kalça yağları ile belirlenir⁽⁴⁾.

İntersfinkterik boşluk

Eksternal ve internal anal sfinkterler arasında bulunan boşluktur. Perianal boşluk ile devamlılık halindedir. Kriptoglandüler enfeksiyon hipotezine göre anal

apselerin başladığı yer olarak önem kazanmaktadır^(4,19). Superiorda supralelevator boşluk ile devamlılık halindedir.

İskioanal/iskiorektal boşluk

Anorektal boşluklar arasında en geniş olanıdır. Sınırlarını medialde levator ani ve eksternal anal sfinkter, lateralde internal oblik kası ve fasyası, superiorda levator ani kası, posteriorda gluteus maximus kasının inferior sınırı ve sakrotüberöz ligaman, son olarak anteriorda eksternal üretral sfinkter ve derin transvers perineal kaslar oluşturmaktadır. İskioanal boşlukta internal oblik kas ve fasyası arasında Alcock kanalı (pudental kanal) bulunur. Alcock kanalından internal pudental arter ve ven ile pudental sinir geçmektedir⁽¹⁾. İskioanal boşluklar anokoksigeal ligaman üzerinde bulunan derin postanal boşluk yardımı ile birbirleriyle ilişkilidir. Bu nedenle burada oluşan apseler kolaylıkla "at nalı" apse formasyonu oluşturabilir.

Supralelevator boşluk

İnferiorda levator ani, superiorda periton ve rektosakral fasya, medialde rektum ve lateralde ise pelvik duvar ile sınırlanmış olan boşluktur.

Yüzeysel ve derin postanal boşluklar

Anüs posteriorunda, levator aninin altında bulunan boşluklardır. Superfisyal postanal boşluk anokoksigeal ligaman ile deri arasında bulunur. Derin postanal boşluk ise levator ani ile anokoksigeal ligaman arasında bulunur. Daha öncede belirtildiği gibi bu boşluk atnalı apse oluşumunda önemli bir rol oynar.

Anal kanal ve rektumun arteriyel beslenmesi

Superior rektal arter

Superior rektal arter (SRA), inferior mezenterik arterin (İMA) devamıdır. İMA sol iliak damarları geçtikten sonra SRA adını alır ve rektum kanlanması için % 80'ini sağlar. Rektosigmoid bölgeye ve proksimal rektuma dallar verdikten sonra 2 veya 3 dala ayrılarak mezorektum içerisinde ilerler⁽³⁾. Distal rektal duvar içerisinde ortalama 8 adet terminal dalı olduğu tespit edilmiştir⁽²⁰⁾. Bu terminal dallar korpus kavernozum rekti içerisinde özellikle litotomi pozisyonunda 3, 7, 11 yönlerinde son bulurlar.

Orta rektal arter

İnternal iliak arterin dalları olan inferior vezikal arter veya pudental arterden tek taraflı veya bilateral olarak çıkabilmektedir^(1,4). Çeşitli kaynaklarda % 12 -

28 arası bulunduğu gösterilmiştir^(21, 22). Rektumun kanlanmasına katkısı fazla değildir. SRA ve inferior rektal arter ile yeterli anastomozu bulunmamaktadır.

İnferior rektal arter

Bilateral pudental arterlerden köken alan, anorektal bileşke ve anal kanalı besleyen damarlardır. Pudental arterlerden Alcock kanalı içinde ayrılır ve obturator fasya ile iskiorektal fossayı geçerek anal kanala ulaşırlar⁽¹⁴⁾. Bu seviyede SRA'nın terminal dalları ile anastomoz yaparlar.

Rektum ve anüsün venöz ve lenfatik drenajı

Rektum ve anüsün venöz drenajı arter sisteminde olduğu gibi superior, orta ve inferior rektal venler ile olur. Superior rektal ven rektum ve üst anal kanalın venöz drenajını inferior mezenterik ven aracılığıyla portal sisteme yaparken, orta ve inferior rektal venler anal kanalın geri kalanının drenajını internal iliak damar aracılığıyla sistemik dolaşıma yapar^(1,4). Bu nedenle üst anal kanal portosistemik anastomozların görüldüğü önemli noktalardan biridir.

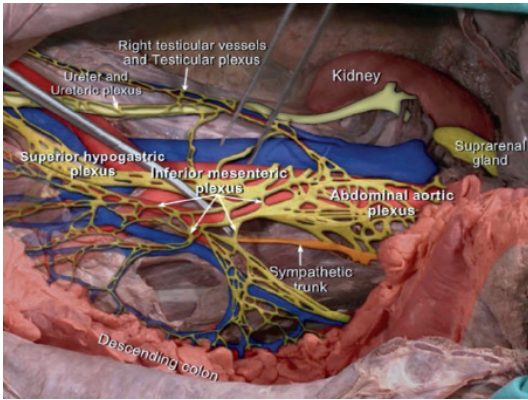
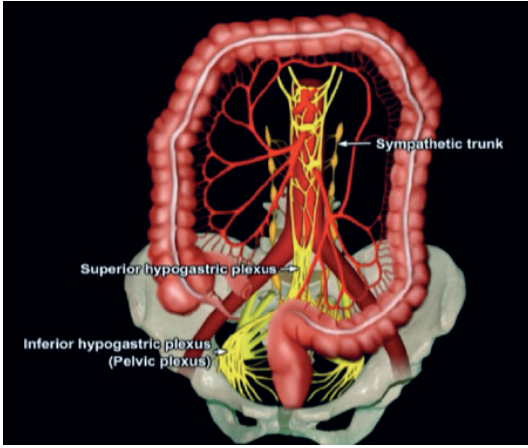
Anal kanalı çevresel saran rektal venöz pleksus ise ikiye ayrılır. Anorektal bileşke düzeyinde submukozada bulunan kısmı internal rektal venöz pleksus ve anoderm altında bulunan kısmı ise subkutan eksternal rektal venöz pleksus olarak adlandırılır. Rektal venöz pleksus kadınlarda uterovajinal venöz pleksus ile erkeklerde ise vezikal venöz pleksus ile ilişkilidir⁽¹⁾.

Üst 2/3 rektumun lenfatik drenajı superior rektal damarları takip ederek inferior mezenterik lenf nodlarına ve oradan da paraaortik lenf nodlarına olur. Alt rektumun lenfatik drenajı ise hem superior rektal damarları takip ederek yukarıya doğru hem de orta rektal damarları takip ederek internal iliak lenf nodlarına doğru olur. Anal kanalda ise dentat çizgi üzerinde lenfatik drenaj yine inferior mezenterik lenf nodlarına ve internal iliak lenf nodlarına olur. Dentat çizgi altında ise lenfatik drenaj inferior rektal lenfatikler ile superfisyal inguinal lenf nodlarına olur.

Rektum ve anüsün inervasyonu

Sempatik lifler L1, L2, L3'ten çıkar ve sempatik zincir boyunca ilerler. İnferior mezenterik arter çevresinde inferior mezenterik pleksusu oluşturur ve üst rektumu inerve eder⁽⁴⁾. Ardından promontorium seviyesinde alt rektumu inerve eden superior hipogastrik pleksusu oluştururlar. Superior hipogastrik pleksus'tan pelvik kaviteye doğru uzanan sağ ve sol hipogastrik sinirler çıkar. Her ikisi de rektumun lateralinden ilerler ve alt

1/3 rektum seviyesinde pelvik lateral duvarda bulunan inferior hipogastrik pleksusa (pelvik pleksus) katılırlar (Şekil 4).



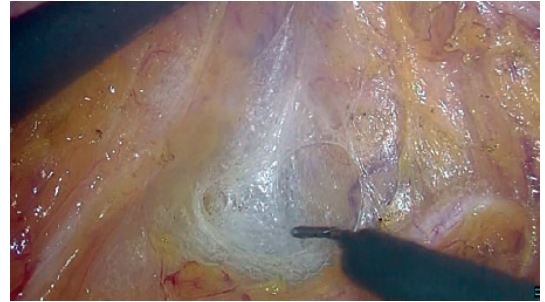
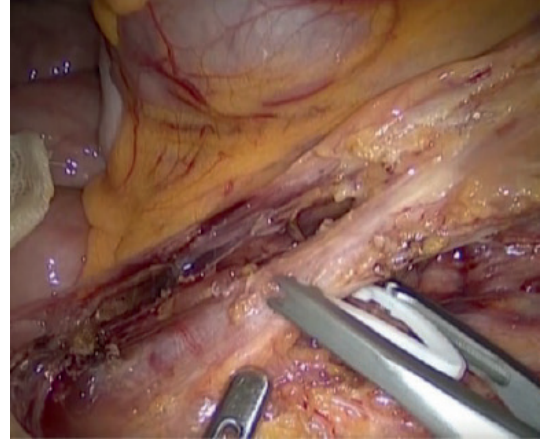
Şekil 4 A, B. Sempatik trunkustan başlayarak aşağıya doğru uzanan inferior mezenterik, superior ve inferior hipogastrik pleksusların anatomik görünümü. (Prof. Dr. A. Kuzu'nun arşivinden izin alınarak kullanılmıştır.)

Parasempatik lifler ise S2, S3, S4'ten çıkarlar ve nervi erigentes olarak adlandırılırlar. Nervi erigentes de inferior hipogastrik pleksusa katılırlar. Burdan çıkan postganglionik mikst parasempatik ve sempatik sinir lifleri genital organları, rektumu ve anal kanalı inerve ederler. Rektum serbestlenirken sinir yaralanması açısından en riskli bölgeler özellikle lateral duvarlarda inferior hipogastrik pleksus ve rektoprostatik/rektovajinal septum seviyesidir.

İnternal anal sfinkter sempatik L5 ve parasempatik S2, S3, S4'ten gelen liflerle inerve olur. Eksternal anal sfinkter ise internal pudendal sinirin (S2, S3, S4) inferior rektal dalı ve perineal dalı ile inerve olur. Anal histen inferior rektal sinir sorumludur.

Rektum cerrahisinde sinir yaralanması oluşabilecek 4 kritik bölge bulunmaktadır⁽²³⁾. Bunlardan ilki inferior

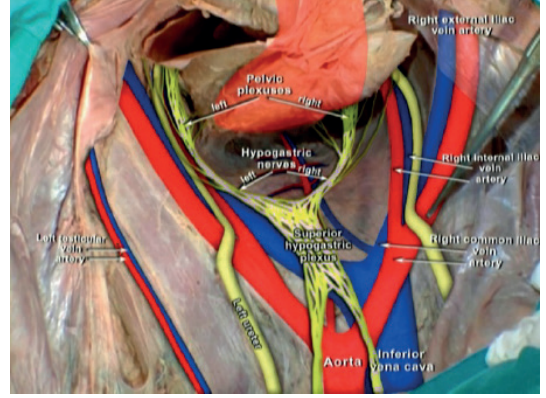
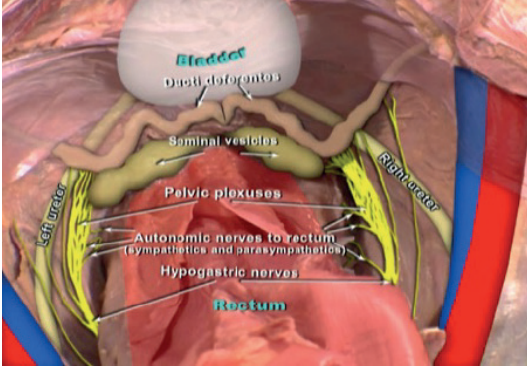
mezenterik arterin aorta çok yakın bağlandığı durumlarda inferior mezenterik pleksusun yaralanmasıdır (Şekil 5A). İkinci yaralanma alanı ise mezorektal diseksiyona başlanırken yanlış plana girilmesi veya künt diseksiyon yapılması sonucu hipogastrik sinirlerin yaralanmasıdır (Şekil 5B ve 6B). Her iki alanda da sempatik lifler bulunduğu için yaralanma durumunda genelde erkeklerde ejakülasyon bozuklukları görülürken kadınlarda beliren bir seksüel disfonksiyon izlenmemektedir⁽²³⁾.



Şekil 5. A: İnför mezenterik arter kliplenirken görülmektedir. En sık sinir yaralanması olan bölgelerden biridir. Sinir yaralanmasından kaçınmak için İMA aorttan yaklaşık olarak 1 cm yukarıda kliptenmelidir. B: Holy Plane'e girerken hipogastrik sinirler görülmektedir. Doğru planda devam edilmezse sık sinir yaralanması görülen bölgelerden biridir.

Sinir yaralanması açısından diğer bir riskli bölge ise pelvik yan duvarda bulunan inferior hipogastrik pleksustur (Şekil 6A). İnför hipogastrik pleksusa sakral köklerden gelen parasempatik erigen sinirler de katılır. Bu bölgedeki yaralanma rektumun lateral diseksiyonu sırasında gerçekleşir. Son olarak sinir yaralanmasının en sık görüldüğü diğer bir bölgede rektumun anterior diseksiyonu sırasında Denonvillers fasyası açılırken olur^(23, 24). Bu bölgede kavernöz sinirleri de içeren saat 10 ve 2 hizasında yerleşik Walsh'ın nörovasküler demeti bulunmaktadır⁽²⁴⁾. Lateral ve anterior diseksiyon sırasında gerçekleşen sinir yaralanmalarında sempatik

ve parasempatik liflerde hasar görmektedir ve bu da erkeklerde erektil disfonksiyon, kadınlarda ise vajinal sekresyonların azalması, disparoni ve orgazm olamama gibi seksüel bozukluklara yol açmaktadır⁽²³⁾. Ayrıca her iki cinsten de idrar retansiyonu veya inkontinansı gibi mesane fonksiyon bozuklukları görülebilmektedir.



Şekil 6. A: Sinir yaralanmasının en sık görüldüğü bölgelerden biri olan inferior hipogastrik pleksus (pelvik pleksus). Ayrıca anteriorda mesane, duktus deferensler, seminal veziküller ve prostat ile rektumun ilişkisi görülmektedir. B: Posterior diseksiyon yapılırken yaralanma potansiyeli yüksek olan superior hipogastrik.

KAYNAKLAR

- (1) Moore KL, Dalley II AF. Pelvis and perineum. In: Clinically oriented anatomy. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 332-427.
- (2) Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Kao LS, et al. Schwartz's principles of surgery. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2019.
- (3) Wedel T. Anatomy of the Colon, Rectum, Anus, and Pelvic Floor. In: Herold A, Lehur P-A, Matzel KE, O'Connell PR, editors. Coloproctology [Internet]. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 7-22. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-53210-2>
- (4) Carmichael JC, Mills S. Anatomy and Embryology of the Colon, Rectum, and Anus. In: Steele SR, Hull TL, Read TE, Saclarides TJ, Senagore AJ, Whitlow CB, editors. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery [Internet]. 3rd ed. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 3-26. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-25970-3>
- (5) Parks AG. Pathogenesis and treatment of fistula-in-ano. Br Med J [Internet]. 1961 Feb 18 [cited 2021 May 24]; 1(5224): 463-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1953161/>
- (6) Haas PA, Fox TA. The importance of the perianal connective tissue in the surgical anatomy and function of the anus. Dis Colon Rectum [Internet]. 1977 May [cited 2021 May 24]; 20(4): 303-13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/862491/>
- (7) Thomson WHF. The nature of haemorrhoids. Br J Surg [Internet]. 1975 [cited 2021 May 24]; 62(7): 542-52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1174785/>
- (8) Milligan E, Morgan C. Surgical anatomy of the anal canal: with special reference to anorectal fistulae. Lancet. 1934; 2(5804): 1150-6.
- (9) Goligher JC, Leacock AG, Brossy J-J. The surgical anatomy of the anal canal. Br J Surg [Internet]. 1955 [cited 2021 May 24]; 43(177): 51-61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13260590/>
- (10) Hussain SM, Stoker J, Laméris JS. Anal sphincter complex: Endoanal MR imaging of normal anatomy. Radiology [Internet]. 1995 [cited 2021 May 24]; 197(3): 671-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7480737/>
- (11) Bollard RC, Gardiner A, Lindow S, Phillips K, Duthie GS. Normal female anal sphincter: Difficulties in interpretation explained. Dis Colon Rectum [Internet]. 2002 [cited 2021 May 24]; 45(2): 171-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11852328/>

- (12) Heald R, Moran B. *Embryology and anatomy of the rectum*. *Semin Surg Oncol*. 1998; 15(2): 66-71.
- (13) Abramson DJ. *The valves of Houston in adults*. *Am J Surg [Internet]*. 1978 [cited 2021 May 24]; 136(3): 334-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/707700/>
- (14) Church JM, Raudkivi PJ, Hill GL. *The surgical anatomy of the rectum - a review with particular relevance to the hazards of rectal mobilisation [Internet]*. Vol. 2, *International Journal of Colorectal Disease*. Springer-Verlag; 1987 [cited 2021 May 24]. p. 158-66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3309101/>
- (15) Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. *The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? Br J Surg [Internet]*. 1982 [cited 2021 May 24]; 69(10): 613-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6751457/>
- (16) Stelzner S, Heinze T, Nikolouzakakis TK, Torge Mees S, Witzigmann H, Wedel T. *Perirectal Fascial Anatomy: New Insights into an Old Problem*. *Dis Colon Rectum [Internet]*. 2020 [cited 2021 May 24]; 91-102. Available from: https://journals.lww.com/dcrjournal/Fulltext/2021/01000/Perirectal_Fascial_Anatomy__New_Insights_Into_an.17.aspx
- (17) Heald RJ. *The “Holy Plane” of rectal surgery*. *J R Soc Med [Internet]*. 1988 [cited 2021 May 24]; 81(9): 503-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1291757/>
- (18) García-Armengol J, García-Botello S, Martínez-Soriano F, Roig J V. , Lledó S. *Review of the anatomic concepts in relation to the retrorectal space and endopelvic fascia: Waldeyer's fascia and the rectosacral fascia [Internet]*. Vol. 10, *Colorectal Disease*. John Wiley & Sons, Ltd; 2008 [cited 2021 May 19]. p. 298-302. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1463-1318.2007.01472.x>
- (19) Lee JM, Kim NK. *Essential anatomy of the anorectum for colorectal surgeons focused on the gross anatomy and histologic findings [Internet]*. Vol. 34, *Annals of Coloproctology*. Korean Society of Coloproctology; 2018 [cited 2021 May 19]. p. 59-71. Available from: <https://pmc/articles/PMC5951097/>
- (20) Schuurman JP, Go PMNYH, Bleys RLAW. *Anatomical branches of the superior rectal artery in the distal rectum*. *Color Dis [Internet]*. 2009 Nov [cited 2021 May 24]; 11(9): 967-71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19175645/>
- (21) Lin M, Chen W, Huang L, Ni J, Yin L. *The anatomy of lateral ligament of the rectum and its role in total mesorectal excision*. *World J Surg [Internet]*. 2010 Mar [cited 2021 May 24]; 34(3): 594-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20052469/>
- (22) Ayoub SF. *Arterial supply to the human rectum*. *Acta Anat (Basel) [Internet]*. 1978 [cited 2021 May 24]; 100(3): 317-27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/619506/>
- (23) Açar Hİ, Kuzu MA. *Anatomical Planes in Rectal Cancer Surgery*. *Turkish J Color Dis*. 2019; 29(4): 165-70.
- (24) Açar HI, Kuzu MA. *Perineal and pelvic anatomy of extralevator abdominoperineal excision for rectal cancer: Cadaveric dissection*. *Dis Colon Rectum*. 2011; 54(9): 1179-83.



REKTUM KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ, ETİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE TARAMA *EPIDEMIOLOGY, ETHIOLOGY, RISK FACTORS AND SCREENING OF RECTAL CANCER*

Dr. Ahmet Serdar Karaca

Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul Hastanesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi

Özet:

Dünya çapında her yıl yaklaşık 1.250.000 (bir milyon ikiyüzellibin) kolorektal kanser (KRK) tanısı konulurken, 750.000 hasta da KRK nedeniyle kaybedilmektedir. Türkiye’de Sağlık Bakanlığı’nun 2015-2016 yıllarında on iki ildeki kanser kayıt merkezi verilerine göre, KRK görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde %24.1 ile kadınlarda üçüncü ve %13.5 ile erkeklerde yine üçüncü sırada yer almaktadır. Kolon tümörleri yavaş büyür ve semptomatik hale geldiklerinde genellikle hastalık ileri evreye varmış durumdadır. KRK tanısı hastaların sadece %40’ında erken evrede (lokalize hastalık evresi) konulmaktadır. KRK’deki prognoz ise tanı anındaki evreyle yakından ilişkilidir. Semptomsuz hastada kanser tanınabilmelidir, bunun için de toplumu bilgilendirmek ve tarama programları uygulamak gereklidir. Tarama sonucu prekanseröz lezyonu veya erken evre tümörü saptama olasılığı fazladır. Yapılan çalışmalar tarama ve izlemin KRK mortalitesini azalttığını göstermiştir. Başarılı bir tarama programı için hekimlerin bu konudaki farkındalığı, riski belirlemesi, kılavuzlara uygun öneriler yapması, erken tanı koyması, en kısa sürede tedaviye yönlendirmesi ve hastanın takibini yapması çok önemlidir.

Abstract:

While approximately 1,250,000 colorectal cancer (CRC) are diagnosed worldwide each year, 750,000 patients are lost due to CRC. According to the data of cancer registry centers in twelve provinces of the Ministry of Health in 2015-2016 in Turkey, it is the third among all cancers among all cancers with 24.1% and the third among men with 13.5% in terms of the incidence of CRC. Colon tumors grow slowly and when they become symptomatic, the disease is usually in an advanced stage. CRC diagnosis is made in only 40% of the patients in the early stage (localized disease stage). The prognosis in CRC is closely related to the stage at the time of diagnosis. Cancer should be recognized in asymptomatic patients; for this, it is necessary to inform the public and implement screening programs. The probability of detecting a precancerous lesion or an early stage tumor is higher. Studies have shown that screening and follow-up reduce CRC mortality. For a successful screening program, it is very important for physicians to be aware of this issue, to determine the risk, to make recommendations in accordance with the guidelines, to make early diagnosis, to direct the treatment as soon as possible and to follow up the patient.

Epidemiyoloji ve İnsidans

KRK insidans ve mortalitesi dünya çapında belirgin değişiklik göstermektedir⁽⁵⁾. Dünya çapında her yıl yaklaşık 1.250.000 (bir milyon ikiyüzellibin) kolorektal kanser (KRK) tanısı konulurken, 750.000 hasta da KRK nedeniyle kaybedilmektedir⁽¹⁾. En yüksek insidanslar Kuzey Amerika, Avustralya, Kuzey ve Batı Avrupa'da iken gelişmekte olan ülkelerde özellikle Asya ve Afrika'da düşük oranlar vardır⁽⁶⁾. Bu coğrafi farklılık diyete, çevresel maruziyete ve genetik yatkınlığa bağlı gibi gözükmektedir⁽⁷⁾. Sporadik KRK için yaş en büyük risk faktörüdür. 40 yaşın altında KRK nadirdir, 40-50 yaştan sonra insidans artmaya başlamaktadır⁽⁵⁾. KRK vakalarının %90'ı 50 yaş üzerinde iken; 80 yaş üzerinde bu oran erkekler için %10'a, bayanlar için %15'e kadar yükselmektedir. KRK'nin yaşam boyu görülme sıklığı %2, 4-5 civarındadır. Kişide var olan belli risk faktörleriyle bu oran yükselmektedir⁽⁸⁾.

KOLOREKTAL KANSER RİSK FAKTÖRLERİ

Çevresel ve genetik faktörler KRK'nin gelişme olasılığını artırmaktadır⁽⁹⁾. En yüksek risk artışı genetik temelli olsa da KRK'lerin çoğunluğunu ailesel kanserden çok sporadik vakalar oluşturur⁽¹⁰⁾. Ailesel Adenomatöz Polipozis Koli (FAP) ve Herediter Non-polipozis Kolorektal Kanser (HNPCC) ailesel kolon kanserleri içinde en yaygın görülenler olmalarına karşılık, bunlar KRK vakalarının %5'ten azını oluşturur⁽¹¹⁾.

Tarama Önerilerini Etkileyebilen Risk Faktörleri

Ailede ailesel kolon kanseri öyküsü, ailede veya şide adenom veya KRK tanısı olması veya kişide inflamatuvar bağırsak hastalığı olması tarama önerilerini değiştirebilmektedir⁽¹²⁾.

Ailede veya Kişide Adenom/KRK Öyküsü

Kendisinde KRK veya adenomatöz polip öyküsü olanlarda, ileride KRK gelişme riski artmıştır. Tek odak KRK rezeksiyonu yapılan hastalarda operasyon sonrası beş yılda metakron primer kanser gelişme yüzdesi 1, 5-3 arasındadır⁽¹³⁾. Villöz/tübülovillöz polip (özellikle de çok sayıdaysa) öyküsü ve 1 cm'nin üzerinde adenomatöz polip KRK riskini artırır. Çok sayıda izole, 1 cm'nin altında tübüler adenomun ise risk artışı yapmadığı bilinmektedir⁽¹⁴⁾. Aile öyküsü genetik yatkınlık yapan sendromlar haricinde de önemli bir risk faktörüdür. Bir tane birinci derece yakınında KRK öyküsü bulunması halinde, kişide genel popülasyona göre KRK gelişme yüzdesi 1, 7 kat artış göstermektedir. Bu oran iki

tane birinci derece yakınında öykü bulunması veya tanı yaşının 55 yaşın altında olması durumunda daha fazla artmaktadır⁽¹⁵⁾. Ailede 1 cm'nin üzerinde adenom veya villöz/tübülovillöz adenom öyküsü olması halinde, ailede KRK öyküsü varmış gibi risk artışı olur⁽¹³⁾.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

Ülseratif kolit kolonik neoplazi arasında sıkı bir ilişki vardır. Bu ilişki hastalığın şiddeti ve süresi ile de doğru orantılıdır. Pankolit, riski genel popülasyona göre 5-15 kat artırır. Sol taraflı hastalık üç kat rölaf riskle ilişkilirken, tek başına proktit olanlarda anlamlı bir risk artışı görülmemiştir⁽¹⁶⁾. 10-20 yıllık inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü olan kişiler için KRK insidansı yıllık %0, 5 civarındadır. Bundan sonraki yıllar için bu oran %1'dir. Çoğu kaynağa göre ise ülseratif kolit primer sklerozan kolanjitin eş zamanlı oluşu bu riski artırmaktadır⁽¹⁷⁾. Bazı kaynaklar da psödopolipileri, özellikle de büyük ve kompleks olanların bulunmasını KRK için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirir⁽¹⁸⁾. Ayrıca hastalık aktifliği ile displazi ve kanser riski arasında da bir ilişki vardır⁽¹⁹⁾. Az sayıda kaynak bulunmasına rağmen Crohn hastalığına bağlı pankolit kolon malignitesi arasında da rölaf bir risk artışı ilişkisi vardır⁽²⁰⁾. Bu hastalıklarda oluşan sistemik inflamasyon da KRK için bir risk faktörü olabilir. Bir kontrollü çalışmada düşük riskli hastalarda artmış C-reaktif protein düzeyinin KRK riskinde artışla ilişkili olduğu görülmüştür⁽²¹⁾. Fakat bu ilişki bazı araştırmacılar tarafından bulunmamıştır⁽²²⁾.

Tarama Önerilerini Değiştirmeyen Risk Faktörleri:

Çevresel faktörlerden ve yaşam tarzı değişikliklerinden KRK ile ilişkisi az olan veya ilişkisi tam belli olmayan birçok faktör vardır. Bu ilişkiler gözlemsel çalışmalarla gösterilse de nedensel ispatlanmış tam bir ilişki yoktur⁽¹²⁾. Çoğu kanıt DM'nin KRK'de artmış riskle ilişkili olduğunu göstermektedir⁽²³⁾. Toplam 2.593.935 vaka içeren 15 çalışmadan (altı vaka-kontrol, dokuz kohort) oluşan bir meta-analizde KRK riskinin diabetiklerde, diabeti olmayanlara göre %30 civarında fazla olduğu görülmüştür⁽²⁴⁾. Kolesistektomiyle sağ kolon kanserleri arasındaki ilişki bazı çalışmalarda gösterilmektedir. Kolesistektomi sonrası 33 yıl takip edilen 278, 460 hastada sağ kolon tümörlerinde topluma göre hafif bir artış görülmüştür (1, 16 kat). Birçok meta-analiz bu ilişkiyi sağ kolon tümörleri arasında kurar⁽²⁵⁾. Alkol kullanımıyla KRK risk artışı ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir⁽²⁶⁾. Obezitenin KRK gelişme riskini 1, 5 kat artırdığı iki geniş prospektif kohort çalışma-

sında ortaya konulmuştur^(27, 28). Obezite aynı zamanda KRK mortalite oranını da artırmaktadır⁽²⁹⁾. Koroner arter hastalığı da KRK için bir risk faktörüdür⁽³⁰⁾. Bu ilişkide alta yatan neden açık olarak görülmesi de, hastalıkların ortak risk faktörlerini paylaşmaları risk artışının nedeni olabilir⁽¹²⁾. Sigara içimi hem KRK için artmış riskle hem de KRK'den ölümlle ilişkilendirilmiştir. Sigara içimi ayrıca adenomatöz polip ve yüksek riskli polip (büyük ve displazik özellikte) gelişimi için de risk faktörüdür⁽³¹⁾. Geniş mesane operasyonları sonrası üreterokolik anastomozlarda da, üreter ağzına yakın bölgede neoplazi gelişim riski artmıştır⁽³²⁾. Çok sayıda kaynak uzun süreli kırmızı et veya işlenmiş et tüketiminin artmış KRK riskiyle, özellikle de sol kolon tümörüyle ilişkili olduğunu göstermektedir⁽³³⁾. Kafein tüketimiyle KRK riski arasındaki bağlantı net değildir. Ailesel olmayan BRCA gen mutasyonlarıyla kolon kanseri bağlantısı net değildir. BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında kolon kanseri riskinin yaklaşık iki kat arttığı bilinmektedir⁽³⁴⁾. Geniş veritabanlı bir çalışmada prostat kanseri için radyoterapi görenlerin, rektal kanserle bağlantılı olduğu görülmüştür⁽³⁵⁾. Bazı yayınlar HIV pozitif hastalarda kolorektal neoplazi riskinin arttığını göstermiştir.

KOLOREKTAL KANSER TARANMALI MI?

Kolorektal kanser erken evrede teşhis edildiğinde büyük ölçüde tedavi edilebilir bir hastalıktır. Kolorektal kanser'de erken teşhis, mortalite, morbidite azalmasının yanında; tedavi maliyetlerini de düşürecektir. Kolorektal kanseri erken evrede teşhis etmenin yolu ise hastalığı asemptomatik evrede tarama programları ile yakalamaktır. Tarama programlarında gaitada gizli kan testi, sigmoidoskopi, kolonoskopi ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bu bilgiler ışığında kolorektal kanser'den ölümlerin önlenmesi tedavilerin uygulanabilmesi için erken teşhis önemlidir. Erken teşhis ise kaliteli ve etkili tarama programlarının uygulanması ile sağlanabilecektir.

Kolorektal Kanserde Tarama Stratejileri

KRK tarama önerisinde etkinlik, duyarlılık, yanlış pozitiflik, güvenilirlik, maliyet- etkinlik ve hastanın tercihi göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdir⁽³⁶⁾. Amerika Birleşik Devletleri Dernekler Federasyonu Görev Gücü (MSTF) ve Amerika Birleşik Devletleri Koruyucu Hizmetler Çalışma Kolu (USPSTF)'nin 2008'de oluşturduğu iki büyük rehberde de farklı tarama önerileri bulunmaktadır⁽³⁷⁾. Amerikan Gastroenteroloji Koleji (ACG) de farklı bir rehber yayınlamıştır⁽³⁸⁾. Amerikan Kanser Cemiyeti (ACS), ACS-MSTF

ve Amerikan Radyoloji Okulu (ACR)'nin rehberleri birleştirilerek 2008'de bir rehber yayınlanmıştır⁽³⁹⁾. 2001'de üzerinde görüş birliğine varılmış olan rehberdeki beş tarama testine (GGK testi, sigmoidoskopi, GGK+sigmoidoskopi, çift kontrast baryumlu enema ve kolonoskopi) BTK ve fekal DNA taraması da eklenmiştir.

Avrupa'da Kolorektal Kanser Taraması Konusundaki Konsey Tavsiyesi

Kolorektal kanser (KRK) Avrupa'da kanser ölümlerinin en sık ikinci nedenidir. KRK taramasından kaynaklanan, potansiyel zararı, gereksiz anksiyete ve morbidite oluşturulmaması tarama programlarının önemli konusudur. KRK taramasında yarar elde edebilmek için kalite işlemindeki her adımın en uygun şartlarda olması gerekir. Bu durum hedef kitlenin davet, tarama testi performansı ve gerekirse tanısal çalışma yapılarak tespit edilen lezyonların tanımlanmasını içerir.

Tarama ağırlıklı olarak sağlıklı insanlar üzerinde gerçekleştirilir; bu nedenle kanser tarama programlarında insanların yarar ve zarar arasında uygun bir dengeyi korumak için gerekli kapsamlı kalite güvencesi de sağlanmalıdır. Avrupa Birliği (AB) tarafından önerilen primer tarama testi, endoskopik tarama yöntemlerin kullanımının artmasına rağmen 50-74 yaşları arasındaki erkek ve kadınlar için gaitada gizli kan testidir (GGK).

KOLOREKTAL KANSER TARAMALARINDA KULLANILAN YÖNTEMLER

Kolorektal Kanser Taramasındaki Testler

Gaitada Gizli Kan Testleri

Gaitada gizli kan testinin (GGK) testinin bazı dezavantajları vardır. GGK testi genelde kanama yapmayan poliplerin taranmasında iyi bir seçenek değildir. Testin yüksek dereceli poliplerden çok kansere karşı duyarlılığı daha fazladır. Ayrıca GGK testi pozitif çıkarsa yanlış pozitif sonuçları değerlendirmek gerekmektedir⁽⁴⁰⁾.

Guaiac Tabanlı Gaitada Gizli Kan Testi:

Gaitadaki hemoglobin varlığı peroksidaz reaksiyonu ile ortaya çıkar⁽⁴¹⁾. Tek bir test KRK taramasında yeterli değildir⁽⁴¹⁾. Tarama her testte iki örneğin bulunduğu üç ardışık testle yapılmalıdır⁽⁴²⁾. Guaiac tabanlı gaitada gizli kan testinin Hemokult, Hemokult 2, Hemokult SENSE (HS) ve Hemokult R gibi çeşitleri vardır. HS, KRK için Hemokult 2'den daha duyarlı, daha az özgüldür⁽⁴³⁾. HS'nin KRK'deki duyarlılığı %64-80

iken⁽⁴⁴⁾, Hemokult 2'nin %25-38'dir. HS'nin özgüllüğü %87-90 iken; Hemokult 2'ninki %98-99'dur⁽⁴⁵⁾. Yıllık taramaya uyumdaki endişeler yüzünden 2008 rehberleri kanser için duyarlılığı %50'den az olan testleri taramada önermemektedir⁽⁴⁶⁾. Bu yüzden ancak daha duyarlı olan HS testi taramada önerilmektedir⁽⁴⁷⁾. European Journal of Cancer (2012) yayınlanmış olan ve Anne Kershenbaum ve ark. yaptığı bir çalışmada Hemaoccult Sensa kullanılmış ve 382.463 hastada yapılmış olan GGK testinde %4.2 (+) lik bir oran bulunmuştur. Bu oran başka hiçbir merkezde tekrar edilememiştir. Bu testlerin pozitiflik oranları %15-25'ler seviyesindedir. Bu yüzden toplum tabanlı taramalarda yüksek ve gereksiz kolonoskopi ihtiyacı gerektirmesinden ötürü önerilmemektedirler⁽³⁶⁾.

Gaitada Gizli Kan Taramasında İmmünokimyasal Testler

Sadece insan hemoglobini taradıkları için diğer GGK testlerine göre daha özgüldür⁽⁴¹⁾. Bu testler niteliksel (normal, anormal) ve niceliksel olmak üzere ikiye ayrılır. İmmünokimyasal testin duyarlılığı, örneğin işlenmesindeki gecikmeyle (hemoglobinin parçalanmasıyla) düşmektedir⁽⁴⁹⁾. Bu testlerin pozitiflik oranları %5-7 arasında değişmektedir. İmmünokimyasal test diğer GGK testlerine göre daha pahalıdır, fakat yanlış pozitiflik oranı daha az olduğu için daha az kolonoskopi gerektirmesinden dolayı maliyet etkinliğinde diğerlerinin önüne geçmektedirler⁽⁴⁰⁾.

Fekal DNA Testi:

Ticari olarak satılan DNA gaita kitleri, DNA paneli içermektedir. KRK ile ilişkili tüm genetik anormallikler DNA testine dahil edilemediği için yanlış negatifliği vardır. Tek bir testin KRK için duyarlılığı %62-100, yüksek derece adenom için %27-82, özgüllüğü de %82-100'dür⁽⁵⁰⁾. Bu test pahalıdır⁽⁴⁷⁾. Tarama aralıkları tam belli değildir, şu andaki pratikte beş yıl arayla test tekrarlanmaktadır⁽⁴¹⁾.

Çift Kontrast Baryumlu Enema (ÇKBE)

Bu tetkikte bağırsak mukozası baryumla sıvanır, rektal kateterle kolona hava verilir ve floroskopi altında çok sayıda grafi çekilir. Hastalarda tetkik öncesi bağırsak hazırlığı yapılmalıdır. Sedasyon genellikle yapılmaz. Hastalar işlem sırasında kramp tarzı ağrılar hissedebilirler, fakat işlem sonrasında işe dönebilmektedirler⁽⁴¹⁾. ÇKBE 1 cm'den büyük adenomların yarısını ve tüm poliplerin %39'unu saptayabilmektedir⁽⁴⁸⁾. Retrospektif çalışmalar ÇKBE'nin KRK'nin %15-22'sini kaçırdığını göstermektedir⁽⁴⁹⁾. Anormal bulgu varlığın-

da kolonoskopiyle biyopsi veya eksizyona gidilmelidir. Yalancı pozitiflik kalmış gaita içeriğinden, havadan veya diğer mukozal anormalliklerden kaynaklanabilmektedir. ÇKBE'nin avantajları arasında tüm kolonun muayene edilmesi ve komplikasyon açısından daha güvenli bir yöntem olması sayılabilir⁽⁴¹⁾.

Sigmoidoskopi

60 cm'lik fleksible sigmoidoskopi splenik fleksuraya ulaşabilmektedir. Sigmoidoskopide bulunan poliplerden sonra hastaya kolonoskopi yapıldığında, %20 hastada ek neoplazmlar bulunabilmektedir. Sadece proksimalde tümörü olan vakalar sigmoidoskopi taramasında atlanabilmektedir⁽⁵⁰⁾. Hasta hazırlığı kolonoskopi ve BT kolonografi için yapılanla kıyaslandığında daha kolaydır. İşlem sedasyon gerektirmeden yapılabilmektedir. En önemli komplikasyon perforasyondur. Sigmoidoskopideki perforasyon oranı %0.08'dir⁽⁵¹⁾. Küçük adenomlar sigmoidoskopide alınabilirken, 1 cm'den büyük adenomlar sigmoidoskopi sonrası yapılan kolonoskopide alınırlar⁽⁴¹⁾. Teknik zorluklarla ilişkili olarak özellikle kadınlarda ve yaşlılarda sigmoidoskopinin yeterli derinliğe ulaşması engellenebilmektedir⁽⁵⁵⁾.

Kolonoskopi

Kolonik mukozanın direk görülmesi, biyopsi olanağı, polip ve lokal tümörlerin çıkarılmasına olanak sağlaması ile diğer testlere göre avantajlıdır. Amerikan Gastroenteroloji Koleji kolonoskopiyi ulaşılabilirliğinin olduğu yerlerde tercih edilen tarama testi olarak belirtmektedir⁽⁵²⁾. Kolonoskopi ile, sigmoidoskopi ile kaçırılacak proksimal lezyonlar yakalanabilmektedir⁽⁵³⁾. Kolonoskopi ile taramanın sigmoidoskopi ile taramaya göre riski daha fazladır⁽⁵⁰⁾. Perforasyon ve major kanama gibi major komplikasyonların oranı %0.1'dir⁽⁵⁴⁾. Eşlik eden hastalıklar, artmış yaş, polipektomi ve az deneyimli endoskopist perforasyon riskini artırmaktadır⁽⁵⁴⁾. Kolonoskopi tetkiki pahalıdır. Hastalara işlem sırasında sedasyon verilmektedir. Hasta kolonoskopi sonrası günlük aktivitelerine dönememekte, bir kişi eşliğinde eve gidişi sağlanmaktadır⁽⁵⁵⁾. Yılda gerçekleştirilen işlemlerin sayısı, kaliteli ve güvenilir bir ölçü olmamasına rağmen becerilerin korunması ve etkili performansın izlenmesi esastır. Bu nedenle önerilen bir kolorektal kanser tarama programına katılan her endoskopistin yılda en az 300 işlem gerçekleştirmesi Avrupa Birliği tarafından kalite standardı olarak belirlenmiştir. Ayrıca kolonoskopinin tamamlanmasının bir kanıtı olarak çekum intubasyonun önemi olduğundan işlem fotoğraflarının alınması da önemli bir kalite kriteri olarak belirtilmiştir.

Bilgisayarlı Tomografi ile Kolonografi (BTK)

BTK'de çok sayıda ince kesit tomografi çekimleri kullanılarak iki ve üç boyutlu görüntüler elde edilmektedir. BTK için hastalar kolonoskopideki gibi bağırsak temizliği yapmaktadır. Bunun nedeni yanlış pozitifliklerin önüne geçebilmektir⁽⁴¹⁾. Hastalara işlem sırasında sedasyon verilmemektedir ve hastalar çıkışta işlerine dönebilmektedir. İntravenöz kateter işlem sırasında takılabilmektedir, bununla glukagon gibi bağırsağın düz kaslarını gevşeten ilaçlar verilebilmektedir. Rektuma yerleştirilen kateterle hava veya karbondioksit verilebilmektedir. Görüntüler nefes tutma sırasında alınmaktadır⁽⁴¹⁾. BTK'deki uygulamalar içinde oral kontrast verilmesi, karbondioksitle bağırsağın açılması, multidedektör-ince kesitli BT tarayıcılar kullanılması, iki ve üç boyutlu polip araması yapılması sayılabilir. BTK özel eğitilmiş kişilerce yorumlanmalıdır⁽⁵⁶⁾.

Kapsül Endoskopi

Bu testte bir kapsülün iki tarafına yerleştirilmiş iki ufak kamera bulunmaktadır. Bu kameralar kolonu geçerken görüntü almaktadır. Bu teknikle bağırsağın çok

iyi temizlenmesi gerekmektedir. Herhangi bir bulgu durumunda biyopsi veya polip eksizyonu için kolonoskopi gerekmektedir⁽⁵⁷⁾. Bir prospektif çalışmada bu yöntemin 6 mm üstü polipler için duyarlılığı %64, özgüllüğü %84 bulunmuştur⁽⁵⁷⁾.

SONUÇ

Kolorektal kanser önlenmesinde ve tedavisinde erken teşhis önemli olup, tarama programlarının kolorektal kanser morbidite ve mortalitesine olumlu katkısı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle asemptomatik hastalar hangi risk düzeyinde olursa olsun kolorektal kanser yönünden taranmalıdır. Toplum, tarama testlerinin erken teşhise olanak sağladığı, KRK morbidite ve mortalite oranlarını düşürdüğü konusunda bilgilendirilmelidir. Ailesinde KRK öyküsü olanlar başta olmak üzere, tüm toplum semptomsuz dönemde tarama testlerini yaptırmak konusunda teşvik edilmelidir.

KAYNAKLAR

- (1) Winawer SJ, Sherlock P. Best practice and research clinical gastroenterology. Colorectal cancer screening, 2007; vol.21, 6: 1031.
- (2) Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı 2015-2016 yılları Türkiye Kanseri İnsidansı, www.kanser.gov.tr.
- (3) Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A, editörler. Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Medikal ve Nobel Yayıncılık, 2007: 963-970.
- (4) Dolar E, editör. Kolorektal Tümörler. Nobel ve Güneş Yayınları.2005: 400-408.
- (5) Eddy DM. Screening for colorectal cancer. Ann Intern Med.1990; 113: 373.
- (6) Parkin DM, Pisani, P, Ferlay, J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999; 49: 33.
- (7) Ashktorab H, Nourae M, Hosseinkhah F. A 50-year review of colorectal cancer in African Americans: implications for prevention and treatment. Dig Dis Sci 2009; 54: 1985.
- (8) Edwards BK, Ward E, Kohler BA. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. Cancer 2010; 116: 544.
- (9) Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. Gastroenterology 2010; 138: 2029.
- (10) Wei EK, Giovannucci E, Wu K. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. Int J Cancer 2004; 108: 433.
- (11) Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. Annu Rev Med 1995; 46: 371.
- (12) Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors and protective factors. www.uptodate.com.
- (13) Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med 1996; 334: 82.
- (14) Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. N Engl J Med 1992; 326: 658.
- (15) Molecular genetics of colorectal cancer. www.uptodate.com.

- (16) Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228.
- (17) Brentnall TA, Haggitt RC, Rabinovitch PS. Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 331.
- (18) Velayos FS, Loftus EV, Jr Jess T. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology* 2006; 130: 1941.
- (19) Rutter M, Saunders B, Wilkinson K. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 451.
- (20) Gillen CD, Walmsley RS, Prior P. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994; 35: 1590.
- (21) Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *JAMA* 2004; 291: 585.
- (22) Zhang SM, Buring JE, Lee IM. C-reactive protein levels are not associated with increased risk for colorectal cancer in women. *Ann Intern Med* 2005; 142: 425.
- (23) He J, Stram DO, Kolonel LN. The association of diabetes with colorectal cancer risk: the Multiethnic Cohort. *Br J Cancer* 2010; 103: 120.
- (24) Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1679.
- (25) Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993; 105: 130.
- (26) Longnecker MP, Orza MJ, Adams ME. A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1990; 1: 59.
- (27) Pedersen A, Johansen C, Grønbaek M. Relations between amount and type of alcohol and colon and rectal cancer in a Danish population based cohort study. *Gut* 2003; 52: 861.
- (28) Shimizu N, Nagata C, Shimizu H. Height, weight, and alcohol consumption in relation to the risk of colorectal cancer in Japan: a prospective study. *Br J Cancer* 2003; 88: 1038.
- (29) Ye W, Romelsjö A, Augustsson K. No excess risk of colorectal cancer among alcoholics followed for up to 25 years. *Br J Cancer* 2003; 88: 1044.
- (30) Chan AO, Jim MH, Lam KF. Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease. *JAMA* 2007; 298: 1412.
- (31) Botteri E, Iodice S, Raimondi S. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 388.
- (32) Stewart M, Macrae FA, Williams CB. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. *Br J Surg* 1982; 69: 414.
- (33) Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res* 2010; 70: 2406.
- (34) Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1358.
- (35) Baxter NN, Tepper JE, Durham SB. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 128: 819.
- (36) Pathology and prognostic determinants of colorectal cancer. www.uptodate.com
- (37) Tests for screening for colorectal cancer: Stool tests, radiologic imaging and endoscopy. www.uptodate.com.
- (38) Sox HC. Office-based testing for fecal occult blood: do only in case of emergency. *Ann Intern Med* 2005; 142: 146.
- (39) Nadel MR, Shapiro JA, Klabunde CN. A national survey of primary care physicians' methods for screening for fecal occult blood. *Ann Intern Med* 2005; 142: 86.
- (40) Pignone M, Campbell MK, Carr C, Phillips C. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract* 2001; 4: 150.
- (41) Allison JE, Sakoda LC, Levin TR. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1462.
- (42) Whitlock EP, Lin JS, Liles E. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 149: 638.

- (43) Levin B, Lieberman DA, McFarland B. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 130.
- (44) U. S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 149: 627.
- (45) Van Rossum LG, van Rijn AF, van Oijen MG. False negative fecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. *Int J Cancer* 2009; 125: 746.
- (46) Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2008; 149: 441.
- (47) Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000; 343: 162.
- (48) Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1766.
- (49) Toma J, Paszat LF, Gunraj N, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancer after barium enema and their risk factors: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3142.
- (50) Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 230.
- (51) Walter LC, de Garmo P, Covinsky KE. Association of older age and female sex with inadequate reach of screening flexible sigmoidoscopy. *Am J Med* 2004; 116: 174.
- (52) ex DK, Johnson DA, Anderson JC. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 739.
- (53) Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000; 343: 169.
- (54) Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med* 2009; 150: 849.
- (55) Bowel preparation of colonoscopy. www.uptodate.com.
- (56) Johnson, CD, Chen, MH, Toledano, AY. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008; 359: 1207.
- (57) Van Gossum A, Munoz-Navas M, Navas MM. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 264.



REKTUM KANSERİNİN EVRELEMESİNDE TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİNİN (TRUS) YERİ

THE ROLE OF TRANSRECTAL ULTRASOUND (TRUS) IN THE STAGING OF RECTAL CANCER

Dr. Gökhan Yılmaz, Dr. İlker Sücüllü

Medipol Üniversitesi, Pendik SUAM, Genel Cerrahi Servisi

Özet:

Rektum kanseri tanısı konan hastaların ameliyat öncesi değerlendirmelerindeki en önemli nokta doğru ve ayrıntılı bir evrelendirmenin yapılmasıdır. Transrektal ultrasonografi (TRUS) tümörün lokal evresinin değerlendirilmesinde deneyimli kişiler tarafından uygulandığı takdirde standart BT ve MR tekniklerine kıyasla tümörün özellikle invazyon derinliğinin değerlendirilmesinde daha rafine ve ayrıntılı bilgiler sağlamaktadır. Özellikle distal yerleşimli tümörlerde mezorektum içerisindeki lenf nodlarının değerlendirilmesi daha başarılıdır. TRUS çevresel sınırın değerlendirilmesinde özellikle anteriorda yerleşmiş tümörlerde fikir verebilir. Nüks hastalığın değerlendirilmesi TRUS'un bir diğer kullanım endikasyonudur. Tüm diğer ultrasonografik incelemelerde olduğu gibi TRUS'de de başarılı kullanıcının tecrübesiyle ilişkilidir. Pratik uygulanabilirliği ve tümör hakkında poliklinik koşullarında bile bilgi verme özelliği ile lokal evrelemede kullanılan bir diğer görüntüleme yöntemi olan MR ile birbirini tamamlayıcı özelliklere sahiptir.

Abstract:

The most important point in the preoperative evaluation of patients with rectal cancer is to make an accurate and detailed staging. Transrectal ultrasonography (TRUS) provides more refined and detailed information in the evaluation of the invasion depth of rectal cancer compared to standard CT and MRI techniques when applied by experienced clinicians. Evaluation of lymph nodes in the mesorectum is more successful, especially in tumors located in distal region. It is also particularly useful in evaluating the peripheral margin in anteriorly located tumors. Evaluation of recurrent disease is another indication for TRUS. As in all other ultrasonographic examinations, TRUS is also related to the experience of the practitioner. It is a procedure that can be practically applied in out-patient clinic conditions and has complementary features with MRI in tumor staging.

Rektum kanseri tanısı konan hastaların ameliyat öncesi değerlendirmelerindeki en önemli nokta doğru ve ayrıntılı bir evrelendirmenin yapılmasıdır. Çünkü sfinkter koruyucu cerrahi uygulanabilecek hastaların seçilmesi ve neoadjuvan tedaviden fayda görebileceklerin belirlenmesi için evreleme kritik bir önem taşı-

maktadır. Klinik evreleme fizik muayene (rektal tuşe), kolonoskopi (mümkünse) ve bir görüntüleme yönteminin değerlendirilmesi (transrektal ultrason, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi) ile gerçekleştirilir. Yıllar içerisinde

de evreleme için kullanılan bu görüntüleme yöntemlerinin doğruluğu ve performansı ayrı ayrı tartışılmıştır.

TEKNİK

Transrektal ultrasonografi (TRUS) değerlendirmesi hasta lateral dekubit pozisyonda yatarken, bu amaçla yapılmış gerçek zamanlı sirküler görüntüler veren ultrasonografi cihazları ile yapılır. İşlem öncesi rektal lavman ile temizlik yeterlidir. Ultrason probu prezervatifin içerisine konularak içerisinde hiç hava kalmayacak şekilde su ile dikkatlice doldurulur. Daha sonra prob anal kanaldan rektumun içerisinde yerleştirilir. Orta ve üst rektum tümörlerinde bu amaç için üretilmiş rekoskopların içerisinden ilerletilerek tümörün değerlendirilmesi de mümkündür. (Resim 1)



Resim 1: TRUS probunun ve üst rektum tümörlerinin değerlendirilmesinde kullanılan rekroskop içerisinde kullanımının görünümü

EVRELEME

T-Evresi: TRUS tümörün lokal evresinin değerlendirilmesinde kullanılır. Deneyimli kişiler tarafından uygulandığı takdirde standart BT ve MR tekniklerine kıyasla tümörün özellikle invazyon derinliğinin değerlendirilmesinde daha rafine ve ayrıntılı bilgiler sağlamaktadır. Bu üstün çözünürlük, MR'da bazen ayrımı

yapılamayan T2 ve erken T3 tümörleri ayırt etmede özellikle yararlı olabilmektedir. Ayrıca lokal cerrahi tedaviye aday olan T1 tümörlerin detaylı bir şekilde incelenmesine olanak sağlamaktadır.

Rektum duvarı değerlendirildiğinde mukoza, submukoza, muskularis propria ve T3 tümörlerde tutulan perirektal yağ dokusu, net bir biçimde ortaya konulabilmektedir. (Resim2-5) TRUS'un, AHRQ (Agency for Healthcare and Research Quality) tarafından yapılan derleme ile rektal kanser evrelemesi için duyarlılığı ve özgüllüğü değerlendirilmiştir.

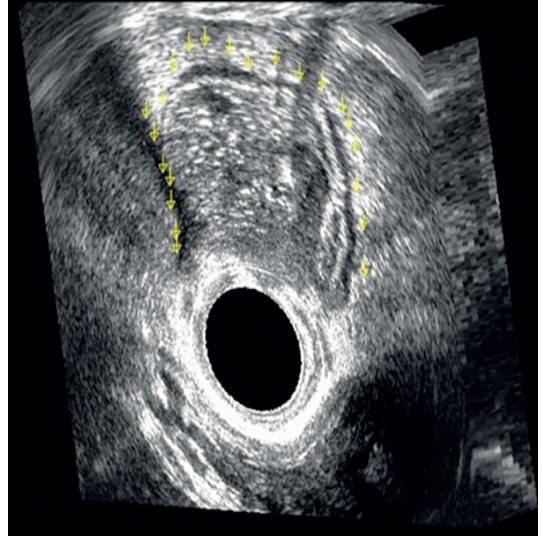
Bu çalışmaya göre⁽¹⁾,

T1 tümörler için duyarlılık yüzde 88, özgüllük yüzde 98;

T2 tümörler için, duyarlılık yüzde 81, özgüllük yüzde 96;

T3 tümörler için duyarlılık yüzde 96, özgüllük yüzde 91;

T4 tümörler için duyarlılık yüzde 95, özgüllük yüzde 98'tir



Resim 2: uT2 tümör görüntüsü (Prof. Dr. İlker Sücüllü ve Doç. Dr. Ergün Yücel arşivinden)

N Evresi: Rektum tümörlerinde nodal durumun değerlendirilmesi hastalığın evresi konusunda fikir vermektedir. Burada gerek MR gerekse de TRUS'un ortak dezavantajları "normal" kabul edilen küçük lenf nodlarında bile metastaz olma olasılığıdır. TRUS'da uzun aksı 9mm'den büyük olan, kontur düzensizliği bulunan hipoeojen nodüller pozitif olarak kabul edilirler. (Resim 6-7) TRUS'un lenf nodu tutulumunu değerlendirme için duyarlılığı yüzde 73, özgüllüğü ise yüzde 76'dır⁽¹⁾.



Resim 3: Genel olarak uT2 ancak sınırlı bir alanda uT3 tümör (Prof. Dr. İlker Sücüllü ve Doç. Dr. Ergün Yücel arşivinden)



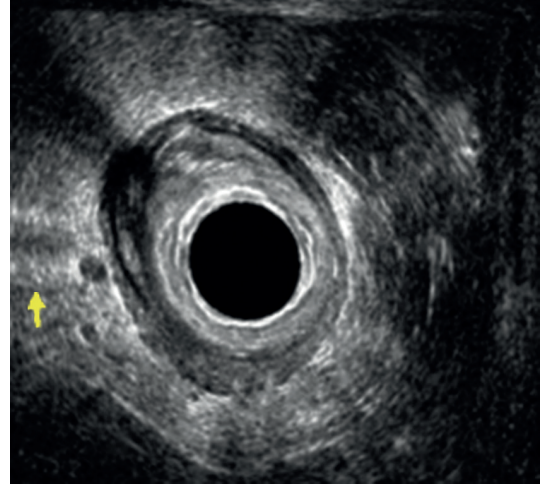
Resim 4: Aynı tümörün sagittal ekseninde görünümü (Prof. Dr. İlker Sücüllü ve Doç. Dr. Ergün Yücel arşivinden)

Çevresel Sınırın (CRM) Değerlendirilmesi: Tümörün çevresel sınıra olan uzaklığı ya da ilişkisi hastalığın prognozu konusunda önemli bilgiler verir. Ayrıca bu komşuluk durumu neoadjuvan tedavi rejimlerinin uygulanması kararında da etkilidir.

Anteriorda yerleşmiş tümörlerin değerlendirilmesinde TRUS çevresel sınır konusunda fikir verebilir. Ancak aynı durum posteriora yerleşmiş tümörler için ultrasonun görüş alanı nedeniyle geçerli değildir. Sadece TRUS kullanılarak yapılan değerlendirmelerde TRUS'un çevresel sınırı %49 oranında doğru değerlendirdiği tespit edilmiştir⁽²⁾.

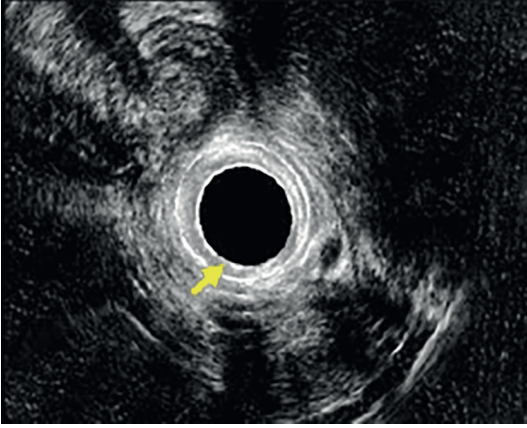


Resim 5: uT3 tümörün 3D görüntüsü (Prof. Dr. İlker Sücüllü ve Doç. Dr. Ergün Yücel arşivinden)



Resim 6: uT2 tümör ve hemen etrafında lenf nodu (uN1) (Prof. Dr. İlker Sücüllü ve Doç. Dr. Ergün Yücel arşivinden)

Genel olarak, transrektal ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntülemenin her ikisi de rektum tümörünün lokal evrelemesinde birbirlerini tamamlayıcı tetkikler olarak kullanılmalıdır. MR'ın, TRUS'a göre bazı avantajlarından bahsetmek mümkündür. Örneğin daha geniş bir görüş alanı sağlayarak proksimal tümörlerin ve lenf nodlarının tutulumu ile ilgili ayrıntılı bilgi sağlar. Ayrıca TRUS'u teknik olarak yapılabilmesinin mümkün olmadığı stenotik tümörlerde MRI daha değerli bilgiler verebilir. TRUS ve MRI ile elde edilen bilgiler evreleme açısından tamamlayıcı olmakla birlikte özellikle T2- T3 tümör ayırımının tam yapılamadığı veya T2 tümörlerde lenf nodu metastazının olup olmadığının operasyon öncesinde belirlenmesi için her iki prosedür de gerekli olabilir.



Resim7: Mezorektum içerisinde lenf nodu (uN1) (Prof. Dr. İlker Sücüllü ve Doç. Dr. Ergün Yücel arşivinden)

TRUS nüks rektum tümörlerinin ortaya konmasında da değerli bilgiler verebilir. Distal tümörü nedeniyle ameliyat edilen hastaların takibinde 3 ayda bir yapılacak TRUS inceleme ile erken nüksler tespit edilebilir.

KAYNAKLAR

- (1) Bruening W, Sullivan N, Paulson EC, et al. *Imaging Tests for the Staging of Colorectal Cancer. 14-EHC046-EF, AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD 2014.*
- (2) Frasson M, Garcia-Granero e, Roda D, et al. *Preoperative chemoradiation may not always be needed for patients with T3 and T2N+ rectal cancer. Cancer 2011, 117: 3118.*
- (3) Löhnert MS, Doniec JM, Henne-Bruns D. *Effectiveness of endoluminal sonography in the identification of occult local rectal cancer recurrences. Dis Colon Rectum 2000; 43: 483.*
- (4) de Jong EA, ten Berge JC, Dwarkasing RS, et al. *The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: A metaanalysis. Surgery 2016; 159: 688.*

Özellikle agresif seyretmesi beklenen tümörlerde, eğer merkezde böyle bir imkân var ise ilk iki yıl içerisinde üç ayda bir yapılacak değerlendirmeler takip programına konabilir⁽³⁾.

Uygulanan görüntüleme yönteminden bağımsız olarak TRUS veya MR çalışmasının deneyimli bir merkezde yapıldığından emin olunmalıdır. Deneyimsiz bir merkezde rektal protokol olmadan yapılan düşük kaliteli bir MRI, ameliyat öncesi evrelemede hatalara neden olabilir.

TRUS'un ana dezavantajları kullanıcı bağımlı bir tetkik olması ve görüş alanının sınırlı olmasıdır. Tüm ultrasonografik işlemlerde olduğu gibi deneyim gerektirmektedir. Tümörün T ve N evrelerinin sağlıklı bir şekilde değerlendirilebilmesi yıllık 30 vaka ve üzerinde volüme sahip olan merkezlerde daha yüksek başarı oranlarında yapılabildiği gösterilmiştir. Ayrıca neoadjuvan radyoterapi sonrasında, peritümöral ödem gelişimi nedeniyle duyarlılık azalmaktadır⁽⁴⁾.



REKTUM KANSERİ EVRELEMESİNDE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEMELERİN ROLÜ VE YENİ GELİŞMELER

THE ROLE OF RADIOLOGICAL IMAGING IN RECTAL CANCER STAGING AND NEW DEVELOPMENTS

Dr. F. Demir Apaydın, Dr. Kaan Esen

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Özet:

Rektum kanserinde standart tedavi yöntemi total mezorektal eksizyondur. Tanı anında lokal ileri evre olan rektum kanserinde ise neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanır. Kemoradyoterapi, lokal hastalık kontrolünü mümkün kılar, tedavi sonrası yapılacak olası bir operasyonun başarısını artırır; tedaviye tam yanıt elde edilen hastalarda operasyon yapılmaksızın “izle ve bekle” yaklaşımı da uygulanabilir. Uygun teknikle yapılmış manyetik rezonans görüntüleme tetkiki gerek ilk evreleme gerek neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası yeniden evrelemede, tümör özelliklerinin belirlenmesi, hasta için en doğru tedavi şeklinin seçilmesi ve kötü prognostik faktörlerin ortaya konmasına yardımcı olan seçkin görüntüleme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografi ise, lokal evrelemeden çok uzak metastazların saptanması ve operasyon sonrası takipte katkı sağlar.

Abstract:

Total mesorectal excision is the standard treatment procedure of rectal cancer. However, in patients with locally advanced rectal cancer, the adoption of neoadjuvant chemoradiotherapy can provide local disease control, improve the success rate of a potential surgery after chemoradiotherapy; patients with complete response to chemoradiotherapy can be followed up in a nonsurgical approach. Magnetic resonance imaging which was performed with appropriate settings, plays a key role in evaluating the tumour, deciding to the most effective treatment option and also identifying the poor prognostic factors, both in primary staging and restaging. Computed tomography should not be used as a first line modality for the local staging of rectal cancer; however can be a precious option in detecting distant metastases and postoperative follow-up.

Kolorektal kanser, erkeklerde prostat kanseri ve akciğer kanserinden sonra üçüncü, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta izlenen bir kanserdir. Rektum kanseri ise kolorektal kanserlerin yaklaşık üçte birini oluşturur^(1,2).

Rektum kanserinin tedavisinde standart cerrahi yöntem; rektumun, çevresindeki mezorektum ile birlikte

çıkarılması prensibine dayanan total mezorektal eksizyondur (TME). Total mezorektal eksizyon, tümörün yerleşim yeri ve uzanımına göre farklı şekillerde uygulanabilir. Üst ve orta rektum tümörlerinde aşağı anterior rezeksiyon, anorektal bileşkenin üstünde yerleşmiş alt rektum tümörlerinde ultra aşağı anterior rezeksiyon, anal kanal uzanımı gösteren rektal tümörlerde standart abdominoperineal rezeksiyon, intersfinkterik abdomi-

noperineal rezeksiyon, ekstrelevator abdominoperineal rezeksiyon gibi operasyonlar gerçekleştirilir; erken dönem rektum tümöründe transanal endoskopik mikrocerrahi de bir seçenektir. Bu operasyonlar ilk tanıdan hemen sonra yapılabilir; tanı anında lokal ileri evre olan rektum kanserlerinde ise neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) uygulanır ve KRT sonrası yanıt değerlendirilmesi yapılır⁽³⁾. Yanıt sağlanan hastalar opere edilebileceği gibi, bazı çalışmalarda, KRT'ye tam klinik yanıt elde edilen hastaların opere edilmeksizin güvenle izlenebileceği de belirtilmektedir⁽⁴⁻⁷⁾.

Tüm bu tıbbi gerekçelere; hasta ile ilgili komorbid durumlar/hastalıklar, hasta istekleri/beklentileri ve hekim tercihleri de eklendiğinde, rektum kanserinde tek ve ideal bir yönetim şablonundan söz etmek mümkün değildir. Görüntüleme yöntemleri, tümörün lokal ve uzak evrelemesinin yapılarak hasta için en uygun tedavi şeklinin belirlenmesinde önemli rol oynar.

Bu yazıda, rektum kanseri evrelemesinde radyolojinin yeri tartışılacak, ağırlıklı olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve lokal evrelemeden söz edilecektir.

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Rektum kanserinin lokal evrelemesinde MRG, tüm uluslararası kılavuzlarca en seçkin görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir⁽⁸⁻¹⁰⁾.

İlk tanı anında yapılan MRG inceleme; doğrudan cerrahi tedavi uygulanacak veya lokal ileri evre olduğundan neoadjuvan KRT alacak hastaları belirler, cerrahi planlamaya ışık tutar, mezorektal fasya (MRF) invazyonu, tümör içi mûsin varlığı, ektramural vasküler invazyon (EMVİ) gibi kötü prognostik faktörleri ortaya koyar^(11,12). Neoadjuvan KRT sonrasında ise MRG inceleme ile; tümör regresyonunun olup olmadığı değerlendirilir, olası cerrahi tedavi için planlama yapılır, dijital rektal muayene, endoskopi gibi diğer tanı yöntemlerinin de katkısıyla tam yanıt elde edilen hastalar belirlenir. Tedavi sonrası takipte ve lokal nüksün belirlenmesinde de MRG katkı sağlar⁽³⁾.

Teknik Özellikler, Hasta Hazırlığı

Manyetik rezonans görüntülemenin beklenen tanısal katkısını sağlaması, incelemenin uygun bir cihaz ve teknikte yapılmasına bağlıdır.

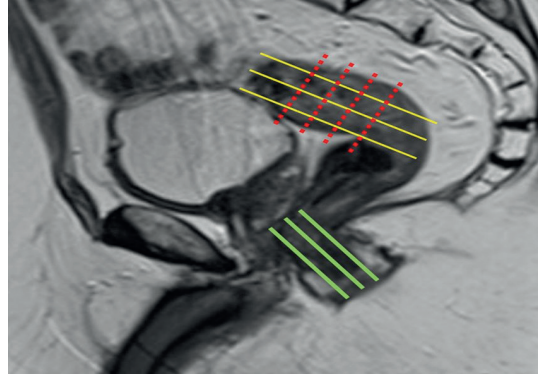
Kullanılan cihazın manyetik alan yoğunluğu 1.5 Tesla (T) veya 3 T olmalıdır^(9, 10). Evreleme söz konusu olduğunda 3 T cihazların 1.5 T cihazlara önemli bir üstünlüğü bulunmamaktadır. Maas ve arkadaşları tara-

findan yapılan bir çalışmada, T2 ve sınırda T3 rektum kanserlerini ayırtmada 3 T ve 1.5 T cihazlar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır⁽¹³⁾.

İnceleme, hasta supin pozisyonunda yatarken, aort bifurkasyonu ile anal girim arasındaki alan görüntülenecek şekilde, pelvik yüzey sarmalları ile yapılır. Endorektal sarmal kullanımı, hasta konforu, maliyet, uzak alanların görüntülenmesindeki sorunlar nedeniyle önerilmemektedir. İnceleme öncesi bağırsak temizliği, rektum lümeninin doldurulması, bağırsak hareketsizliğini sağlamak için spazmolitik ilaç kullanımı zorunlu değildir; tercihe bağlıdır^(3,9,10).

Kullanılan Sekanslar

Rektum kanserine yönelik MRG incelemenin olmazsa olmazı yüksek çözünürlüklü, iki boyutlu, yağ baskısız T2 ağırlıklı (T2A) sekanslardır. Yüksek çözünürlüğü sağlamak için küçük görüntü alanı (FOV) kullanılır; kesit kalınlığı en fazla 3 mm olmalıdır. Bu görüntüler üç düzlemde elde edilir: sagittal düzlem, tümöre dik olacak şekilde oblik transvers düzlem, tümöre paralel olacak şekilde oblik koronal düzlem. Alt rektum kanserlerinde tümör ile anal kanal ilişkisini değerlendirmek için anal kanala paralel olacak şekilde oblik koronal görüntüler de alınabilir^(3,9-11,14) (*Resim 1*).



Resim 1. Kesit düzlemleri planlanırken sagittal görüntü kullanılır. Tümör uzun düzlemine paralel olacak şekilde oblik koronal (sarı çizgiler), dik olacak şekilde oblik transvers (kesikli kırmızı çizgiler) kesitler elde edilir. Anal kanal uzunluğunu gösteren tümörlerde, anal kanal uzun düzlemine paralel görüntüleme (yeşil çizgiler) yapılır.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), gerek tümörü, gerek lenf nodlarını değerlendirmede katkı sağlar. Uygun görüntüleme için b değeri yüksek olmalıdır ($\geq 800 \text{ sn/mm}^2$)^(3,9,10). Difüzyon ağırlıklı görüntüler apparent diffusion coefficient (ADC) görüntüleri ile birlikte görsel olarak değerlendirilmelidir; ADC ölçümü önerilmemektedir⁽⁹⁾. Uluslararası kılavuzlar DAG'ın gerek ilk evreleme, gerek neoadjuvan KRT sonrası yeniden

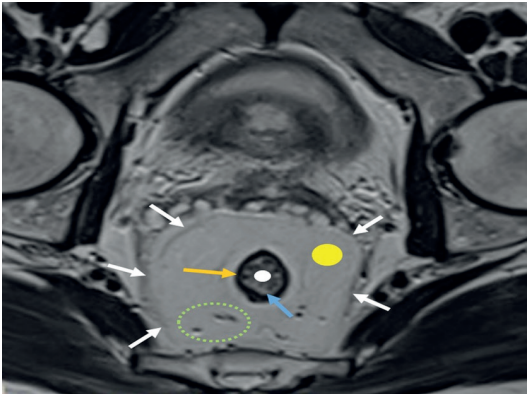
evrelemede rutin olarak kullanılmasını önermektedir^(9, 10).

Geniş FOV kullanılarak, tüm pelvisi içerecek şekilde elde edilen T2A yağ baskısız transvers görüntüler uzak lenf nodlarının ve diğer pelvik organların, T1A yağ baskısız transvers görüntüler ise lenf nodlarının, kemiklerin ve müsinöz tümörlerde müsin varlığının değerlendirilmesine katkı sağlar⁽³⁾.

İntravenöz yolla kontrast madde verildikten sonra elde edilen T1A görüntülerin ilk evrelemede belirgin tanınasal katkısı bulunmamaktadır⁽¹²⁾; ancak kontrastlı görüntüler yeniden evrelemede tümör ile tedaviye bağlı değişikliklerin ayırımında ve lokal nüksü belirlemede destek sağlayabilir⁽¹⁵⁾. Kontrastlı inceleme, uluslararası kılavuzlarca standart incelemenin bir parçası olarak kabul edilmemektedir^(9, 10).

Kesitsel Anatomi

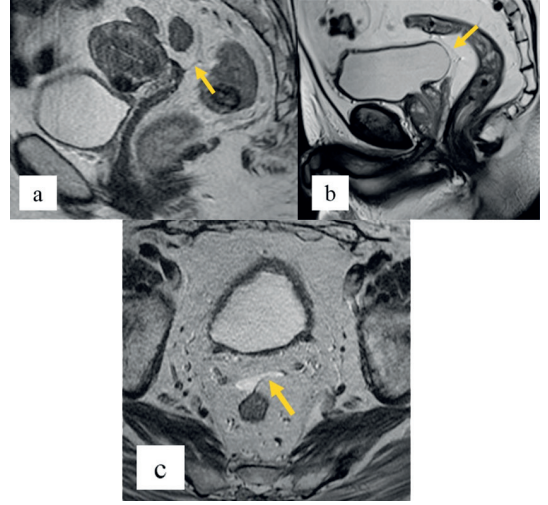
Rektum duvarında MRG ile ayırdedilebilen üç tabaka bulunur: hipointens mukoza, hiperintens submukoza, hipointens kas tabakası. Mukoza her zaman submukozadan ayrı bir yapı olarak seçilemeyebilir; dolayısıyla iki tabakalı yapı (hiperintens submukoza, hipointens kas tabakası) günlük pratikte daha sık izlenir. Rektumu, yağ dokudan oluşan, lenf nodları ve vasküler yapıları da içeren ve yağ içeriği nedeniyle hiperintens izlenen mezorektum sarar. Mezorektum önde ve alt rektal düzeyde nispeten incidir. Mezorektumu MRF sınırlar ve hipointens, bant şeklinde yapı olarak izlenir^(3, 16) (Resim 2).



Resim 2. Rektum ve mezorektumun radyolojik anatomisi; T2A transvers görüntü. Beyaz daire: rektum lümeni, mavi ok: submukoza, turuncu ok: kas tabakası, beyaz oklar: mezorektal fasya, sarı daire: mezorektum, yeşil kesikli daire: mezorektal damarlar.

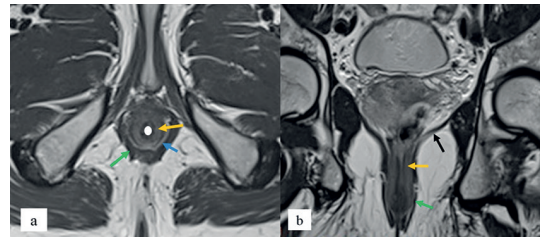
Anterior peritoneal refleksiyon, mezorektumun intraperitoneal ve ekstraperitoneal kısımlarını ayıran bir

yapıdır⁽¹⁷⁾. Periton, üst rektumu ön ve yanlardan sararken, orta rektumu sadece önden sarar; dolayısıyla peritonun bulunduğu kesimlerde mezorektumu çevreleyen bir MRF'den söz edilemez⁽³⁾. Anterior peritoneal refleksiyon, ince hipointens bir yapı olarak izlenir. Transvers kesitlerde anterior rektal duvarla bağlantılı ve "V" şeklindedir. Sagittal kesitlerde ise erkeklerde seminal vezikül üst kesimi düzeyinde, kadınlarda uteroservikal bileşke düzeyinde izlenir⁽¹⁷⁾ (Resim 3). Özellikle kadınlarda yerinin değişkenlik gösterebileceği, normale göre daha aşağıda yerleşebileceği hatırlanmalıdır⁽²⁾.



Resim 3. Kadın hastada T2A sagittal görüntüde (a), erkek hastada T2A sagittal görüntüde (b), erkek hastada T2A transvers görüntüde (c) anterior peritoneal refleksiyon (turuncu oklar).

Anal kanalda, internal sfinkter, eksternal sfinkter ve bu ikisinin arasında yerleşmiş intersfinkterik alan bulunur. İnternal sfinkter rektum duvarındaki düz kasın devamıdır ve T2A hiperintensir. Eksternal sfinkter, levator kası ve puborektal kasın devamında izlenir ve bu kaslar ile benzer şekilde hipointensir. Intersfinkterik alan ise ağırlıklı olarak yağ doku içerir ve hiperintensir (Resim 4).



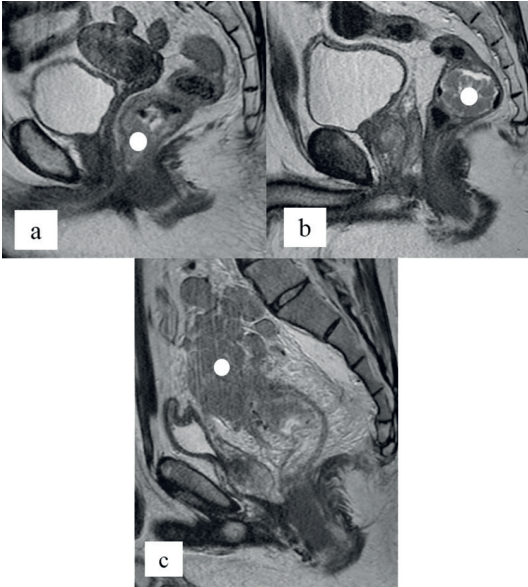
Resim 4. Anal kanalın radyolojik anatomisi; a: T2A transvers görüntü, b: T2A koronal görüntü. Beyaz daire: anal kanal lümeni, turuncu ok: internal sfinkter, mavi ok: intersfinkterik alan, yeşil ok: eksternal sfinkter, siyah ok: levator kası.

İlk Evreleme

Tümör Lokalizasyonu, Özellikleri

Tümör lokalizasyonu sagittal görüntüde tümör distal ucunun anal girime olan uzaklığı ölçülerek belirtilir. Buna göre, rektum tümörü alt rektum (0-5 cm), orta rektum (5.1-10 cm) ve üst rektum (10.1-15 cm) tümörü olarak sınıflandırılır (Resim 5).

Tümörün yerleşim yeri ile ilişkili olarak, radyolojik değerlendirmede dikkat edilmesi gereken noktalar ve tedavi şekli değişebileceğinden bu sınıflama önemlidir. Anal girime uzaklığı 15 cm'den fazla olan tümörler ise kolon tümörü olarak kabul edilir ve bu tümörlere yaklaşım rektum tümörlerinden farklıdır. Dikkat edilmesi gereken nokta, ölçümün anal kanal ve rektum sagittal düzlemine paralel çizgiler kullanılarak ve gerekirse birkaç ayrı ölçümün toplamı şeklinde yapılmasıdır^(2, 3) (Resim 6). Bunun dışında; tümörün uzunluğu, tümör distal ucunun anorektal bileşkeye uzaklığı, tümör-anterior peritoneal refleksiyon ilişkisi ve saat yönüne göre tümörün transvers düzlemdeki lokalizasyonu belirtilmeli, tümör morfolojisi de (polipoid, ülser, çevresel, vb) tanımlanmalıdır⁽³⁾.



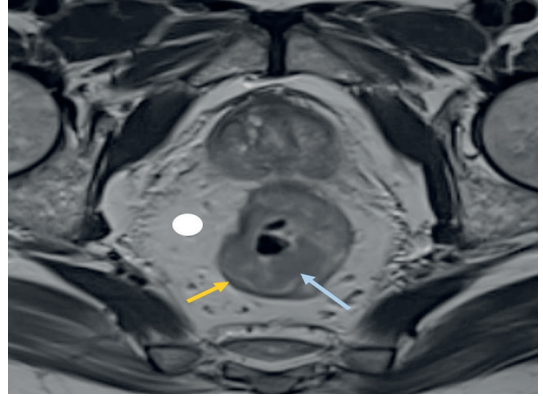
Resim 5. T2A sagittal görüntülerde farklı lokalizasyonlu rektum tümörleri (beyaz daire). a: alt rektum tümörü, b: orta rektum tümörü, c: üst rektum tümörü.

Klasik rektum kanseri, mezorektal yağ dokuya göre hipointens, duvar kas tabakasına göre hiperintens olarak izlenir (Resim 7). Tüm rektum kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturan müsinöz tümörler ise, müsinöz olmayanlarla karşılaştırıldığında, T2A görüntülerde daha hiperintens izlenir, daha az kontrastlanır ve daha zayıf difüzyon kısıtlanması gösterir (Resim 8). Müsinöz

tümörlerin, müsinöz olmayanlara göre tanı anında daha ileri evrede olabileceği, metastatik özellik gösterebileceği ve dolayısıyla prognozlarının daha kötü olduğu bilinmektedir. Bu bulgulardan yola çıkarak, tümör hacminin %50'den fazlasının müsinöz özellik gösterdiği tümörlerin radyolojik raporda müsinöz tümör olarak belirtilmesi önerilmektedir⁽¹⁸⁾.



Resim 6. Anal girim ile tümör distal ucu arasındaki mesafe hesaplanırken anal kanal ve rektum düzlemine paralel çizgiler kullanılarak ölçüm yapılmalıdır (sarı çizgiler).



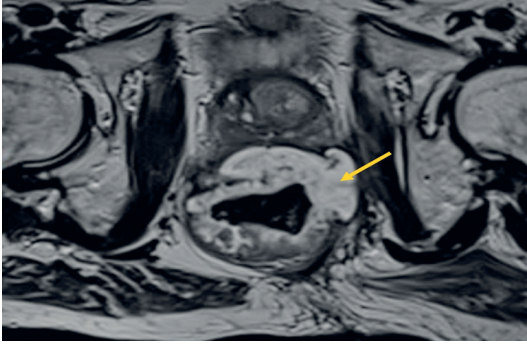
Resim 7. T2A transvers görüntüde klasik rektum tümörü (mavi ok); mezorektal yağ dokuya göre (beyaz daire) hipointens, duvar kas tabakasına göre (turuncu ok) hiperintens.

T Evresi

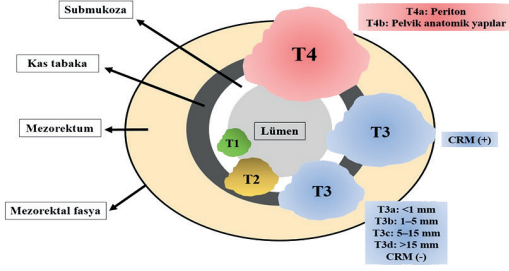
T evresini; tümörün rektum duvar tabakaları boyunca uzanımı, mezorektumda tümör varlığı ve tümörün komşu anatomik yapılarla ilişkisi belirler (Resim 9). Birden çok lokalizasyonda, farklı derecelerde tümöral yayılım varsa, invazyonun en derin-belirgin olduğu alana özellikle dikkat edilmelidir. Bu alan genellikle tümörün uzun boyutunun orta noktasıdır⁽³⁾.

T1 tümörler submukozaya sınırlıdır. T2 tümörler ise kas tabakaya ulaşmış, ancak kas tabakayı aşmamıştır

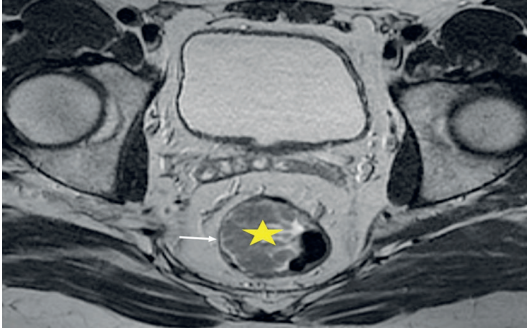
(Resim 10). Manyetik rezonans görüntüleme ile T1 ve T2 tümörleri birbirinden ayırdetmek kolay değildir⁽³⁾. Bu anlamda endorektal ultrasonografi fayda sağlar⁽⁹⁾.



Resim 8. Müsinöz rektum tümörü: T2A transvers kesitte belirgin hiperintens (turuncu ok).



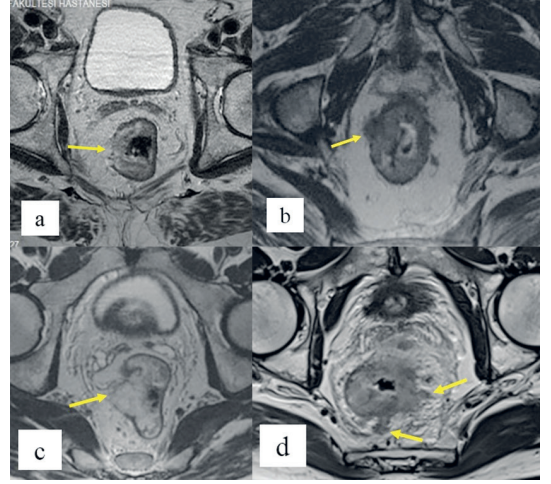
Resim 9. Rektum tümöründe T evrelemesi.



Resim 10. T2A transvers kesitte histopatolojik olarak doğrulanmış T2 tümör. Lümeni sola doğru iten tümöral lezyonun (sarı yıldız) komşuluğundaki kas tabaka (beyaz ok) kesintisiz olarak izlenebilmekte.

T3 tümörlerde tümör kas tabakayı aşmış, mezorektuma ulaşmıştır⁽¹²⁾. T3 tümörlerin, tümörün mezorektumdaki en uzak noktası ile kas tabakanın en dış noktası arasındaki mesafeye göre belirlenen 4 alt tipi bulunmaktadır: T3a: <1 mm, T3b: 1-5 mm, T3c: 5-15 mm, T4d: >15 mm^(3, 16). The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzuna göre tüm T3 tümörler neoadjuvan KRT adayları olarak kabul edilirken⁽¹⁹⁾, European Society for Medical Oncology (ESMO) kılavuzu, lo-

kal nüks riski daha yüksek olduğundan >T3b tümörler için neoadjuvan KRT önermektedir⁽²⁰⁾. Dolayısıyla, T3 tümörlerin homojen bir grup olmadığı gözönünde bulundurulur alt tipe de dikkat edilmelidir (Resim 11).

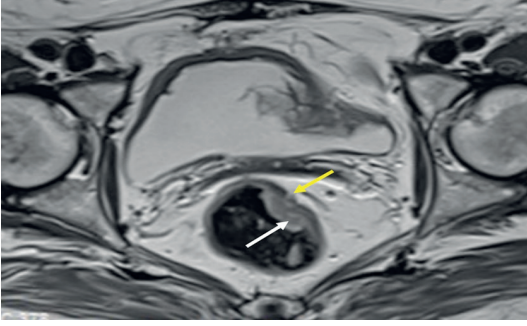


Resim 11. Farklı hastaların T2A transvers görüntülerinde farklı alt tiplerde T3 tümörler (sarı oklar). Tüm hastalarda kas tabakası bütünlüğünün bozulduğu, tümöral dokunun mezorektuma uzandığı izlenmektedir.

T2 ve erken T3 tümörleri ayırdetmek güç olabilir⁽²¹⁾. Kas tabakadaki küçük damarlar ve dezmoplastik reaksiyon, T2 tümörün hatalı olarak T3 tümör şeklinde yorumlanmasına yol açabilir⁽¹²⁾ (Resim 12). Dezmoplastik reaksiyon ile tümörü birbirinden ayırdetmek her zaman kolay olmaz; ancak, tümör-mezorektum sınırında yerleşmiş T2A hipointens dikensi yapıları dezmoplastik reaksiyon olarak, T2A ara sinyal özelliğinde rektum duvarına geniş tabanlı oturmuş nodüler görünümde veya kalın bant şeklindeki alanları ise tümör olarak değerlendirmek doğru olabilir^(2, 12). European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), rektum duvarı komşuluğunda mezorektumda izlenen kırçılanmanın T2-T3 tümör ayrımı açısından şüpheli kabul edilmesi gerektiğini belirtmektedir⁽⁹⁾.

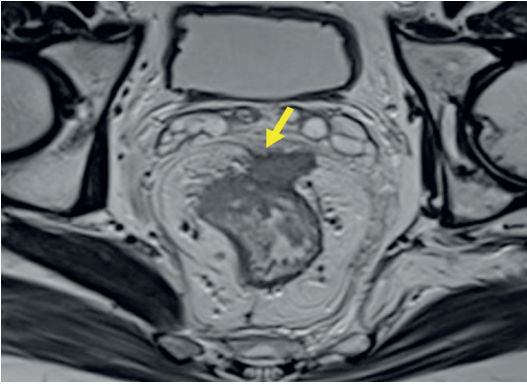
T4 tümörlerde peritoneal refleksiyon (T4a) (Resim 13) veya uterus, vajen, prostat, seminal veziküller, üreterler, presakral fasya, sakral sinir kökleri, sakrum, iliak damarlar, pelvik duvar kasları gibi diğer pelvik organlar ya da anatomik yapılarda (T4b) invazyon söz konusudur⁽³⁾ (Resim 14).

Peritoneal invazyonla seyreden tümörler, tümör hücrelerinin peritoneal boşluğa dökülmesi ve pelvik nüks açısından risk taşır. Dolayısıyla peritoneal invazyonun kötü prognostik faktör olduğu hatırlanmalı ve üst rektum yerleşimli tümörler peritoneal invazyon açısından dikkatle değerlendirilmelidir⁽²⁾.



Resim 12. T2A transvers görüntüde, büyük oranda kas tabakasına sınırlı tümörün (beyaz ok) bir alanda şüpheli tarzda duvar bütünlüğünü bozduğu görülüyor. Radyolojik olarak T2-T3a tümör ayrımı yapılamamakta. Neoadjuvan KRT'ye gerek görülmeksizin opere edilen hastada histopatolojik tanı T2 tümör.

Manyetik rezonans görüntülemenin T evresini belirlemedeki doğruluk oranı %66-%94 arasında seyretmekte ve değişkenlik göstermektedir^(22, 23). Al-Sukhni ve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanalizde MRG'nin T evresini ortaya koymadaki doğruluğu, duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %85, %87 ve %75 olarak bildirilmiştir⁽²⁴⁾.



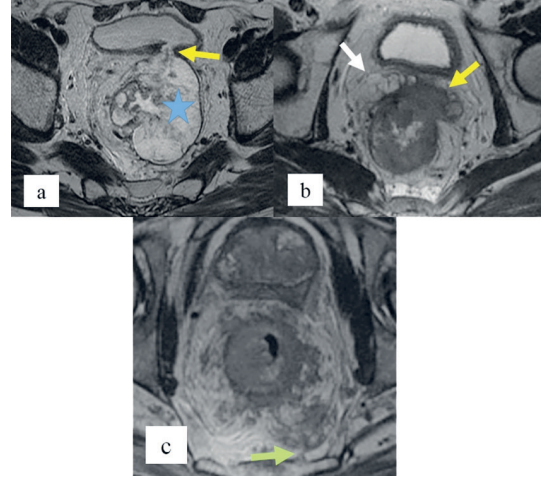
Resim 13. T2A transvers görüntüde T4a tümör. Tümörün peritonu invaze ettiği görülüyor (sarı ok).

Anal Kanal Uzanımı

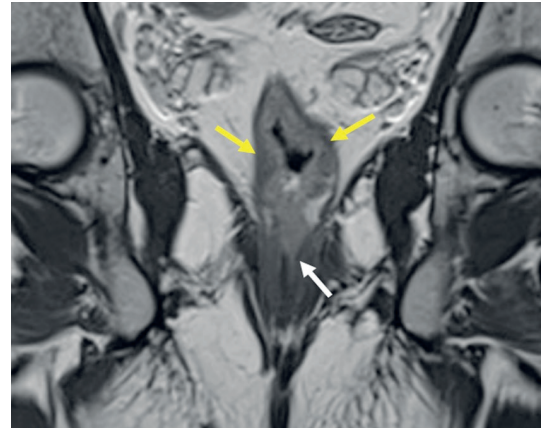
Alt rektal tümörler anal kanal uzanımı riski taşır (Resim 15). Ayrıca alt rektal düzeyde mezorektum daha ince olduğundan bu tümörlerin MRF ve komşu organları invaze etme riski daha yüksektir⁽²⁵⁾. Bunlara bağlı, alt rektal tümörlerde operasyon sonrası cerrahi sınır pozitifliği, lokal nüks olasılığı daha fazladır ve bu tümörlerde sağkalım süresi de daha azdır⁽²⁶⁾. Bir çalışmada, alt rektal tümörlerde operasyon sonrası cerrahi sınır pozitifliği %30 olarak bildirilmiştir⁽²⁵⁾.

Shihab ve arkadaşları, alt rektal tümörlerde T evrelemesi için farklı bir sistem önermiştir^(2, 27, 28). Koronal

ve transvers kesitlerden yararlanılarak geliştirilen bu sistem şöyle özetlenebilir:



Resim 14. Farklı hastaların T2A transvers görüntülerinde T4b tümörler. a: Müsinöz tümör (mavi yıldız) ile mesane arasında fistül (sarı ok). b: Tümörün sol seminal vezikülü (sarı ok) invaze ettiği görülmekte (beyaz ok; sağ seminal vezikül). c: Tümör presakral fasyaya (yeşil ok) uzanmakta.



Resim 15. T2A koronal görüntüde alt rektum tümörü (sarı oklar) ve tümörün proksimal anal kanala uzanımı (beyaz ok).

Evre 1: Tümör internal sfinktere uzanıyor ama tamamını içermiyor.

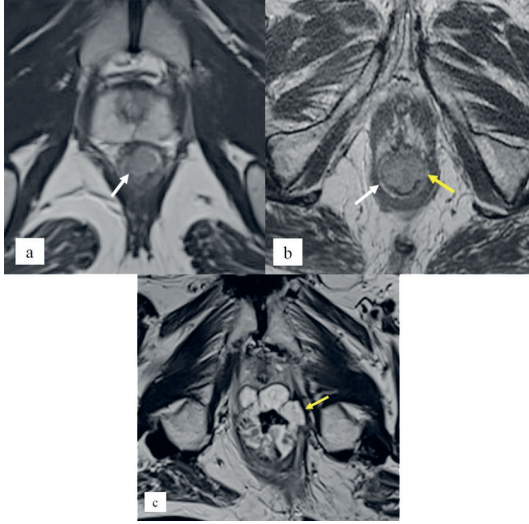
Evre 2: Tümör internal sfinkteri tamamen içeriyor ama intersfinkterik mesafeye ulaşmıyor.

Evre 3: Tümör intersfinkterik mesafeye ulaşmış ama levator kasına-eksternal sfinktere uzanmıyor.

Evre 4: Tümör levator kasına-eksternal sfinktere ulaşmış veya bu yapıları aşmış (Resim 16).

Anal kanal uzanımı gösteren bir tümörde yukarıda belirtilenlerin yanısıra tümörün ne kadarlık bir kranyo-kaudal segmenti içerdiği de (proksimal, orta, distal anal

kanal gibi) değerlendirilmelidir. Eksternal sfinkter tutulumu gösteren bir tümörün T3 mü, T4 mü kabul edilmesi gerektiği noktasında netlik bulunmamaktadır⁽⁹⁾.



Resim 16. Farklı hastalara ait T2A transvers görüntülerde, alt rektal tümörün anal kanala uzanımı. a: İnternal sfinkter uzanımı (beyaz ok). b: Sol intersfinkterik alan uzanımı (sarı ok); sağ intersfinkterik alan normal (beyaz ok). c: Solda levator kas uzanımı (sarı ok).

Çevresel Rezeksiyon Sınırı (Circumferential Resection Margin-CRM)

Rektum kanserinin standart cerrahi tedavi yöntemi olan TME'de rektum, çevresindeki mezorektum ile birlikte, MRF sınır kabul edilerek çıkarılmaktadır. Dolayısıyla MRG incelemede CRM, tümörün en dış noktası ile MRF arasındaki mesafenin ölçülmesiyle bulunur⁽³⁾. Bu mesafe < 1 mm ise CRM (+), > 2 mm ise CRM (-) kabul edilir; mesafenin 1-2 mm olması gri zondur⁽²⁹⁾ (Resim 17).

Manyetik rezonans görüntülemesinde CRM'nin (-) olması, TME sonrası cerrahi sınır negatifliğini öngörmede değerli bir bulgudur⁽³⁰⁾. Öte yandan CRM'nin (+) olması, artmış lokal nüks olasılığı, kötü prognoz, yaşam süresinde kısalma göstergesi olup⁽³¹⁻³³⁾, neoadjuvan KRT endikasyonu doğurmaktadır^(19,20).

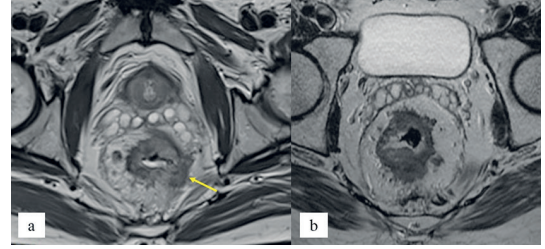
Çevresel rezeksiyon sınırı değerlendirilirken gözönünde bulundurulması gereken bazı noktalar bulunmaktadır:

a) Tümörün MRF'ye kırçılınma şeklinde uzanımı CRM (+) kabul edilmelidir⁽⁹⁾.

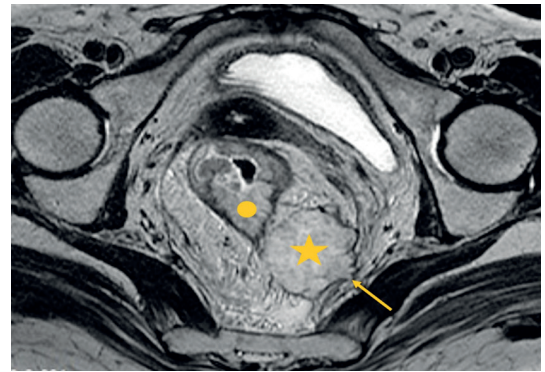
b) Rektumun peritonla örtülü olduğu yüzeylerde MRF bulunmadığından, bu düzeyde MRF tutulumundan ve CRM (+)'liğinden söz edilemez. Dolayısıyla,

sadece peritoneal refleksiyon seviyesinin altındaki segmentlerde anterior MRF tutulumunun olduğu söylenebilir^(3, 9). Peritoneal refleksiyon seviyesinin üstündeki segmentlerde anteriorda izlenen tümör invazyonu MRF invazyonu-CRM (+)'liği olarak değil, peritoneal invazyon şüphesi olarak adlandırılmalıdır^(2, 9).

c) Ana tümörün dışında; tümör depozitleri, malin lenf nodları ve EMVİ'ye bağlı invazyon da CRM (+) olarak kabul edilebilir⁽²⁾ (Resim 18).



Resim 17. a: T2A transvers görüntüde mezorektuma uzanan T3 tümörün sol lateral kesimde mezorektal fasyayı invaze ettiği görülüyor (sarı ok); CRM (+). b: T2A transvers görüntüde T3 tümör. Tümör ile mezorektal fasya arasındaki yağ planları korunmuş; CRM (-).



Resim 18. T2A transvers görüntüde münisöz tümör (sarı daire) ve mezorektum yerleşimli büyük lenf nodu (sarı yıldız); lenf nodu mezorektal fasyaya uzanıyor (sarı ok).

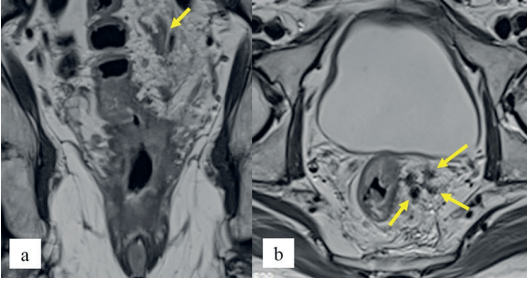
d) Mezorektal fasya tutulumu gösteren bir tümörün T3 mü T4 mü kabul edileceği konusu net değildir⁽⁹⁾.

Çevresel rezeksiyon sınırını ortaya koymada MRG değerli ve güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir⁽¹⁶⁾. Xie ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde, tümör-MRF mesafesi 1 mm kabul edildiğinde, duyarlılık %76, özgüllük %88 olarak bulunmuştur⁽³⁴⁾.

Ekstramural Vasküler İnvazyon (EMVİ)

Mezorektum yerleşimli vasküler yapılarda tümör varlığıdır. Tanım olarak T3 ve T4 tümörlerde izlenir⁽²⁾. Genellikle primer tümör ile devamlılık gösterir ancak tümör devamlılığı olmaksızın da EMVİ görülebilir⁽¹⁶⁾.

Manyetik rezonans görüntülemesinde, damarda genişleme, duvar düzensizliği ve damar lümeninde T2A ara sinyal özelliğinde alan şeklinde izlenir⁽³⁵⁾ (Resim 19).



Resim 19. T2A koronal (a) ve transvers (b) görüntülerde mezorektal venlerde genişleme, sınır düzensizliği ve ara sinyal özelliğinde alanlar (sarı oklar): EMVİ (+).

Ekstramural vasküler invazyon, lokal nüks riski, uzak metastaz riski, sağkalım süresini öngörmeye önemli bir bağımsız prognostik faktördür⁽³⁵⁾ ve ESGAR kılavuzuna göre varlığı veya yokluğu rutin olarak tanımlanmalıdır⁽⁹⁾. Manyetik rezonans görüntülemenin EMVİ'yi saptamada duyarlılığı düşük (%62), özgüllüğü yüksektir (%88)⁽³⁵⁾.

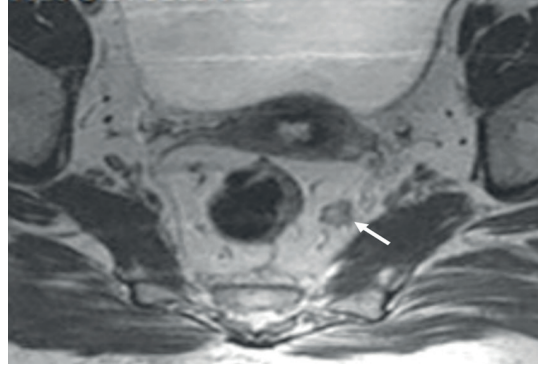
Lenf Nodu Tutulumu

Rektum kanserinde bölgesel olarak kabul edilen lenf nodları, mezorektumda ve ayrıca rektal damarlar, inferior mezenterik damarlar, internal iliak damarlar ile bu damarların dalları boyunca yerleşmiş lenf nodlarıdır. İnternal iliak damarlar komşuluğundaki lenf nodları bölgesel kabul edilse de, TME sınırları dışında kaldığından farklı bir tedavi yaklaşımı gerektirir^(16, 36, 37) (Resim 20). Bölgesel olmayan lenf nodlarındaki metastatik hastalık uzak metastaz olarak kabul edilir⁽³⁾. Lenf nodu metastazı olasılığı tümörün T evresi arttıkça artar⁽³⁸⁾. Metastatik lenf nodları genellikle ana tümörün 1 cm proksimal ve 1 cm distal arasındaki alanda yerleşir⁽³⁹⁾ ve hastaların %90'ında kranyale doğru tutulum belirginleşir^(40, 41).

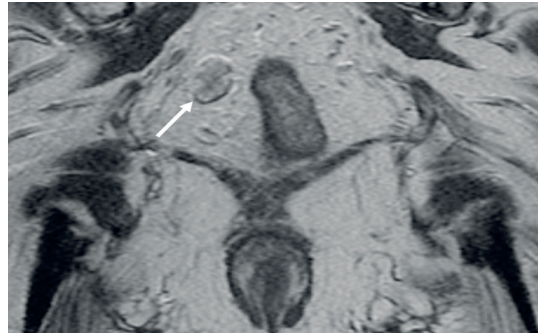
Metastatik lenf nodlarının metastatik olmayanlardan ayırılmasında MRG'nin doğruluğu sınırlıdır⁽²⁴⁾. Rektum kanserinde metastatik lenf nodları genellikle 5 mm'den küçük olduğundan, sadece boyuttan yola çıkarak yapılan lenf nodu karakterizasyonu güvenilir değildir. Dolayısıyla, lenf nodu karakterizasyonunda, boyutun dışında lenf nodunun morfolojik özellikleri de mutlaka değerlendirilmeli, yuvarlak şekilli, sınırları düzensiz, heterojen içyapı özelliğindeki lenf nodları metastatik lenf nodu açısından şüphe ile karşılanmalıdır^(29, 42) (Resim 21). Öte yandan, lenf nodu kısa boyutunun 8 mm'den büyük olması metastatik tutulum açısından anlamlıdır^(9, 29, 43, 44) (Resim 22).



Resim 20. T2A transvers görüntüde T3 tümör (turuncu ok) ve internal iliak zincirde metastatik lenf nodu (beyaz ok).



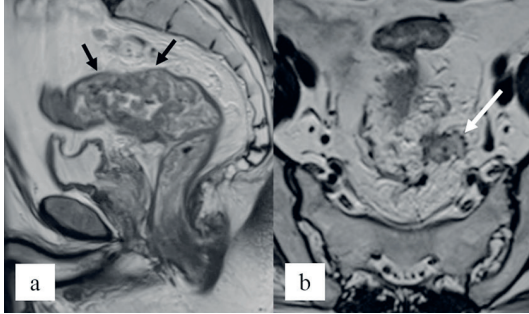
Resim 21. T2A transvers görüntüde, sınırları düzensiz, heterojen içyapı özelliğindeki olası metastatik lenf nodu (beyaz ok).



Resim 22. T2A koronal görüntüde heterojen içyapı özelliğindeki büyük lenf nodu (beyaz ok). Kısa boyutu 8 mm'den büyük lenf nodu, morfolojik özelliklerden bağımsız olarak metastatik olarak değerlendirilebilir.

Mezorektum yerleşimli tümör depozitleri N evresi kapsamında değerlendirilmektedir (N1c). Tümör depoziti; primer tümörün lenfatik drenaj yolunda yerleşen, ana tümörden ayrı, morfolojik yapısı değişken, lenfatik, vasküler, nöral yapı içermeyen tümör dokusu olarak tanımlanır⁽¹⁶⁾ (Resim 23). Daha önce de belirtildiği gibi, tümör depozitleri ve metastatik lenf nodlarının MRF

ile ilişkisi cerrahi planlamayı etkileyeceğinden dikkatle değerlendirilmelidir. Öte yandan, bu ilişki hastalık prognozunu ana tümör-MRF ilişkisi kadar kötü etkilemez⁽⁴⁵⁾.



Resim 23. a: T2A sagittal (a) ve koronal (b) görüntülerde üst rektum tümörü (siyah oklar) ve tümör depoziti (beyaz ok).

European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology kılavuzuna göre metastatik lenf nodu kriterleri şöyledir:

1. Lenf nodu kısa çapı ≥ 9 mm.
2. Lenf nodu kısa çapı 5-8 mm VE morfolojik olarak şüpheli özelliklerin (yuvarlak şekil, düzensiz sınır, heterojen içyapı) en az ikisi mevcut.
3. Lenf nodu kısa çapı < 5 mm VE üç morfolojik olarak şüpheli özellik mevcut.
4. Herhangi bir boyutta müsinoz özelliğe lenf nodu⁽⁹⁾.

Bu kriterler mezorektal lenf nodları için tanımlanmışsa da, pratik bakış açısıyla, ekstremezorektal bölgesel lenf nodlarına da uyarlanabilir⁽⁹⁾.

Raporlama

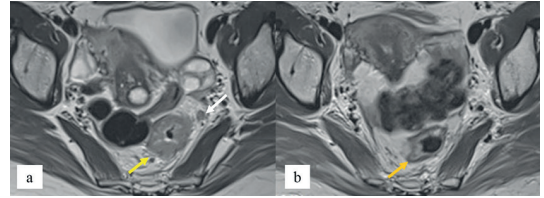
Şimdiye kadar anlatılanlardan anlaşılacağı gibi, yeni tanı almış bir rektum kanserinde lokal evreleme için yapılan MRG incelemede, hastalığın doğru yönetilmesinde önemli rol oynayan pek çok farklı radyolojik veri elde edilir. Bu verilerin klinisyene eksiksiz ve doğru bir şekilde iletilmesi için yapılandırılmış radyolojik raporların kullanılması veya en azından raporlamanın bir kontrol listesi eşliğinde yapılması önerilmektedir^(2,9,10). Değişik nedenlerle çok net şeyler söylenemeyen, arada kalınan durumlarda doğru radyolojik yaklaşım, tümör ile ilgili bilgilerin detaylı olarak verilmesi, şüpheli bulguların belirtilmesi ve evreleme noktasında son kararın klinisyene bırakılması olabilir⁽⁹⁾.

İlk evreleme için yapılan MRG incelemede belirtilmesi gereken radyolojik bulgular Tablo 1'de sıralanmıştır.

Yeniden Evreleme

İlk evrelemede lokal ileri rektum kanseri olduğu anlaşılan ve neoadjuvan KRT alan hastalar tedavi bitiminde MRG ile yeniden değerlendirilir. Yeniden evreleme için yapılan MRG incelemede, teknik özellikler, hasta hazırlığı ve kullanılan sekanslar ilk evreleme ile benzerdir. Manyetik rezonans görüntüleme tetkikinin tedavi bitiminden ne kadar sonra yapılacağı tartışmalıdır⁽⁹⁾; Gambacorta ve arkadaşları tarafından yapılan ve neoadjuvan KRT sonrası en uygun operasyon zamanını araştıran bir metaanalizde, patolojik olarak tam yanıtın 10. haftada elde edildiği, operasyonun da bu zamanlamayla gerçekleştirilmesinin uygun olacağı belirtilmiştir⁽⁴⁶⁾. Dolayısıyla neoadjuvan KRT sonrası MRG inceleme de bu zamanlamaya uyum gösterecek şekilde yapılabilir.

Neoadjuvan KRT sonrası bazı hastalarda tam yanıt veya kısmi yanıt oluşmakta, bazı hastalar ise KRT'ye yanıtız olmaktadır. Hastaların yaklaşık %50'sinde KRT sonrası evrenin düştüğü, %15-38 oranında ise tam yanıtın ortaya çıktığı bildirilmektedir^(4,47-50) (Resim 24).



Resim 24. Rektum tümörü tanısıyla neoadjuvan KRT alan hastada KRT öncesi (a) ve sonrası (b) T2A transvers görüntüler. KRT öncesinde T3 tümör (sarı ok) ve mezorektumda yerleşmiş lenf nodu (beyaz ok) izleniyor. KRT sonrası tümörün tama yakın ortadan kalktığı (turuncu ok), lenf nodunun kaybolduğu görülmüyor.

Tedavi sonrası rezidüel tümör ara sinyal özelliğinde alan şeklinde izlenir. Tedaviye bağlı normal değişiklik şeklinde ortaya çıkan submukozal ödem ise T2A hiperintens-ara sinyal özelliğinde duvar kalınlaşması görünümündedir. Submukozal ödem zemininde rezidüel tümör ayrımı güç olabilir⁽³⁾. Yeniden evreleme için yapılan MRG incelemeyi değerlendirmeden önce, hastanın KRT sonrası fizik muayene ve endoskopi bulguları bilinmeli, ilk evrelemedeki MRG tetkiki de gözden geçirilmelidir⁽³⁾.

Neoadjuvan KRT sonrası, tümör hacminde azalma ve tümör içyapı özelliklerinde değişiklik beklenir. Tedaviye yanıtı belirlemede hangisinin daha değerli olduğu ile ilgili farklı bilimsel görüşler bulunmaktadır⁽²⁾. Kang ve arkadaşlarının çalışmasında, tümör hacminin en az %75 oranında azalmasının patolojik tam yanıtı öngörmeye değerli bir bulgu olduğu belirtilmiştir⁽⁵¹⁾. En uygun yaklaşım iki durumun birlikte değerlendirilmesidir⁽²⁾.

Tedavi sonrası tümör içyapı özellikleri iki şekilde değişir: müsün cevabı ve fibrozis.

Müsün Cevabı:

Müsünöz olmayan bir tümörde, KRT sonrası T2A belirgin hiperintens özellikte müsün izlenmesi (kolloid dejenerasyon) tedaviye cevabı ve iyi prognozu gösterir⁽⁵²⁾.

Müsünöz tümörde tedavi sonrası ortaya çıkan asellüler müsün cevabının nüksüz sağ kalımı öngörmede bir gösterge olmadığı belirtilmektedir⁽⁵³⁾. Kaldı ki, görüntüleme ile sellüler ve asellüler müsini güvenilir bir şekilde ayırtmak mümkün değildir⁽³⁾.

Müsünöz bir tümörde tedavi sonrası kaydadeğer bir değişiklik olmaması lokal nüks olasılığında artış ve kötü prognoz göstergesidir^(52, 54).

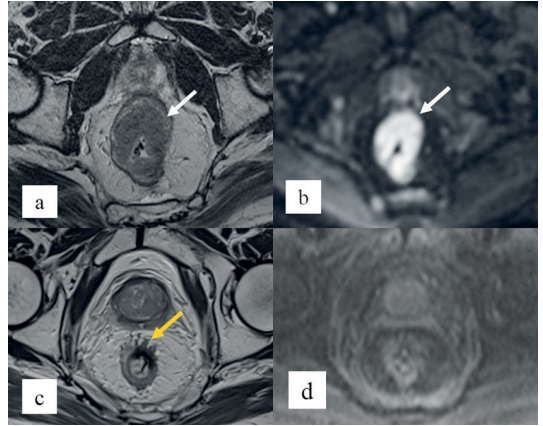
Fibrozis:

Fibrozis T2A görüntülerde hipointenstir. Bu özelliğiyle ara sinyal özelliğindeki rezidüel tümör dokusundan ayırdedilebilir. Ancak fibrozis içinde rezidüel tümör varlığı kafa karıştırıcı olabilir. Bu noktada DAG tanısasal katkı sağlayabilir: yüksek b değeri kullanılarak yapılan DAG'da fibrozis difüzyon kısıtlamazken, tümör difüzyon kısıtlar-hiperintens izlenir⁽³⁾ (Resim 25). Aynı DAG bulgusu müsün cevabının oluştuğu ve T2A serilerde müsün-rezidüel tümör ayrımının yapılamadığı hastalarda da katkı sağlar.

Kemoradyoterapi yanıtını değerlendirmede, Patel ve arkadaşlarının önerdiği KRT sonrası tümör regresyon dereceleme sistemi ortak dil oluşturmak açısından faydalı olabilir. Bu sisteme göre, tam anında tümör olan bölgede, KRT sonrası izlenen rezidüel tümör, fibrozis, müsün oranlarına göre 5 evre tanımlanmıştır. Evre 1 tam yanıt gösterirken, evre 5'de yanıt bulunmamaktadır⁽¹¹⁾.

Neoadjuvan KRT sonrası yapılan MRG incelemeyi değerlendirirken dikkat edilmesi gereken durumlar şöyle özetlenebilir:

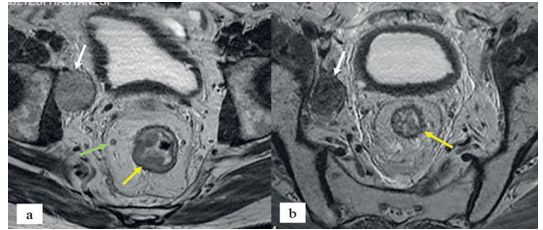
1. T2A görüntüde rektum duvarının iki-üç tabakalı normal yapısının izlenmesi tam yanıtı gösterir⁽⁹⁾.
2. T2A görüntüde tümörün tamamen hipointens olması tam-tama yakın yanıtı gösterir⁽⁹⁾.
3. Rezidüel tümör-MRF mesafesi raporda belirtilmelidir. KRT sonrası tümör ile MRF arasında normal yağ doku alanının izlenmesi CRM (-) olarak yorumlanabilir⁽⁹⁾.
4. Ekstramural vasküler invazyon varlığı değerlendirilmelidir⁽⁹⁾.



Resim 25. Rektum tümörü nedeniyle neoadjuvan KRT yapılan hastada fibrozis cevabı. KRT öncesi T2A transvers (a) ve difüzyon ağırlıklı (b) görüntülerde büyük, T2A hipointens özellikte ve difüzyon kısıtlaması gösteren tümör (beyaz oklar) mevcut. KRT sonrası T2A transvers görüntüde (c), tümör neredeyse kaybolmuş; fibrozis ile uyumlu hipointens alanlar (turuncu ok) izleniyor. Difüzyon ağırlıklı görüntüde de (d) tümör lehine bulgu yok.

5. Tümör ile devamlılık gösterecek şekilde MRF'de izlenen kırçılanmanın sebat etmesi MRF tutulumu açısından şüphelidir⁽⁹⁾.

6. Lenf nodu boyutu, lenf nodu içyapı özelliklerinden daha değerlidir⁽²⁹⁾. Kısa çapı < 5 mm olan lenf nodları benin olarak kabul edilmelidir. Kısa çapı > 5 mm olan lenf nodları için güvenilir veri bulunmamaktadır; pratik bakış açısıyla bu lenf nodları malin kabul edilebilir⁽⁹⁾ (Resim 26).



Resim 26. Rektum tümörü tanısıyla neoadjuvan KRT alan hastada KRT öncesi (a) ve sonrası (b) T2A transvers görüntüleri. KRT öncesinde T3 tümör (sarı ok), mezorektum yerleşimli küçük ancak düzensiz sınırlı lenf nodu (yeşil ok) ve obturator zincir yerleşimli büyük T2A hiperintens lenf nodu (beyaz ok) izleniyor. KRT sonrası tümörün gerilediği (sarı ok), mezorektal lenf nodunun kaybolduğu, obturator zincir yerleşimli lenf nodunun ise küçüldüğü ve sinyalinin azaldığı görülüyor (beyaz ok). Mezorektumda, muhtemel radyoterapiye bağlı yağ doku kırçılanması da var.

Neoadjuvan KRT sonrası yeniden evreleme için yapılan MRG incelemenin doğruluğu yaklaşık %50 olup, ilk evreleme için yapılan MRG ile karşılaştırıldığında

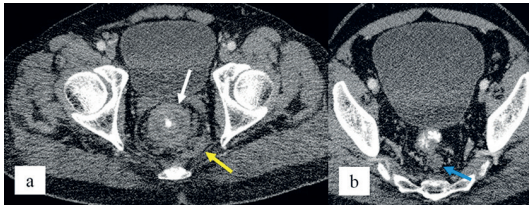
düşüktür^(55, 56). Dolayısıyla, tedaviye yanıt değerlendirilmesinin multidisipliner bakış açısıyla ve tüm tanı araçlarından elde edilen bilgiler bir araya getirilerek yapılması gerekir.

İlk evrelemede olduğu gibi, neoadjuvan KRT sonrası yapılan MRG inceleme de bir plan dahilinde veya yapılandırılmış tarzda raporlanmalıdır^(9, 10). Yeniden evreleme için yapılan MRG incelemede belirtilmesi gereken radyolojik bulgular Tablo 2’de sıralanmıştır.

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT)

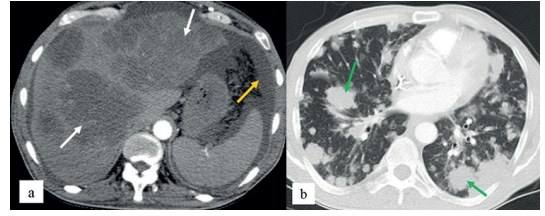
Çok kesitli BT teknolojisi ile uzun bir vücut segmenti ince kesit kalınlığıyla kısa sürede ve panoramik olarak görüntülenebilmekte ve elde edilen transvers kesitler kullanılarak yüksek çözünürlüklü multiplanar ve üç boyutlu görüntüler oluşturulabilmektedir. Kısa inceleme süresi intravenöz yolla verilen kontrast maddenin doğru zamanlamayla ve verimli kullanımına, pozitif veya negatif özellikte lüminal kontrast maddeler ise gastrointestinal yolun daha efektif olarak değerlendirilmesine imkân sağlamaktadır. Tüm bu özellikler nedeniyle BT, rektum kanserinin tanı sürecinde akla gelen görüntüleme yöntemlerinden biri olmaktadır.

Bilgisayarlı tomografinin alt rektum tümörlerinin evrelemede yüz güldürücü sonuçlar vermediği, üst ve orta rektum tümörlerinin evrelemede yüksek doğruluk oranlarına ulaştığı⁽⁵⁷⁾, benzer şekilde ileri evre T3 ve T4 tümörlerde de yüksek tanılabilirliğe sahip olduğu bildirilmiştir (Resim 27). Buna karşın, MRG ile karşılaştırıldığında BT’nin, rektum kanserinin lokal evrelemede birinci basamak görüntüleme yöntemi olarak tercih edilmemesi gerektiği açıklanmıştır⁽⁵⁸⁾.



Resim 27. BT incelemede lokal ileri rektum kanseri (a, b). Rektum duvarlarında lüminal incelmeye neden olmuş difüz duvar kalınlaşması (beyaz ok), sol arka kesimde mezorektal fasya invazyonu (sarı ok), mezorektumda büyümüş-metastatik lenf nodu (mavi ok).

Lenf nodu karakterizasyonunda BT’nin MRG’ye üstünlüğü yoktur. Uzak metastazların değerlendirilmesinde ve özellikle rektum kanserlerinde sık izlenen karaciğer ve akciğer metastazlarının saptanmasında ise BT değerli bir tanı aracıdır⁽⁸⁾ (Resim 28).



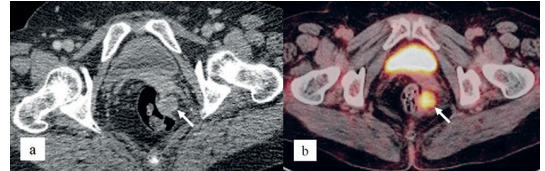
Resim 28. Rektum kanseri tanılı hastanın abdomen (a) ve toraks (b) BT tetkiklerinde karaciğerde (beyaz oklar) ve akciğerlerde (yeşil oklar) yaygın metastazlar izleniyor. Peritoneal sıvı (turuncu ok), peritoneal karzinomatoz açısından şüpheli.

LOKAL NÜKS

Rektum kanserinin cerrahi ve medikal tedavisinde kaydedilen gelişmeler ile orantılı olarak nüks tümör prevalansı özellikle tedavi sonrası ilk 3 yılda belirgin derecede azalmıştır⁽⁵⁹⁾. Lokal nüks açısından risk faktörleri; tümörün yüksek evreli ve kötü diferansiye olması, operasyon öncesi RT verilmemesi, CRM’nin (+) olması, EMVİ varlığı, tümörün anal girime yakın olması, operasyonda tümörün perfore olması, operasyon sonrası anastomoz kaçacağı olarak sıralanabilir⁽⁶⁰⁾.

Tümör nüksü 4 farklı lokalizasyonda olabilir:

a) aksiyel: anastomoz hattı, rezidüel mezorektum, rektum-mezorektum loju, perine ve pelvik taban (Resim 29).



Resim 29. Ağustos 2019 tarihinde rektum kanseri nedeniyle aşağı anterior rezeksiyon yapılan, az diferansiye adeno kanser olarak histopatolojik tanı alan hastanın Aralık 2020 tarihli BT (a) ve eş zamanlı PET BT (b) görüntülerinde, sol perirektal alanda aktivite tutulumu da gösteren yumuşak doku lezyonu (beyaz ok) izleniyor. Kolonoskopide anastomoz hattı normal, mukozal lezyon yok. Radyolojik tanı: perirektal alanda lokal nüks. (PET BT görüntüsü Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD’nin izniyle kullanılmıştır).

b) anterior: mesane, uterus, vajen, prostat ve seminal veziküller.

c) posterior: presakral fasya, sakrum, koksiks, sakral sinir kökleri.

d) lateral: pelvik üreter segmentleri, ilyak damarlar ve bu düzeydeki lenf nodları, pelvik sinirler, yan duvar kasları, yan pelvik kemikler⁽³⁾.

Nüks en sık anastomoz hattında izlenir ve tanı endoskopisi ile konur. Ancak, özellikle asemptomatik

hastalarda, anastomoz hattından uzak nüksün saptanmasında görüntüleme önemli rol oynar. Rektum lujü-çevresindeki nüksün saptanmasında MRG etkinse de BT ve pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) gerek yakın gerek uzak nüksün ortaya konmasında daha yararlıdır. Ancak tedaviye bağlı değişiklikler ile nüks tümörü ayırtmada tüm görüntüleme yöntemleri tuzaklar içerir⁽³⁾. Yeni ortaya çıkan-büyüyen-iç yapı değişikliği gösteren (bant şeklinde iken nodüler konfigürasyon kazanma gibi), heterojen kontrastlanan, asimetrik özellik gösteren, invaziv görünüm kazanan yumuşak doku lezyonları lokal nüks açısından şüpheli uyandırıcıdır⁽⁶¹⁻⁶³⁾. Bu noktada daha önce yapılmış görüntüleme yöntemleri ile yapılan karşılaştırmalı değerlendirme doğru tanıda en etkin silahlardan biridir.

GELECEKTEN BEKLENTİLER

Günlük pratikte rutin olarak kullanılmayan bazı görüntüleme ve özellikle MRG tekniklerinin rektum kanserinin ilk ve yeniden evrelemesinde yaşanan tanısal sorunların çözümüne katkı sağlayacağı ve önümüzdeki yıllarda daha çok gündemde olacağı düşünülmektedir.

Dinamik kontrastlı MRG inceleme, tümör vaskülaritesinden yola çıkarak tümörü adlandırmada, tümörün biyolojik davranışını ortaya koymada ve neoadjuvan KRT'ye yanıtı öngörmeye katkı sağlar⁽³⁾. Dijkhoff ve arkadaşlarının çalışmasında, volume transfer content (Ktrans) olarak adlandırılan katsayının ilk evrelemede yüksek olmasının ve KRT sonrası azalmasının tedaviye yanıtı gösteren bir veri olduğu bildirilmiştir⁽⁶⁴⁾.

Manyetizasyon transfer görüntüleme, makromoleküllere bağlı protonların bulunduğu dokular ve serbest suda protonların olduğu dokular arasındaki kontrastı ortaya koymaya yarayan bir MRG tekniğidir. Fibrotik dokuda kollajen varlığı nedeniyle manyetizasyon transfer oranının yüksek olduğu bilindiğinden, bu tekniğin KRT sonrası tedavi yanıtını göstermede katkı sağlayacağı düşünülmektedir⁽⁶⁵⁾.

Radiomics, medikal görüntülerdeki kantitatif bilgileri veri karakterizasyon algoritmalarını kullanarak büyük bir veri kümesinden toplayan, bu bilgileri klinik, biyokimyasal ve genetik verilerle birleştirerek doğru tanı, prognoz tayini, tedaviye cevap öngörüsü gibi durumlara ışık tutması beklenen, muhtemelen önümüzdeki yıllarda adımı daha sık duyacağımız bir alandır. Rektum kanserlerinde, tedaviye tam yanıtı ortaya koymada bu alanın katkı sağlayacağı umulmaktadır⁽³⁾.

Lenf nodunun benin-malin özelliğini ortaya koymada katkı sağlayan özel MR kontrast maddeleri bulunmaktadır. Ancak bu kontrast maddeler güvenilirlik ve ulaşılabilirlik sorunları taşıdığından günlük pratikte kullanılmamaktadır. Bu sorunların aşılması durumunda,

görüntülemenin önemli ve genel bir sorunu olan lenf nodu karakterizasyonunun sağlanmasında önemli bir adım atılacağı söylenebilir⁽³⁾.

Tablo 1

İLK EVRELEME KONTROL LİSTESİ*	
M-E-Rektum-T-C-A-N	
M-Mesafe	1. Tümör distal ucu-anal girim mesafesi 2. Tümör distal ucu-anorektal bileşke mesafesi
E-EMVI durumu	1. EMVI varlığı a) Var b) Yok c) Şüpheli
T-Tümör, T evresi	1. Tümör uzunluğu 2. Tümör özellikleri a) Polipoid, ülsere, çevresel, vb şekilde belirtilmeli b) Saat yönüne göre söylenmeli 3. Müsinöz tümör mü? a) Evet b) Hayır 4. Tümör-anterior peritoneal refleksiyon ilişkisi a) Tümör peritoneal refleksiyonun altında b) Tümör peritoneal refleksiyonun üstünde c) Periton tutulumu var 5. T evresi (T4 tümör ise hangi anatomik yapılarda invazyon olduğu belirtilmeli)
C-CRM durumu	1. Tümör-MRF mesafesi (saat yönüne göre belirtilmeli) 2. MRF invazyonu gösteren tümör depositi veya malin lenf nodu var mı? a) Var b) Yok
A-Anal kanal uzanımı	1. Longitudinal uzanım a) Üst anal kanal uzanımı b) Orta anal kanal uzanımı c) Alt anal kanal uzanımı 2. Transvers uzanım a) İnternal sfinkter uzanımı b) İntersfinkterik mesafe uzanımı c) Eksternal sfinkter uzanımı
N-Lenf nodları	1. Büyüklük, sayı, morfolojik özellikler ve lokalizasyon belirtilmeli a) Kısa çapı ≥ 9 mm olan lenf nodu sayısı b) Kısa çapı 5-8 mm olan VE en az 2 morfolojik olarak şüpheli özellik** taşıyan lenf nodu sayısı. c) Kısa çapı < 5 mm olan VE 3 morfolojik olarak şüpheli özellik taşıyan lenf nodu sayısı. (Örneğin; kısa çapı ≥ 9 mm olan 3 lenf nodu, kısa çapı 5-8 mm olan ve en az 2 morfolojik olarak şüpheli özellik taşıyan 4 lenf nodu izleniyor.)
*2, 3, 9, 10 numaralı kaynaklardan uyarlanmıştır. **Yuvarlak şekil, düzensiz sınır, heterojen içyapı	

Pozitron emisyon tomografi-manyetik rezonans görüntüleme (PET-MRG), MRG'nin yüksek yumuşak doku çözünürlüğü ve PET'in fonksiyonel bilgi sağlama özelliğini birleştiren bir hibrid görüntüleme yöntemidir. Pozitron emisyon tomografi-manyetik rezonans görüntülemenin önümüzdeki yıllarda, rektum kanserinde ilk lokal ve uzak evrelemeyi "tek bir atışla" yapabileceği,

KRT sonrası tedaviye cevabı değerlendirmede etkin rol oynayacağı, dolayısıyla giderek daha sık kullanılacağı beklenmektedir^(3, 66).

Sonuç olarak, rektum kanserinin lokal invazyonunun değerlendirilmesinde gerek ilk evrelemede gerek neoadjuvan KRT sonrası yeniden evrelemede MRG değerli bir görüntüleme yöntemidir. Manyetik rezonans görüntüleme ile elde edilen bilgilerin uygun tedavi yönteminin seçilmesine ve hasta yönetimine önemli katkı sağlayacağı açıktır. Radyologun görevi, incelemenin doğru teknikle yapılmasını sağlamak, görüntüleri belli bir plan çerçevesinde detaylı olarak değerlendirmek ve elde edilen radyolojik bilgileri klinisyene sistematik bir yaklaşımla, eksiksiz ve doğru olarak aktarmaktır. Bilgisayarlı tomografi ise, lokal evrelemeden çok, uzak metastazların gösterilmesinde önemli katkı sağlayan bir görüntüleme yöntemidir.

Tablo 2

YENİDEN EVRELEME KONTROL LİSTESİ*	
M-E-Rektum-T-C-A-N	
M-Mesafe	1. Tümör distal ucu-anal girim mesafesi
E-EMVI durumu	2. Tümör distal ucu-anorektal bileşke mesafesi
T-Tümör, T evresi	1. EMVI varlığı
C-CRM durumu	a) Var
A-Anal kanal uzanımı	b) Yok
N-Lenf nodları	c) Şüpheli
	1. Rezidüel tümör varlığı
	a) Rektum duvanı tamamen normal
	b) Belirgin tümör yok, duvar tamamen fibrotik
	c) Rezidüel tümör var
	d) Rezidüel tümör uzunluğu
	2. Yeni T evresi (T4 ise hangi anatomik yapılarda invazyon olduğu belirtilmeli)
	3. Tümör-anterior peritoneal refleksiyon ilişkisi
	a) Tümör peritoneal refleksiyonun altında
	b) Tümör peritoneal refleksiyonun üstünde
	c) Periton tutulumu var
	1. Tümör-MRF mesafesi (saat yönüne göre belirtilmeli)
	1. Longitudinal uzanım
	a) Üst anal kanal uzanımı
	b) Orta anal kanal uzanımı
	c) Alt anal kanal uzanımı
	2. Transvers uzanım
	a) İnternal sfinkter uzanımı
	b) İntersfinkterik mesafe uzanımı
	c) Eksternal sfinkter uzanımı
	1. Lenf nodu varlığı, büyüklüğü, sayısı
	a) Lenf nodu yok veya kısa çapı < 5 mm lenf nodları var
	b) Kısa çapı ≥ 5 mm lenf nodları var
	c) Lenf nodu varsa sayı da belirtilmeli
	2. Mezorektum yerleşimli tümör depoziti var mı? (varsa sayı da belirtilmeli).

*2, 3, 9, 10 numaralı kaynaklardan uyarlanmıştır.

KAYNAKLAR

- (1) Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E: Cancer statistics, 2010, *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(5), 277-300.
- (2) Nougaret S, Reinhold C, Mikhael HW, Rouanet P, Bibeau F, Brown G: The use of MR imaging in treatment planning for patients with rectal carcinoma: have you checked the "DISTANCE"?, *Radiology*, 2013, 268 (2), 330-44.
- (3) Horvat N, Carlos Tavares Rocha C, Clemente Oliveira B, Petkovska I, Gollub MJ: MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management, *Radiographics*, 2019, 39 (2), 367-387.
- (4) Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J: Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results, *Ann Surg*, 2004, 240 (4), 711-717.
- (5) Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, van Dam RM, Jansen RL, Sosef M, Leijtens JW, Hulsewé KW, Buijsen J, Beets GL: Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer, *J Clin Oncol*, 2011, 29 (35), 4633-4640.
- (6) Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Myint AS, Rooney PS, Susnerwala S, Blower A, Saunders MP, Wilson MS, Scott N, O'Dwyer ST: Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis, *Lancet Oncol*, 2016, 17 (2), 174-183.

- (7) Li J, Liu H, Yin J, Liu S, Hu J, Du F, Yuan J, Lv B, Fan J, Leng S, Zhang X: Wait-and-see or radical surgery for rectal cancer patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a cohort study, *Oncotarget*, 2015, 6 (39), 42354-42361.
- (8) Fowler KJ, Kaur H, Cash BD, Feig BW, Gage KL, Garcia EM, Hara AK, Herman JM, Kim DH, Lambert DL, Levy AD, Peterson CM, Scheirey CD, Small W Jr, Smith MP, Lalani T, Carucci LR: Expert Panel on Gastrointestinal Imaging: ACR Appropriateness Criteria-Pretreatment Staging of Colorectal Cancer, *J Am Coll Radiol*, 2017, 14 (5S), S234-S244.
- (9) Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, Fenlon HM, Gollub MJ, Gourtsoyianni S, Halligan S, Hoeffel C, Kim SH, Laghi A, Maier A, Rafaelsen SR, Stoker J, Taylor SA, Torkzad MR, Blomqvist L: Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting, *Eur Radiol*, 2018, 28 (4), 1465-1475.
- (10) Gollub MJ, Arya S, Beets-Tan RG, dePrisco G, Gonen M, Jhaveri K, Kassam Z, Kaur H, Kim D, Knezevic A, Korngold E, Lall C, Lalwani N, Blair Macdonald D, Moreno C, Nougaret S, Pickhardt P, Sheedy S, Harisinghani M: Use of magnetic resonance imaging in rectal cancer patients: Society of Abdominal Radiology (SAR) rectal cancer disease-focused panel (DFP) recommendations 2017, *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43 (11), 2893-2902.
- (11) Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, Quirke P, Sebag-Montefiore D, Moran B, Heald R, Guthrie A, Bees N, Swift I, Pennert K, Brown G: Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience, *J Clin Oncol*, 2011, 29 (28), 3753-3760.
- (12) Taylor FG, Swift RI, Blomqvist L, Brown G: A systematic approach to the interpretation of preoperative staging MRI for rectal cancer, *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 191 (6), 1827-1835.
- (13) Maas M, Lambregts DM, Lahaye MJ, Beets GL, Backes W, Vliegen RF, Osinga-de Jong M, Wildberger JE, Beets-Tan RG: T-staging of rectal cancer: accuracy of 3.0 tesla MRI compared with 1.5 tesla, *Abdom Imaging*, 2012, 37 (3), 475-481.
- (14) Delli Pizzi A, Basilico R, Cianci R, Seccia B, Timpani M, Tavoletta A, Caposiena D, Faricelli B, Gabrielli D, Caulo M: Rectal cancer MRI: protocols, signs and future perspectives radiologists should consider in everyday clinical practice, *Insights Imaging*, 2018, 9 (4), 405-412.
- (15) Vliegen RF, Beets GL, von Meyenfildt MF, Kessels AG, Lemaire EE, van Engelshoven JM, Beets-Tan RG: Rectal cancer: MRI in local staging-is gadolinium-based contrast material helpful?, *Radiology*, 2005, 234 (1), 179-188.
- (16) Santiago I, Figueiredo N, Parés O, Matos C: MRI of rectal cancer-relevant anatomy and staging key points, *Insights Imaging*, 2020, 11 (1), 100.
- (17) Gollub MJ, Maas M, Weiser M, Beets GL, Goodman K, Berkers L, Beets-Tan RG: Recognition of the anterior peritoneal reflection at rectal MRI, *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 200, 97-101.
- (18) Wnorowski AM, Menias CO, Pickhardt PJ, Kim DH, Hara AK, Lubner MG: Mucin-Containing Rectal Carcinomas: Overview of Unique Clinical and Imaging Features, *AJR Am J Roentgenol*, 2019, 213 (1), 26-34.
- (19) National Comprehensive Cancer Network. Rectal Cancer (Version 1. 2020). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf.
- (20) Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D: ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol*, 2017, 1; 28(suppl_4), iv22-iv40.
- (21) Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruïne A, von Meyenfildt MF, Baeten CG, van Engelshoven JM: Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery, *Lancet*, 2001, 17; 357 (9255), 497-504.
- (22) Videhult P, Smedh K, Lundin P, Kraaz W: Magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer in clinical practice: high accuracy in predicting circumferential margin with clinical benefit, *Colorectal Dis*, 2007, 9 (5): 412-419.
- (23) Brown G, Radcliffe A, Newcombe R, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT: Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer

using high-resolution magnetic resonance imaging, *Br J Surg*, 2003, 90 (3), 355-364.

- (24) Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmocker S, Brown G, McLeod R, Kennedy E: Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis, *Ann Surg Oncol*, 2012, 19 (7), 2212-23.
- (25) Shihab OC, Brown G, Daniels IR, Heald RJ, Quirke P, Moran BJ: Patients with low rectal cancer treated by abdominoperineal excision have worse tumors and higher involved margin rates compared with patients treated by anterior resection, *Dis Colon Rectum*, 2010, 53 (1), 53-56.
- (26) Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, van Krieken JH, Quirke P; Dutch Colorectal Cancer Group; Pathology Review Committee: Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection, *J Clin Oncol*, 2005, 20; 23 (36), 9257-64.
- (27) Shihab OC, How P, West N, George C, Patel U, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Brown G: Can a novel MRI staging system for low rectal cancer aid surgical planning?, *Dis Colon Rectum*, 2011, 54 (10), 1260-4.
- (28) Shihab OC, Moran BJ, Heald RJ, Quirke P, Brown G: MRI staging of low rectal cancer, *Eur Radiol*, 2009, 19 (3), 643-650.
- (29) Brown G, Daniels IR, Richardson C, Revell P, Peppercorn D, Bourne M: Techniques and trouble-shooting in high spatial resolution thin slice MRI for rectal cancer, *Br J Radiol*, 2005, 78 (927), 245-251.
- (30) Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, St Rose S, Sebag-Montefiore DJ, Tekkis P, Brown G; MERCURY study group: One millimetre is the safe cut-off for magnetic resonance imaging prediction of surgical margin status in rectal cancer, *Br J Surg*, 2011, 98 (6), 872-9.
- (31) Hunter C, Brown G: Preoperative staging of rectal cancer: a review of imaging techniques. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10 (9), 1011-1025.
- (32) Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Blomqvist L, Swift IR, Sebag-Montefiore D, Tekkis P, Brown G; Magnetic Resonance Imaging in Rectal Cancer European Equivalence Study Group: Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study, *J Clin Oncol*, 2014, 1; 32 (1), 34-43.
- (33) Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, Sebag-Montefiore DJ, Tekkis P, Brown G; MERCURY study group: Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study, *Ann Surg*, 2011, 253 (4), 711-9.
- (34) Xie H, Zhou X, Zhuo Z, Che S, Xie L, Fu W: Effectiveness of MRI for the assessment of mesorectal fascia involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis, *Dig Surg*, 2014, 31 (2), 123-134.
- (35) Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafti AM, Brown G: Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer, *Br J Surg*, 2008, 95 (2), 229-236.
- (36) Kaur H, Choi H, You YN, Rauch GM, Jensen CT, Hou P, Chang GJ, Skibber JM, Ernst RD: MR imaging for preoperative evaluation of primary rectal cancer: practical considerations, *RadioGraphics*, 2012, 32 (2), 389-409.
- (37) Sugihara K, Kobayashi H, Kato T, Mori T, Mochizuki H, Kameoka S, Shirouzu K, Muto T: Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer, *Dis Colon Rectum*, 2006, 49 (11), 1663-72.
- (38) Yao Y, Wang L, Liu Y, Li JY, Gu J: Lymph node distribution and pattern of metastases in the mesorectum following total mesorectal excision using the modified fat clearing technique, *J Clin Pathol*, 2011, 64 (12), 1073-1077.
- (39) Cserni G, Tarján M, Bori R: Distance of lymph nodes from the tumour, an important feature in colorectal cancer specimens. *Arch Pathol Lab Med*, 2001, 125 (2), 246-249.
- (40) Zheng YC, Zhou ZG, Li L, Lei WZ, Deng YL, Chen DY, Liu WP: Distribution and patterns of lymph nodes metastases and micrometastases in the mesorectum of rectal cancer, *J Surg Oncol*, 2007, 1; 96 (3), 213-9.

- (41) Engelen S, Beets-Tan R, Lahaye M, Kessels AG, Beets GL: Location of involved mesorectal and extramesorectal lymph nodes in patients with primary rectal cancer: preoperative assessment with MR imaging, *Eur J Surg Oncol* 2008, 34 (7), 776-781.
- (42) Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, Williams GT: Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison, *Radiology*, 2003, 227 (2), 371-7.
- (43) Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AGH, Beets-Tan RGH: High-resolution MRI for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size?, *Eur J Radiol*, 2004, 52 (1), 78-83.
- (44) Beets-Tan RG: Pretreatment MRI of lymph nodes in rectal cancer: an opinion-based review, *Colorectal Dis*, 2013, 15 (7), 781-784.
- (45) National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines: version 2. 2017-rectal cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf. Published September 10, 2017.
- (46) Gambacorta MA, Masciocchi C, Chiloiro G, Meldolesi E, Macchia G, van Soest J, Peters F, Collette L, Gérard JP, Ngan S, Rödel CC, Damiani A, Dekker A, Valentini V: Timing to achieve the highest rate of pCR after preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: a pooled analysis of 3085 patients from 7 randomized trials, *Radiother Oncol*, 2021, 154, 154-160.
- (47) Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, Calvo FA, García-Aguilar J, Glynne-Jones R, Haustermans K, Mohiuddin M, Pucciarelli S, Small W Jr, Suárez J, Theodoropoulos G, Biondo S, Beets-Tan RG, Beets GL: Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data, *Lancet Oncol*, 2010, 11 (9), 835-844.
- (48) Pahlman L, Bohe M, Cedermark B, Dahlberg M, Lindmark G, Sjö Dahl R, Ojerskog B, Damber L, Johansson R: The Swedish rectal cancer registry, *Br J Surg*, 2007, 94 (10), 1285-1292.
- (49) Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, Klausner JM, Rabau M: An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer, *Ann Surg Oncol*, 2008, 15 (10), 2661-2667.
- (50) Garcia-Aguilar J, Marcet J, Coutsoftides T, et al: Impact of neoadjuvant chemotherapy following chemoradiation on tumor response, adverse events, and surgical complications in patients with advanced rectal cancer treated with TME, *J Clin Oncol*, 2011, 29 (15 suppl), 3514.
- (51) Kang JH, Kim YC, Kim H, Kim YW, Hur H, Kim JS, Min BS, Kim H, Lim JS, Seong J, Keum KC, Kim NK: Tumor volume changes assessed by three-dimensional magnetic resonance volumetry in rectal cancer patients after preoperative chemoradiation: the impact of the volume reduction ratio on the prediction of pathologic complete response, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76 (4), 1018-1025.
- (52) Nagtegaal I, Gaspar C, Marijnen C, Van De Velde C, Fodde R, Van Krieken H: Morphological changes in tumour type after radiotherapy are accompanied by changes in gene expression profile but not in clinical behaviour, *J Pathol*, 2004, 204 (2), 183-192.
- (53) Shia J, McManus M, Guillem JG, Leibold T, Zhou Q, Tang LH, Riedel ER, Weiser MR, Paty PB, Temple LK, Nash G, Kolosov K, Minsky BD, Wong WD, Klimstra DS: Significance of acellular mucin pools in rectal carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Am J Surg Pathol* 2011; 35 (1): 127-134.
- (54) Patel UB, Blomqvist LK, Taylor F, George C, Guthrie A, Bees N, Brown G. MRI after treatment of locally advanced rectal cancer: how to report tumor response-the MERCURY experience, *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 199 (4), W486-W495.
- (55) Chen CC, Lee RC, Lin JK, Wang LW, Yang SH: How accurate is magnetic resonance imaging in restaging rectal cancer in patients receiving preoperative combined chemoradiotherapy?, *Dis Colon Rectum*, 2005, 48 (4), 722-728.
- (56) van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, Stoker J, Bipat S: Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis, *Radiology*, 2013, 269 (1), 101-112.
- (57) Wolberink SV, Beets-Tan RG, de Haas-Kock DF, van de Jagt EJ, Span MM, Wiggers T: Multislice CT as a primary screening tool for the prediction of an involved mesorectal fascia and distant me-

- tastases in primary rectal cancer: a multicenter study, Dis Colon Rectum, 2009, 52 (5), 928-34.*
- (58) Raman SP, Chen Y, Fishman EK: Evolution of imaging in rectal cancer: multimodality imaging with MDCT, MRI, and PET, *J Gastrointest Oncol, 2015, 6 (2), 172-84.*
- (59) Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group: Pre-operative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer, *N Engl J Med, 2001, 30; 345 (9), 638-46.*
- (60) Jorgren F, Johansson R, Damber L, Lindmark G: Risk factors of rectal cancer local recurrence: population-based survey and validation of the Swedish rectal cancer registry, *Colorectal Dis, 2010, 12 (10), 977-986.*
- (61) Sinaei M, Swallow C, Milot L, Moghaddam PA, Smith A, Atri M: Patterns and signal intensity characteristics of pelvic recurrence of rectal cancer at MRI, *RadioGraphics, 2013, 33(5), e171-e187.*
- (62) Furey E, Jhaveri KS: Magnetic resonance imaging in rectal cancer, *Magn Reson Imaging Clin N Am, 2014, 22 (2), 165-190, v-vi.*
- (63) Torkzad MR, Kamel I, Halappa VG, Beets-Tan RG: Magnetic resonance imaging of rectal and anal cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am 2014; 22 (1): 85-112.*
- (64) Dijkhoff RAP, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Beets GL, Maas M: Value of DCE-MRI for staging and response evaluation in rectal cancer: a systematic review, *Eur J Radiol, 2017, 95, 155-168.*
- (65) Martens MH, Lambregts DM, Papanikolaou N, Alefantinou S, Maas M, Manikis GC, Marias K, Riedl RG, Beets GL, Beets-Tan RG: Magnetization transfer imaging to assess tumour response after chemoradiotherapy in rectal cancer, *Eur Radiol, 2016, 26 (2), 390-7.*
- (66) Paspulati RM, Partovi S, Herrmann KA, Krishnamurthi S, Delaney CP, Nguyen NC: Comparison of hybrid FDG PET/MRI compared with PET/CT in colorectal cancer staging and restaging: a pilot study, *Abdom Imaging, 2015, 40 (6), 1415-1425.*



REKTUM KANSERİ EVRELEMESİNDE POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ - BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (PET-BT) GÖRÜNTÜLEMENİN YERİ *THE ROLE OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY- COMPUTERIZED TOMOGRAPHY (PET-CT) IMAGING IN RECTUM CANCER STAGE*

Dr. Pınar Pelin Özcan, Dr. Zehra Pınar Koç
Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Özet:

Kolorektal kanserler gelişmiş ülkelerde yüksek oranda görülmektedir. Hastalığın tanı anındaki evresine göre 5 yıllık sağkalım oranı değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle hastalığın erken evrede saptanması, doğru bir şekilde evrenmesi ve evreye göre uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesi oldukça önem arz etmektedir. Hastalığın ilk tanı anında evrelemesine göre cerrahi rezeksiyon, neoadjuvan kemoradyoterapi ve adjuvan kemoterapi tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır. Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) kolorektal kanserlerde tanı, evreleme, yeniden evreleme, nüks tespiti ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi endikasyonlarında kullanılmaktadır. Bu derlemede güncel görüntüleme yöntemlerinin limitasyonları ve rektum kanseri evrelemesinde PET-BT görüntülemesinin yeri ve gelecekteki potansiyel kullanım alanları anlatılacaktır.

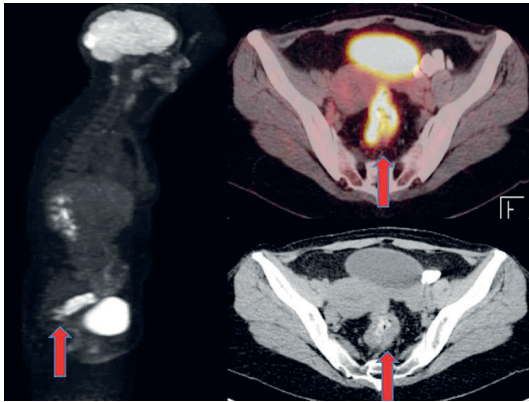
Abstract:

Colorectal cancers are seen with a high rate in developed countries. The 5-year survival rate varies according to the stage of the disease at the time of diagnosis. For this reason, it is very important to detect the disease at an early stage, to correctly stage it, and to determine appropriate treatment options according to the stage. Surgical resection, neoadjuvant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy constitute the treatment options according to the staging of the disease at the time of the first diagnosis. Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) is used for diagnosis, staging, restaging, recurrence detection and evaluation of treatment response indications in colorectal cancer. In this review, the limitations of current imaging methods and the place of PET-CT imaging in rectal cancer staging and its potential future uses will be explained.

Kolorektal kanserler gelişmiş ülkelerde her iki cinsiyet için de 3. en sık görülen tümör olup kanser nedenli ölümlerde 2. sırada yer almaktadır. Tarama programlarının yaygınlaşması ile birlikte insidansında artış olmuştur. Erken evrede tanı alan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %90 iken, metastatik hastalarda bu oran www.kanservakfi.com

%14 olarak bilinmektedir⁽¹⁾. Erken evrelerde küratif cerrahi temel tedaviyi oluşturmaktadır. Kolorektal kanserlerin evrelemesinde TNM sınıflaması kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi konvansiyonel radyolojik görüntüleme yöntemlerinin lenf nodu metastazı ve uzak

metastaz açısından duyarlılığının düşük olması operasyon alanı genişliğini veya tedavi kararını olumsuz etkileyebilmektedir. Onkolojik tümörlerin çoğunda son yıllarda Flor 18-florodeksiglukoz (FDG) radyoaktif ajanı kullanılarak yapılan Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) tetkiki yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Tümörlü hücrede artmış glukoz kullanımını görüntüleyebilmesi nedeniyle birçok kanserin evrelemesinde yüksek doğruluk oranlarıyla rutin olarak kullanılmaktadır. Kolorektal kanserlerde PET-BT görüntülemesi, tedavi yanıtını değerlendirme, yeniden evreleme, nüks belirleme gibi endikasyonlarda daha sık kullanılmakla birlikte son yıllarda ilk evrelemede kullanım sıklığı artmıştır. *Resim 1*'de ilk evreleme amaçlı PET-BT tetkiki yapılan bir hastanın görüntüleme bulguları sunulmuştur. FDG PET-BT tetkikinin rektum kanseri ilk evrelemesinde yararlı olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir^(2, 3, 4). Buna rağmen



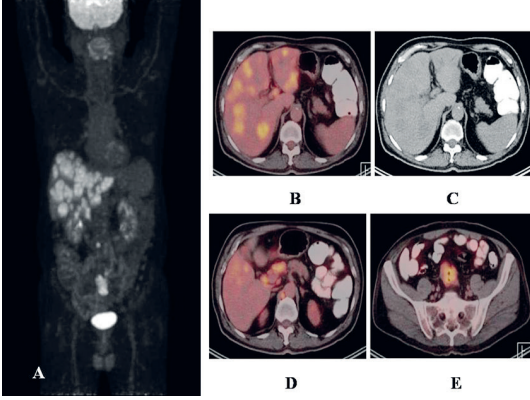
Resim 1: Anal kanaldan yaklaşık 6 cm proksimalde rektum düzeyinde aksiyel planda 5.5x3 cm, sagittal planda 9 cm'lik bir segmentte primer malignite ile uyumlu hipermetabolik kitle (SUVmax: 26) tespit edilen ve metastaz saptanmayan 37 yaşında kadın hastaya operasyon önerildi.

kolorektal kanserlerin ilk evrelemesinde FDG PET-BT görüntülemesinin rutin olarak kullanımı halen tartışmalı bir konudur. Genel yaygın görüş metastatik olmayan erken evre kolorektal kanserlerde konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine ek katkı sağlamadığı yönündedir. Kolorektal kanserlerde PET-BT görüntülemesinin başlangıç evrelemesinde kullanılması yaklaşık %14-50 oranında hasta yönetimini değiştirmektedir⁽⁵⁻⁷⁾. BT ve MRG ile PET-BT tetkikinin karşılaştırıldığı 12 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde PET görüntülemesinin hastaların ortalama %24'ünde tedavi yaklaşımını değiştirdiği bildirilmiştir⁽⁸⁾. Kolorektal kanserlerin T evrelemesinde PET-BT görüntüleme, düşük çözünürlük nedeni ile primer tümörün invazyon derinliğinin saptanmasında uygun değildir. Ayrıca fiz-

yolojik olarak yoğun bağırsak FDG aktivitesi nedeni ile primer tümörün değerlendirilmesinde, komşu yapılarla invazyonunda yeterli bilgi verememektedir. Buna rağmen bir çalışmada PET-BT görüntülemesinin T evresini %94 doğruluk oranıyla saptadığı bildirilmiştir⁽²⁾.

Lenf nodu evrelemesi ise kolorektal kanserli hastalarda tedavi planını belirlemede ve hastalığın prognozunu tahmin etmekte oldukça önemlidir. Erken dönemde ek tedavi verilmesi kararını sağlamaktadır. Lenf nodu metastazı varlığının belirlenmesi diseksiyon alanının genişletilmesi ve adjuvan kemoterapi verilmesi kararında önem arz etmektedir. Rektum kanserinde lenf nodu evrelemesinde BT ve MRG sıklıkla kullanılan konvansiyonel yöntemlerdir. Ancak her iki tetkikin de özellikle küçük boyutlu metastazlarda duyarlılığı düşüktür⁽⁹⁻¹²⁾. Kontrastlı BT tetkikinin nodal evrelemede doğruluğu %59 ile %71 arasında değişmektedir⁽²⁾. Genel olarak konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinde kısa çaplı 1 cm'den fazla olan lenf nodları patolojik olarak tanımlanmaktadır. Boyut limiti tümör tipine ve anatomik lokalizasyona göre değişiklik gösterebilmektedir. Sadece boyut kriteri dikkate alınarak yapılan değerlendirmeler çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Rektum kanserli hastalarda 1 cm'nin altında boyutu olan metastatik lenf nodları da nadir olmayan sıklıkta bulunabilmektedir. Nodal evrelemede PET/BT doğruluğu 37 hastalık bir çalışmada %79 olarak bildirilmiştir⁽¹³⁾. Kolorektal karsinomlu 473 hastanın dahil edildiği geniş bir seride lenf nodu evrelemesinde duyarlılık %66, özgüllük %60 ve doğruluk %63 olarak bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. PET-BT görüntülemesinin genel olarak rejyoner nodal evrelemede duyarlılığının düşük ancak özgüllüğünün yüksek olduğu bildirilmektedir. PET-BT görüntülemede primer lezyona komşu lenf nodlarının lezyon boyutu nedeni ile ayırt edilmesinin zor olması duyarlılığın düşük olmasında temel faktör olarak bilinmektedir^(15, 16). FDG PET-BT görüntülemede özellikle küçük boyutlu lezyonlarda yüksek zemin aktivite nedeni ile gerçek maksimum standart tutulum değeri (SUVmax) ölçümü yapılamamakta ve parsiyel volüm etkisi nedeni ile SUVmax değeri olduğundan düşük ölçülebilmektedir. Lenf nodu boyutunu da dikkate alarak belirlenmiş SUVmax kesim (cut off) değerleri rektum kanserli hastalarda rejyoner lenf nodlarını değerlendirmede duyarlılığı arttıran pratik bir uygulama olabilir. İlk evreleme amaçlı PET-BT tetkiki yapılmış olan rektum kanserli 176 hastanın dahil edildiği güncel bir çalışmada küçük ve büyük boyutlu lenf nodlarında SUVmax kesim değerleri sırasıyla 1.1 ve 2.1 olarak bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Lenf nodunun boyutuna göre daha düşük SUVmax kesim değerlerinin uygulanması rektum

kanserli hastalarda FDG PET-BT tanısız performansını arttırmaktadır. Bu çalışmada 2. 5 sabit SUVmax kesim değeri kullanıldığında duyarlılık %35.8, özgüllük %97.2 olarak tespit edilmişken, boyuta göre optimize edilmiş SUVmax kesim değerleri kullanıldığında duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %76. 1 ve 74.3 olarak bildirilmiştir. Başka bir araştırmada primer tümörde MTV (metabolik tümör volümü) ve lenf nodlarında SUVmax ölçümleri rektal kanserli hastalarda lenf nodu metastazı varlığı öngörüsünde bağımsız prognostik faktörler olarak bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Nodal evrelemede lenf nodununun morfolojisinin ve metabolik aktivitesinin eşzamanlı olarak değerlendirilebilmesi PET-BT tetkikinde diğer yöntemlere göre bir avantaj oluşturmaktadır. Ek olarak hem reyonel hem de uzak lenf nodu istasyonlarının tek bir tetkikte görüntülenebiliyor olması PET-BT tetkikinde ayrı bir avantajlı durumdur.

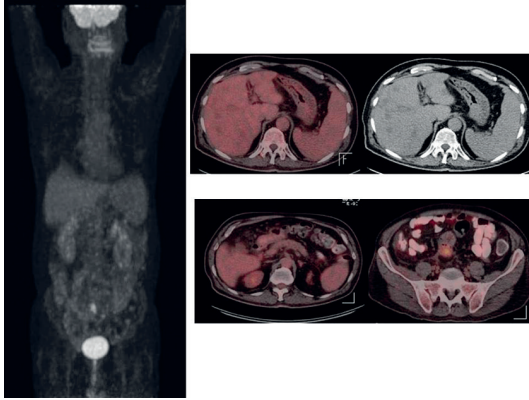


Resim 2: Rektosigmoid kanser tanısı alan 64 yaşında erkek hastada ilk evreleme amaçlı yapılan PET-BT Görüntüleri. MIP (maksimum intensite projeksiyon) görüntülerinde (A) primer kitle, karaciğer ve lenf nodu metastazları izlenmektedir. Aksiyel füzyon PET-BT ve BT görüntülerinde karaciğer metastazlarında (SUVmax: 14) ve intraabdominal lenf nodlarında (SUVmax: 14) (B, C, D) artmış FDG aktivitesi dikkati çekmiştir. Ayrıca rektosigmoid kolon düzeyinde aksiyel planda yaklaşık boyutu 4x3. 5 cm, sagittal planda 5 cm'lik bir segmentte primer malignite ile uyumlu (SUVmax: 15) kitle-mukoza kalınlaşma alanı (E) görüntülenmiştir.

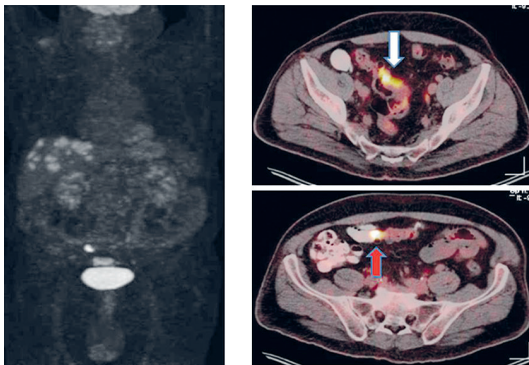
Kolorektal kanserlerde PET-BT görüntülemesinin diğer yöntemlere göre en üstün olduğu durum uzak metastazları saptamasıdır. Hibrid PET-BT görüntüleme tek başına PET görüntülemeye göre temel olarak intrahepatik ve ekstrahepatik metastazları saptamada çok daha yararlıdır. PET-BT görüntüleme preoperatif olarak lokal ileri evre hastalarda uzak metastaz açısından değerlendirme amaçlı kullanılmaktadır. Resim 2'de yaygın metastatik hastalık saptanan hastanın ilk evreleme anındaki görüntüleri ve Resim 3'te tedavi sonrası parsiyel yanıtına ait görüntüleme bulguları sunulmuş-

tur. Neoadjuvan tedavi öncesi metastaz saptamada tek bir modalite olarak bakıldığı bir çalışmada PET-BT görüntülemenin BT görüntülemeye göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. PET-BT ve BT duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %91-%95 ve %91-%16 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada lenf nodu evrelemede PET-BT duyarlılık ve özgüllük değerleri (%70 ve %64) görece daha düşük bulunmuştur. Rektum kanserli hastalarda tanı anında %25 oranında karaciğer metastazı vardır. Hastaların yaklaşık %50-60'ında ise karaciğer metastazı 5 yıl içerisinde gelişir⁽²⁰⁾. Karaciğer metastazları yanı sıra en sık lenf nodu, akciğer, kemik metastazları ve senkron kolon tümörleri saptanmaktadır. Resim 4'te primer kitle yanı sıra senkron tümör saptanan hastanın görüntüleme bulguları sunulmuştur. PET-BT görüntülemenin karaciğer dışı metastaz saptama oranı %0-68 gibi geniş bir aralıkta değişmektedir⁽⁸⁾. PET-BT görüntülemesi kontrastlı BT tetkikinde saptanmamış olan %21 oranında özellikle karaciğer dışı metastaz saptama oranı ile hastalık yönetimi değiştirmiştir⁽²¹⁾. Operasyon öncesi nodal evrelemede BT'nin doğruluk değeri düşük olmasına rağmen akciğer ve karaciğer metastazlarında kullanılabilir⁽²²⁾. FDG PET-BT görüntülemesinde çok küçük hacimli (<1 cm) lezyonlar dışında peritoneal ve mezenterik metastazlar da rahatlıkla saptanabilmektedir. Abdominal malignitesi olan hastalarda yapılan bir çalışmada peritoneal metastazlarda PET-BT doğruluk, duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %87.7, %72.7 ve %93 olarak bildirilmiştir⁽²³⁾. PET-BT tetkikinin rezolüsyon sınırları göz önünde bulundurulduğunda 5-6 mm'den daha küçük akciğer lezyonlarında yanlış negatif sonuçlar olabilmektedir. Ancak 5-10 mm boyutlu lezyonlarda FDG tutulumu olması metastaz açısından yüksek şüphelidir. Benzer şekilde karaciğerde 5 mm'den küçük lezyonlarda PET-BT'nin yanlış negatif olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır⁽²¹⁾. Kolorektal kanserlerin evrelemede PET-BT tetkikinde %3.1 yanlış pozitiflik ve %1.3 yanlış negatiflik oranları bildirilmektedir⁽⁸⁾. Kolonda değişken oranda FDG fizyolojik tutulumunun olması yanlış pozitifliğin en sık sebebidir. Çekumda ve sağ kolonda lenfositlerin çok bulunması nedeni ile fizyolojik olarak kolon diğer segmentlerine oranla rölatif yüksek fizyolojik tutulum olabilmektedir. Fizyolojik tutulumu ek olarak çeşitli inflamatuvar nedenler de yanlış pozitif nedenleri oluşturmaktadır. İleostomi-kolostomi alanları, operasyon sonrası yara iyileşme sürecinde inflamatuvar değişiklikler, inflamatuvar barsak hastalıkları, divertikülit gibi nedenler yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Abdomen ve pelvisin değerlendirilmesinde dilue oral kontrast kullanımı birçok merkezde görüntüleme protokolüne rutin olarak dahil edilmiştir ve yanlış pozitiflikleri azaltmak için önerilmektedir. Hastanın diyabetik olması, küçük tümör bo-

yutu ve mikroskopik hastalık durumları FDG PET-BT görüntülemesinde genel olarak tüm kanser tiplerinde yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir. Bunun yanı sıra yanlış negatif sonuçlarda lezyon boyutu, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli histolojiler en önemli nedenlerdir. Kolorektal kanserler kolon ve rektum mukozasını döşeyen epitelyum hücrelerinden köken almaktadır. Kolorektal kanserlerin %95'i adenokarsinomdur. Adenokarsinom histopatolojik tanısında FDG duyarlılığı oldukça yüksektir. Ancak rektum kanseri tanısı alan hastalarda müsinöz adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom, medüller karsinom, papiller karsinom ve nöroendokrin karsinom gibi tanımlar da daha az sıklıkla olabilmektedir. Düşük dereceli nöroendokrin tümörlerde FDG affinitesi düşüktür. Bu histopatolojik tanıda nispeten daha yeni ve güncel Nükleer Tıp tetkiklerinden Ga-68 DOTAPEPTİD PET-BT görüntülemeler kullanılmaktadır.



Resim 3: Tedavi yanıtı amaçlı yapılan PET-BT görüntülemesinde Resim 2'de sunulan hastada primer kitle ve tüm metastatik lezyonlarda parsiyel tedavi yanıtı ile uyumlu regresyon mevcuttur.



Resim 4: İlk evreleme amaçlı PET-BT tetkiki yapılmış olan 58 yaşında erkek hastada MIP, aksiyel füzyon görüntülerinde sigmoid kolonda primer kitle (Beyaz ok), karaciğer, para-rektal-intraabdominal lenf nodu metastazları yanı sıra pelvik

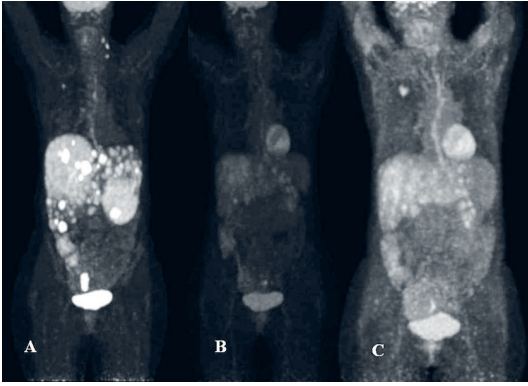
girim düzeyinde kolon trasesinde senkron nodüler lezyon (Kırmızı ok) (SUVmax: 40) saptanmıştır.

Yakın zamanlı bir ilginç görüntü sunumunda rektum kanseri tanısı alan ve operasyon öncesi evreleme amaçlı FDG PET-BT tetkiki yapılan bir hastada FDG affinitesi düşük olan ve FDG tutulumu olmayan pulmoner nodüller ve plevral kalınlaşmalar nedeni ile çok yeni bir görüntüleme yöntemi olan Ga-68-FAPI (fibroblast-activation-protein inhibitor) PET-BT görüntülemesi yapılmıştır. Hastada Ga-68 FAPI tutulumu gösteren nodülün biyopsisi ikinci primer akciğer adenokanser ile uyumlu gelmiştir. FDG PET-BT çalışmasında arada kalınan çözümün sağlanamadığı bazı hastalarda Ga-68 FAPI gibi henüz araştırma aşamasında olan Nükleer Tıp görüntüleme yöntemleri ve yeni ajanlar ile ilgili sonuçlar heyecan vericidir⁽²⁴⁾.

Son yıllarda literatürde kolorektal kanserli hastalarda PET-MR görüntülemesi ile ilgili sınırlı sayıda çalışmalar mevcuttur⁽²⁵⁻²⁹⁾. Bu çalışmalarda genel olarak az sayıda hastada PET-BT ve PET-MR görüntülemeleri karşılaştırılmış olup bazısında histopatolojik korelasyon olmaması, bazısında konvansiyonel MRG tetkiki ile karşılaştırmanın bulunmaması, heterojen hasta grubu gibi limitasyonlar vardır. Görüntülemeye PET-MR görüntülemesinin de eklenmesinin süreyi uzatması gibi bir dezavantajı olsa bile T evrelemesinde yararı olmaktadır. Rektum kanserli hastalarda PET-MR ve PET-BT hibrid görüntülemelerinin araştırıldığı, halen devam eden RECTOPET çalışmasının ön verilerine göre rektum kanserli hastalarda PET-BT ve PET-MR gibi hibrid yöntemlerin evreleme ve yeniden evrelemede konvansiyonel görüntüleme yöntemleri yerine kullanılabileceği bildirilmiştir. Ancak PET-MR görüntülemenin prospektif klinik fazda ek bir klinik yararı gösterilememiştir⁽³⁰⁾. Rektum kanserli 101 hastanın dahil edildiği, primer evrelemede FDG PET-MRG ve konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin (pelvik MRG, torakal ve abdominal BT) karşılaştırdığı çok güncel prospektif başka bir çalışmada ektramural vasküler invazyonda ve uzak metastazlarda PET-MR tetkiki için konvansiyonel yöntemlere göre yüksek doğruluk oranları bildirilmiştir. Başlangıçta M0 olan 8 hasta PET-MRG sonrası M1 olarak değerlendirilmiştir. PET-MRG'ın BT tetkikinde bildirilen şüpheli lezyon sayısını azalttığı saptanmış ve karaciğer, akciğer ve özellikle bölgesel dışı lenf nodlarının yüksek oranda saptandığı sonucuna varılmıştır⁽³¹⁾. Bu konuda daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

FDG PET-BT tetkiki adenomatöz polip gibi prekanseröz lezyonları da saptayabilmektedir. PET-BT görüntülemenin bu lezyonları saptamada hassasiyeti

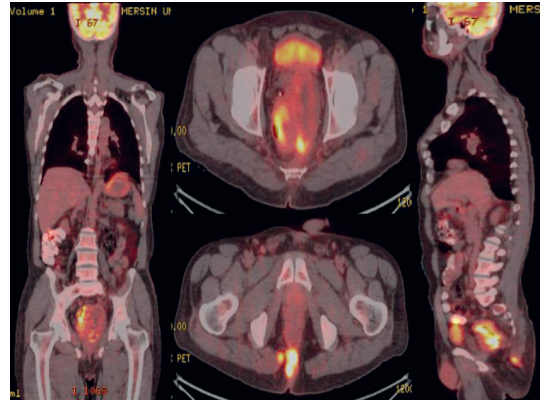
kolonoskopinin yaklaşık dörtte biri olması ve tetkikin pahalı olması nedeniyle bu endikasyonda tarama amacıyla FDG PET-BT tetkiki önerilmemektedir⁽³²⁾. Başka bir amaçla yapılmış olan PET-BT görüntülemesinde rastlantısal olarak kolonda fokal hipermetabolik odaklar yaklaşık %1.3 oranında saptanabilmektedir⁽³³⁾. Vilöz adenom, karsinom ya da hiperplastik polip gibi malign/premalign lezyon olma olasılığının yüksek olması nedeniyle bu lezyonların sıkı takibi önerilmektedir. Ancak PET-BT tetkikinde fokal FDG aktivitesi fizyolojik veya inflamatuvar nedenli de olabileceğinden fokal aktivitenin görüldüğü alanda SUV değerinden bağımsız olarak BT korelasyonunda lezyon saptanmaması halinde endoskopik incelemeye gerek yoktur.



Resim 5: Rektum kanseri tanısı alan 51 yaşında kadın hastada MIP imajlarında ilk evreleme amaçlı yapılan tetkikte yaygın metastatik hastalık (A), tedavi sonrası tedaviye tam yanıt (B) ve takipte yeniden evreleme amaçlı yapılan görüntülemeye nöks (C) hastalık FDG PET-BT görüntülemeleri ile belirlenmiştir.

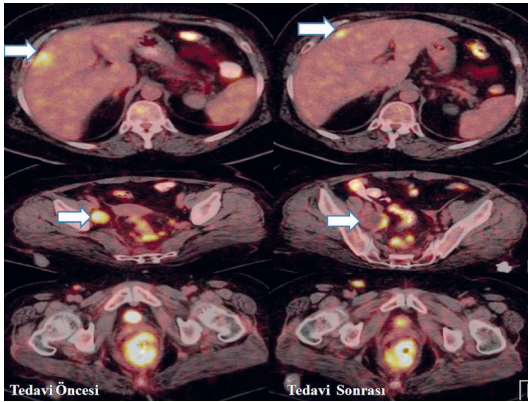
Rektum kanserli hastalarda evreleme amaçlı FDG PET-BT tetkikinin rutin sistematik kullanımı olmakla birlikte, özellikle uzak metastazları saptamadaki başarısı nedeniyle cerrahi riskli hastalarda gereksiz cerrahi engellemek amaçlı uzak metastaz araştırmasında ve tedavi verilecek hastalarda tedavi yanıtını değerlendirmede bazal tetkik olması açısından kullanılması önerilmektedir. ESMO ve NCCN kılavuzlarına göre rektum kanseri primer evrelemesinde lokorejyonel değerlendirmede pelvik MRG ve uzak metastaz saptamada torakal ve abdominal kontrastlı BT tetkikleri önerilmektedir^(34, 35). Alternatif olarak BT tetkikinde şüpheli bildirilen lezyon varlığında, okült metastazların ekarte edilmesi ve potansiyel olarak küratif hastaları belirlemek, ektramural vasküler invazyonu olan yüksek riskli hastalarda metastaz açısından evreleme amaçlı, yüksek CEA olması durumlarında PET-BT tetkiki kullanılmaktadır^(34, 35). FDG PET-BT görüntülemesi kolorektal karsinomlu hastalarda yeniden evreleme, nöks hastalık belirleme, yüksek CEA düzeyleri durumunda, lokal nöksün belirlenmesinde, tedavi cevabının değer-

lendirilmesinde, tedaviye erken cevabın değerlendirilmesinde ve radyoterapi planlanması gibi endikasyonlarda diğer konvansiyonel yöntemlerden çok daha başarılı bir şekilde rutin olarak kullanılmaktadır. Resim 5'te rektum kanserli bir hastada ilk evreleme, tedavi yanıtı ve nöks hastalık durumlarında yapılan PET-BT görüntüleme bulguları sunulmuştur. Güncel bir ilginç görüntü sunumunda takipte CEA yükselmesi bulunan asemptomatik rektum kanserli bir hastada nöks açısından yeniden evreleme amaçlı yapılan PET-BT görüntülemesinde vulvar metastaz saptandığı bildirilmiştir⁽³⁶⁾. PET-BT tetkiki rezeke edilemeyen hepatik metastazlı hastaların tedavisinde kullanılan SIRT, TACE ve RFA gibi yöntemlerde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Özellikle 1 cm'den büyük karaciğer metastazı ve ekstrahepatik metastazı olan hastalarda PET-BT görüntülemenin rolü vardır. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde metabolik değişiklikler morfolojik değişikliklerden daha hızlı olduğundan oldukça önemlidir. Resim 6-10'da çeşitli endikasyonlarda PET-BT tetkiki yapılan hastalara ait görüntüleme bulguları sunulmuştur.

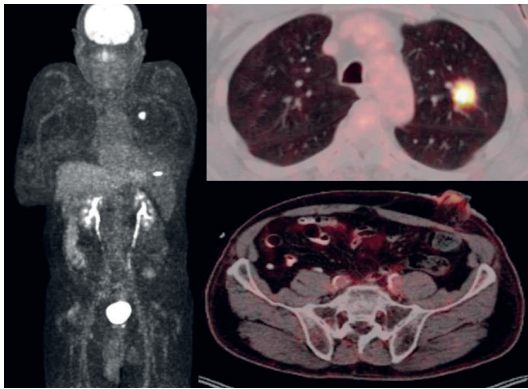


Resim 6: Rektumdan yapılan biyopsi sonucu malignite tanısı ekarte edilemeyen şüpheli tanı alan hastada primer tanıya yönelik yapılan FDG PET-BT görüntülemesinde rektum düzeyin altına ve gluteal bölgeye uzanımı bulunan, heterojen tarzda belirgin artmış FDG aktivitesi gösteren (SUVmax: 15) kitle ve pararektal metastaz açısından şüpheli milimetrik lenf nodları saptanmıştır.

Sonuç olarak; literatüre göre PET-BT görüntüleme rektum kanserli hastalarda önemli rollere sahiptir⁽³⁷⁾. Nodal evrelemede ve metastaz taramada, nöks belirlemede tüm vücut görüntüleme modalitesi olması neticesinde yüksek doğruluk oranları vardır ve gereksiz tetkik sayısını azaltmaktadır. PET-BT görüntülemenin major rolü neoadjuvan tedavi sonrası tedavi yanıtını değerlendirme olup yanıtız ve yanıtılı hastaları erken dönemde belirleyebilmektedir. Biyolojik hedef volümü belirleyerek radyoterapi planlamada kullanılması da gelecekte potansiyel bir rol olarak gözükmektedir.



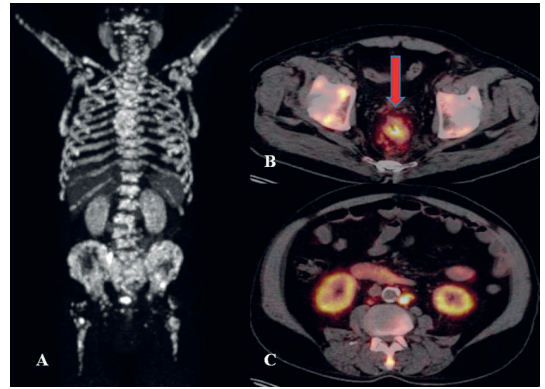
Resim 7: Rektumdan yapılan biyopsi sonrası az diferansiye yüksek dereceli büyük hücreli nöroendokrin tümör tanısı alan hastada tedavi öncesi ve sonrası yüksek derecede FDG affinitesi gösteren karaciğer metastazı, metastatik lenf nodlarında parsiyel metabolik aktivite regresyonu izlenirken, primer kitlenin metabolik aktivitesinde hafif progresyon saptandı.



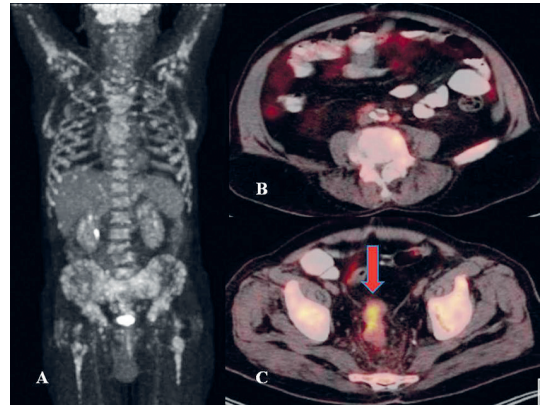
Resim 8: Rektum kanseri nedeni ile opere olan hastada akciğerde metastaz açısından şüpheli nodül saptanması nedeni ile yeniden evreleme amaçlı yapılan PET-BT görüntülemesinde rektum operasyon lojunda nüks düşündürülen lezyon saptanmadı. Sol alt kadranda kolostomi çıkışına ait görünüm izlendi. Sol akciğer üst lob düzeyinde yaklaşık 2. 5x2 cm boyutunda belirgin hipermetabolik (SUVmax: 24) nodüler lezyon öncelikle ikinci primer malignite açısından şüpheli olarak değerlendirilerek doku tanısı önerildi. Biyopsi sonucu primer akciğer adenokarsinom olarak yorumlanan hastaya sol üst lobektomi yapıldı.

KAYNAKLAR

- (1) <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/statistics>.
- (2) Kijima S, Sasaki T, Nagata K, Utano K, Lefor AT, Sugimoto H. Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(45): 16964-75.



Resim 9: Prostat kanseri nedeniyle takipli olan 80 yaşında erkek hastada tedavi yanıtı amaçlı yapılan Ga-68-PSMA PET-BT tetkikinde MIP görüntülerinde prostat kanseri kemik metastazları görülmektedir (A). Aynı hastada rektum düzeyinde önceki tetkikinde mevcut olmayan ikinci primer malignite açısından şüpheli duvar kalınlaşma alanında artmış Ga-68 PSMA aktivitesi (SUVmax: 42) saptanmıştır (B-Kırmızı ok). Aynı hastada metastatik lenfadenopatiler görülmektedir (C).



Resim 10: Ga-68 PSMA görüntüleme bulguları Resim 9'da sunulan aynı hastada FDG PET-BT görüntülemesinde rektumda Ga-68 PSMA'ya göre daha düşük FDG affinitesi gösteren lezyon (Ga-68 SUVmax: 42 & FDG SUVmax: 11) saptanmıştır (C). Rektumdan yapılan biyopsi sonucu 2. primer rektum malignitesi ekarte edilerek lezyon prostat kanseri metastazı ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

- (3) Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, Cronin VR, Galantowicz PJ, Carbone GM, et al. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology.* 1998; 206(3): 755-60.
- (4) Kantorova I, Lipska L, Belohlavek O, Visokai V, Trubac M, Schneiderova M. Routine (18)F-FDG

- PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. J Nucl Med.* 2003; 44(11): 1784-8.
- (5) Osiz SE, Soydal C, Akyol C, et. al. The rople of 18F-fluorodeoyglucose positron emission tomography/computed tomography in the primary staging of rectal cancer. *World J Surg Oncol.* 2014; 12: 26.
- (6) Petersen RK, Hess S, Alavi A, Hoiland-Carlson PF. Clinical impact of FDG-PET/CT on colorectal cancer staging and treatment strategy. *Am j Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 4(5): 471-482.
- (7) Llamas-Elvira JM, Rodriguez-Fernandez A, Gutierrez-Sainz J, et. al. Fluorine-18 Fluorodeoyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Nucl MED Mol Imaging.* 2007; 34(6): 859-867.
- (8) Maffione AM, Lopci E, Bluemel C, Giammarile F, Herrmann K, Rubello D. Diagnostic accuracy of and imğpact on management of (18) F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a metaanalysis and systematic review. *Eyr J Nucl Med Mol Imaging.* 2015; 42(1): 152-163.
- (9) Tateishi U, Maeda T, Morimoto T, Miyake M, Arai Y, Kim EE. Non-enhanced CT versus contrast-enhanced CT in integrated PET/CT studies for nodal staging of rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34(10): 1627-34.
- (10) 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(3): 773-83.
- (11) Kim NK, Kim MJ, Yun SH, Sohn SK, Min JS. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1999; 42(6): 770-5.
- (12) Park IJ, Kim HC, Yu CS, Ryu MH, Chang HM, Kim JH, et al. Efficacy of PET/CT in the accurate evaluation of primary colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32(9): 941-7.
- (13) Mainenti PP, Iodice D, Segreto S, et. al. Colorectal cancer and 18FDG-PET/CT what about adding the T to the N parameter in loco-regional staging? *World J Gastroenterol.* 2011; 17(11): 1427-1433.
- (14) Jae Young K, Jae Seung K, Hye Jin K, et. al. Diagnostic Value of FDG-PET/CT for Lymph node metastasis of Colorectal Cancer. *World JSurg.* 2012; 36: 1898-1905.
- (15) Blodgett TM, Meltzer CC, Townsend DW. PET/CT: form and function. *Radiology.* 2007; 242(2): 360-385.
- (16) Furukawa H, Ikuma H, Seki A, et. al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector preoperative staging of colorectal cancer. *Gut.* 2006; 55(7): 1007-1011.
- (17) Sung Uk Bae, Kyoung Sook Won, Bong-Il Song, Woon Kyung Jeong, Seong Kyu Baek, Hae Won Kim. Accuracy of F-18 FDG PET/CT with optimal cut-offs of maximum standardized uptake value according to size for diagnosis of regional lymph node metastasis in patients with rectal cancer. *Bae et al. Cancer Imaging (2018) 18: 32.*
- (18) Sung Hoon Kim, Bong-Il Song, Beong Woo Kim, et. al. Predictive Value of [18F]FDG PET/CT for Lymph Node Metastasis in Rectal Cancer. *Scientific Reports (2019) 9: 4979 <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41422-8>.*
- (19) Ye Y, Liu T, Lu L, Wang G, Wang M, Li J, et al. Pre-operative TNM staging of primary colorectal cancer by18F-FDG PET-CT or PET: a meta-analysis including 2283 patients. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8: 21773-85.
- (20) Culverwell AD, Chowdhury FU, Scarsbrook AF. Optimizing the role of FDG PET-CT for potentially operable metastatic colorectal cancer. *Abdom Imaging.* 2012; 37(6): 1021-1031.
- (21) Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, mCcORMACK l, Kadry Z, Clavien P-A. Does the novel PET-CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg* 2004; 240(6): 1027-1034.
- (22) Tan Y-N, Li X-F, Li J-J, et. al. The accuracy of computed tomography in the pretreatment of staging of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology.* 2014; 61(133): 1207-12.
- (23) Yang QM, Bando E, Kawamura T, et. al. The diagnostic value of PET-CT for peritoneal dissemination of abdominal malignancies. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006; 33: 1817-1821.
- (24) Haojun Chen, Liang Zhao, Dan Ruan, Long Sun, Qin Lin, MD. 68Ga-FAPI PET/CT Improves Therapeutic Strategy by Detecting a Second

Primary Malignancy in a Patient With Rectal Cancer. Clinical Nuclear Medicine. Volume 45, Number 6, June 2020.

- (25) Paspulati RM, Partovi S, Herrmann KA, Krishnamurthi S, Delaney CP, Nguyen NC. Comparison of hybrid FDG PET/MRI compared with PET/CT in colorectal cancer staging and restaging: a pilot study. *Abdom Imaging*. 2015; 40: 1415-25 Springer US.
- (26) Jeong JH, Cho IH, Chun KA, Kong EJ, Kwon SD, Kim JH. Correlation between apparent diffusion coefficients and standardized uptake values in hybrid 18F-FDG PET/MR: preliminary results in rectal Cancer. *Nucl Med Mol Imaging* (2010). 2016; 50: 150-6 Springer.
- (27) Kang B, Lee JM, Song YS, Woo S, Hur BY, Jeon JH, et al. Added value of integrated whole-body PET/MRI for evaluation of colorectal cancer: comparison with contrast-enhanced MDCT. *Am J Roentgenol*. 2016; 206: W10-20.
- (28) Plodeck V, Rahbari NN, Weitz J, Radosa CG, Laniado M, Hoffmann R-T, et al. FDG-PET/MRI in patients with pelvic recurrence of rectal cancer: first clinical experiences. *Eur Radiol*. 2019; 29: 422-8.
- (29) Bailey JJ, Jordan EJ, Burke C, Ohliger MA, Wang ZJ, Van Loon K, et al. Does extended PET acquisition in PET/MRI rectal Cancer staging improve results? *Am J Roentgenol*. 2018; 211: 896-900 American Roentgen Ray Society.
- (30) Miriam K. Rutegård, Malin Båtsman, Jan Axelson, Patrik Brynolfsson, Fredrik Brännström, Jörgen Rutegård, Ingrid Ljuslinder, Lennart Blomqvist, Richard Palmqvist, Martin Rutegård, Katrine Riklund. PET/MRI and PET/CT hybrid imaging of rectal cancer - description and initial observations from the RECTOPET (REctalCancer trial on PET/MRI/CT) study. *Rutigård et al. Cancer Imaging* (2019) 19: 52.
- (31) Marcelo A. Queiroz, Cinthia D. Ortega, Felipe R. Ferreira, Sergio C. Nahas, Giovanni G. Cerri, Carlos A. Buchpiguel. Diagnostic accuracy of FDG-PET/MRI versus pelvic MRI and thoracic and abdominal CT for detecting synchronous distant metastases in rectal cancer patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (2021) 48: 186-195.
- (32) Yasuda S, Fujii H, Nakahara T, et. al. 18F-FDG PET detection of colonic adenomas. *J Nucl Med* 2001; 42: 989-992.
- (33) Czernin J, Allen-aurbach M, Schelbert HR. Improvements in cancer staging with PET/CT: literature-based evidence as of September 2006. *J Nucl Med* 2007; 48: 78S-88S.
- (34) Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2017; 28: iv22-40.
- (35) Benson AB, Venook AP, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen Y-J, Cooper HS, et al. Rectal cancer, version 2. 2015. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2015; 13: 719-28.
- (36) Ram Kumar Elumalai, Ritu Verma, Dharmender Malik, Ethel Shangne Belho. Asymptomatic Isolated Vulvar Metastasis in Old Treated Case of Carcinoma Rectum—Diagnosis and Treatment Response Evaluation by 18F-FDG PET/CT Scan. *Clinical Nuclear Medicine Volume 44, Number 3, March 2019*.
- (37) Anna Margherita Maffione, Giampaolo Montesi, Paola Caroli, Patrick M. Colletti, Domenico Rubello, Federica Matteucci. Is It Time to Introduce PET/CT in Rectal Cancer Guidelines? *Clinical Nuclear Medicine • Volume 45, Number 8, August 2020*.



REKTUM TÜMÖRLERİ PATOLOJİSİ

THE PATHOLOGY OF RECTAL TUMORS

Dr. Tuba Kara

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Özet:

Gastrointestinal kanalın en sık görülen malignitesi olan kolorektal adenokarsinom, tüm dünyada başlıca morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir. Bu tümörlere ait karsinogenez çalışmaları kanser gelişiminin genel mekanizmalarına temel bir yaklaşım sağlamıştır. Bu mutasyonlar tümör oluşumuna neden oldukları gibi, örneğin Mikrosatellit İnstabilite adjuvan kemoterapi için karar verme sürecinde kullanılmakta, immünoterapiden fayda görebilecek hastaları belirlemektedir. Bununla birlikte makroskopik ve mikroskopik inceleme patolojik incelemenin temelini oluşturmakta, rektal kanserlerde uzak metastaz ve sağ kalım için sirküferensiyel cerrahi sınırın değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Yine rektal kanser için neoadjuvan kemoradyoterapi alan hastalarda rezeke edilen örneğin patolojik incelemesi ile saptanan tümör regresyon grade'inin prognostik değeri bulunmaktadır.

Abstract:

Colorectal adenocarcinoma, which is the most common malignancy of the gastrointestinal tract, is one of the major causes of morbidity and mortality worldwide. Carcinogenesis studies of these tumors have provided a basic approach to the general mechanisms of cancer development. As these mutations cause tumorigenesis, also is used in the decision-making process for adjuvant chemotherapy, and determines patients who may benefit from immunotherapy, for example, microsatellite instability. However, macroscopic and microscopic examination constitutes the basis of pathological examination, and evaluation of circumferential surgical margin is important for defining distant metastasis and survival in rectal cancers. Again, for rectal cancer, tumor regression grade determined by pathological examination of the resected sample in patients who received neoadjuvant chemoradiotherapy has a prognostic value.

Kolon veya rektum karsinomu (kolorektal kanser [KRK]) yaygın ve ölümcül bir hastalıktır. Bu tümörler çoğunlukla glandüler veya müsinöz farklılaşma gösteren, kalın bağırsaktan kaynaklanan kötü huylu epitelyal tümörlerdir. Cerrahi rezeksiyon, erken evre KRK (evre I ile III) için birincil tedavi yöntemidir ve potansiyel olarak küratif cerrahiye takiben prognozu değerlendirmek için en güçlü araç, rezeke edilen örneğin patolojik incelemesidir. Patolojik evreyi belirleyen parametreler, postoperatif sonucun en güçlü belirleyicileri olsa da, www.kanservakfi.com

diğer klinik, moleküler ve histolojik özellikler evreden bağımsız olarak prognozu etkileyebilir, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2018 yılında dünya çapında tahmini 1.849518 yeni vaka ile KRK, kadınlarda ikinci, erkeklerde üçüncü en yaygın kanserdir. Yine DSÖ verilerine göre KRK Türkiye'de 4. sıklıkta olup 2020 yılında 100.000'de 20. 6 hastada görülmüştür⁽¹⁾. Yüksek gelirli ülkelerde daha yüksek oranlarla görülme sıklığı mevcuttur. Ancak birçok düşük ve orta gelirli ülkede, KRK görülme sıklığı hızla artarmakta, batı top-

lumlarında genç yetişkinlerde artan insidans eğilimleri bildirilmektedir⁽¹⁾. Yüksek gelirli ülkelerde beslenme alışkanlıkları, hareketsiz bir yaşam tarzı ile birleştiğinde bu popülasyonlarda yüksek bir KRK insidansı gözlenmektedir. Bilinen risk faktörleri arasında işlenmiş ve kırmızı et tüketimi, alkol tüketimi ve yüksek vücut yağı bulunmaktadır. Liftten zengin beslenme ve süt ürünleri tüketimi, artan fiziksel aktivite seviyeleri, uzun süreli NSAID kullanımı ve kadınlarda hormon replasman tedavisi riski azaltmaktadır. Genetik yatkınlık, mutasyon tipine bağlı olarak KRK için önemli bir risk faktörüdür. Ailesel adenomatöz polipozisli hastalarda %100 yaşam boyu risk mevcuttur. Bunlara ek olarak İltihabi Barsak Hastalıkları da, KRK için önemli bir risk faktörüdür. Diğer nadir ancak iyi bilinen risk faktörleri pelvik radyasyon, kistik fibrozis, ureterosigmoidostomi ve akromegalidir.

KRK'lar yerleşimine göre üç gruba ayrılır: sağ taraftaki veya proksimal kolon kanserleri (çekum, çıkan kolon ve transvers kolondakiler dahil), sol taraftaki kolon kansinomları (splenik fkesuradan sigmoide kadar) ve rektal kansinomlar. KRKların çoğu sol taraflı veya rektaldir. Bununla birlikte sol taraftaki tümörlerin insidansında, muhtemelen artan endoskopik incelemeye bağlı olarak görece bir azalma görülmektedir⁽²⁾.

Makroskopik özellikler: Tüm KRK'lar adenomlardan veya düz displaziden kaynaklansa da, invazyon ve genişlemeyle farklı morfolojik görünümde kitlelere dönüşürler. Proksimal veya sağ kolondaki tümörler genellikle kabaca polipoid veya mantar oluşturan ekzofitik kitleler olarak görünür. Gizli kanama, açıklanamayan demir eksikliği anemisine neden olabilir. Bununla birlikte distal veya sol kolonu içeren tümörler, daha yaygın olarak, bir "elma koçanı" veya "peçete halkası" görünümünde annüler lezyonlardır. Bağırsak lümeni daralır ve bağırsak disfonksiyonu semptomları (örn., kabızlık, ishal veya bağırsak tıkanıklığı) ve taze kanama meydana gelir. Bağırsak duvarının klinik olarak tıkanması veya perforasyon olması prognozu genel olarak kötüleştirir^(3,4).

Genel görünümündeki farklılıklara rağmen, sağ ve sol taraftaki kolon kanserleri mikroskobik olarak benzerdir ve bölgesel sınırlı hastalıkla başvurdıklarında benzer bir prognoza sahip oldukları görülmektedir⁽⁵⁾. Bununla birlikte, metastatik hastalık durumunda, en azından bazı verilere göre, sağ kolon tümörleri daha kötü bir prognoza sahiptir^(6,7). Normal bağırsakla ayrılmış, birbirleri ile bağlantısı olmayan veya metastaz ilişkisiz, iki veya daha fazla farklı primer tümör olarak tanımlanan senkron kolon kanserleri, KRK'li hastaların %3-5'inde görülür. Başvuru sırasındaki en yüksek

hastalık evresi karşılaştırıldığında, senkron tümörler, soliter tümörler ile aynı prognoza sahiptir.

Histolojik Özellikler: Kolon ve rektum tümörlerinin büyük çoğunluğu karsinomdur. Diğer histolojik tipler (nöroendokrin neoplazmlar, hamartomlar, mezenkimal tümörler, lenfomalar) nispeten daha az görülür. Karsinomların ise %90'ından fazlası adenokarsinomlardır. 2019 DSÖ'ye göre KRK karsinomlarının sınıflaması *Tablo 1*'de gösterilmektedir.

Tablo1. Dünya Sağlık Örgütü Kolorektal Karsinomların Sınıflaması

Benign Epitelyal Tümörler ve Prekürsör Lezyonlar	Malign Epitelyal Tümörler
Serrated Displazi, düşük dereceli	Adenokarsinom NOS,
Serrated Displazi, yüksek dereceli	Serrated adenokarsinom
Hiperplastik polip, mikroveziküler tip	Adenom-benzeri adenokarsinom
Hiperplastik polip, goblet hücreli tip	Mikropapiller adenokarsinom
Adenomatöz Polip, düşük dereceli displazi	Musinöz adenokarsinom
Adenomatöz Polip, yüksek dereceli displazi	Az koheziv adenokarsinom
Tubuler adenom, düşük / yüksek dereceli	Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom
Villöz adenom, düşük / yüksek dereceli	Medüller adenokarsinom
Tubulovillöz adenom, düşük / yüksek dereceli	Adenoskuamöz adenokarsinom
İlerlemiş adenom	Andiferansiye karsinom, NOS
Glandüler intraepitelyal neoplazi, düşük dereceli	Sarkomatoid komponent içeren karsinom
Glandüler intraepitelyal neoplazi, yüksek dereceli	Nöroendokrin tumor NOS
	Nöroendokrin tumor, grade 1
	Nöroendokrin tumor, grade 2
	Nöroendokrin tumor, grade 3
	Nöroendokrin karsinom NOS
	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
	Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
	Mikst nöroendokrin non nöroendokrin neoplazm (MİNEN)

Bu morfolojik varyantların bazıları prognostik önem taşımaktadır. Bu tiplerden Taşlı yüzük hücreli karsinomlar, genel olarak kötü prognoza sahip agresif bir adenokarsinom alt tipi iken, genellikle Hatalı Onarım Gen (MMR) proteinleri ile ilişkili olan Medüller adenokarsinom alt tipi nispeten olumlu bir prognoza sahiptir⁽⁸⁾.

Adenokarsinomlarda histolojik farklılaşma derecesi, iyi şekillenmiş bezlerin var olma oranına göre belirlenir ve iyi, orta, az diferansiye tümörler olarak sınıflandırılırlar (ikili derecelendirme sistemi kullanıldığında düşük ve yüksek dereceli tümörler olarak sınıflandırılmaktadır). İyi ve orta diferansiye adenokarsinomlarda bez oluşumu belirgin iken bunun tersine, az diferansiye veya andiferansiye adenokarsinomlar (yüksek dereceli tümörler), çoğunlukla belirgin hücresel atipi, pleomorfizm ve yüksek bir mitotik indeks ile ağırlıklı olarak solid tabakalardan veya hücre kordonlarından oluşur ve iyi tanımlanmış glandüler yapılar içermezler. Çalışmaların çoğunda, ikili diferansiyasyon derecesi kullanıldı-

ğında bu değişkenin istatistiksel olarak anlamlı prognostik önemi saptanmıştır.

College of American Pathologists (CAP) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) / Union for International Cancer Control (UICC), KRK için bez oluşturma yüzdesine göre dört aşamalı bir derecelendirme sisteminin kullanımını önerirken^(9, 10), DSÖ, “WHO Classification of Digestive System Tumours”, kitabının en son (beşinci) baskısında, iki aşamalı bir sistemin kullanılmasını önermektedir, buna göre; iyi ve orta derecede diferansiye tümörler, düşük dereceli ve az diferansiye adenokarsinomlar ise yüksek dereceli olarak sınıflandırılmaktadır⁽²⁾. DSÖ sistemi, derecelendirmeyi basitleştirir, konuyla ilgili çoğu yayında gösterildiği gibi derecenin prognostik gücünü de korur. Adenokarsinomlarda çoğu tümör, hücrenin içinde kalabilen veya salgılanabilen müsin üretir. Hücre dışı müsin, bir tümörün kolon duvarından diseksiyonunu ve penetrasyonunu kolaylaştırabilir. Bol miktarda hücre dışı müsin üreten tümörler (yani, tümör kitlesinin >% 50’sini oluşturan müsin), Müsinöz adenokarsinomlar olarak sınıflandırılır. Bu histolojik tip, tüm KRK’ların yaklaşık %11-17’sini oluşturmaktadır. Müsinöz adenokarsinomlar, genellikle kolonun sağ tarafını tercih eder ve neoadjuvan kemoradyoterapiye ve adjuvan kemoterapiye zayıf yanıt verdiği gösterilmiştir, ancak bu durum özellikle apendiksiz müsinöz neoplazileri için halen tartışmalıdır^(11, 12). Bazı bez oluşturmeyen karsinomlarda hücre içi müsin, tümör hücresi çekirdeklerini kenara iterek tipik bir görünüm oluşturabilir. Tümörün yaklaşık %50’si bu tip hücrelerden oluştuğunda, Taşlı yüzük hücreli karsinom olarak isimlendirilir. Tüm KRK’ların sadece %1-2’sini oluşturan bu tümör, yaygın intramural yayılım ve peritoneal karsinomatozise yol açan agresif bir varyanttır. Ayrıca yüksek Mikrosatellit İnsitabilite (MSI) insidansına ve Lynch sendromu ile güçlü bir ilişkiye sahiptir.

Bazı adenokarsinomlar, özellikle distal kolondakiler, skuamöz farklılaşma alanları içerir ve Adenoskuamöz karsinomlar olarak adlandırılmaktadır. Bu nadir tümörler, tüm kolorektal malignitelerin %0,05-0,2’sini oluşturur ve adenokarsinom ile karşılaştırıldığında daha yüksek overall ve hastalık spesifik mortalite ile ilişkilidir⁽¹³⁾. KRK’ların yaklaşık %10’u, özellikle az diferansiye tümörler, nöroendokrin farklılaşma odakları içerir. Nöroendokrin farklılaşmanın baskın olduğu bez oluşturmeyen tümörler, adenokarsinomlardan daha iyi prognoza sahip iyi diferansiye nöroendokrin tümörler ve genel olarak kötü prognoza sahip az diferansiye nöroendokrin karsinomlar olarak sınıflandırılır⁽²⁾. Bununla birlikte, adenokarsinom gibi diğer histolojik tip-

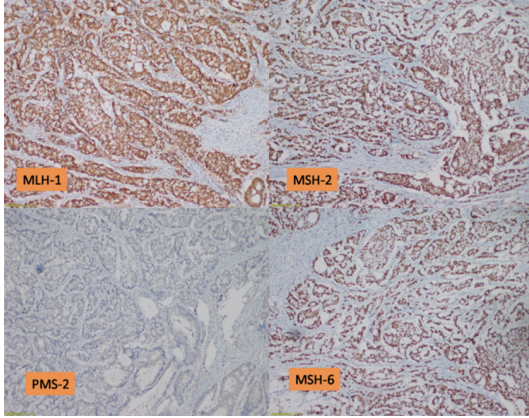
ler içinde fokal nöroendokrin farklılaşmasının prognostik önemi açık değildir. Nöroendokrin farklılaşmasının değerlendirilmesi, rutin hematoksilen ve eozin (H&E) ile boyanmış kesitler üzerinde yapılmalıdır; kromogranin, nöron spesifik enolaz veya sinaptofizin boyaları bu diferansiyasyonu kanıtlamada yardımcı olan belirleyiciler arasında yer almaktadır.

Medüller karsinom alt tipi ise büyük eozinofilik, poligon hücrelerin oluşturduğu, küçük lenfositler (yani, tümör infiltre eden lenfositler) tarafından yoğun bir şekilde infiltre edilen solid tabakalardan oluşan, bez oluşturmeyen özgün bir karsinom türüdür. Bu tümör tipini tanımanın önemi, Lynch sendromunda ortaya çıkanlar da dahil olmak üzere bir veya daha fazla MMR proteinin eksikliği ile olan ilişkisidir. Bu tümörler karakteristik olarak, sıklıkla bir BRAF mutasyonu ile birlikte yüksek MSI’ye sahiptir ve iyi bir prognoz ile ilişkilendirilir. MSI’ye sahip olan kalın bağırsak tümörleri sağ kolonda daha yaygındır; sıklıkla, müsinöz, taşlı yüzük veya medüller histolojik tiptedir, bol miktarda tümörü infiltre eden lenfositlere sahiptir veya Crohn benzeri, germinal merkez oluşturan lenfoid reaksiyonu ile çevrelenmiştir.

İmmünohistokimya (İHK): Sitokeratin 20 (CK20) ve kaudal tip homeobox 2 (CDX2), bağırsak farklılaşmasının en hassas ve spesifik belirteçlerinden ikisidir ve kolorektal kaynaklı adenokarsinomların doğru şekilde tanımlanmasında son derece yararlı İHK belirteçleridir⁽¹⁴⁾. CK20 ve CK7, müsinöz over kanserine karşı primer KRK malignitesinin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Bununla birlikte geleneksel kolorektal adenokarsinomlardan farklı olarak, yüksek seviyelerde MSI olan kolonun medüller karsinomlarının sıklıkla CDX2 ve CK20 ekspresyonundan yoksun olmaları ve bunun yerine, kalretinin, CK7, SATB2 ve CDH17 gibi KRK ile yaygın olarak ilişkili olmayan belirteçleri ekspres edebilmeleri ayırıcı tanıda zorluklara sebep olabilmektedir.

İHK ayrıca DNA MMR’nin eksik ekspresyonunu belirlemede de yardımcı olur. Sporadik somatik MMR gen mutasyonunda, tümör dokusu bir veya daha fazla MMR proteini için boyanma kaybı gösterecektir, ancak çevreleyen normal mukoza pozitif olacaktır. Bu nedenle MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6 proteini için İHK boyama yapılır (*Resim 1*). Eksik MMR proteinlerine sahip tümörler, nispeten olumlu bir prognoza sahiptir ve bu, özellikle Evre II (lenf nodu-negatif) kolon kanseri olan hastalar için, adjuvan kemoterapi için karar verme sürecinde kullanılabilir. Eksik MMR durumu, immün kontrol noktası programlanmış hücre ölümü reseptörü

1'i (PD-1) hedefleyen immünoterapiden fayda görecek hastaları da belirlemektedir⁽¹⁵⁾.



Resim 1. Mikrosatellit instabil rektum tümörü, PMS-2'de ekspresyon kaybı. (x100)

Yayılma ve Evreleme: KRK'lar lenfatik ve hematogen yayılımın yanı sıra komşuluk ve transperitoneal yol ile de yayılabilir. En yaygın metastatik bölgeler, bölgesel lenf düğümleri, karaciğer ve akciğerlerdir. Bağırsakların venöz drenajı portal sistem yoluyla olduğundan, hematogen yayılımın ilk bölgesi genellikle karaciğerdir, ardından akciğerler, kemik ve (nadiren) beyin dahil diğer birçok bölge gelir. Bununla birlikte, distal rektumda ortaya çıkan tümörler başlangıçta akciğerlere metastaz yapabilir çünkü inferior rektal ven portal venöz sistemden ziyade inferior vena cava'ya akmaktadır.

AJCC/UICC'nin oluşturduğu Tümör, Nodül, Metastaz (TNM) evreleme sistemi, bir çok karsinomda olduğu gibi KRK için de tercih edilen evreleme sistemidir⁽⁹⁾ (Tablo 2). Astler-Coller modifikasyonu dahil olmak üzere eski Dukes sınıflandırması artık kullanılmamaktadır. Tüm TNM evreleme sınıflandırmalarında olduğu gibi, klinik evreyi (cT, cN, cM) belirlemek için radyografik, endoskopik (biyopsi dahil) ve intraoperatif bulgular kullanılırken, patolojik evrenin (pT, pN, pM) değerlendirilmesi gross patolojik veya histopatolojik inceleme gerektirir. "T" ile tümör rezeke edilen organdaki infiltrasyon derinliğine, invaze ettiği dokular değerlendirilirken, "N" evresi, metastatik lenf nodüllerinin sayısına göre belirlenir. Uzak metastazlar patolojik değerlendirme ile doğrulanırsa, pM1 olarak değerlendirilir. Aksi takdirde, pM kategorisi atanmaz. pM0, vücudun herhangi bir yerinde uzak metastazların yokluğunun patolojik olarak doğrulanması anlamına geleceği için bu evre mevcut değildir (bu belirleme yalnızca otopside mümkün olacaktır). TNM evreleme sınıflandırmasının en son (sekizinci baskı, 2017) reviz-

yonu önceki 2010 ile karşılaştırıldığında, son baskıda M1c evresi, kötü bir prognostik faktör olarak periton karsinomatozisini yansıtmak üzere eklenmiş olup, nodal mikrometastazlar (çapı > 0,2 mm olan tümör kümeleri) bir meta-analizin sonuçları göz önüne alındığında bu hastalarda kötü prognoz gösteren bir bulgu olarak artık lenf nodu pozitif olarak kabul edilmiştir.

Bu versiyon ayrıca, prognostik ve prediktif etkileri göz önüne alındığında, tedavi hakkında karar verirken dikkate alınması gereken, ancak henüz resmi evreleme kriterlerine dahil edilmemiş olan aşağıdaki faktörleri de kabul etmektedir:

- Preoperatif serum karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyeleri.
- Preoperatif radyasyon tedavisi, kemoradyoterapi veya kemoterapiye patolojik yanıtı yansıtan ve rektal kanserler için çevresel rezeksiyon marjının durumunu yansıtan tümör regresyon skoru.
- Lenfovasküler ve perinöral invazyon.
- Mikrosatellit İnsitabilite
- KRAS, NRAS ve BRAF'ın mutasyon durumu

Tablo 2. Kolorektal Adenokarsinomların TNM evrelemesi⁽¹⁶⁾

Primer Tümör (T)
TX Primer tümör değerlendirilemez
T0 Primer tümör kanıtı yok
Tis Karsinoma in situ, intraepitelyal veya lamina propria invazyon
T1 Tümör submukozaya invazidir
T2 Tümör muskularis propria invazidir
T3 Tümör subserozaya veya nonperitonealize perikolik, perirektal dokulara invazidir
T4 Tümör diğer organ ve yapıları invaze olmuş ve/veya visseral peritonu invaze etmiştir.
T4a Tümör visseral periton yüzeyini invaze etmiştir.
T4b Tümör komşu organlara invaze ya da yapışıktır.
Bölgesel Lenf Nodülleri
NX Bölgesel lenf bezi metastazı değerlendirilemez
N0 Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1 Bölgesel 1-3 Lenf bezi metastazı
N1a 1 lenf bezi metastazı
N1b 1-3 lenf bezi metastazı
N1c lenf bezi metastazı olmadan subseroza, mezenter ya da nonperitonealize perirektal, perikolik dokuda tümör depozitleri
N2 Bölgesel 4 ve daha fazla lenf bezi metastazı
N2a 4-6 lenf bezi metastazı
N2b 7'den fazla lenf bezi metastazı
Uzak Metastaz
MX Uzak metastaz değerlendirilemez
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var
M1a 1 organda uzak metastaz
M1b 1'den fazla organda uzak metastaz var

Rektal kanser için terapi sonrası evreleme: TNM evreleme sistemi başlangıçta daha önce tedavi edilmiş tümörler için tasarlanmıştır. Preoperatif veya neo-

adjuvan tedavi, rektal tümörler için giderek daha fazla kullanılmaktadır. İlk önce cerrahi ve ardından adjuvan tedavi ile karşılaştırıldığında, neoadjuvan tedavi, daha az tedaviye bağlı toksisite ve sfinkter fonksiyonunun korunmasını sağladığı için önem taşımaktadır. Rektal kanserler için, neoadjuvan tedaviyi takiben rezeke edilen örnekte hastalığın patolojik TNM evresi, “y” ön eki olarak düzenlenmektedir (ypTNM sınıflandırması)⁽⁹⁾.

PROGNOSTİK BELİRLEYİCİLER

Lokal Tümör Yaygınlığı: KRK rezeksiyonu sonrası, sonucun en önemli göstergesi başvuru sırasındaki patolojik evredir⁽¹⁶⁾. Lokal hastalığın yaygınlığı (yani tümör penetrasyonunun derinliği) sağkalımı bağımsız olarak etkilemektedir. Lokal peritoneal tutulum, serozal tutulumu (pT4a tümörleri) tanımlamak için kullanılabilir ve bunların tümü prognozu olumsuz yönde etkilemektedir⁽¹⁶⁾. Serozal yüzeyde serbest hücrelerin varlığı, intraperitoneal nüksü tahmin etmek için en olası tutulum tipidir. Bununla birlikte kolorektumun peritonealize olmayan kısımları için (örn. çıkan ve inen kolonun arka yüzleri, rektumun alt kısmı), pT4a kategorisi uygulanamamaktadır.

Rezidü tümör: Cerrahi tedavi sonrasında kalan tümör, olumsuz bir prognostik faktördür. Rektumda rezeksiyonun tam olarak yapılmış olması, büyük ölçüde sirkumferensiyel (radyal) rezeksiyon sınırının durumuna bağlıdır. Transvers cerrahi sınırlar ve ameliyatta gözlenen ancak çıkarılmayan diğer lezyonlar da ayrıca önem taşımaktadır.

Sirkumferensiyel (radyal) sınır: Sirkumferensiyel rezeksiyon sınırı (CRM), spesimenin cerrahi olarak kesilmiş peritonealize olmayan yüzeyine karşılık gelir. Bu terim, kolorektumun mezotel hücreleri ile örtülü olmadığı (veya kısmen örtülü olan) herhangi bir yeri için geçerlidir. Lokasyon olarak tamamen subperitoneal olan, orta ve distal rektal kanserler için spesimenin tüm dış yüzeyi bir CRM olarak kabul edilir.

Rektal kanser için, cerrahi tekniğin kalitesi ve CRM'nin durumu hem lokal hem de uzak nüks ve sağkalım için en önemli prediktif faktörlerden biridir⁽¹⁷⁾. Tümörün penetran kenarı etrafında yeterli cerrahi açıklığa sahip total mezorektal eksizyon (TME) lokal nüks oranını azaltır. Bu yaklaşımla, rektumu çevreleyen tüm mezorektal yumuşak dokular (mezenter ve tüm bölgesel düğümleri içeren) bozulmadan çıkarılır ve çevresel yüzey mezorektal fasyadır. Buradaki mezorektal yağ dokusunun cerrahi olarak yeterli ve uygun şekilde çıkarılıp çıkarılmadığı patoloj tarafından değerlendirilmez. Buna göre mezorektum değerlendirilmesi aşağıdaki gibidir:

Grade 3 (Komplet): Mezorektal fasyal plan pürüzsüz, minör irregülarite, defektler 5mm'den daha büyük değildir.

Grade 2 (Tama yakın): Müsküler tabaka görülmüyor, mezorektumda defektler var, ancak kitlesel olarak mezorektal doku oldukça fazladır.

Grade 1 (İnkomplet): Defektler muskularis propriaya ulaşıyor, mezorektal doku kitlesel olarak zayıftır.

Rezeksiyon materyalinin incelenmesinde, tümörün en yakın sınırı ile CRM arasındaki mesafe mm cinsinden ölçülmeli ve kaydedilmelidir. CRM'nin “pozitif” olarak tanımlanıp tanımlanmamasına bakılmaksızın tümörün en derin penetrasyon noktası ile CRM arasındaki mesafe ≤ 1 mm ise lokal nüks ve ölüm riskinin arttığı kanıtlanmıştır⁽¹⁸⁾. Rektumda, pozitif bir CRM, R1 veya R2 rezeksiyonu olan pT3 hastalığı (sınırdaki tümörün mikroskobik veya makroskobik varlığı) belirtir, bu durum pT4a olarak kabul edilmez. Bu nedenle, CAP, tümör rezeksiyon materyalinin peritonealize olmayan yüzeyinden 1 mm veya daha az uzaklıkta tanımlanırsa, CRM'nin pozitif olarak kaydedilmesini önermektedir. Ayrıca CRM'ye 1mm'den daha yakın metastatik lenf düğümü ya da vasküler yapılar içinde tümör görülmesi de cerrahi sınırdaki tümör tutulumu olarak değerlendirilmelidir. Preoperatif olarak radyasyon tedavisi almamış hastalar için, CRM pozitifliği, özellikle rektal kanserler için lokal tümör boyutuna bakılmaksızın postoperatif radyasyon tedavisi için bir endikasyon kabul edilmektedir, bu nedenle CRM değerlendirmesi rektal karsinomların değerlendirilmesinde önem taşımaktadır.

Bölgesel lenf nodülü tutulumu: KRK'nin cerrahi rezeksiyonunu takiben en güçlü prediktif faktörlerden birisidir. Nodal yayılım, metastaz riskini azaltmak için hem kolon kanseri hem de rektal kanser için adjuvan tedavi endikasyonudur. Yapılan çalışmalarda lenf nodülü durumunu doğru bir şekilde belirlemek için en az 12 düğümün histolojik olarak incelenmesini önerilmektedir; ancak neoadjuvan tedavi almış rektal kanserli hastalar için 12 lenf nodülü eşliğinin önemi sorgulanmaktadır. Neoadjuvan tedaviden sonra 12 veya daha fazla nodülün çıkarılması genellikle mümkün olmamaktadır ve bu durumda daha düşük lenf nodülü sayıları, yetersiz evreleme veya düşük sağkalım ile ilişkilendirilmemiştir⁽¹⁹⁾. Tümörün ektranodal yayılımı, tekrarlayan hastalık ve mortalite riskinde artış ile ilişkilidir; rezeksiyon örneklerinin patolojik değerlendirmesinde not edilmelidir⁽²⁰⁾.

Neoadjuvan tedavi sonrası tümör regresyonu: Uygun şekilde seçilmiş rektal kanserli hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapi, önemli tümör yanıtı ve evresinin gerilemesi ile ilişkilidir⁽²¹⁾. Bu hastalar için

prognoz, en iyi tedavi sonrası patolojik evreleme ile belirlenir (ycTNM veya ypTNM sınıflandırması). Prognoz, cerrahi örnekteki son tümör (T) evresinin yanı sıra cerrahi örnekteki ilgili lenf düğümlerinin varlığı ile ilişkilidir. TNM evreleme sistemine göre, patolojik (p) aşamaya eklenen “y” ön eki, tedavi sonrası TNM evresini belirtir.

Rektal kanser için neoadjuvan kemoradyoterapi alan hastalar arasında, rezeke edilen örneğin patolojik incelemesi ile saptanan tümör eradikasyonu, rezidüel tümörü olan hastalarla, özellikle rezidüel nodal hastalığı olan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha iyi prognoz ile ilişkilidir⁽²²⁾. Benzer şekilde, minimal rezidüel hastalık, gross rezidüel hastalıktan daha iyi bir prognoz ile ilişkilidir. Dolayısı ile prognoz, fibrozis derecesini ve canlı tümör hücrelerinin yüzdesini içeren tümör regresyon derecesi (TRG) ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir.

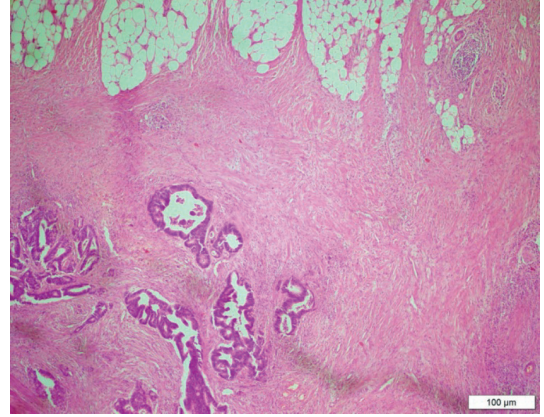
Tümör yanıtı için çeşitli derecelendirme sistemleri bulunmakla birlikte (Mandard, Rögel vs), AJCC tarafından dört dereceli bir tümör regresyon skoru önerilmektedir (Tablo 3)⁽²³⁾. Bu TRG sistemlerinden bazıları sadece rezidüel tümör varlığını puanlarken, diğerleri rezidüel tümörü ve tümörün yerini alan herhangi bir rezidüel dokuyu değerlendirir (fibrozis, inflamasyon, asellüler mürin gölcükleri, nekroz ve/veya kalsifikasyon) (Resim 2). Bir diğer önemli nokta da TRG skorlarının lenf düğümlerinin olası tutulumunu değerlendirmeye almamış olmasıdır. Biriken veriler, başlangıçta klinik olarak pozitif perirektal lenf nodları olan ve preoperatif RT veya KRT’den sonra patolojik olarak negatif lenf nodülleri olan hastaların mükemmel bir sonuca sahip olduğu görüşünü desteklemektedir. TRG’nin farklı değerleri ile pozitif lenf nodüllerinin görülme sıklığı arasındaki korelasyon, halen araştırılmaktadır.

Tablo 3. Tümör regresyon derecelendirme sistemleri⁽²⁾

Grade	AJCC 2010	Mandard	Rödel
TRG 0	Rezidüel tümör hücreleri yok		Regresyon yok
TRG 1	Tek hücreler veya küçük gruplar	Rezidü kanser yok, barsak duvarında fibrozis (komplet regresyon)	Tümör kitlesinin <%25’ni fibrozis oluşturur
TRG 2	Desmoplastik yanıt ile rezidü kanser	Fibrozis içinde nadir kanser hücreleri	Tümör kitlesinin <%25-50’ni fibrozis oluşturur
TRG 3	Minimal tümör yanıtı	Artmış rezidü kanser hücreleri ancak fibrozis halen baskın	Tümör kitlesinin >%50’si fibrozis oluşturur
TRG 4		Artmış fibrozis içinde rezidü kanser	Komplete regresyon
TRG 5		Regresyon bulgusu yok	

Moleküler faktörler: Çok çeşitli ümit verici ve klinik olarak uygulanabilir moleküler belirteçlerin prog-

nostik değeri KRK’larda incelenmiştir. Bugüne kadar, klinikte tedavi kararı vermede rutin olarak kullanılan tek faktör MMR kaybidir. Bir başka belirteç, peridiktif kapasitesi için kullanılır (RAS mutasyonları, EGFR’yi hedefleyen ajanlar için etkinlik eksikliğini öngörür) ve üçüncü bir işaretçi (BRAF mutasyonları), prognostik ve prediktif faktör olarak potansiyel kullanıma sahiptir⁽²⁴⁾.



Resim 2. Neoadjuvan tedavi sonrası regresyon bulguları (fibrozis, inflamasyon) ve rezidü tümör (HE, x40)

Kolorektal tümörigeneze yol açan en az üç moleküler yol var gibi görünmektedir, kalıtsal durum ailesel adenomatöz polipoz (FAP) ile özdeşleşen kromozomal instabilite (CIN) yolu; Lynch sendromunda ve ayrıca MMR fonksiyonunda kayıp olan sporadik KRK’ların bir kısmında yer alan mutator-fenotip/DNA hatalı onarım yolu; ve bazı CpG adalarının yüksek bir metilasyon sıklığı ile karakterize edilen hipermetilasyon fenotipi hiperplastik/serrated polip yolu (CpG adası hipermetilasyon fenotipi [CIMP]-pozitif)⁽²⁵⁾. Yapılan çalışmalar sonucunda farklı gen ekspresyon profillerine dayalı olarak, KRK prognoz ile de ilişkili alt tiplere ayrılmıştır. Yakın zamanda, moleküler tümör sınıflandırması alanında, özellikle tümör mikro çevresinin biyolojik davranış için öneminin belirlenmesinde heyecan verici gelişmeler görülmektedir. Bu tür bir ilerleme ile, bir gün spesifik tedaviyi seçmek için kullanılacak, ancak henüz mevcut evreleme sistemlerine veya diğer prognostik modellere dahil edilmeye hazır olmayan moleküler temelli prognostik evreleme sistemlerinin olasılığını artırmaktadır^(26, 27).

Bunun dışında, KRK için en önemli prognostik belirleyiciler, ektramural tümör depozitlerinin varlığı, peritumoral fibrozis, tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı, lenfovasküler ve perinöral invazyon, histolojik diferansiyasyon derecesi, preoperatif serum karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyesi gibi klinik ve patolojik verilerdir.

Sonuç olarak görülmektedir ki sık görülen kanserler içerisinde yer alan rektum tümörleri, kolon tümörleri ile birçok ortak özelliği paylaşırken gerek makroskopik

inceleme esnasında gerek ise neoadjuvan tedavi sonrasında prognostik önemi olan kriterlere dikkat edilerek ayrıntılı inceleme gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) World Health Organization, "Globocan, Cancer Today". Erişim: 7. 05. 2021. <https://www.gco.iarc.fr>
- (2) Nagtegaal ID, Arends MJ, Salto-Tellez M. Colorectal adenocarcinoma. In: WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours, 5th, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019. p. 177.
- (3) Carraro PG, Segala M, Cesana BM, Tiberio G. Obstructing colonic cancer: failure and survival patterns over a ten-year follow-up after one-stage curative surgery. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 243.
- (4) Katoh H, Yamashita K, Wang G, et al. Prognostic significance of preoperative bowel obstruction in stage III colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2432.
- (5) Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, et al. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results--Medicare data. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4401.
- (6) Price TJ, Beeke C, Ullah S, et al. Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? *Cancer* 2015; 121: 830.
- (7) Loupakis F, Yang D, Yau L, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107.
- (8) Knox RD, Luey N, Sioson L, et al. Medullary colorectal carcinoma revisited: a clinical and pathological study of 102 cases. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 2988.
- (9) AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB (Ed), Springer, New York 2017. p. 269.
- (10) Updated recommendations fro the College of American Pathologists for examination of colon and rectum cancer specimens. <https://documents.cap.org/protocols/cp-gilower-colonrectum-17protocol-4010.pdf> (Accessed on October 08, 2019).
- (11) Nitsche U, Zimmermann A, Späth C, et al. Mucinous and signet-ring cell colorectal cancers differ from classical adenocarcinomas in tumor biology and prognosis. *Ann Surg* 2013; 258: 775.
- (12) Shin US, Yu CS, Kim JH, et al. Mucinous rectal cancer: effectiveness of preoperative chemoradiotherapy and prognosis. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2232.
- (13) Masoomi H, Ziogas A, Lin BS, et al. Population-based evaluation of adenosquamous carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 509.
- (14) Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, Gown AM. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 303.
- (15) Shia J. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part I. The utility of immunohistochemistry. *J Mol Diagn* 2008; 10: 293.
- (16) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds). AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed, Springer, New York 2010. p. 133.
- (17) Gosens MJ, Klaassen RA, Tan-Go I, et al. Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6617.
- (18) Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, et al. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 1348.
- (19) Govindarajan A, Gönen M, Weiser MR, et al. Challenging the feasibility and clinical significance of current guidelines on lymph node examination in rectal cancer in the era of neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4568.
- (20) Veronese N, Nottegar A, Pea A, et al. Prognostic impact and implications of extracapsular lymph node involvement in colorectal cancer: a system-

- atic review with meta-analysis. Ann Oncol 2016; 27: 42.*
- (21) Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, et al. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg 2002; 236: 75.*
- (22) Gavioli M, Luppi G, Losi L, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum 2005; 48: 1851.*
- (23) Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, et al. Colon and Rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p. 251.*
- (24) Taieb J, Le Malicot K, Shi Q, et al. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutations in MSI and MSS Stage III Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst 2017; 109.*
- (25) Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, et al. *Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2017; 35: 1453.*
- (26) Phipps AI, Limburg PJ, Baron JA, et al. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival. *Gastroenterology 2015; 148: 77.*
- (27) Becht E, de Reyniès A, Giraldo NA, et al. Immune and Stromal Classification of Colorectal Cancer Is Associated with Molecular Subtypes and Relevant for Precision Immunotherapy. *Clin Cancer Res 2016; 22: 4057.*



ERKEN EVRE REKTUM KANSERLERİNİN ENDOSKOPIK TEDAVİSİ (EMR ve ESD) ENDOSCOPIC TREATMENTS (EMR and ESD) OF EARLY RECTUM CANCER

Dr. Can Gönen

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Özet:

Erken evre rektum kanserleri ve kompleks polipler, endoskopik yöntemler ile daha sık tedavi edilmeye başlanmış olup bu amaçla kullanılan başlıca iki ana teknik; endoskopik mukozal rezeksiyon ve endoskopik submukozal disseksiyon yöntemleridir. Bu derlemede, rektal lezyonların tedavisinde en uygun endoskopik tedavi seçimi ile ilgili güncel literatür tartışılmıştır. Uygun teknikle, yüksek R0 rezeksiyon oranlarına düşük komplikasyon ile ulaşılabilmektedir.

Abstract:

Early rectal cancers and complex polyps are increasingly managed using endoscopic methods that comprise two main techniques: endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. In this review, the most recent literature on selection of the best endoscopic treatment in the management of rectal lesions was discussed. With proper technique, high R0 resection can be possible with a low complication rate.

Giriş

Endoskopik tedaviler ile kolorektal poliplerin ve erken evre tümörlerin tedavisi, kanser sıklığında %76 ve kanser mortalitesinde %53 oranında azalma sağlamaktadır^(1,2). Bu yazıda kompleks rektum poliplerinin ve yüzeysel tümörlerin endoskopik tedavi modaliteleri (endoskopik mukozal rezeksiyon ve endoskopik submukozal disseksiyon) tartışılacaktır.

Kolon polipleri ve yüzeysel tümörlerin sınıflaması:

Endoskopik görünümüne göre adenomlar ve erken kolorektal kanserler polipoid veya non-polipoid olarak sınıflandırılır. Polipoid olanlar saplı (pedinküllü), semipedinküllü ve sesil (sapsız) polip tiplerini içerir. Non-polipoid tipler süperfisiyel eleve, düz ve deprese tipleri içermektedir. Non-polipoid terimi; lezyonun mukozal yüzeyden kabarıklığının kapalı bir forseps kalınlığının altında olması (<2.5 mm) durumunda kullanılır. Paris klasifikasyonu olarak kabul edilen bu sınıflama kolonoskopik bulguların tanımlanmasında

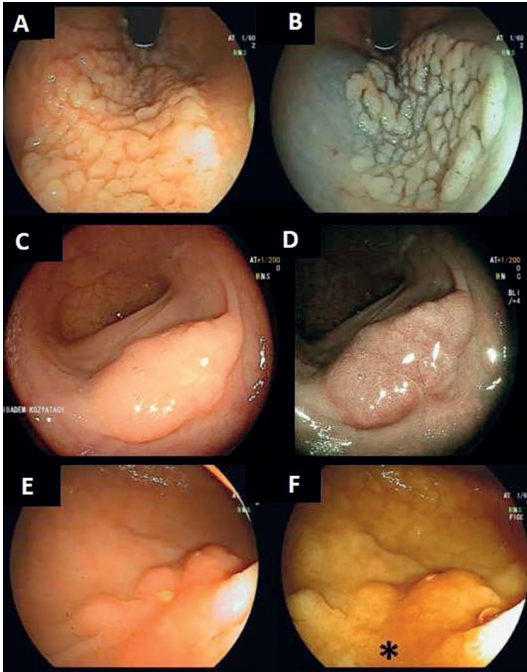
ortak bir dil sağlaması ve tedavi planlanması açısından fayda sağlamaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Yüzeysel lezyonların sınıflamasında kullanılan Paris Klasifikasyonu

Saplı polip (pedinküllü)	Ip
Semipedinküllü	Isp
Sesil, yüksekliği mukozal yüzeye göre kapalı haldeki forseps kalınlığından (2.5 mm) daha fazla	Is
Hafif eleve, yükseklik <2.5 mm	IIa
Mukoza ile aynı yüksekliğe sahip düz lezyon	IIb
Hafif deprese	IIc
Ekskave/ülser, ülser derinliği mukozal yüzeye göre 2.5 mm'den daha derin	III

İlk kez Japon literatüründe kullanıma giren ve takiben Dünya'da yaygın kabul görmeye başlayan lateral yayımlı tümör veya lezyon (laterally spreading tumor -LST veya laterally spreading lesion - LSL) terimi, 10 milimetreden daha geniş düz yapıdaki (IIa) lezyonlar için kullanılmaktadır⁽³⁾. Bu tip lezyonlar tüm kolorektal poliplerin yaklaşık %3'lük kısmını oluşturur. Daha

önemlisi LST varlığında submukozal invazyon sıklığının %3-10 arasında görülmesidir. Submukozal invazyon sıklığı lezyon tipine göre değişmektedir. Yüzeypatemi granüler görünümde olanlar için LST-granüler (*Resim 1*), bu zeminde daha büyük nodül bulunduranlar ise LST-granüler nodüler mikst tip olarak isimlendirilmektedir. Granüler lezyonlarda yüzeyp submukozal invazyon varlığı %2'nin altında olup, nodül varlığında oran %5 düzeylerine çıkmaktadır. Yüzeyp yapısı düz olanlar için LST-nongranüler tanımı kullanılmaktadır (*Resim 1*). LST non-granüler olanların submukozal invazyon içermeye olasılıkları daha yüksek olup %10-15 düzeyindedir^(3, 4). Özellikle non-granüler olup psödo-depresyon (PD) gösteren Ila+Ilc lezyonlarda multifokal invazyon riski yüksektir (*Resim 1*).



Resim 1. A-B) Rektum distalinde lokalize granüler tip lateral spreading tumor (LST-granüler). C-D) Non-granüler LST. E-F) Psödo-depresyon (*) gösteren non-granüler LST.

Kolon Polipleri ve Yüzeyp Tümör Tedavisine Yaklaşım:

Kolonda mukozal düzeyde lenfatikler mevcut olmayıp, displastik hücrelerin submukozaya ulaşması durumunda kolon kanseri terimi kullanılmaktadır. Mukozada (epitel, lamina propria ve muscularis mucosa) lokalize neoplastik lezyonlar prekanseröz veya non-invaziv kabul edilir. Şiddetli displastik değişikliklerin epitelde bulunması durumunda kullanılan 'karsinoma in situ' veya lamina propriada bulunması durumunda

kullanılan 'intramukozal adenokarsinom' terimleri artık kullanılmamaya başlanmıştır. Bu terimler içerisinde geçen 'karsinom' sözcüğü kafa karışıklığı yaratmakta olup, bu tip lezyonların submukozal invazyonu olmadığı için lenf nodu veya uzak metastaz ihtimalleri yoktur ve komplet endoskopik rezeksiyon küratif kabul edilir⁽⁵⁾. Malign polip terimi, muscularis mukozayı aşarak submukozaya ulaşan (T1) kanserler için kullanılmaktadır.

Saplı bir polibin komplet endoskopik rezeksiyonu sonrası submukozal kanser saptanması durumunda; 1) lenfovasküler invazyon yoksa, 2) kötü diferansiyasyon bulunmuyorsa ve 3) rezeksiyon hattında tümör yoksa (vertikal derinlik yeterince değerlendirilebiliyorsa) endoskopik tedavi yeterli kabul edilir⁽⁵⁾. Düz (non-polipoid) bir polipde submukozal tutulum varsa, muscularis mukoza seviyesinin altındaki invazyon derinliği patolojik olarak belirlenmelidir. Eğer submukozal invazyon 1000 μ m altında ise 'superfisiyel (yüzeyp)' bir tümörden bahsedilir. Bu gibi yüzeyp tümör varlığında lenfovasküler invazyon yoksa, vertikal tümör marjini negatif ise, tümör tomurcuklanması yoksa ve tümör tipi papiller veya tubuleradenokarsinom saptanırsa (tüm kriterlerin karşılanması şartı ile) tedavi yeterli kabul edilir. Eğer submukozal invazyon 1000 μ m üstünde ise 'derin submukozal tutulumlu' bir tümörden bahsedilir. Bu durumda lenfatik tutulum oranı belirgin artmış olup cerrahi tedavi gerekliliği vardır⁽³⁻⁶⁾.

Bir lezyonun kolonoskopik değerlendirmesi sırasında derin submukozal invazyon olasılığını gösteren bulgular mevcut ise biyopsi alınmalı, lezyon yakınına işaretleme (tattooing) yapılmalı ve cerrahi uygulanmalıdır. Bu tip lezyonlarda endoskopik tedavi denenmemelidir. Derin submukozal invazyonu predikte ettiren bulgular; demarkasyon gösteren derin depresyon, ülser varlığı, ekskave lezyon, ekspansif görünüm, frajilite, yüzeyp yapısının incelenmesinde ince vasküler yapının ve yüzeyp paterninin kaybolarak amorf avasküler alanlar izlenmesi (Narrow-band Imaging International Colorectal Endoscopic - NICE tip 3 patern), magnifiye kromendoskopide yüzeyp pit yapısının kaybı (Kudo tip Vn) olarak sayılabilir⁽³⁻⁶⁾.

Yüzeyp submukozal invazyonun predikte edilmesi özel önem göstermektedir. Yüzeyp submukozal invazyon gösteren lezyonlar mutlak komplet en bloc şekilde (R0) çıkartılmalıdır. Yüzeyp submukozal bir lezyonun parçalı (piecemeal) çıkartılması durumunda, patolojik inceleme yapılan parçalar arasında kalabilecek bir alanda derin submukozal invazyonun gözden kaçırılacak olması nedeni ile küratif tedaviden bahsedilemez ve tamamlayıcı cerrahi gerekliliği ortaya çıkar⁽³⁻⁶⁾. Bu

sebeple yüzeysel submukozal invazyon olasılığı predikte edilen lezyonlarda mutlak lezyonun R0 rezeksiyonuna imkân veren endoskopik yöntem seçilmelidir. Yüzeysel submukozal invazyon olasılığı yüksek olan lezyonlar; non-granüler LST, Paris klasifikasyonu 0-IIa+Is veya 0-IIc lezyonlar, magnifiye kromoendoskopide yüzeysel pit yapısının irregüler (Kudo tip Vi) izlenmesi olarak sıralanabilir⁽³⁻⁶⁾.

Endoskopik Tedavi Seçimi:

Saplı poliplerin kolonoskopik tedavisi kolonoskopik polipektomi ile yapılmaktadır. Düz yapıdaki ve sesil poliplerde endoskopik tedavi şekli farklılaşmaktadır. 10 mm'ye genişliğe kadar olan düz veya sesil lezyonların snare ile yakalanarak polipektomi ile en bloc çıkartılması mümkündür. 10 mm'den daha büyük lezyonlarda ilerlemiş patoloji saptanma olasılığı arttığı için mutlak ileri endoskopik değerlendirme yöntemleri kullanılmalıdır. Endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ile 20 mm'ye kadar olan lezyonların tek parça halinde çıkartılması genellikle mümkündür. Geniş LST ve ≥ 20 mm sesil kolorektal polipler (Paris 0-IIa, 0-Is, 0-Isp), zor anatomik lokalizasyonlu polipler (ileoçekal valv lokalizasyonu, apendisiyel orifis, anorektal bileşke veya haustra arkasına lokalize), EMR ile en bloc çıkartılamayacak veya submukozal invazyon olasılığı olan geniş lezyonlarda ise endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) yöntemi seçilmesi gereken kolonoskopik yöntemdir⁽³⁻⁶⁾.

Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR):

EMR prensibi, düz yapıdaki veya sesil poliplerin çıkartılması için submukozal alana enjeksiyon yapılarak altta yer alan kas tabakasına zarar vermeden polipektominin güvenli bir submukozal planda yapılabilmesine dayanır. Standard yöntem 'enjeksiyon yardımcı EMR' olup submukozal enjeksiyon sonrası düz yapıdaki lezyonun eleve olmasını ve snare ile yakalanarak çıkartılması esasına dayanır. Çıkartılma işlemi en-bloc veya parçalı (piecemeal) olarak yapılabilir. 1990'lı yıllarda 'cap EMR' ve 'ligasyon yardımcı EMR' gibi ağırlıklı olarak özefagus ve mide lezyonlarının çıkartılmasında kullanılan değişik EMR yöntemleri de geliştirilmiştir⁽⁷⁾.

Enjeksiyon yardımcı EMR sonuçlarının meta-analizinde; lezyonların en-bloc çıkartılması durumunda rekürrens %3 iken parçalı EMR sonrası rekürrens %20 bulunmuştur⁽⁸⁾. Bununla birlikte rekürrenslerin endoskopik tedavisi ile %91 oranında başarılı eradikasyon hedefine ulaşılabilir. 1000 vakanın incelendiği bir diğer çalışmada geniş sesil adenomların EMR ile çıkartılması sonrası 4. ayda rekürrens %16 olarak sap-

tanmış olup rekürrensler genellikle dimunitif ve unifokal olmuştur. Rekürrensler %93 oranında endoskopik olarak tedavi edilebilmiştir⁽⁹⁾. EMR sonrası rekürrensler önemli bir problem olup, bu sorun riskli lezyonların çıkartılmasında aşağıda tartışılan 'endoskopik submukozal diseksiyon' yöntemi kullanılarak aşılabilmektedir.

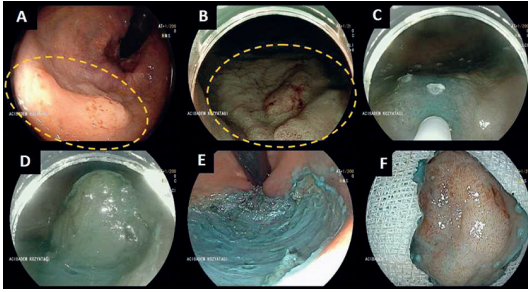
EMR yönteminin iki ana komplikasyonu kanama ve perforasyondur. 1039 hastalık çok merkezli bir çalışmada 20 mm üstünde sesil kolorektal poliplerde EMR sonrası klinik olarak anlamlı kanama %6 oranında saptanmıştır. Bu hastaların %34'ünde endoskopik tedavi gerekliliği doğmuştur⁽¹⁰⁾. Diğer bir komplikasyon olan perforasyon ise değişik serilerde %1'in altında rapor edilmektedir⁽⁷⁾. İşlem esnasında saptanan küçük perforasyonlar endoskopik klip ile tedavi edilebilmektedir. Geniş perforasyonlarda operatif tedavi gerekliliği olmaktadır.

Endoskopik Submukozal Diseksiyon (ESD):

ESD, epitelyal lezyonların en bloc olarak çıkartılmasına izin veren bir yöntem olarak geliştirilmiştir (*Resim 2 ve 3*). ESD işleminin basamakları; 1) lezyon çevresinin işaretlenmesi (kolorektal lezyonlarda lezyon sınırlarının çevre mukozadan ayrımının kolay olması nedeni ile bu basamağın uygulanması mutlak gerekli değildir), 2) lezyon altındaki submukozal mesafeye lezyonun elevasyonunun sağlanması amacı ile enjeksiyon yapılması, 3) lezyon çevresindeki mukozanın sirkumferensiyel insizyonu (tercihe ve lezyon tipine göre işleme parsiyel insizyon ile başlanabilir), 4) lezyon altındaki submukozal planda endoskopik diseksiyon ve lezyonun en bloc çıkartılması, 5) işlem esnasında karşılaşılan vasküler yapıların veya kanama odaklarının koagülatif tedavisi olarak sıralanabilir⁽¹¹⁾. ESD, teknik açıdan diğer yöntemlerden belirgin farklılıklara sahiptir. EMR yönteminde snare ile lezyon yakalanarak rezeke edilmekte olup en bloc çıkartılabilecek lezyon boyutu snare boyutu ile ilişkilidir. Bununla birlikte ESD yönteminde lezyonun lateral genişliğine bakılmaksızın ve bir sınırlama olmadan lezyonun en bloc çıkartılabilmesi mümkündür. ESD yönteminde endoskop başına takılan şeffaf başlık yardımı ile lezyon altındaki submukozal plana girilmekte olup mukozal insizyon ve diseksiyon için kullanılan bıçaklar farklılıklar göstermektedir. Vasküler yapıların hemostazında, koagülatif forceps yaygın olarak kullanılmaktadır. Lezyonun eleve edilmesi için indigokarmen veya metilen mavisi ile renklendirilmiş hidroksietil nişasta (Volvuven®) veya hyaluronik asid gibi visköz solüsyonlar, elevasyonun daha efektif olması ve uzun süre devam edebilmesi nedeni ile serum fizyolojik enjeksiyonuna göre tercih edilmektedir. ESD

işleminin dezavantajları; teknik olarak zor olması, bu konuda deneyimli endoskopistin az sayıda bulunması, işlem süresinin uzun olması ve kullanılan malzemelerin getirdiği maliyet olarak sıralanabilir.

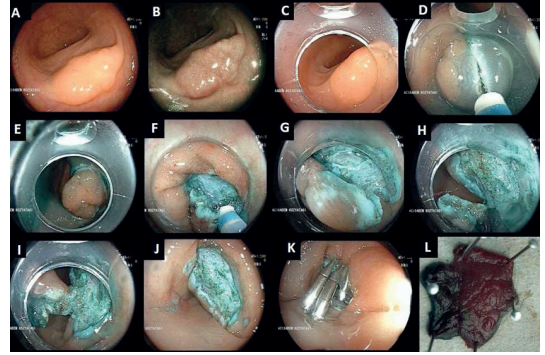
ESD ile en bloc rezeksiyon oranı (RO) %88-94.5 olarak raporlanmaktadır^(3,11). Komplet rezeksiyon sonrası spesimenin patolojik incelemesinde aşağıdaki histolojik kriterler karşılandığında pT1 erken tümörlerde dahi küratif tedavi yapılmış kabul edilir⁽¹¹⁾. Bu kriterler; 1) vertikal tümör marjini negatif (histolojik komplet rezeksiyon), 2) papiller veya tubuler adenokarsinom, 3) submukozal invazyon derinliğinin 1000 μ m altında olması, 4) lenfovasküler invazyon olmaması, 5) tümör tomurcuklanması (budding - evre 1 den fazla) olmaması. Bu 5 kriter karşılandığında lenf nodu metastaz olasılığı ve rekürrens olasılığı belirgin derecede düşük kabul edilmektedir. Bir meta-analizde, belirtilen kriterler karşılandığında lenf nodu metastaz olasılığı %1.9 olarak saptanmıştır⁽¹²⁾.



Resim 2. A) Rektum distaline lokalize, anal kanala komşu 4 cm genişliğinde non-granüler tip lateral spreading tumor (LST non-granüler). B) Lezyonun sınırlarının saptanması amacı ile BLI (Blue Light Imaging) altında incelenme. C) Lezyon çevresinin işaretlemesi. D) Lezyonun altından endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) yapılarak ilerlenmesi. E) ESD sonrası görünüm. F) Rezeksiyon materyali.

ESD sonrası lokal rekürrens %2 düzeyinde olup EMR'ye göre belirgin üstündür. İşlemden 6 ay sonra kontrol kolonoskopi yapılması genellikle önerilmektedir. İşlem esnasında perforasyon görülme oranı %2 olup, perforasyonlar sıklıkla endoskopik klipler yardımı ile tespit edilir edilmez kapatılmaktadır. Bir diğer komplikasyon olan kanama %2.2-2.8 oranında bildirilmekte olup benzer şekilde büyük çoğunluğu işlem sırasında hemostatik forceps veya klip yardımı ile tedavi edilmektedir⁽³⁾.

mı ile tespit edilir edilmez kapatılmaktadır. Bir diğer komplikasyon olan kanama %2.2-2.8 oranında bildirilmekte olup benzer şekilde büyük çoğunluğu işlem sırasında hemostatik forceps veya klip yardımı ile tedavi edilmektedir⁽³⁾.



Resim 3. A) 3 cm. lik non-granüler laterally spreading tumor. B) Lezyonun BLI (Blue Light Imaging) görünümü. C) Kolonoskopa yerleştirilen şeffaf başlık (cap). D) Mukozal insizyon (Lezyon metilen mavisii ile renklendirilmiş hidroksietil nişasta solüsyonu ile eleve edilmiştir). E) Sirküferansiyel insizyon sonrası. F-G-H-I) Endoskopik submukozal diseksiyon işlemi. J) ESD sonrası görünüm. K) Defektin hemoklipler ile kapatılması. L) Rezeksiyon materyali.

Sonuç:

Kolonoskopik polipektomi ile poliplerin ortadan kaldırılması kolorektal kanser sıklığı ve mortalitesinde azalma sağlamaktadır. Endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ile 20 mm'ye kadar olan lezyonların tek parça halinde çıkartılması genellikle mümkündür. Geniş LST ve ≥ 20 mm sesil kolorektal polipler (Paris 0-IIa, 0-Is, 0-Isp), zor anatomik lokalizasyonlu polipler (ileoçekal valv lokalizasyonu, apendisiyel orifis, anorektal bileşke veya haustra arkasına lokalize), EMR ile en bloc çıkartılamayacak veya submukozal invazyon olasılığı (non-granüler LST, kromoendoskopide yüzeyel pit yapısının irregüler - Kudo tip Vi) olan lezyonlarda ise endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) yöntemi seçilmesi gereken kolonoskopik yöntemdir.

KAYNAKLAR

- Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med.* 1993; 329 (27): 1977-81.
- Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, vanBallegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term

prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med.* 2012; 366 (8): 687-96.

- Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, et al. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection / endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc.* 2015; 27 (4): 417-34.

- (4) Bang JY, Bourke MJ. Selection of EMR and ESD for laterally spreading lesions of the colon. *Curr Treat Options Gastro*. 2018; 16 (4): 376-85.
- (5) Rex DK, Hassan C, Bourke MJ. The colonoscopist's guide to the vocabulary of colorectal neoplasia: histology, morphology, and management. *Gastrointest Endosc*. 2017; 86 (2): 253-263.
- (6) Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017; 49 (3): 270-297.
- (7) ASGE Technology Committee, Hwang JH, Konda V, Abu Dayyeh BK, Chauhan SS, Enestvedt BK, Fujii-Lau LL, et al. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc*. 2015; 82 (2): 215-26.
- (8) Belderbos TD, Leenders M, Moons LM, Siersema PD. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2014; 46 (5): 388-402.
- (9) Moss A, Williams SJ, Hourigan LF, Brown G, Tam W, Singh R, et al. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut*. 2015; 64 (1): 57-65.
- (10) Burgess NG, Metz AJ, Williams SJ, Singh R, Tam W, Hourigan LF, et al. Risk factors for intraprocedural and clinically significant delayed bleeding after wide-field endoscopic mucosal resection of large colonic lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12 (4): 651-61.
- (11) ASGE Technology Committee, Maple JT, Abu Dayyeh BK, Chauhan SS, Hwang JH, Komanduri S, Manfredi M, et al. Endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc*. 2015; 81 (6): 1311-25.
- (12) Mou S, Soetikno R, Shimoda T, Rouse R, Kaltenbach T. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2013; 27 (8): 2692-703.



REKTUM KANSERİ ERKEN EVRELERİNDE MİNİMAL İNVAZİV TRANSANAL GİRİŞİMLER *MINIMALLY INVASIVE TRANSANAL INTERVENTIONS IN THE EARLY STAGES RECTAL CANCER*

Dr. Hüseyin Onur Aydın, Dr. Feza Yarbuğ Karakayalı

Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul Hastanesi, Araştırma ve Uygulama Merkezi

Özet:

Erken evre rektum kanserlerinde, radikal cerrahiye benzer onkolojik sonuçlara sahip lokal cerrahi tedavi seçenekleri uzun süredir tartışılmaktadır. Lokal eksizyon, rektumda bulunan tümörün negatif cerrahi sınırla perirektal yağ dokuya kadar eksizyonu olarak tanımlanmaktadır. Genel olarak, görüntülenen lenf nodu olmayan T1 tümörlerde uygulanmaktadır. Erken evre rektum kanserinde lokal cerrahi tedaviler TME'ye göre daha az komplikasyon ve benzer onkolojik cerrahi sonuçlar sunmaktadır. Radikal cerrahi girişimlerin getirdiği anastomoz riski, stoma ihtiyacı, uzamış hastanede yatış süresi ve fonksiyonel yapıda bozulma olmaması nedeniyle lokal cerrahi tedaviler üstün görülmektedir. Özellikle tümörün boyutu, invazyon derinliği, histolojik yapısı ve lenf nodu varlığı ameliyat öncesi dönemde ayrıntılı olarak belirlenmelidir.

Abstract:

Local surgical treatment options with oncological results similar to radical surgery in early stage rectal cancers have been discussed for a long time. Local excision is defined as the excision of the tumor in the rectum up to the negative surgical margin and perirectal adipose tissue. Generally, it is applied in T1 tumors without visualized lymph nodes. Local surgical treatments in early stage rectal cancer offer fewer complications and similar oncological surgical results than radical surgery. Local surgical treatments are considered superior due to the risk of anastomosis caused by radical surgical interventions, the need for stoma, prolonged hospital stay, and no deterioration in functional structure. In particular, the size of the tumor, the depth of invasion, histological structure and the presence of lymph nodes should be determined in detail in the preoperative period.

Rektum kanserinde ideal cerrahi tedavi, intestinal devamlılığı sağlarken en iyi onkolojik sonuçlara elde etmektir. Bu amaçla tanımlanan total mezorektal eksizyon (TME), uzun dönemde en iyi onkolojik sonuçları vermektedir. Bunun yanında TME'nin anastomoz kaçağı, kronik iyileşmeyen yaralar ve fonksiyonel bozukluklar gibi kendi özgü komplikasyonları bulunmaktadır⁽¹⁾. Radikal cerrahi uygulanan erken evre rektum kanserlerinde 5 yıllık lokal rekürrens oranları %2 ile %8 arasında bildirilmektedir⁽²⁾. Bu nedenle de çalışma-

larda erken evre rektum kanserlerinde radikal cerrahiye benzer onkolojik sonuçlara sahip lokal cerrahi tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir.

Rektum kanserinde lokal eksizyon (LE) ilk olarak 1830 yılında Dr. Jacques Lisfranc tarafından tanımlanmıştır⁽³⁾. Tanımlandığı yıllarda distal rektum tümörlerinin basit cerrahi eksizyonu ile ablasyonunu içermekteydi. Daha gelişmiş cerrahi enstrümanların kullanıldığı teknik ise 1968 yılında distal rektumda

bulunan villöz lezyonun eksizyonu ile Sir Alan Parks tarafından tanımlanmıştır⁽⁴⁾ (Parks, 1968). Takip eden yıllarda tanımlanan teknik geliştirilmeye devam edilerek negatif cerrahi sınırlarla daha düşük lokal rekürrens oranları bildirilmeye başlanmıştır⁽⁵⁾ (Morson, Bussey & Samoorian, 1977).

LE, rektumda bulunan tümörün negatif cerrahi sınırla perirektal yağ dokuya kadar eksizyonu olarak tanımlanmaktadır. Bu eksizyonda drene olan lenfatiklerin disseksiyonu gerekli görülmemektedir. Bu amaçla transanal eksizyon (TAE), transanal endoskopik mikrocerrahi (TEM) ve transanal minimal invaziv cerrahi uygulanmaktadır (TAMIS).

Hasta Seçimi

Genel olarak, görüntülenen lenf nodu olmayan T1 tümörlerde LE uygulanmaktadır. Rutin evrelendirme ameliyat öncesi dönemde yapılmalıdır. Bu amaçla uzak metastaz taramaları haricinde rektal digital muayene, proktoskopi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve endorektal ultrasonografi (EUS) kullanılarak invazyon derinliği ve lenf nodu varlığı araştırılmalıdır⁽⁶⁾. Lenf nodu disseksiyonu yapılmadığı için ameliyat öncesi dönemde evrelendirmeye özen göstermek gerekmektedir.

Rektal muayenede tümör mobil ve yumuşak kıvamlı olmalıdır⁽⁷⁾. Uygulama kolaylığı ve yeterli onkolojik sonuçlar için genel olarak 4 cm'den küçük, sirkumferal olarak rektum duvarının %50'sinden daha azını kaplayan ve 20. cm'e kadar olan mesafedeki tümörlerin seçilmesi önerilmektedir⁽⁸⁾. Hasta özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hasta seçim kriterleri

Boyut	< 4 cm
Genişlik	< %50
Anal kanala uzaklık	< 20 cm
Yapı	Mobil ve yumuşak
Histoloji	T1, tümör tomurcuklanması ve lenfovasküler invazyon yok
Evre	T2 hastalık veya lenf nodu yok

T1 lezyonlarda, submukozal tabakayı üç bölüme ayırdığımızda yüzeysel 1/3'lük kesimde %3, orta 1/3'lük kesimde %8 ve derin 1/3'lük kesimde %23 civarında lenf nodu metastaz riski olduğu bildirilmiştir. Yapılan histolojik incelemede lenfovasküler invazyon bulgusunun olması lenf nodu metastazı açısından kuvvetli risk olarak görülmektedir⁽⁹⁾. Ayrıca kötü differansiyasyon ve tümör tomurcuklanması olması lenf nodu metastazı açısından güçlü prediktörler arasındadırlar⁽¹⁰⁾.

Transanal Eksizyon

Genel anestezi, intravenöz sedasyon veya lokal anestezi altında uygulanabilir. Ameliyattan bir gece önce ve

ameliyat sabahı mekanik barsak temizliği yapılması önerilmektedir. Ameliyattan 1 saat önce intravenöz antibiyotik uygulaması, cerrahi alan enfeksiyonunu azalttığı gösterilmemekle beraber, genellikle kullanılmaktadır. Posterior yerleşimli tümörlerde litotomi pozisyonu yeteriyken, anterior yerleşimli tümörlerde jackknife pozisyonu ulaşım kolaylığı açısından tercih edilmektedir. Ayrıca ameliyat sırasında rektal kaslarda relaksasyon ve ameliyat sonrası ağrı palyasyonu için pudental sinir bloğu uygulanabilmektedir.

Anüs dilate edildikten sonra plastik anoskoplar ya da çeşitli retraktörler yardımı ile anal kanal direk görüş alanına alınır. Lezyon 1 cm'lik cerrahi sınırla perirektal yağ dokusuna kadar tam kat olarak eksize edilir. Spesmen çıkarıldıktan sonra kontraksiyon nedeniyle cerrahi sınırların kaybolması riskine karşılık mantar panoya gerilerek sabitlenir. Oluşan defekt emilebilir sütürlerle kapatılır. Distal yerleşimli ve küçük defektler açık bırakılabilir.

TME'ye göre çok düşük oranda komplikasyon görülmektedir. Morbidite ve mortalite oranları TME'ye göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Hastanede yatış süresinin de anlamlı derecede düşük olduğu bilinmektedir. Genel olarak kanama, yara yeri enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonları görülürken daha nadir olarak striktürler ve raktovajinal fistüller görülmektedir.

Onkolojik sonuçlarda T1 tümörlerde lokal rekürrens oranları %13 ile %38 arasında bildirilirken, 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları %64 ile %93 arasında olduğu gösterilmiştir⁽¹²⁾. Bunun yanında 5 yıllık sağkalım oranlarının ise TME ile benzer özellikte olduğu bildirilmiştir⁽¹³⁾. Beklendiği üzere T2 tümörlerde ise onkolojik sonuçlar TME'ye çok düşük oranda kalmaktadır.

Transanal Endoskopik Mikrocerrahi

1984 yılında Dr. Gerhard Buess tarafından tanımlanmıştır⁽¹⁴⁾. 4 cm çapında ve 12 ile 20 cm uzunluğunda rijit proktoskopi ile uygulanmaktadır. Bununla beraber TEM uygulaması sırasında bu proktoskopik cihaza uygun enstrümanlar kullanılmalıdır. Genel olarak hasta hazırlığı TAE'a benzer özelliktedir. Posterior yerleşimli tümörlerde litotomi, anterior yerleşimli tümörlerde ise jackknife pozisyon erişim kolaylığı açısından tercih edilmektedir. Ekipmanların maliyeti ve uzun öğrenme eğrisi bu tekniğin yaygınlaşmasında hız kısıtlayıcı olmuştur. Bunun yanında spesimde daha az parçalanma, daha fazla cerrahi sınır ve anal kanaldan 20 cm yukarıya ulaşım en önemli avantajlarıdır.

TAE gibi düşük komplikasyon oranlarına sahiptir. Üriner retansiyon, kanama ve peritoneal defekt oluşması en sık görülen komplikasyonlarıdır. Peritoneal defekt oluşumunun morbiditeyi arttırmadığı bilinmektedir⁽¹⁵⁾ (Keller & ark., 2016). Mekanik bağırsak temizliği ve intravenöz antibiyotik tedavisi ile bu risk azaltılmaktadır. Tümörün çıkarılması sonrasında oluşan defekt TAE'ye göre daha fazla olduğu için eksizyon sonrasında defektin kapatılması önerilmektedir. Morbiditesi %5 ile %25 arasında, mortalitenin ise %0.3 ile %0.6 arasında olduğu bildirilmektedir⁽¹⁶⁾ (Kumar ark., 2013).

Lokal rekürrens oranlarının TAE'ye göre daha düşük olduğu yapılan meta-analizlerde gösterilmiştir⁽¹⁷⁾ (Clancy & ark., 2015). T1 tümörlerde TME ile benzer lokal rekürrens ve sağkalım oranları olduğu bildirilmiştir⁽¹⁸⁾ (Heintz, Mörschel & Junginger, 1998).

Transanal Minimal İnvaziv Cerrahi

2009 yılında TEM'e alternatif olarak tanımlanmıştır⁽¹⁹⁾ (Atallah & ark., 2010). Standart laparoskopik aletlerinin kullanımına olanak sağlayarak TEM'de kullanılan sofistike enstrümanların kullanımını ortadan kaldırmıştır. Single port laparoskopik trokar ile esnek yapıda olması lezyona erişim kolaylığı sağlamaktadır. TEM'e göre kameranın buğulanması daha sık olduğu için sıcak CO2 gazı kullanımı gerekmektedir.

Cerrahi teknik ise TEM ile benzer özelliktedir. Maliyetinin düşük olması ve esnek yapıda olması ile öğrenme eğrisinin kısa olduğu savunulmaktadır. Hem TEM hem de TAMIS'te rezeksiyon sonrası oluşan de-

fektin çapı büyük olduğu için kapatılması önerilmektedir. Cerrahi alanın dar olması nedeniyle hazır kliplerde kullanılabilir⁽²⁰⁾.

En sık karşılaşılan komplikasyonlar TEM'dekine benzer olarak üriner sistem retansiyonu, kanama ve peritoneal defekt oluşumdur. Onkolojik sonuçlar TEM ve TME'deki ile benzer özelliktedir⁽¹⁵⁾.

Sonuç

Erken evre rektum kanserinde lokal cerrahi tedaviler TME'ye göre daha az komplikasyon ve benzer onkolojik cerrahi sonuçlar sunmaktadır. Radikal cerrahi girişimlerin getirdiği anastomoz riski, stoma ihtiyacı, uzamış hastanede yatış süresi ve fonksiyonel yapıda bozulma olmaması nedeniyle lokal cerrahi tedaviler üstün görülmektedir. Bununla beraber hastalara lokal cerrahi tedavi uygulamadan önce yeterli ve güvenilir düzeyde evreleme yapılması gerekmektedir. Özellikle tümörün boyutu, invazyon derinliği, histolojik yapısı ve lenf nodu varlığı ameliyat öncesi dönemde ayrıntılı olarak belirlenmelidir. Hasta ve tümörün özelliklerinin yanında sofistike sistemlerin kullanılması nedeniyle cerrahi bilgi ve tecrübe seçilecek yöntem üzerinde etkili olan en önemli faktörlerdendir. Literatürde randomize kontrollü çalışmaların az olması, bildirilen yayınlarda geniş hasta kitlesinin bulunmaması nedeniyle çok merkezli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Yine elde edilen veriler ışığında uygun hastalarda cerrahi ve onkolojik sonuçları yeterli olarak güvenle uygulanabilmektedirler.

KAYNAKLAR

- (1) Stewart, DB., Hollenbeak, C. ≥ Boltz, M. (2011). *Laparoscopic and open abdominoperineal resection for cancer: how patient selection and complications differ by approach. Journal of Gastrointestinal Surgery, 15 (11), 1928-38. Doi: 10.1007/s11605-011-1663-y.*
- (2) Enri'quez-Navascue's, JM. ≥ ark. (2011). *Patterns of local recurrence in rectal cancer after a multidisciplinary approach. World Journal Gastroenterology, 17 (13), 1674. Doi: 10.3748/wjg.v17.i13.1674.*
- (3) Corman, ML. (1983). *Jacques Lisfranc 1790-1847. Diseases of the Colon ≥ Rectum, 26 (10), 694-5.*
- (4) Parks, AG. (1968). *A Technique for excising extensive villous papillomatous change in the low-er rectum. Proceedings of Royal Society of Medicine, 61 (5), 441-2.*
- (5) Morson, BC., Bussey, HJ. ≥ Samoorian, S. (1977). *Policy of local excision for early cancer of the colorectum. Gut, 18 (12), 1045-50.*
- (6) *National Comprehensive Cancer Network. (2016). Rectal cancer. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal_blocks.pdf)*
- (7) Rafaelsen, SR., Kronborg, O. ≥ Fenger, C. (1994). *Digital rectal examination and transrectal ultrasonography in staging of rectal cancer: a prospective, blind study. Acta Radiologica, 35 (3), 300-4.*
- (8) Brunner, W. ≥ ark. (2016). *Predictors for regional lymph node metastasis in T1 rectal cancer: a population-based SEER analysis. Surgical*

- Endoscopy*, 30 (10), 4405-15. Doi: 10. 1007/s00464-016-4759-3.
- (9) Nascimbeni, R. ≥ ark. (2002). Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of rectum. *Diseases of the Colon ≥ Rectum*, 45 (2), 200-6.
- (10) Masaki, T. ≥ ark. (2001). The indication of local excision for T2 rectal carcinomas. *The American Journal of Surgery*, 181 (2), 133-7.
- (11) You, YN. ≥ ark. (2007). Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified? *Annals of Surgery*, 245 (5), 726-33. Doi: 10. 1097/01. sla. 0000252590. 95116. 4f.
- (12) Kim, E., Hwang, JM. ≥ Garcia-Aguilar, J. (2008). Local excision for rectal carcinoma. *Clinical Colorectal Cancer*, 7 (6), 376-85. Doi: 10. 3816/CCC. 2008. n. 050.
- (13) Bentrem, DJ. ≥ ark. (2005). T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery? *Annals of Surgery*, 242 (4), 472-7.
- (14) Buess, G. ≥ ark. (1984). A system for a transanal endoscopic rectum operation. *Der Chirurg*, 55 (10), 667-80.
- (15) Keller, S. ≥ ark. (2016). Transanal minimally invasive surgery: review of indications and outcomes from 75 consecutive patients. *Journal of the American College of Surgeons*, 222 (5), 814-22. Doi: 10. 1016/j. jamcollsurg. 2016. 02. 003.
- (16) Kumar, S. ≥ ark. (2001). Complications of transanal endoscopic microsurgery. *Diseases of the Colon ≥ Rectum*, 56 (3), 295-300. Doi: 10. 1097/DCR. 0b013e31827163f7.
- (17) Clancy, C. ≥ ark. (2015). Transanal endoscopic microsurgery versus standard transanal excision for the removal of rectal neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Diseases of the Colon ≥ Rectum*, 58 (2), 254-61. Doi: 10. 1097/DCR. 0000000000000309.
- (18) Heintz, A., Mörschel, M. ≥ Junginger, T. (1998). Comparison of results after transanal endoscopic microsurgery and radical resection for T1 carcinoma of the rectum. *Surgical Endoscopy*, 12, 1145-8.
- (19) Atallah, S., Albert, M. ≥ Larach, S. (2010). Transanal minimally invasive surgery: a giant leap forward. *Surgical Endoscopy*, 24 (9), 2200-5. Doi: 10. 1007/s00464-010-0927-z.
- (20) Rai, V. ≥ Mishra, N. (2016). Transanal approach to rectal polyps and cancer. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 29 (1), 65-70. Doi: 10. 1055/s-0035-1570395.



LOKAL İLERİ REKTUM KANSERİ VE ADJUVAN / NEOADJUVAN RADYOTERAPİ *ADJUVANT AND NEOADJUVANT RADIOTHERAPY IN LOCALLY ADVANCED RECTAL CARCINOMA*

Dr. Şefika Arzu Ergen, Dr. Didem Çolpan Öksüz

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Özet:

Lokal ileri rektum kanserinde cerrahi sonrası lokal bölgesel nüks oranları yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü 1990 yılında yayınladığı bildiriye cerrahi sonrası evre II-III olgularda lokal kontrol ve sağkalımı artırması nedeniyle adjuvan kemoradyoterapi kullanımını önermiştir. Ancak, randomize çalışmalarda neoadjuvan (kemo) radyoterapi ile lokal nüks ve geç yan etki oranlarının adjuvan kemoradyoterapiye göre daha düşük bulunması nedeniyle günümüzde neoadjuvan tedavi standart kabul edilmektedir. Tüm gelişmelere rağmen yüksek riskli lokal ileri rektum kanserli olgularda halen uzak metastaz oranı %30 seviyelerindedir. Radyoterapi ile birlikte kemoterapinin de cerrahi öncesi verildiği total neoadjuvan tedavi uygulamaları ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları ümit vaat etmektedir.

Abstract:

Local regional recurrence rate is high after surgery in locally advanced rectal cancer. In 1990, the United States National Institute of Health recommended the use of adjuvant chemoradiotherapy in stage II-III disease to improve local control and survival rates. However, neoadjuvant (chemo) radiotherapy has become a standard approach, since the rate of local recurrence and long-term toxicity were found to be lower with neoadjuvant therapy compared to adjuvant chemoradiotherapy in randomized studies. Despite advances, the incidence of distant metastasis is around 30% in patients with high-risk locally advanced cancer. The results of the studies on total neoadjuvant therapy, in which chemotherapy and radiotherapy are given before surgery, are promising.

Rektum kanseri, toplumdaki yaş ortalamasının ve tanı olanaklarının artması sonucunda bugün önemli bir sağlık sorununu oluşturmaktadır. Buna karşılık gelişen tedavi yöntemleri ile mortalite oranlarında azalma bildirilmektedir⁽¹⁾. Rektum kanserinde cerrahi rezeksiyon ana tedavi modalitesidir. Erken evre tümörlerde tek başına cerrahi yeterli bir tedavi yöntemi olmasına rağmen lokal ileri (T3-4 /N+) hastalıkta cerrahi sonrası nüks oranları %45-65'dir⁽²⁾. Cerrahi tekniklerde gelişmeler lokal nüks oranlarını azaltsa da halen lokal ileri rektum kanserinde yalnız cerrahi sonrası lokal nüks ve buna bağlı morbidite önemli sorun teşkil etmektedir.

Ayrıca, lokal nüks sonrası kurtarma cerrahisi çoğu kez yetersiz kalmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, lokal ileri rektum kanserinde cerrahiye radyoterapi, kemoterapi veya kemoradyoterapinin eklenmesi gündeme gelmiş ve optimum tedavi modalitesini araştırmak için birçok çalışmalar yapılmıştır.

POSTOPERATİF RADYOTERAPİ ± KEMOTERAPİ

Cerrahi ile postoperatif radyoterapiyi kıyaslayan randomize çalışmalarda ve metanalizde adjuvan radyo-

terapi eklenmesi ile lokal kontrolün anlamlı olarak daha iyi olduğu, lokal nükse kadar geçen sürenin uzadığı bildirilirken, sağ kalım avantajı gösterilememiştir⁽²⁻³⁾. Bunun üzerine genel sağ kalımı arttırmak için eşzamanlı kemoradyoterapi uygulamaları gündeme gelmiştir.

Gastrointestinal Tümör Çalışma Grubu (GITSG) tarafından 1985 yılında bildirilen ilk randomize kontrollü çalışmada olgular cerrahi sonrası takip, radyoterapi, kemoterapi veya kemoradyoterapi sonrası kemoterapi kollarına ayrılmıştır. Bu çalışmada, lokal ileri rektum kanserinde adjuvan kemoradyoterapi ile lokal kontrol ve genel sağkalım oranlarının cerrahi kola göre anlamlı olarak daha üstün olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁾. "NCCTG (North Central Cancer Treatment Group)" 79-47-51 randomize çalışmasında ise evre II-III rektum kanserli olgulara cerrahi sonrası radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulanmıştır. Medyan 7 yıllık takipte kemoradyoterapi ile nüks riskinde %47, kansere bağlı ölüm oranında ise %36 oranında anlamlı azalma izlenmiştir⁽⁵⁾.

Sonuçta; bu iki büyük randomize kontrollü çalışma temel alınarak Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health-NIH) 1990 yılında yayınladığı ortak bildiri de cerrahi sonrası evre II-III hastalıkta adjuvan kemoradyoterapi kullanımını standart tedavi olarak kabul etmiştir⁽⁶⁾.

PREOPERATİF RADYOTERAPİ ± KEMOTERAPİ

Preoperatif radyoterapi uygulamalarında ise unrezektabl tümörlerde tümörü küçültürken cerrahiye kolaylaştırmak, distal yerleşimli tümörlerde sfinkter koruyucu cerrahi şansını arttırmak amaçlanmaktadır. Ayrıca, preoperatif uygulamalarda organların anatomisi ve kanlanması bozulmadığı için oksijenlenmesi iyi olan dokuda radyoterapi daha etkindir. Radyoterapi alanında daha az ince barsak volümü bulunması ve ışınlanan barsak segmentinin cerrahi ile çıkarılması sebebi ile erken ve geç toksisite daha az görülür, bu da tedaviye uyumu artırır. Ancak, preoperatif radyoterapinin en önemli dezavantajı ise tedavi öncesi doğru evreleme yapılmadıysa, erken evre hastalıkta hastalara gereksiz tedavi uygulanmasıdır.

Preoperatif ile postoperatif radyoterapiyi karşılaştıran dört çalışma vardır. Uppsala çalışmasında preoperatif kısa süreli radyoterapi ile uzun süreli postoperatif radyoterapi kıyaslanmış ve preoperatif radyoterapinin ile lokal nüksde anlamlı azalma (%22'ye %13) görülürken sağkalım avantajı sağlanmamıştır⁽⁷⁾. Aynı şekilde preoperatif kemoradyoterapi ile postoperatif kemoradyoterapiyi kıyaslayan RTOG 94-01/INT 0147 ve NSABP R03 çalışmaları ise yeterli hasta sayısına

ulaşılamadığı için erken kapatılmıştır⁽⁸⁾. Alman rektum kanseri (CAO/ARO/AIO-94) çalışması, transrektal ultrason ile tanımlanmış T3/4 veya N+ rektum kanserli olgularda preoperatif kemoradyoterapi ile postoperatif kemoradyoterapiyi karşılaştıran en kapsamlı randomize çalışmadır. Bu çalışmada tüm hastalara uygulanan cerrahi teknik total mezorektal eksizyondur. Medyan 46 ay takip sonrası preoperatif kemoradyoterapi ile lokal nükste (%6'ya %13), akut (%27'ye %40) ve geç toksisitede (%14'e %24) anlamlı azalma sağlanırken, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranları benzerdir^(9, 10). Uzun süreli takip sonucunda da preoperatif kemoradyoterapi ile 10 yıllık lokal kontroldeki avantaj devam ederken, genel sağkalım, hastaliksız sağkalım ve uzak metastaz oranlarında fark bulunmamıştır⁽¹¹⁾.

Ayrıca Kolorektal Kanser İşbirliği Grubu (Colorectal Cancer Collaborative Group- CCG) tarafından yapılan 8507 olguyu ve 22 randomize çalışmayı içeren meta-analizde hem preoperatif hem de postoperatif radyoterapinin cerrahiye kıyasla 5-yıllık mutlak lokal nüks riskini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu analizde, preoperatif radyoterapide biyolojik efektif dozun (BED) 30 Gy ve daha fazla uygulandığı olgularda lokal kontrol ve sağkalımda anlamlı artış bildirilmiştir⁽²⁾. Camma ve arkadaşları tarafından yayınlanan meta-analizde ise 14 çalışma incelenmiş ve preoperatif radyoterapi ile hem lokal nüksde anlamlı azalma, hem de 5 yıllık sağkalım avantajı tespit edilmiştir⁽¹²⁾.

Bu veriler sonucunda; hem lokal kontrol oranlarının daha yüksek bulunması hem de düşük toksisite ve tedavi uyumunun daha iyi olması nedeniyle postoperatif radyoterapi yerine preoperatif radyoterapi tercih edilmelidir.

Preoperatif radyoterapi uygulamalarında teknik olarak iki farklı yaklaşım vardır:

- 1- Kısa süreli preoperatif radyoterapi; 5x5 Gy olacak şekilde kısa sürede büyük fraksiyon dozları ile yapılır ve bir hafta içinde cerrahi uygulanır.
- 2- Uzun süreli preoperatif kemoradyoterapi; 5-6 haftada, konvansiyonel fraksiyonlarla (1.8-2.0 Gy) radyoterapi ile eşzamanlı kemoterapi yapılır, 6-8 hafta sonra cerrahi uygulanır.

Kısa Süreli Preoperatif Radyoterapi

Kısa süreli tedavi ekonomik olması, tedavi süresinin kısa olması, hasta uyumunun daha iyi olması sebebi ile daha çok Kuzey Avrupa ülkelerinde tercih edilen bir rejimdir. Ancak, cerrahi radyoterapi bittikten kısa süre içinde yapıldığı için tümörde küçülme beklenmemeli ve geç toksisite oranlarının biraz daha yüksek bildirilmek-

tedir. Kısa süreli radyoterapi uygulamasının etkinliği ile ilgili birçok randomize çalışma mevcuttur⁽¹³⁻¹⁶⁾. Bunlardan sağkalım avantajı gösteren İsveç Çalışmasıdır. Bu çalışmada evre I-III toplam 1110 hasta preoperatif radyoterapi ile yalnızca cerrahi kollarına randomize edilmiştir. Beş yıllık takip sonucunda preoperatif radyoterapi ile hem lokal nüks oranlarında azalma (%11'e %27), hem de sağ kalımda istatistiksel anlamlı artış (%58'e %48) gösterilmiştir^(17,18). Çalışmanın 13 yıllık uzun dönem tabiiğinde de aynı sonuçlar devam etmektedir⁽¹⁹⁾. Ancak, bütün bu çalışmaların en sık eleştirilen yönü preoperatif kolun sadece cerrahi ile karşılaştırılması, cerrahi kolda lokal nüks oranının yüksek olması ve cerrahinin total mezorektal eksizyon (TME) ile yapılmamasıdır. Cerrahi tekniklerindeki gelişmeler sonucunda TME yönteminin yaygın olarak uygulanmaya başlaması ile lokal nüks oranları %10'ların altında bildirilmekle birlikte, lokal kontrolün randomize çalışmalarda radyoterapi alan hastalardan bile daha iyi olduğu vurgulanmaktadır⁽²⁰⁻²⁴⁾.

Bu nedenle; Hollanda Kolorektal Kanser Grubu (Dutch Colorectal Cancer Group) tarafından TME operasyonuna eklenen kısa fraksiyone radyoterapinin etkisi araştırılmıştır. Bu prospektif randomize çalışmada rezektabl rektum kanserli olgular preoperatif radyoterapi (5x5 Gy) sonrası cerrahi (TME) ile cerrahi (TME) kollarına randomize edilmiştir. Bu çalışmada TME yapılsa bile neoadjuvan radyoterapi uygulamasının anlamlı olarak lokal nüksü azalttığı gösterilmiştir (%6'ya %11)^(25, 26). On iki yıllık uzun süreli takip sonuçlarında ise negatif radial rezeksiyon sınırı olan hastalarda preoperatif radyoterapi sonrası TME ile 10 yıllık hastalığa özgü sağkalım oranının anlamlı olarak daha iyi olduğu bildirilmiştir⁽²⁷⁾. İngiltere (MRC CR07/NCIC-CTG CO16) çalışmasında ise 1350 rektum adenokanserli olguda preoperatif radyoterapi (5x5 Gy) sonrası TME ile TME sonrası postoperatif kemoradyoterapi uygulanması kıyaslanmıştır. Postoperatif radyoterapi çevresel rezeksiyon sınırı pozitif olgulara 45 Gy/25 fraksiyonda eşzamanlı 5-florourasil (5-FU) ile birlikte uygulanmıştır. Preoperatif radyoterapi kolunda lokal nükte anlamlı azalma (%11 vs %4) ve hastaliksız sağkalımda anlamlı iyileşme (%71'e %77) tespit edilmiştir. Buna karşılık genel sağkalım farkı gösterilememiştir⁽²⁸⁾. Sonuç olarak, optimal cerrahi (TME) ve hatta TME sonrası yüksek riskli olgulara postoperatif radyoterapi uygulansa bile kısa süreli preoperatif radyoterapi ile lokal kontrol anlamlı oranda artmaktadır.

Preoperatif Kemoradyoterapi

Uzun süreli preoperatif radyoterapiye kemoterapi eklenmesi ile tümörün radyosensitivitesini artırarak

yeterli düzeyde evrede küçülme sağlamak ve uzak mikrometastazları ortadan kaldırmak amaçlanmaktadır. Bu bakımdan EORTC-22921 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) ve Fransa (FFCD) çalışmalarında cerrahi öncesi radyoterapi ile kemoradyoterapi alan hastalar irdelenmiştir. Her iki çalışmanın da tartışmalı yönleri olmasına rağmen preoperatif radyoterapiye eş zamanlı kemoterapi eklenmesi ile patolojik tam yanıt oranlarının arttığı ve lokal nüks oranlarının azaldığı, buna karşılık genel sağkalım üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir^(29,30).

Preoperatif Kısa Süreli Radyoterapi vs Kemoradyoterapi

Kısa dönem preoperatif radyoterapi ile uzun dönem preoperatif kemoradyoterapi çalışmaları son 15 yılda paralel şekilde yürümektedir. Preoperatif kısa dönem radyoterapi ardından hemen cerrahi uygulandığı için tümör evresinde gerileme beklenmemektedir. Uzun dönem preoperatif tedavide cerrahi rezeksiyon hemen tedavi sonrası yapılmadığı için primer tümör boyutunda küçülme elde edilerek, sfinkter fonksiyonları koruma ihtimalini artırmak amaçlanmaktadır.

Polonya çalışması, preoperatif uzun süreli kemoradyoterapi (5-FU - folinik asit ve 50. 4Gy) ile kısa süreli radyoterapi (5x5 Gy)'yi karşılaştıran randomize çalışmadır ve primer sonlanım noktası olarak sfinkter koruyucu cerrahi oranı hedeflenmiştir. Ancak patolojik tam yanıt oranı kemoradyoterapi kolunda kısa süreli radyoterapi koluna kıyasla daha üstün (%15'e %1) bulunmasına rağmen sfinkter koruyucu cerrahi açısından kemoradyoterapi ile avantaj sağlanamamıştır (p=0.57)⁽³¹⁾. Aynı şekilde klinik T3 rektum kanserli olgularda kısa süreli preoperatif radyoterapi ile uzun süreli kemoradyoterapi'yi kıyaslayan Trans-Tasman Radyasyon Onkoloji Grubunun (TROG) prospektif randomize çalışmasında ise her iki kollar arasında lokal nüks, geç yan etki, hastaliksız ve genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark gösterilememiş fakat preoperatif kemoradyoterapi ile patolojik tam yanıt oranı daha iyi bulunmuştur. Distal rektum yerleşimli 79 olgunun alt grup analizinde radyokemoterapi kolunda lokal nüks saptanmazken, kısa süreli radyoterapi kolunda %12.5 lokal nüks tespit edilmiştir (p=0.21)⁽³²⁾. Preoperatif kemoradyoterapi ile postoperatif kemoradyoterapiyi karşılaştıran diğer bir çalışma olan Alman Rektal Kanser çalışmasında da sfinkter koruma oranı aslında her iki kol arasında benzerdir (%69'a %71). Ancak tedavi öncesi cerrah tarafından abdominoperineal rezeksiyon planlanan 194 hastada preoperatif kemoradyoterapi ile sfinkter koruma oranı artmıştır (%39'a %19, p=0.

004)(9). EORTC 22921 ve FFCD9203 çalışmalarında ise preoperatif radyoterapi ile sfinkter koruma oranlarında artış tespit edilememiştir^(29, 30). Chen ve ark. nın meta-analizinde kısa ve uzun süreli neoadjuvan radyoterapi şemalarını karşılaştıran 8 çalışmada, 1475 hasta değerlendirilmiştir. Her iki tedavi yöntemi arasında lokal kontrol veya sağkalım oranları açısından fark saptanmamıştır⁽³³⁾.

Preoperatif kemoradyoterapi genellikle patolojik tam yanıt oranlarını ve sfinkter koruyucu cerrahi şansını arttırmak amacıyla tercih edilmektedir. Ancak, bugün için sfinkter koruyucu cerrahi hala tartışmalı bir konudur ve tümörün sfinktere yakınlığına, hasta özelliklerine ve cerrahın tecrübesine bağlıdır. Ayrıca, kısa süreli preoperatif radyoterapi sonrasında cerrahi zamanı uzadığında da hem yanıt oranlarının hem de sfinkter koruma olasılığının artabileceğini öne süren görüşler vardır.

Neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi için bekleme süresini araştıran Lyon R90-01 çalışmasında neoadjuvan tedavi sonrası 2 hafta ve 6-8 hafta bekleme süresi karşılaştırılmıştır. Uzun bekleme süresi olan kolda klinik tümör yanıtı (%53'e %71.7), patolojik tümör küçülmesi (%26'ya %10.3) istatistiksel anlamlı olarak daha iyi tespit edilmiştir⁽³⁴⁾. Bu çalışmanın 15 yıllık uzun dönem sonuçlarında, uzun bekleme kolda patolojik yanıt oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek (%26'ya %10.3) ve patolojik yanıt veren olgularda anlamlı olarak sağkalım oranı daha yüksek bulunmuştur⁽³⁵⁾.

Stockholm III çalışmasında ise bir kolda kısa süreli radyoterapiden (5X5 Gy) 1 hafta sonra cerrahi, ikinci kolda kısa süreli radyoterapiden 4-8 hafta sonra cerrahi, üçüncü kolda uzun süreli preoperatif radyoterapi uygulamasından 4-8 hafta sonra cerrahi uygulaması prospektif, randomize olarak karşılaştırılmıştır. Her üç kol arasında lokal kontrol açısından anlamlı fark görülmemiştir. Kısa süreli radyoterapi sonrası 1 hafta sonra cerrahi olan olgularla 4-8 hafta sonra cerrahi olan olgular kıyaslandığında; 1 hafta içinde ameliyat yapılan olgularda post-operatif komplikasyon oranı daha yüksek tespit edilmiştir (%53'e %41, p= 0.001)⁽³⁶⁾. Stockholm III çalışmasının 2012 yılında yayınlanan kısa süreli radyoterapi sonrası 1 hafta içinde cerrahi uygulananlarla 4-8 hafta sonra cerrahi uygulananlar kıyaslanmıştır. Bu analizde primer tümörde patolojik tam yanıt oranının (ypT0) (% 11.8'e %1.7), grade 3-4 Dworak tümör regresyon derecesinin (%14.9'a %2.6) 4-8 hafta sonra cerrahi uygulanan kolda istatistiksel anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur⁽³⁷⁾. Çok merkezli randomize GRECCAR-6 çalışmasında ise kemoradyoterapi sonrası 11 hafta sonra cerrahi ya-

pılanlarda perioperatif komplikasyon oranının 7 hafta sonra yapılanlara göre anlamlı daha fazla olduğu gösterilirken, neoadjuvan tedavi sonrası 11 hafta beklemenin patolojik tam yanıt oranını artırmadığı saptanmıştır⁽³⁸⁾. Donlin Du ve ark. nın 8 hafta ve daha uzun bekleme süresinin araştırıldığı 13 çalışmanın değerlendirildiği metaanalizde neoadjuvan tedavi sonrası 8 hafta ve üzerinde bekleme süresi verildiğinde patolojik tam yanıt oranlarının istatistiksel anlamlı daha iyi olduğu görülmüştür (p< 0.0001). Kollar arasında sağkalım, lokal nüks, sfinkter koruyucu cerrahi oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır⁽³⁹⁾. Petrelli ve ark. nın meta-analizinde ise cerrahi sonrası 8 haftadan uzun bekleme süresinde istatistiksel anlamlı en yüksek patolojik tam yanıt oranlarına ulaşıldığı saptanmıştır⁽⁴⁰⁾.

Bu nedenlerle; neoadjuvan kemoradyoterapiden 8 hafta sonra değerlendirme yapılması ve 11 hafta içinde hastalara cerrahi uygulanması, kısa süreli preoperatif radyoterapi sonrası ise ilk fraksiyondan 10 gün içinde, tercihan radyoterapi bitiminden ilk 3 gün içinde veya 4-8 hafta bekledikten sonra cerrahi yapılması önerilmektedir. Son zamanlarda kısa süreli radyoterapi sonrası cerrahi bekleme süresinde kemoterapi uygulamasıyla iyi yanıt oranları ve tedavi sonuçları elde edilmiştir. Klinik T4 ve/veya bulky unrezektabl tümörlerde R0 rezeksiyon ve patolojik yanıt oranını artırmak için uzun süreli neoadjuvan kemoradyoterapi genellikle tercih edilmektedir. Uzun süre radyoterapi ile eş zamanlı kapesitabin oral (günde iki kez 825 mg/m2, haftada beş gün) veya sürekli infüzyon 5-flourourasil (225 mg/m2/gün) kullanılmaktadır.

TOTAL NEOADJUVAN TEDAVİ

Yıllar içinde hem cerrahi tekniklerdeki gelişmeler hem de neoadjuvan radyoterapi uygulamalarıyla lokal nüks riski %5 seviyelerine inerken, yüksek riskli lokal ileri rektum kanserli olgularda (T4 tümör, mezorektal fasya tutulumu, pelvik lenf nodu varlığı) uzak metastaz oranı halen %30 seviyelerindedir^(11, 27, 29). Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi uygulanan olguların ancak %70'inde adjuvan kemoterapi başlanabilmekte ve bu olguların %50'sinden azı tam kür adjuvan kemoterapi alabilmektedir⁽⁴¹⁾. Hatta %30 olgu cerrahi komplikasyonlar nedeniyle adjuvan kemoterapiye başlayamamakta ve her 4 haftalık gecikme mortalitede %14 artışa sebep olmaktadır⁽⁴²⁾. Adjuvan kemoterapi uyumsuzluğuna çözüm bulmak, mikrometastazlara erken müdahale etmek, R0 rezeksiyon ve patolojik tam yanıt oranını artırarak sağkalım oranlarını artırmak için radyoterapi (uzun süreli kemoradyoterapi veya kısa süreli radyoterapi) ile birlikte kemoterapinin (oksaliplatin içeren)

cerrahi öncesi verildiği total neoadjuvan tedavi (TNT) gündeme gelmiştir.

Randomize RAPIDO çalışmasına MRI ile T4a/b tümörü, ektramural invazyonu, kN2, mezorektal fasya veya lateral lenf nodu tutulumu olan 920 lokal ileri rektum kanserli olgu dahil edilmiştir⁽⁴³⁾. Çalışmada kapasitabin ile eş zamanlı neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası adjuvan oksaliplatin bazlı kemoterapi uygulanan kol ile kısa süreli radyoterapi ardından oksaliplatin içeren kemoterapi (18 hafta CAPOX veya FOLFOX) sonrası cerrahi uygulanan TNT kolu karşılaştırılmıştır. TNT kolunda patolojik tam yanıt oranı anlamlı olarak daha fazla (%28'e %14) ve 3-yıl hastalığa bağlı tedavi başarısızlığı (%23.7'e %30.4) ve uzak metastaz (%20'ye karşı %26.8) oranları anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir. Kollar arasında 3-yıl lokal bölgesel nüks oranı (%8'e karşı %6) ve ciddi tedaviye bağlı yan etki (%38'e %34) açısından anlamlı fark saptanmamıştır. PRODIGE 23 çalışmasında; klinik T3-4 461 olgu neoadjuvan kemoradyoterapi (50 Gy ile eş zamanlı kapesitabin) ile 3 ay indüksiyon kemoterapi (modifiye FOLFIRINOX) sonrası kemoradyoterapi kollarına randomize edilmiştir. Tüm olgulara TME uygulanırken, TME sonrası standart kolda 6 ay, TNT kolunda 3 ay adjuvan kemoterapi (modifiye FOLFOX6 veya kapesitabin) uygulanmıştır. Çalışmanın medyan 46,5 aylık sonuçlarında TNT uygulaması ile patolojik tam yanıt (%12'ye %28) ve 3 yıllık hastaliksız sağkalım (%69'a %76) oranlarının istatistiksel anlamlı olarak daha iyi olduğu tespit edilmiştir⁽⁴⁴⁾. TNT ile ilgili 7 çalışmadaki (2 randomize faz-III, 1 randomize faz II, 1 tek kollu faz-II ve retrospektif çalışmalar) 2416 olguyu analiz eden metaanalizde de TNT ile patolojik tam yanıt (%15'e %30) ve hastaliksız sağkalım oranının anlamlı olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁵⁾.

Bu çalışmalar sonucunda, son NCCN ve ASTRO kılavuzlarda T3 ve çevresel rezeksiyon sınır tutulumu olan, T4, veya N1, 2 veya lokal unrezekektabl lokal ileri rektum kanserli olgularda TNT uygulaması bir seçenek olarak sunulmaktadır⁽⁴⁶⁾. TNT'ye uzun kemoradyoterapi ile başlayıp altıncı haftada tekrar evreleme sonrası 12-16 haftalık oksaliplatin bazlı kemoterapi uygulama-

sı özellikle bulky veya çevresel rezeksiyon sınırı tutulu olgularda önerilmektedir. Diğer önerilen TNT seçenekleri ise 12-16 hafta indüksiyon kemoterapi sonrası uzun kemo(radyoterapi) veya kısa süreli radyoterapi sonrası 12-16 hafta oksaliplatin bazlı kemoterapi uygulanmasıdır. İndüksiyon kemoterapi ile başlanan olgular yakın izlenmeli, iki ay sonra değerlendirmede yanıt veremeyen veya progrese olan olgularda hızla kemoradyoterapi başlanmalıdır. Ancak, kılavuzlara ve çalışmalara rağmen TNT'de radyoterapi kemoterapi sıralaması, uygulanacak kemoterapi rejimi ve kür sayısı gibi halen cevaplanması gereken konular vardır.

Sonuç olarak bugün önerilen pT1-T2, N0, M0 hastalarda tek başına cerrahi yeterli bir tedavi modalitesidir. Cerrahi sonrası pT3-4 veya N (+) hastalık tespit edilmişse postoperatif kemoradyoterapi uygulanır. Ancak, preoperatif radyoterapi veya kemoradyoterapi ile lokal nüks ve geç yan etki oranlarının postoperatif tedaviye göre daha az olması sebebiyle artık klinik olarak evre T3-4, N0 veya T1-4, N (+) olgularda ilk seçenek preoperatif tedavidir. Klinik T3, mezorektal fasyaya uzak veya T1-2, N1-2 tümörlerde kısa süreli radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulanabilir. Pelvik MRI'da primer tümörün mezorektal fasyayı tehdit ettiği (1 mm içinde olması) veya tuttuğu durumlarda, T4 tümörlerde ve/veya lokal unrezekektabl hastalıkta, mezorektal dışı pelvik lenf nodu varlığında preoperatif kemoradyoterapi genellikle tercih edilmektedir. Ancak bu olgularda adjuvan kemoterapi uyumsuzluğuna çözüm bulmak, subklinik metastazlara erken müdahale ve R0 rezeksiyon, patolojik tam yanıt oranını artırarak sağkalım oranlarını artırmak amacıyla yapılan çalışmaların sonuçlarına dayanarak güncel kılavuzlar TNT uygulamalarının da yapılabileceğini önermektedir. Rektum kanserinde TNT'ye ilgi giderek artmaktadır. TNT'de hasta seçim kriterleri, radyoterapi kemoterapi sıralaması, uygulanacak kemoterapi rejimi, optimum kür sayısı ve uzun dönem tedavi sonuçlarıyla ilgili halen cevaplanması gereken konular vardır. Bu nedenle, tüm olgular multidisipliner tümör konseyinde detaylı değerlendirilip kişi ve tümöre özgü tedavi kararı alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- (1) *Mrilyne M. Lange, Cornelis J. H. van de Velde, What Do We Consider Cancer of the Rectum, In Multidisciplinary Management of Rectal Cancer, Eds: V. Valentini, H. J. Schmoll, C. J. H. van de Valde. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012. p3-8.*
- (2) *Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8, 507 patients from 22 randomised trials. Lancet. 2001; 358 (9290): 1291-304.*
- (3) *Fisher B, Wolmark N, Rockette H. Et al. Post-operative adjuvant chemotherapy or radiation*

- therapy for rectal cancer results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 21-9.
- (4) Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ, Thomas PR, Lindblad As, Mittleman A, et al. Gastrointestinal Tumor study Group. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med*. 1986; 315 (20): 1294-5
 - (5) Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL et al. Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-15.
 - (6) NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264 (11): 1444-50.
 - (7) Pählman L, Glimelius B. Pre or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *AnnSurg*. 1990; 211 (2): 187-95.
 - (8) Hyams DM 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 ColonRectum* 1997; 40: 131-139.
 - (9) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmid-berger H, Raab R; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351 (17): 1731-4.
 - (10) Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Rödel C, Martus P, Hohenberger W, Tschmelitsch J, Sabitzer H, Karstens JH, Becker H, Hess C, Raab R; German Rectal Cancer Group. Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis*. 2003; 5 (5): 406-15.
 - (11) Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Results of German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial after median follow-up 11 years. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1926-1933.
 - (12) Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxì A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA*. 2000 Aug 23-30; 284 (8): 1008-15.
 - (13) Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Randomised study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. *AnnSurgOncol* 1996; 3: 423-30.
 - (14) 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.
 - (15) Goldberg PA, Nicholls RJ, Porter NH, Love S, Grimsey JE, Long-term results of a randomised trial of short-course low-dose adjuvant preoperative radiotherapy for rectal cancer: reduction in local treatment failure. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1602-6.
 - (16) 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.
 - (17) Swedish Rectal Cancer Trial. Local recurrence rate in a randomized multicentre trial of preoperative radiotherapy compared to surgery alone in resectable rectal carcinoma. *Eur J Surg* 1996; 162: 397-402.
 - (18) Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-7.
 - (19) Folkesson J, Birgisson H, Pahşman L, Cedemark B et al. Swedish Rectal Cancer Trial: longlasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5644-5650.
 - (20) 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.
 - (21) 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.

- (22) 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.
- (23) Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence. *British Journal of Surgery* 1982; 69 (10): 613-6 (:0007-1323).
- (24) Heald RJ, Moran BJ, Rayall 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.
- (25) Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, vanKrieken JH, Leer JW, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001 Aug 30; 345 (9): 638-46.
- (26) 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. *AnnSurg*. 2007 Nov; 246 (5): 693-701.
- (27) Van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectalexcision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12 (6): 575-82.
- (28) Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Quirke P, Couture J, de Metz C, Myint AS, Bessell E, Griffiths G, Thompson LC, Parmar M. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer(MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial *Lancet*. 2009 Mar 7; 373 (9666): 811-20.
- (29) Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-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 (11): 1114-23.
- (30) Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untch M, Leduc B, Francois E, Maurel J, Seitz JF, Buecher B, MacKewicz R, Ducreux M, Bedenne L. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFC09203. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 1; 24 (28): 4620-5.
- (31) Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol*. 2004 Jul; 72 (1): 15-24.
- (32) Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J clin Oncol*. 2012; 30: 3827-33.
- (33) Chen K, Xie G, Zhang Q, Shen Y, Zhou T. Comparison of short-course with long-course preoperative neoadjuvant therapy for rectal cancer: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2018; 14: 224-31
- (34) 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: 2396-402.
- (35) Cotte E, Passot G, Decullier E, Maurice C, Gehen O, François Y, et al. When Increased by Longer Interval, Is a Marker but Not the Cause of Good Prognosis in Rectal Cancer: 17-year Follow-up of the Lyon R90-01 Randomized Trial. *Int Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 94: 544-53.
- (36) Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund A, Cedermark B, Radu C, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (StockholmIII): a multicentre, randomized, non blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18: 336-46.

- (37) Erlandsson J, Lörinç E, Ahlberg M, Pettersson D, Holm T, Glimelius B, et al. Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer—results from the randomised Stockholm trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2019; 135: 178-86.
- (38) Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol*. 2016; 34 (31): 3773-3780.
- (39) Du D, Su Z, Wang D, Liu W, Wei Z. Optimal Interval to Surgery After Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Rectal Cancer: A Systemic Review and Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2018; 17: 13-24.
- (40) Petrelli F, Sgroi G, Sarti E, Barni S. Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in rectal cancer: A Meta-analysis of Published Studies. *Ann Surg* 2016; 263: 458-64.
- (41) Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, Collette L, Sainato A, Cionini L, Glynn-Jones R, Counsell N, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo) radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 200-07
- (42) Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*; 2011 Jun 8; 305 (22): 2335-42.
- (43) Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al.; RAPIDO collaborative investigators. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22 (1): 29-42
- (44) Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François E, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial *Lancet Oncol*. 2021; 13: 1470-2045
- (45) Kais A, Abbasi S, Handa S, Al-Rajabi R, Saeed A, Baranda J, Sun W, et al. Total Neoadjuvant Therapy vs Standard Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*; 2020, 3 (12): e2030097.
- (46) Wo JY, Anker CJ, Ashman JB, Bhadkamkar NA, Bradfield L, Chang DT, et al. Radiation Therapy for Rectal Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*; 2021; 11 (1): 13-25.



REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN VE ADJUVAN TEDAVİ

NEOADJUVANT AND ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN RECTAL CARCINOMA

Dr. Kadir Eser, Dr. Emel Sezer

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı

Özet:

Neoadjuvan tedavi veya indüksiyon tedavisi, lokal ileri rektal adenokarsinomlu hastalar için giderek daha fazla uygulanan bir yöntemdir.

Lokal İleri hastalıkta ilk tedavi olarak cerrahi uygulamak yerine, radyoterapi (RT) veya kemoradyoterapi (KRT) verebilmek için rektal adenokarsinomlu uygun hastaların seçimi, ağırlıklı olarak fizik muayene, endoskopi ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve/veya transrektal endoskopik ultrason (EUS) değerlendirmesi yoluyla gerçekleştirilen doğru preoperatif lokorejyonel evrelemeye bağlıdır. Prospektif randomize çalışmalarından elde edilen verilerle desteklenen bilgilere göre neoadjuvan tedavi için tek kesin gösterge, lokal ileri (klinik [c] T3/4) hastalıktır. Transrektal EUS veya pelvik MR ile tanımlanan cT3/4 rektal adenokarsinomlu hastalar için, ilk rezeksiyonu izleyen adjuvan tedavi yerine preoperatif (neoadjuvan) KRT veya (neoadjuvan) kısa süreli RT grade 1B kanıt düzeyinde önerilmektedir. Neoadjuvan tedaviden net faydayı destekleyen yüksek kaliteli yayınların az olmasına rağmen, ilk cerrahi ve ardından adjuvan tedaviye kıyasla, primer tümör (T) evresine bakılmaksızın klinik olarak nod pozitif hastalığı olan veya preoperatif görüntülemelerde mezorektal fasyayı invaze ettiği veya "tehdit ettiği" görülen tümörü olan hastalarda neoadjuvan tedavi grade 2C düzeyinde önerilmektedir. Ameliyatı, gerekli abdominoperineal rezeksiyondan (APR), low anterior rezeksiyona (LAR) veya koloanal anastomozlu proktectomiye dönüştürmek amacıyla distal cT1N0 veya cT2N0 rektal kanser için preoperatif kısa süreli RT veya uzun süreli KRT kullanımı tartışmalı ve henüz kabul edilmiş bir standart değildir. Bununla birlikte, hasta cerrahiye kötü bir adaysa veya APR'yi reddediyorsa, ilk RT veya KRT seçilebilir ve ardından MR veya EUS ile yeniden evreleme değerlendirmesi yapılabilir. Neoadjuvan tedaviye uygun adaylarda en iyi rejim belirlenmemiştir. Büyük hacimli veya T4 tümörlü çoğu hasta için, tek başına RT'li kısa süreli İsvaç yaklaşımı yerine, eşzamanlı floropirimidin kemoterapisi (yani, uzun süreli KRT) ile birlikte geleneksel fraksiyasyon KRT grade 2C düzeyinde önerilmektedir. Bununla birlikte, kısa süreli RT, Amerika Birleşik Devletleri hariç, birçok merkezde operabl rektal kanser için standart preoperatif yaklaşım olarak benimsenmiştir ve birçok hasta için uzun süreli KRT'ye kabul edilebilir bir alternatiftir; ancak bu yaklaşım büyük hacimli veya T4 tümör için uygun görülmemektedir. Kısa süreli RT'nin tercih edilebileceği durumlar, tam kür KRT'yi tolere edemeyeceği düşünülen veya senkron metastatik hastalığı olan hastaları içerir. Uzun süren KRT'ye tabi tutulan çoğu hastada, bolus FU yerine, infüzyon fluorourasil (FU; 225 mg / m² gün) RT boyunca haftada 5 gün uygulanması grade 2C kanıt düzeyinde önerilmektedir. Oral kapesitabin (825 mg/m², günde iki kez, haftada 5 gün), infüzyonel FU'ya uygun bir alternatiftir. Floropirimidin bazlı KRT'ye klinik araştırma bağlamı dışında oksaliplatin

eklenmemesi grade 2B düzeyinde önerilmektedir. Marjin pozitif bir rezeksiyon (T4 hastalığı veya mezorektal fasya tutulumu) için yüksek risk altında olan ve ayrıca açıkça nod pozitif hastalığı ve distal yerleşimli rektal tümörü olan lokal ileri rektal kanserli çoğu hasta için, preoperatif uzun süreli KRT veya tek başına kısa süreli RT yerine toplam neoadjuvan tedavi (TNT; uzun süreli KRT veya kısa süreli RT öncesi veya sonrasında uygulanan oksaliptin bazlı kemoterapidir) grade 2C düzeyinde önerilmektedir. TNT, lokal kontrolü ve tam klinik yanıtı (cCR) olan ve cerrahi reddeden veya cerrahi girişimin kötü adayları için nonoperatif tedaviyi değerlendirme yeteneğini arttırır. Daha düşük riskli lokal ileri kanserli hastalarda (yani mezorektal fasya tehdidi olmayan üst rektal T3N0 hastalığı) bu stratejinin uygulanması önerilmemektedir, çünkü bu hastalar kemoterapiye hiç ihtiyaç duymayabilir. Distal yerleşimli ve bir APR veya çok düşük bir koloanal anastomoz gerektiren cT3N0 hastalığı için, organ koruma için TNT'yi uygulama kararı, hastayla artı ve eksilerin dikkatli değerlendirilmesini gerektiren bir durumdur. Veriler daha olgun hale gelene kadar şu anda standart yaklaşım olarak önerilemez. TNT seçilirse, klinisyenler tedaviden iki ay sonra dikkatli bir şekilde görüntüleme yapmalı ve hiçbir yanıt görülmezse doğrudan KRT'ye geçmelidir; bu, tümörleri mismatch repair eksikliği/mikrosatellite instabilite yüksekliği olan hastalar için özellikle önemlidir. Tedavinin kemoterapi bölümünde, tek başına floropirimidin yerine oksaliptin bazlı kombine bir kemoterapi rejiminin kullanılması grade 2C düzeyinde önerilmektedir. Çoğu hasta için, 4 aydan fazla preoperatif oksaliptin bazlı kemoterapi önerilmemektedir. TNT, lokal ileri rektum kanserinin tedavisi için yeni bir standart olarak ortaya çıkarken, RT ve kemoterapiyi sıralamanın en iyi yolu, ihtiyaç duyulan tam kemoterapi miktarı (yani, 3'e karşı 4 ay, 4'e karşı 6 ay) ve tek başına FOLFOX ile karşılaştırıldığında oksaliptin ve irinotekan içeren bir rejimle (PRODIGE 23 çalışmasında kullanıldığı şekliyle FOLFIRINOX) sonuçların daha iyi olup olmayacağı dahil olmak üzere birçok tartışmalı ve çözülmemiş sorun devam etmektedir. Neoadjuvan tedaviden sonra dijital rektal muayene (DRM), rektal MR ve doğrudan endoskopik değerlendirmede rezidüel tümör kanıtı olmaksızın bir cCR elde edilen hastalarda, deneyimli bir multidisipliner ekip ile ilk başta ameliyat dışı yaklaşım düşünülebilir. Bununla birlikte, bu konu incelemesiyle ilişkili yazarlar ve editörler arasında bile, şu anda nonoperatif yaklaşımların standart olarak kabul edilip edilmeyeceği konusunda bir fikir birliği yoktur. Lokal ve uzak nüks riskinin yeterince tanımlanmadığı ve sağkalım sonuçlarının eşdeğer olmasını sağlayacak olgun verilerin eksikliği göz önüne alındığında, ameliyat dışı tedaviye yönelik herhangi bir karar, hastayla risk toleransına ilişkin dikkatli bir değerlendirmeyi gerektirmektedir. Çoğu hasta için, bu kontroller 2 yıl boyunca 3 ayda bir ve ardından 5 yıllık sürveyansı tamamlamak için 6 ayda bir tekrarlanmalıdır.

Senkron metastatik hastalıkta, senkron potansiyel olarak rezektabl karaciğer metastazı olan hastalarda pelvik RT'nin sonuçlara (özellikle lokal kontrol ve sağkalım) katkısı açık değildir. Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı'ndan (NCCN), aşağıdaki stratejilerden birinin kabul edilebilir olduğunu öne süren fikir birliğine dayalı kılavuzların yaklaşımı şu şekilde önerilmektedir: ilk kemoterapi, ardından kısa süreli RT veya uzun süreli KRT ve ardından rezeksiyon (senkron veya aşamalı) veya ilk KRT veya kısa süreli RT, ardından kemoterapi ve ardından rezeksiyon. Bu hasta grubunda, uzun süreli KRT yerine kısa süreli RT tercih edilmektedir. Senkron, rezeke edilemeyen evre IV hastalık ve stentlemeye uygun olmayan semptomatik primer tümör ile başvuran hastalarda, kısa süreli pelvik RT, modern sistemik kemoterapi kombinasyonu ile birlikte, seçili hastalarda, neredeyse tıkaçıcı bir lezyonu olanlar da dahil olmak üzere ameliyattan kaçınılmasına olanak sağlayabilir.

Sağladığı faydalar tartışmalı olsa da, neoadjuvan KRT veya kısa süreli RT'yi takiben rezeksiyon uygulanan tüm hastaların patolojik bulgulara bakılmaksızın 4 aylık adjuvan kemoterapi alması grade 2C düzeyinde önerilmektedir. Bununla birlikte, uygulama değişikliği ve bazı merkezlerde, indüksiyon tedavisinden sonra patolojik tam yanıt veren hastalara rutin olarak postoperatif kemoterapi önerilmemektedir. Preoperatif KRT veya preoperatif kısa süreli RT (yani toplam neoadjuvan tedavi) ile birlikte 4 aylık neoadjuvan kemoterapi alan

hastalarda adjuvan kemoterapi önerilmemektedir. Adjuvan tedavide, en iyi tedavi rejimi kesin olarak belirlenmemiştir. Makul seçenekler arasında kısa süreli infüzyonel fluorourasil artı lökovorin artı oksaliplatin (FOLFOX), kapesitabin artı oksaliplatin (CAPOX), kısa süreli infüzyonel fluorourasil artı leucovorin (de Gramont rejimi) veya tek başına kapesitabin bulunmaktadır. Bazı klinisyenler, neoadjuvan kemoradyoterapi alan tüm hastalar için rutin olarak adjuvan oksaliplatin bazlı bir rejim kullansa da, rezeksiyon sonrası patolojik (yp) durumdan bağımsız olarak, riske göre uyarlanmış bir tedavi stratejisinin kullanılması (örn. preoperatif kemoradyoterapi sonrası daha düşük tümör downstagingi olan hastalarda oxaliplatin bazlı tedavi seçimi [yani, ypT3-4 veya nod-pozitif hastalık]) da mantıklıdır. ADORE çalışmasının en son sonuçları göz önüne alındığında, neoadjuvan tedaviden sonra ypN2 evre III hastalığı olan çoğu hasta için oksaliplatin bazlı bir rejim tercih edilmektedir. Oksaliplatin bazlı olmayan adjuvan rejimine karşılık oksaliplatin bazlı bir adjuvan rejimine karar verirken dikkate alınması gereken diğer faktörler performans durumu, komorbidite ve hasta tercihidir.

Abstract:

Neoadjuvant therapy or induction therapy is an increasingly used method for patients with locally advanced rectal adenocarcinoma.

Determination of suitable patients with rectal adenocarcinoma in order to give radiotherapy (RT) or chemoradiotherapy (CRT) instead of surgery as the first treatment in locally advanced disease, mainly physical examination, endoscopy and magnetic resonance imaging (MRI) and/or transrectal endoscopic ultrasound (EUS) evaluation, it depends on the correct preoperative locoregional staging achieved through. Supported by data from prospective randomized trials, the only definitive indicator for neoadjuvant therapy is locally advanced (clinical [c] T3/T4) disease. Even though there are few high-quality publications supporting the net benefit from neoadjuvant therapy, neoadjuvant treatment in patients with clinically node-positive disease, regardless of primary tumor (T) stage, or tumors that appear to invade or 'threaten' the mesorectal fascia on preoperative imaging, compared to initial surgery and subsequent adjuvant therapy, neoadjuvant treatment is recommended at grade 2C level. Preoperative short-term RT or long-term CRT for distal cT1N0 or cT2N0 rectal cancer to convert surgery from required abdominoperineal resection (APR) to low anterior resection (LAR) or proctectomy with a coloanal anastomosis is controversial and not yet an accepted standard. In addition, if the patient is a poor candidate for surgery or refuses APR, an initial RT or CRT may be selected and then a restaging assessment by MR or EUS. The best regimen has not been determined in candidates suitable for neoadjuvant therapy. In most patients with large volumes or T4 tumors, conventional fractionation CRT is recommended at grade 2C with concomitant fluoropyrimidine chemotherapy (i.e., long-term CRT), rather than the short-term Swedish approach with RT alone. Against this, short-term RT has been adopted as the standard preoperative approach for operable rectal cancer in many centers, with the exception of the United States, and is an acceptable alternative to long-term CRT for many patients; however, this approach is not considered suitable for a large volume or T4 tumor. Patients for whom short-term RT may be preferred include those who may not tolerate full-cure CRT or those with synchronous metastatic disease. In most patients subjected to prolonged CRT, it is recommended to administer fluorouracil (FU; 225 mg / m² day) infusion 5 days a week during RT instead of bolus FU at grade 2C level of evidence. A suitable alternative to infusional FU is oral capecitabine (825 mg / m², twice a day, 5 days a week). It is recommended not to add oxaliplatin to fluoropyrimidine-based CRT except in the context of clinical research at grade 2B level. In most patients at high risk for a margin-positive resection (T4 disease or mesorectal fascia involvement) and also with clearly node-positive disease and locally advanced rectal cancer with distally located rectal tumor, total neoadjuvant therapy rather than preoperative long-term CRT or short-term RT alone (TNT content of long-term CRT or oxaliplatin-based chemotherapy administered before or after short-term RT) is recommended

at grade 2C level. TNT enhances the ability to evaluate nonoperative treatment for those with local control and complete clinical response (cCR) who refuse surgery or poor candidates for surgical intervention. In patients with lower risk of locally advanced cancer (upper rectal T3N0 disease whose mesorectal fascia is not threatened) this strategy is not recommended because these patients may not need chemotherapy at all. In cT3N0 disease that is distally located and requires an APR or a very low coloanal anastomosis, the decision to apply TNT for organ protection requires careful consideration of the pros and cons with the patient. Until data becomes more mature, it cannot currently be recommended as standard approach. If TNT administration is decided, clinicians should not neglect imaging two months after treatment and if there is no response, switch directly to CRT; this is particularly important for patients whose tumors have mismatch repair deficiency/high microsatellite instability. In the chemotherapy part of the treatment, the use of a combined chemotherapy regimen based on oxaliplatin instead of fluoropyrimidine alone is recommended at grade 2C. Preoperative oxaliplatin-based chemotherapy is not recommended for more than 4 months in most patients. TNT is emerging as a new standard in the treatment of locally advanced rectal cancer, but there are many controversies and unresolved problem persists, including the best way to rank RT and chemotherapy, the exact amount of chemotherapy needed (three versus four versus six months), and whether outcomes will be better with a regimen containing oxaliplatin and irinotecan (FOLFIRINOX, as was used in the PRODIGE 23 trial) compared to FOLFOX alone. In patients with cCR obtained after neoadjuvant therapy without evidence of residual tumor in digital rectal examination (DRM), rectal MRI, and direct endoscopic evaluation, initial non-surgical approach with an experienced multidisciplinary team may be considered. However, even among the authors and editors associated with this subject review, there is currently no consensus on whether nonoperative approaches should be considered the standard. Given that the risk of local and distant recurrence is poorly defined and the lack of mature data to ensure equivalent survival outcomes, any decision for non-surgical treatment requires careful assessment of risk tolerance with the patient. In most patients, these checks should be repeated every 3 months for 2 years and then every 6 months to complete 5-year surveillance.

In synchronous metastatic disease, the effect of pelvic RT on outcomes (especially local control and survival) in patients with synchronous potentially resectable liver metastasis is unclear. The approach of consensus-based guidelines from the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) suggesting that one of the following strategies is acceptable is recommended as: initial chemotherapy followed by short-term RT or long-term CRT followed by resection (synchronous or staged) or initial CRT or short-term RT followed by chemotherapy followed by resection. In this patient group, short term RT is preferred instead of long term CRT. In patients presenting with synchronous, non-resectable stage IV disease and symptomatic primary tumor unsuitable for stenting, short-term pelvic RT combined with modern systemic chemotherapy may allow the avoidance of surgery in selected patients, including those with an almost obstructive lesion. In spite of there is no consensus on its benefits, it is recommended that all patients who undergo resection following neoadjuvant CRT or short-term RT should receive 4-month adjuvant chemotherapy at grade 2C evidence, regardless of pathological findings. On the other hand, practice is variable and in some center, postoperative chemotherapy may not be routinely recommended for patients with complete pathological response after induction therapy. Adjuvant chemotherapy is not recommended for patients receiving 4 months of neoadjuvant chemotherapy with preoperative CRT or preoperative short-term RT (total neoadjuvant therapy). In adjuvant therapy, the best regimen has not been established. Sensible options include capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX), short-term infusional fluorouracil plus leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX), capecitabine alone or short-term infusional fluorouracil plus leucovorin (de Gramont regimen). Even though some clinicians routinely use an adjuvant oxaliplatin-based regimen for all patients receiving chemoradiotherapy in the neoadjuvant period, regardless of post-resection pathological (yp)

status, the use of a risk-based treatment strategy (the choice of treatment with oxaliplatin in patients with lower tumor downstaging after preoperative chemoradiotherapy [i.e., ypT3-4 or node-positive disease]) also makes sense. Considering the most recent results of the ADORE trial, an oxaliplatin-based regimen is preferred for most patients with ypN2 stage III disease after neoadjuvant therapy. Factors to consider when deciding on an adjuvant regimen containing oxaliplatin versus an oxaliplatin-free adjuvant regimen include performance status, comorbidity, and patient preference.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde her yıl yaklaşık 45,230 hastaya rektum kanseri teşhisi konmaktadır⁽¹⁾.

Rektal adenokarsinomda cerrahi rezeksiyon küratif tedavinin temel taşıdır, ancak tek başına cerrahi, yalnızca erken evre hastalığı (evre I) olan hastalar için yüksek kür oranı sağlar. Birçok randomize çalışmada, ameliyattan önce ve sonra kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) eklenerek sonuçlar iyileştirmeye çalışılmıştır. RT, kolon kanserine göre, rezeksiyonu takiben daha yüksek oranda lokal nüks olması nedeniyle, rektum kanseri için önemli bir tedavi bileşeni olarak ortaya çıkmıştır.

Çok nadir görülen primer rektal skuamöz hücreli karsinomların anal kanserlerden ayırt edilmesi bazen zor olabilir ve anal kanserle aynı yaklaşımla, yani cerrahi yerine öncelikle kemoradyoterapi (KRT) ile tedavi edilir.

Yüzeysel küçük invaziv rektal adenokarsinomlar, lokal eksizyon gibi sınırlı cerrahi prosedürlerle etkili bir şekilde tedavi edilebilir. Bununla birlikte, hastaların çoğu, LAR veya APR gibi daha kapsamlı transabdominal cerrahi gerektiren daha derin invaziv tümörlere sahiptir. Bazıları da, sakrum, pelvik yan duvarlar, prostat veya mesane gibi komşu doku ve organlara yapışan veya invaze eden lokal olarak ilerlemiş tümörler ile kendini gösterir. Bu hastaların cerrahi ve onkolojik yönetimi büyük ölçüde rektum içindeki evre ve konumuna bağlı olarak değişir.

Üst ve orta rektumdaki tümörler genellikle LAR, koloanal anastomoz ve anal sfinkterin korunması ile yönetilebilir. Ortaya çıkan anorektal fonksiyon kusurlu olsa da, pelvik otonom sinirlerin korunmasıyla postoperatif cinsel ve üriner disfonksiyon riski azaltılabilir. Bu operasyonlar, çoğu durumda, özellikle total mezorektal eksizyon (TME) ile beraber yapılmaktadır.

Alt rektumdaki adenokarsinomların yönetimi (anal sınırdan 5 cm daha içteki tümörler lokal tümör kontrolü ve anal sfinkterin korunması açısından büyük zorluklar ortaya çıkarır. APR, anal sınırdan 6 cm'ye kadar olan alt distal tümörler için uzun süredir standart operasyon olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, iyi lokal kont-

rol ve sağkalım sağlamasına rağmen, APR kalıcı bir kolostomi ve yüksek cinsel-üriner disfonksiyon insidansı oluşturabilir.

Alt-distal rektal adenokarsinomlar için sfinkter koruyucu yaklaşımlar iki yol boyunca gelişmiştir:

- Yüzeysel ve rektal duvarla sınırlı küçük rektal adenokarsinomlu hastalarda, lokal eksizyon teknikleri, sfinkter fonksiyonunu korurken, APR ile karşılaştırılabilir lokal kontrol ve sağkalım oranları sunabilir.
- Daha büyük veya daha invaziv tümörü olan hastalarda, tümör regresyonunu desteklemek için kemoterapi veya tek başına preoperatif (neoadjuvan) RT veya KRT kullanılmaktadır. Bu yöntemin potansiyel faydası, planlanan APR'nin sfinkter koruyucu cerrahi prosedüre dönüştürülmesidir.

Başlangıçta rezeksiyonla tedavi edilen hastalarda, 4 aylık bir adjuvan KT postoperatif KRT'ye eklenir (toplam 6 aylık adjuvan tedavi süresi) ve mevcut kanıtlara göre, bunun önemli bir sağkalım yararı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.

Transmural (T3/4) veya nod pozitif tümörler ve mezorektal rezeksiyon sınırı pozitif veya tehdit altında olan hastalarda son zamanlardaki yaklaşım, floropirimidin içeren ameliyat öncesi (neoadjuvan) KRT veya tek başına kısa süreli "İsveç tarzı" neoadjuvan RT'nin uygulamasına kaymıştır; ve artık tercih edilen yaklaşım olmuştur.

Neoadjuvan KRT veya kısa süreli RT uygulanan birçok hastaya, rezeksiyondan sonra 4 aylık sistemik KT uygulanır. Bununla birlikte, uygulama değişkendir, çünkü neoadjuvan KRT ve cerrahi takiben adjuvan KT uygulanmasını destekleyecek yeterli kanıt yoktur⁽²⁾. Bununla birlikte, ABD'de çoğu onkolog bu durumda adjuvan kemoterapiyi önermektedir ve hastaların çoğu bu tedaviyi almaktadır⁽³⁾. Ayrıca, optimal adjuvan rejim (yani tek başına bir floropirimidine karşı oksaliplatin içeren bir rejim), özellikle neoadjuvan tedaviye tam patolojik yanıt veren hastalarda tartışmaya açık bir konudur.

Bu derlemede, rektal adenokarsinomlu hastalarda neoadjuvan ve adjuvan tedavi yaklaşımları tartışılacaktır.

NEOADJUVAN TEDAVİ

Neoadjuvan veya indüksiyon tedavisi, rektal adenokarsinomlu hastalar için giderek daha fazla kullanılan bir tedavi şeklidir. Randomize çalışmaların sonuçlarıyla desteklenen neoadjuvan tedavi için tek kesin endikasyon, tedavi öncesi evreleme değerlendirmesi ile tanımlanan bir klinik (c) T3 veya cT4 tümörün varlığıdır. Bu hastalar için, ilk rezeksiyonu takip eden adjuvan tedavi yerine, preoperatif kemoradyoterapi (KRT) veya kısa süreli radyoterapi (RT) önerilmektedir.

Bununla birlikte, neoadjuvan tedavi için göreceli endikasyonlar şunları içerir:

- MR veya EUS ile evrelendirilmiş cT1/2 rektal kanserli bir hastada klinik olarak lenf nodu pozitif hastalığın olması
- Preoperatif görüntüleme bir tümör mezorektal fasyayı invaze ettiği için primer cerrahi ile tümörsüz bir çevresel rezeksiyon marjinine (CRM) ulaşma olasılığının azalması

Distal T1N0 veya T2N0 rektal kanserde operasyonu, gerekli APR'yi, LAR veya koloanal anastomozlu proktotomiye dönüştürmek amacıyla preoperatif tedavinin kullanılması tartışmalıdır ve henüz kabul edilmiş bir standart değildir. Bununla birlikte, hasta kötü bir cerrahi adayysa veya APR'yi reddediyorsa, ilk RT veya KRT seçilebilir ve ardından MR veya EUS ile yeniden evreleme değerlendirmesi yapılabilir.

TEDAVİ ÖNCESİ EVRELEME

Yeni tanı konulmuş rektal kanseri olan hastaların tedaviden önce doğru bir şekilde evrelendirilmesi hayati derecede önemlidir. Tüm hastalarda karaciğeri, retroperitoneal lenf nodlarını ve toraksı değerlendirmek için bir bilgisayarlı tomografi (BT) taraması gereklidir. Tümör markeri olan, karsinoembriyonik antijen (CEA) serum seviyeleri, tedaviden önce bakılmalıdır. Tedavi öncesi yüksek olan ve normalleşmeyen CEA seviyeleri, kalıcı hastalığın varlığını ve daha ileri değerlendirme ihtiyacını gösterir.

Pozitron emisyon tomografisi (PET) taramaları, rektal kanserin rutin preoperatif evrelemesi için BT taramalarına artı olarak önemli bilgiler eklemiyor gibi görünmektedir, ancak belirli durumlarda yararlı olabilirler (örneğin, izole hepatik karaciğer metastazları olan, eşzamanlı veya gelecekteki rezeksiyon adaylarının değerlendirilmesi).

- Lokorejyonel evreleme - İlk RT veya KRT için rektal adenokarsinomlu uygun hastaların seçimi, ağırlıklı olarak fizik muayene, endoskopi ve MR ile görüntüleme değerlendirmesi ve/veya rektal EUS yoluyla gerçekleştirilen doğru preoperatif lokorejyonel evrelemeye bağlıdır.

EUS veya yüksek çözünürlüklü MR, ameliyat öncesi lokal tümör evresini belirlemek için kabul edilebilir bir radyografik yöntemdir. Her ikisi de tümör invazyonunun derinliğini, nodal tutulumu ve çevresel rezeksiyon marjininin (CRM) durumunu değerlendirmek için BT görüntülemelerinden daha iyi sonuç verir. Bununla birlikte, eğer mevcutsa, yüzey pelvik faz düzenekli coil MR kullanan optimal ince kesitli (yüksek çözünürlüklü) MR, CRM'nin değerlendirilmesindeki daha fazla faydası nedeniyle, hastalar neoadjuvan tedavi için değerlendirilirken genellikle tercih edilen yöntemdir. EUS yalnızca öne yerleşimli tümörler için CRM'nin durumunu değerlendirebilir.

NEOADJUVAN TEDAVİ YAKLAŞIMINA GENEL BAKIŞ

Lokal ileri rektal kanser için tedavi gelişme aşamasındadır. Aşağıdakiler, şu anda mevcut bilgilerle tedavi için önerdiğimiz yaklaşımı temsil etmektedir:

- Neoadjuvan tedavi için uygun aday olan, metastatik olmayan rektal kanserli hastalarda, en iyi tedavi rejimi henüz netleşmemiştir. Çoğu hasta için, özellikle büyük veya T4 tümörlerde, tek başına RT'li kısa süreli İsvaç yaklaşımı yerine, eşzamanlı floropirimidin kemoterapisi ile geleneksel fraksiyonasyon RT (yani, uzun süreli KRT) önerilmektedir. Güncellenmiş NCCN kılavuzları, neoadjuvan kısa süreli RT'nin (veya kısa süreli RT'nin ardından kemoterapi) temiz çevresel rezeksiyon sınırlı T3 veya T1-2 N1-2 hastalığı için bir seçenek (kemoterapili veya kemoterapisiz uzun süreli KRT'ye tercih edilmese de) olabileceğini belirtmektedir⁽⁴⁾.

Bununla birlikte, ABD dışında, kısa süreli RT birçok merkezde operabl rektal kanser için standart preoperatif yaklaşım olarak benimsenmiştir ve bu birçok hasta için kabul edilebilir bir alternatif olarak belirtilmiştir. Bu yaklaşım büyük hacimli veya T4 bir tümör için önerilmemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bazı merkezlerde, tam doz KRT'yi tolere edemeyeceği düşünülen sınırda performans durumu veya önemli komorbiditesi olanlar gibi seçilmiş hastalarda ve aynı zamanda senkron metastatik hastalıkta, kemoterapinin başlamasındaki gecikmeleri en aza indirmek için, ameliyattan önce kısa süreli RT kullanılmaktadır.

Sınır pozitif bir rezeksiyon (yani T4 hastalığı veya ilgili bir mezorektal fasya) için yüksek risk altında olan ve ayrıca açıkça nod pozitif hastalığı ve distal yerleşimli rektal tümörü olan lokal ileri rektal kanserli çoğu hasta için tek başına uzun süreli KRT veya kısa süreli RT'den ziyade, toplam neoadjuvan tedavi (TNT; uzun süreli KRT veya kısa süreli RT ile kombine edilmiş oksaliplatin bazlı kemoterapi) önerilmektedir. TNT ile, kemoterapiye artan uyum (postoperatif hastalığa kıyasla preoperatif dönemde daha fazla tolere edilebilirlik nedeniyle), gelişmiş lokal kontrol ve hasta cerrahi reddederse nonoperatif tedaviyi daha iyi değerlendirme yeteneği sağlanabilmektedir.

Bu stratejiyi genellikle daha düşük riskli lokal ileri kanserli hastalarda (yani mezorektal fasya tehdidi olmaksızın erken evrede, özellikle üst rektum cT3N0 hastalığı, distal cT1-2N0 tümörleri içeren) önermiyoruz çünkü, bu hastaların kemoterapiye hiç ihtiyacı olmayabilir.

APR veya çok düşük bir koloanal anastomoz gerektiren, distal yerleşimli cT3N0 hastalığı için, organ koruması amacı ile TNT'yi uygulamak, hastayla artıları ve eksileri dikkatli bir şekilde konuşmayı gerektiren zor bir karardır. Veriler daha olgun hale gelene kadar şu anda standart yaklaşım olarak önerilemez.

TNT seçilirse ve önce kemoterapi başlatılırsa, klinisyenlerin iki aylık kemoterapiden sonra taramalara dikkatlice devam etmeleri ve herhangi bir yanıt görülmezse doğrudan KRT'ye geçmeleri önerilmektedir. Bu, mismatch repair eksik/yüksek seviye mikrosatellite instabl olan bir tümör durumunda özellikle önemlidir, bu tümörlerin önemli bir kısmı neoadjuvan kemoterapiye dirençli olabilmektedir. Tedavinin kemoterapi bölümünde, tek başına floropirimidin yerine oksaliplatin bazlı bir kemoterapi rejiminin kullanılması önerilmektedir. PRODIGE 23 çalışmasında kullanıldığı gibi seçenekler arasında FOLFOX veya FOLFIRINOX bulunur. 4 aydan fazla preoperatif oksaliplatin bazlı tedavi önerilmemektedir.

TNT, lokal ileri rektum kanserinin tedavisi için yeni bir standart olarak ortaya çıkarken, radyasyon ve kemoterapiyi sıralamada, hangisinin önce uygulanacağı, ihtiyaç duyulan kemoterapi süresi (yani, 3'e karşı 4, 4'e karşı 6 ay) ve bir oksaliplatin ve irinotekan içeren rejim (yani, PRODIGE 23 çalışmasında kullanıldığı gibi FOLFIRINOX) ile tek başına FOLFOX karşılaştırıldığında sonuçların daha iyi olup olmayacağı, dahil olmak üzere birçok tartışmalı ve çözülmemiş sorun vardır. OPRA çalışmasından elde edilen ön veriler, uzun süreli RT'de, RT'den cerrahiye kadar olan sürenin uzatılma-

sının, önce RT ardından kemoterapinin uygulanmasına destek veren TNT'nin, yararını anlamada önemli bir mekanizma olabileceğini düşündürmektedir. Ancak uzun süreli KRT veya kısa süreli RT ardından neoadjuvan kemoterapi tedavisi için farklı tedavi sekanlarını doğrudan karşılaştıran hiçbir çalışma yoktur.

Neoadjuvan tedaviye klinik olarak tam yanıt verenler için nonoperatif tedavi tartışmalıdır. Randomize çalışmalar olmamasına rağmen, nonoperatif tedavi, neoadjuvan tedaviye, özellikle TNT'ye klinik tam yanıt (cCR) veren hastalar için kabul edilebilir bir alternatif haline gelmektedir. Sağkalım sonuçlarının benzer olduğunu söylemek için olgun verilerin henüz mevcut olmadığı vurgulanmalıdır ve bu, rektal kanserin doğal seyri ve rezeksiyondan sonraki 5 ila 10 yıl arasındaki geç nüks oranı göz önüne alındığında özellikle önemlidir.

NCCN'nin 2020 yılındaki uzlaşmaya dayalı kılavuzlarında, dijital rektal muayene (DRE), rektal MR ve doğrudan endoskopik değerlendirmede rezidüel tümör kanıtı olmayan bir cCR elde eden hastalar için, deneyimli multidisipliner bir ekiple, ilk planda ameliyatsız bir yaklaşım düşünülebileceği belirtilmektedir. Bununla birlikte, bu konu incelemesiyle ilişkili otörler arasında bile, şu anda nonoperatif yaklaşımların standart olarak kabul edilip edilmemesi konusunda bir fikir birliği yoktur. Lokal ve uzak nüks riskinin yeterince karakterize edilemediği için, ameliyat dışı tedaviye ilişkin herhangi bir karar verirken, risk toleransları konusunda hastaya dikkatli bir açıklama yapılması gerekmektedir.

LOKAL İLERİ HASTALIKTA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Uzun süreli kemoradyoterapi (KRT)

Büyük ölçüde, Alman Rektal Kanser Çalışma Grubu çalışmasına dayanan, konvansiyonel fraksiyasyon RT ile uygulanan neoadjuvan KRT, rektal adenokarsinom tedavisinde standart bir yaklaşım haline gelmiştir. Birkaç randomize çalışma ve en az iki meta-analiz, kemoterapinin geleneksel fraksiyasyon RT ile eş zamanlı uygulanması, en azından lokal rekürrens oranları açısından, bu yaklaşımın başarısında önemli olduğunu göstermiştir⁽⁵⁻⁹⁾. Sonuç olarak, geleneksel fraksiyasyon RT'ye kemoterapinin eklenmesi, neoadjuvan kombine modalite tedavisinde standart bir yaklaşım haline gelmiştir.

Neoadjuvan KRT'nin klinik çalışmaları iki ana sorya odaklanmıştır: preoperatif- postoperatif KRT'nin faydasının karşılaştırılması ve optimal kemoterapi bileşeninin ne olacağı.

Preoperatif ve postoperatif tedavi (KRT)

Alman Rektal Kanser Çalışma Grubu Çalışması - Adjuvan KRT, Almanya'da yapılan öncü bir çalışma ile neoadjuvan KRT'nin rolünü kesin olarak tespit edene kadar, rezektabl rektal kanserde standart tedavi olmuştur (*Tablo 1*). Alman Rektal Kanser Çalışma Grubu çalışması, klinik olarak evrelenmiş T3/4 veya nod-pozitif rektal kanseri olan 823 hastayı, preoperatif veya postoperatif olarak uygulanan aynı KRT rejimine rastgele atadı: Tümöre ve pelvik lenf nodlarına aynı anda 28 günlük fraksiyonda 50,4 Gy fluorourasil infüzyonu (FU 1000 mg / m², oda sıcaklığında, 5 gün boyunca her gün, RT'nin birinci ve beşinci haftasında) ile birlikte verildi(10). Tüm hastalara total mezorektal eksizyon (TME) ve adjuvan tek ajanlı FU 4 ek döngü olarak uygulandı (500 mg/m² 1-5 gün boyunca bolus günlük, 4 haftada bir). Postoperatif tedaviye rastgele atanan hastaların tümü 5,4 Gy'lik bir RT dozu aldı. Dikkat çekici bir şekilde, her iki gruptaki hastaların sadece %5'inde T1/2 nod pozitif tümörler vardı.

Ortalama 46 aylık bir takip süresinde, preoperatif KRT önemli ölçüde daha düşük pelvik relaps oranıyla ilişkilendirildi (postoperatif tedaviye göre %6'ya karşı %13); 10 yılda fark daha düşük olmasına rağmen (%7'ye karşı %10), devam etti⁽¹¹⁾. Sırasıyla ameliyat öncesi ve sonrası tedavi için 5 yıllık hastalısız sağkalım (DFS; %65'e karşı %68) ve genel sağkalım oranları (%76'ya karşı %74) benzerdi; 10 yıllık oranlar da benzerdi (DFS her iki grupta yaklaşık %60, genel sağkalım her iki grupta da yaklaşık %68).

Ameliyatta belirlenen evre dağılımına bakıldığında, önemli downstaging etkileri olduğu görülmüyordu. Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) /Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) ile evre dağılımı (I'den-IV'e doğru) yapıldığında, preoperatif tedavi alan grupta %25, %29, %25 ve %6, postoperatif grupta %18, %29, %40 ve %7 idi. Preoperatif olarak abdominoperineal rezeksiyon (APR) gerektirdiği düşünülen distal yerleşim tümörlü 194 hasta arasında, preoperatif KRT alanların sfinkter koruyucu operasyon geçirme olasılığı iki kat daha fazlaydı (%39'a karşı %19).

Prognoz ve tümör gerilemesinin kapsamı - Alman Rektal Kanser Çalışma Grubu çalışmasından ve diğer çalışmalardan elde edilen veriler, neoadjuvan tedavi gören rektal kanserli hastalarda sağkalımın tedavi öncesi klinik (c) evreden değil, tedavi sonrası patolojik (yp) evreden kaynaklandığını göstermektedir.

Alman Rektal Kanser Çalışma Grubu'nun yaptığı 2 çalışma, neoadjuvan KRT uygulanan hastalarda prognostik sınıflamaya odaklanmıştır^(12, 13). Prognoz, cerrahi

örneklerdeki son tümör (T) evresinin yanı sıra cerrahi örnekte lenf nodu tutulumunu da içerir. Kombine AJCC/UICC'nin Tümör, Nod, Metastaz (TNM) evreleme sistemine göre, patolojik (p) aşamaya eklenen "y" ön eki, multimodalite tedavisinden sonra belirlenen bir TNM aşamasını belirtir.

Bu ve diğer çalışmalarda ypN2 hastalığı olan hastalarda görülen kötü sonuçlar, bu hastaların genişletilmiş postoperatif kemoterapi gibi yeni tedavi yaklaşımları için aday olduğunu göstermektedir⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

Prognoz; fibroz derecesini ve canlı tümör hücrelerinin yüzdesini içeren TRG (tümör regresyon grade) ile koreledir^(12,13, 50-52) Daha yüksek TRG ile daha iyi prognostik, uzun süreli takipte de elde edilmiştir⁽¹³⁾.

NSABP R-03 Çalışması – Preoperatif ve postoperatif KRT, operabl rektal kanserli hastaları (evresine bakılmaksızın) rastgele iki gruptan birine atayan, Ulusal Cerrahi Adjuvan Meme ve Bağırsak Projesi (NSABP) protokolü R-03'te, karşılaştırıldı (*Tablo 1*):

- Preoperatif tedavi, 1 kür bolus FU ve lökovorin (LV), pelvik ışınlama (50,4 Gy) ile birlikte 2-3. kür FU ve LV (RT'nin birinci ve beşinci haftası sırasında 5 gün boyunca günlük) içerecek şekilde 3 kür verilir, sonrasında cerrahi ve ardından 4 kür postoperatif haftalık bolus FU ve LV uygulanır.
- Postoperatif tedavi, ameliyat sonrası bir kür bolus FU artı LV, pelvik RT ile eşzamanlı 2-3. kür FU ve LV (yukarıda açıklandığı gibi) ve ardından 4 kür bolus FU ve LV'den oluşur.

Hasta alımı planlanan seviyelere ulaşmadı ve protokol erken kapatıldı. 267 kayıtlı hastanın son analizinde, preoperatif tedavi sonrası patolojik tam yanıt (pCR) oranı %15 idi. Preoperatif tedavi istatistiksel anlamlı ölçüde daha yüksek bir 5 yıllık DFS oranıyla ilişkilendirilirken (%65'e karşı %53), genel sağkalıma yönelik daha iyi bir eğilim vardı (%75'e karşı %66, p = 0,065) ve lokal kontrolde hiçbir fark yoktu (5 yıllık kümülatif lokal nüks insidansı her iki kolda %11)⁽²¹⁾.

Kore çalışması – ameliyat öncesi ve sonrası KRT karşılaştırıldığında tek başına kapesitabin (1650 mg/m² RT boyunca her gün) cT3 ya da nod pozitif rektum kanserli 240 hastada kullanıldığında spesifik bir yarar gösterilememiştir⁽²²⁾. Toplamda sadece 4 hastada T2N(+) tümör vardı. Tüm hastalar ameliyat sonrası 4 kür kapesitabin (2.500 mg/m² günlük) aldı. Preoperatif KRT sonrası pCR oranı %17 idi. Medyan 52 aylık takip süresinde, 3 ve 5 yıllık DFS oranları ve kümülatif lokal nüks oranları (%3'e karşı %2) gibi her iki grupta da benzerdi. Sfinkter koruma oranları iki grupta benzerdi, ancak distal yerleşim tümörlü hastalar arasında

ameliyat öncesi KRT kolunda, daha yüksek sfinkter koruyucu cerrahi oranı vardı (%68'e karşı %42) (Tablo 1).

Cerrahinin zamanlaması - Rektal adenokarsinomda, neoadjuvan uzun süreli konvansiyonel KRT'nin tamamlanması ile cerrahi arasındaki optimal aralık belirlenmemiştir. Bununla birlikte, çoğu hasta için, KRT'nin tamamlanmasını takiben 7-10 hafta içinde cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. Daha uzun süre beklemek pCR oranını iyileştiremeyebilir ve gecikme cerrahi rezeksiyonun zorluğunu ve postoperatif morbiditeyi artırabilir.

RT sırasında kemoterapi seçimi - Çoğu hastada neoadjuvan RT sırasında bolus FU yerine infüzyonel FU (RT'nin verildiği günlerde, haftada 5 gün) önerilmektedir. Günlük kapesitabin uygun bir alternatiftir. Floropirimidin bazlı KRT'ye oksaliplatinin eklenmesi henüz standart bir yaklaşım olarak düşünülmemelidir.

Floropirimidinler

- İnfüzyonel ve bolus FU - Yayınlanmış KRT çalışmalarında RT teknikleri ve dozu benzer olsa da, kemoterapi uygulamasında belirgin farklılıklar vardır. Bazı çalışmalar (örn. Yukarıda tarif edilen Alman çalışması) tek başına bolus fluorourasil (FU) kullanırken, bazıları RT'nin ilk ve son haftalarında 5 ardışık gün boyunca bolus LV(löko-verin) ile modüle edilmiş FU kullanır^(5, 6, 10).

Retrospektif veriler, lokal ileri rektal kanserli hastalarda, RT sırasında bolustan ziyade infüzyonel FU'nun pCR olasılığını daha fazla artırdığını düşündürmektedir⁽²³⁾. Bununla birlikte, birçok merkezde RT eşzamanlı infüzyonel FU'nun tercih edilmesinde esas olarak, rezeksiyon yapılan rektal kanserli hastalarda RT eşzamanlı bolus FU ile karşılaştırıldığında, adjuvan eşzamanlı infüzyonel FU'nun üstünlüğünü gösteren bir gruplararası çalışma rol oynamaktadır.

- Kapesitabin - Oral kapesitabin (825 mg/m², günde iki kez, haftada 5 gün) ameliyat öncesi uzun süreli KRT sırasında infüzyonel FU yerine uygun bir alternatiftir.

Kapesitabin, farklı bir toksisite profiliyle de olsa, eşzamanlı KRT sırasında kullanıldığında, infüzyonel FU'ya terapötik olarak eşdeğer olduğu gösterilmiştir⁽²⁴⁻²⁷⁾. Örnek olarak, bir faz III Alman çalışmasında neoadjuvan olarak tedavi edilen lokal ileri rektal kanserli 401 hastada kapesitabin ile birlikte KRT (50.4 Gy) (825 mg/m² günde 2 kez, 1-38 gün arası) ve infüzyon FU (1000 mg/m² 2 gün 1-5.günler ile 29-33. günler sürekli infüzyon) karşılaştırıldı⁽⁷⁶⁾. Medyan 52 aylık takipte, lokal nüks oranı benzerdi (infüzyonel FU ile %6'ya %7), ancak uzak metastaz oranı kapesitabin ile

daha düşüktü (%19'a karşı %28). Kapesitabin, 5 yıllık genel sağkalımda FU'dan daha düşük değildi (birincil son nokta) (Tablo1). Kapesitabin grubundaki hastalarda, FU grubundakilere göre daha fazla el-ayak cilt reaksiyonu, yorgunluk ve proktit görülürken, lökopeni FU ile daha sıktı.

Bir dezavantaj, kapesitabin metabolizmasının değişken olması ve kapesitabine sistemik maruziyetin etkinlik ve toksisite ile zayıf bir şekilde ilişkili olmasıdır⁽²⁸⁾. Hastalarda oral floropirimidinlerin bireysel değişken biyoyararlanımı, bu ajanların yeterli dozajına ilişkin endişeleri artırmaktadır. Kapesitabini, RT esnasında günde iki kez, haftada 5 gün, 825 mg/m² kullanmak mantıklı görünmektedir. Benzer şekilde, NSABP R-04 çalışmasında benimsenen uygulama programına dayanarak, eğer infüzyonel FU seçilirse, kemoterapi tedavisini sürekli infüzyon yerine, daha iyi tolere edilebilirlik nedeniyle, RT'nin uygulandığı günlerle (Pazartesi'den Cuma'ya) sınırlandırılmalıdır⁽²⁵⁾.

Oksaliplatin

Bir klinik çalışma dışında, floropirimidin bazlı KRT'ye oksaliplatin eklenmesi önerilmemektedir. Tek başına floropirimidin kullanılan KRT'ye kıyasla toksisite açıkça daha kötüdür ve etkinlik henüz kanıtlanmamıştır.

Oksaliplatin, ilerlemiş kolorektal kanser için önemli bir tedavi bileşeni haline gelmiştir; ek olarak, oksaliplatin artı FU/LV, evre III kolon kanserinin adjuvan tedavisinde tek başına FU/LV'den daha iyi performans gösterir ve standart bir rejim olarak benimsenmiştir.

Floropirimidin bazlı KRT'ye platin (dokuz oksaliplatin, bir cisplatin içeren çalışma bulunmaktadır) ilavesi, en az 10 randomize çalışmadan elde edilen verilerle, evre II veya III rektal kanserli toplam 5599 hastada aşağıdaki sonuçlara varan sistematik bir inceleme ve meta-analizde^(25, 26, 29-40):

- Bir platin türevinin eklenmesi, ameliyat sırasında pCR olasılığını önemli ölçüde artırmış (OR 1.31,% 95 CI 1.10-1.55) ve uzak nüks olasılığını azaltmıştır (OR 0.78,% 95 CI 0.66-0.92).
- Bu faydalar, genel sağkalımda (ölüm için tehlike oranı [HR] 0.93,% 95 CI 0.82-1.05), DFS (HR 0.91,% 95 CI 0.83-1.01) veya lokal nükste (OR 0.83,% 95 CI 0.66-1.05) iyileşmeye dönüşmemiştir.
- Bir platin ajanının eklenmesi, ishal, mide bulantısı, nörosensörial toksisite ve yorgunluk dahil olmak üzere 3. veya 4. derece toksisite oranlarını artırmıştır (Tablo1).

Irinotekan

Sadece 1 klinik çalışma dışında, floropirimidin bazlı KRT'ye irinotekan eklenmesi önerilmemektedir.

Randomize olmayan çalışmalar, KRT rejimine irinotekan eklenmesinin fayda sağladığını ileri sürmüştür⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. Bununla birlikte, RTOG'un (Radyoterapi Onkoloji Grubu) FU'ya irinotekan eklenmesini araştıran, T3/4 distal yerleşim rektal kanserli 106 hastayı rastgele, sürekli infüzyonel FU (225 mg/m² günlük) eşzamanlı hiperfraksiyone RT (günde iki kez 1,2 Gy'de 55,2-60 Gy) veya infüzyonel FU (günde 225 mg/m², haftada 5 gün) artı irinotekan (4 hafta boyunca haftada bir 50 mg/m²) ile eşzamanlı konvansiyonel fraksiyonasyon RT'ye (günlük 1,8 Gy fraksiyonlarda 50,4-54 Gy) randomize eden çalışmasında irinotekan yararı saptanmadı⁽⁴⁵⁾. Ameliyat geçiren hastalarda pCR oranı (irinotekan ile %30'a karşı diğer kolda %26), akut ve geç toksisite her iki kolda da benzerdi.

Anjiyogenez veya EGFR inhibitörleri

Sadece 1 klinik çalışma dışında, floropirimidin bazlı KRT'ye anjiyogenez inhibitörleri veya epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) eklenmesi önerilmemektedir.

Erken raporların çoğu (ancak hepsi değil), bevacizumab (vasküler endotelial büyüme faktörünü [VEGF] hedefleyen hümanize bir monoklonal antikor) veya aflibercept (bir tuzak reseptör olarak işlev gören, VEGFA, VEGFB ve plasenta büyüme faktörünü [PlGF] kendi reseptörlerine bağlanmasını önleyen bir rekombinant füzyon proteini) ilavesinin, geleneksel FU tabanlı KRT'ye cesaret verici pCR oranları sağladığını ileri sürmektedir, ancak postoperatif komplikasyonlar hakkındaki veriler karışıktır⁽⁴⁶⁻⁵⁰⁾. Bununla birlikte bu stratejinin, uzun vadeli sonuçlar, özellikle de tedavi sonrası komplikasyonlar üzerindeki etkisi, faz III çalışmaların geliştirilmesini ve tamamlanmasını beklemektedir.

Epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) hedefleyen iki hümanize monoklonal antikor olan setuksimab veya panitumumab'ın geleneksel FU bazlı KRT'ye eklenmesinin faydasına ilişkin verilen ön raporlar karışıktır⁽⁵¹⁻⁵⁶⁾. Bu stratejinin, uzun vadeli sonuçlar, özellikle de tedavi sonrası komplikasyonlar üzerindeki etkisi, Faz III çalışmalarının tamamlanmasını beklemektedir.

Radyoterapi tekniği

Abdominal-pelvik tümörlerin tedavisinde RT tekniğine özen gösterilmelidir. Genelde rektal tümörleri tek başına anteroposterior-posteroanterior (AP-PA) alan-

larla tedavi etmek uygun değildir. Bu saha düzenlemesi ile ön kısımdaki dokular yüksek doz alır; bu yapılar lokal tedavi başarısızlığı açısından büyük ölçüde risk altında olmadığından, iki alanlı teknik, lokal kontrolde önemli bir iyileşme olmaksızın tedaviye bağlı toksisite artışına neden olur. Genelde, hastalar üç boyutlu konformal RT (3D-CRT) kullanarak dört alanlı bir kutu tekniği ile tedavi edilmektedir, ancak sağ ve sol yan alanları ve arka alanı olan üç alan tekniği de rasyonel görülmektedir. Yan alanların kullanılması, mesanenin bir kısmının ve önde yerleşmiş ince bağırsağın bir kısmının korunmasına izin verir.

Kısa süreli radyoterapi

Pek çok ülkede kısa süreli RT, uzun süreli KRT ile karşılaştırılabilir uzun vadeli sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteren 2 randomize çalışmaya dayanarak, operabl rektal adenokarsinomlar için standart preoperatif yaklaşım olarak benimsenmiştir. Bununla birlikte, birçok merkezde, özellikle ABD'de, uzun süreli KRT, bilhassa T4 ve/veya bulky tümörü olanlar veya CRM veya tam rezeksiyon durumunun tahmin edilmesi risk altında ise çoğu hasta için hala tercih edilen yaklaşımdır. Güncellenmiş NCCN kılavuzları, neoadjuvan kısa süreli RT'nin (veya kısa süreli RT'nin ardından kemoterapi) T3 için net bir CRM varlığında veya T1-2 N1-2 hastalığı olanlarda bir seçenek olarak (kemoterapili veya kemoterapisiz uzun süreli RT'ye tercih edilirse de) göz önünde bulundurulmasını önermektedir⁽⁴⁾.

ABD'deki birçok merkezde, uzun süreli KRT'yi tolere edemeyeceği düşünülen seçilmiş hastalarda ve sistemik tedavinin başlamasındaki gecikmeleri en aza indirmek için metastatik hastalık durumunda, rektal cerrahiden önce kısa süreli RT kullanılmaktadır.

Kısa süreli RT, tek başına cerrahi ve geleneksel uzun süreli KRT ile karşılaştırılmıştır.

- Tek başına cerrahiye kıyasla - En az 3 faz III çalışmada, kısa süreli preoperatif RT sonrası opere olan rektal kanserli hastalarda lokal kontrolün tek başına cerrahiye göre daha iyi olduğu gösterilmiştir:
- İsveç çalışması (*Tablo 1*), 1168 hastayı, bir haftada beş fraksiyonda 25 Gy verildikten sonra cerrahi yapılmasına karşı tek başına cerrahi olacak şekilde 2 kola rastgele ayırdı^(57, 58). 5 yıl sonra, RT hem lokal kontrolde (%89'a karşı %73) hem de genel sağkalımda (%58'e karşı %48) önemli gelişmelerle ilişkilendirildi. Uzun süreli takipte, gastrointestinal bozukluklar (bağırsak tıkanıklığı, karın ağrısı) nedeniyle hastaneye başvuranla-

rın sayısı radyasyona maruz kalan hastalarda 2-4 kat daha yüksekti⁽⁵⁸⁾.

- Geleneksel KRT'ye karşı - Kısa süreli İsveç tarzı RT ile geleneksel fraksiyonasyon uzun süreli KRT'yi karşılaştıran iki randomize çalışma, lokal rekürrens, DFS, distal rekürrens, genel sağkalım ve şiddetli geç toksisite oranlarının karşılaştırılabilir (en azından distal yerleşimli olmayan tümörler için) olduğu sonucuna varmışlardır:
- T3/4 rektal kanserli 316 hastayı içeren bir Polonya çalışmasında (Tablo 1), 1. ve 5. haftalarda bolus FU ve LV ile birlikte geleneksel fraksiyonasyon RT (50.4 Gy) ile kısa süreli RT (5x5 Gy fraksiyonluk son RT dozundan sonraki 7 gün içinde opere olan hastalar) karşılaştırıldı⁽⁵⁹⁾. Geleneksel KRT grubunda pCR oranı önemli ölçüde daha yüksekti (%16'ya karşı %1) ve daha az radyal sınır pozitifliği vardı (%4'e karşı %13), ancak her iki grupta da sfinkter koruma oranı karşılaştırılabilirdi (%58 ve %61, sırasıyla). Erken radyasyon toksisitesi KRT grubunda daha yüksekti (%18'e karşı %3), ancak lokal nüks oranları (%9'a karşı %14), DFS (%58'e karşı %56) ve şiddetli geç toksisite (%10'a karşı %7) önemli ölçüde farklı değildi.
- Trans-Tasman Radyasyon Onkolojisi Grubu (TROG) 01.04 çalışması (Tablo 1), 326 hastayı rastgele, kısa süreli RT'ye (5 x 5 Gy fraksiyonlar) veya geleneksel fraksiyonasyon KRT'ye (eşlik eden infüzyonel FU ile 50.4 Gy) atadı⁽⁶⁰⁾. Kısa süreli RT kolundaki hastalar ayrıca cerrahi sonrası 6 kür adjuvan kemoterapi alırken, geleneksel fraksiyonasyon KRT grubundakiler 4 kür aldı. Önceki çalışmada olduğu gibi, pCR oranı uzun süreli KRT ile önemli ölçüde daha yüksekti (%15'e karşı %1), ancak marj pozitifliği veya sfinkter koruma oranlarında hiçbir fark yoktu. Yaklaşık 6 yıllık bir medyan takipte, uzun süreli KRT alan hastalar 3 yılda %3 daha düşük kümülatif lokal nüks oranına (%4,4'e karşı %7,5) ve 5 yılda %2 daha düşük kümülatif lokal nüks oranına (5,7'ye karşı 7,5) sahipti; hiçbir fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca uzak nüks, nüksüz hayatta kalma, genel sağkalım veya geç grade 3 veya 4 toksisite oranlarında da önemli bir farklılık yoktu.

Distal yerleşimli tümörü olan 79 hastanın bir alt küme analizi, kısa süreli RT için %12.5 ve uzun süreli KRT için %0'lık bir kümülatif lokal nüks insidansı ortaya çıkardı. Bununla birlikte, bu ve diğer 3 çalış-

manın daha sonraki bir meta-analizi, kısa süreli RT ile uzun süreli KRT'nin distal yerleşimli tümörlerde (anal sınırdan <5 cm) lokal nüks oranındaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı sonucuna varmıştır (lokal rekürrens için pooled OR 0.87, %95 CI 0.53-1.44)^(59, 61-63).

Cerrahinin zamanlaması - Kısa süreli RT sonrası ameliyatın uygun zamanlaması tartışmalıdır ve kabul edilen "standart" bir yaklaşım yoktur.

ESMO kılavuzları, ilk RT fraksiyonundan <10 gün sonraki acil cerrahi veya RT'nin bitiminden 4-8 hafta sonraki gecikmiş cerrahi gibi, her 2 yaklaşımın da kabul edilebilir olduğunu bildirmektedir⁽⁶⁴⁾.

Klinik T4 ve/veya büyük hacimli tümörler - Kısa süreli RT genellikle cT4 veya büyük hacimli tümörleri olan hastalar için önerilmemektedir. Bununla birlikte, sistemik indüksiyon kemoterapisi ile birlikte kısa süreli RT için en az 2 çalışmada cesaret verici sonuçlar kaydedilmiştir.

Toplam Neoadjuvan Tedavi

Sınırlı pozitif bir rezeksiyon (T4 hastalığı veya ilgili mezorektal faysa tutulumu olan hastalar) için yüksek risk altında olan lokal ileri rektal kanserli ve ayrıca bariz nod pozitif hastalığı olanlarda ve distal yerleşimli bir rektal tümörde tek başına uzun süreli KRT veya kısa süreli RT'den ziyade TNT (uzun süreli KRT veya kısa süreli RT'ye ek olarak oksaliptin bazlı kombine kemoterapi) önerilmektedir. TNT, kemoterapiye artmış uyum (postoperatif döneme kıyasla preoperatif dönemde daha fazla tolere edilebilirlik nedeniyle), gelişmiş lokal kontrol ve hasta cerrahi reddederse nonoperatif tedavi seçeneğini daha iyi değerlendirme yeteneği de sunabilmektedir.

Bu strateji, genellikle daha düşük riskli lokal ileri kanserli hastalarda (mezorektal faysa tutulum tehdidi olmaksızın erken cT3N0 tümörler, özellikle üst rektum veya distal cT1-2N0 tümörler) önerilmemektedir, çünkü, OPRA ve PRODIGE 23 çalışmaları da böyle hastaları içermesine rağmen, bu hastaların kemoterapiye hiç ihtiyaç duymayabileceğini göstermiştir.

Distal yerleşimli cT3N0 hastalığı olan ve bir APR veya çok düşük bir koloanal anastomoz gerektiren hastalarda, organ koruması için TNT'yi uygulama kararı, hastaya artıları ve eksileri dikkatli bir şekilde açıklanmasını gerektiren karmaşık bir karardır. Veriler daha uygun hale gelene kadar şu anda standart yaklaşım olarak önerilemez.

TNT, lokal ileri rektum kanserinin tedavisi için yeni bir standart olarak ortaya çıkarken, RT ve kemoterapiyi

sıralamanın en iyi yolu, ihtiyaç duyulan tam kemoterapi miktarı (yani, 3'e karşı 4'e karşı 6 ay) ve sonuçların oksaliplatin+irinotekan içeren bir rejim (PRODIGE 23 çalışmasında kullanıldığı şekliyle FOLFIRINOX) ile tek başına FOLFOX karşılaştırıldığında daha iyi olup olmayacağı, gibi birçok tartışmalı ve çözülmemiş sorun vardır.

TNT seçilirse ve önce kemoterapi başlatılırsa, klinisyenlerin 2 aylık kemoterapiden sonra kontrol tetkiklere dikkatlice devam etmeleri ve herhangi bir tedavi yanıtı görülmezse doğrudan KRT'ye geçmeleri önerilmektedir. Bu, mismatch repair eksikliği/yüksek seviyelerde mikro satelitte instabilitesi olan bir tümör durumunda özellikle önemlidir, bu grubun önemli bir kısmı neoadjuvan kemoterapiye dirençli olabilmektedir⁽⁶⁵⁾. Tedavinin kemoterapi bölümünde, tek başına floropirimidin yerine oksaliplatin bazlı bir kemoterapi rejiminin kullanılması önerilmektedir. Seçenekler, PRODIGE 23 çalışmasında kullanıldığı gibi FOLFIRINOX'un FOLFOX'unu içerir. 4 aydan fazla preoperatif oksaliplatin bazlı tedavi uygulaması önerilmemektedir.

Toplam neoadjuvan tedavinin mantığı, KRT'ye kemoterapi ekleyerek neoadjuvan tedaviyi yoğunlaştırarak daha yüksek rezektabilite ve pCR oranlarına yol açmaktır⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾. Bununla birlikte, daha yüksek pCR oranlarının kemoterapinin kendisine mi yoksa RT'den cerrahiye kadar olan sürenin uzatılmasına mı (daha fazla patolojik down staging sağlayan) bağlı olduğu belirsizdir. OPRA çalışmasının ön verileri, RT'den cerrahiye kadar olan aralığın uzatılmasının, en azından uzun süreli KRT kullanıldığında, TNT için daha önemli fayda sağlanabileceğini düşündürmektedir⁽⁶⁹⁾.

Diğer faydalar arasında; postoperatif kemoterapi uygulamasına kıyasla potansiyel sistemik hastalığı erken ve daha etkili bir şekilde ele almak, sistemik tedaviye uyumu iyileştirmek, kemoterapiyi tamamlayan hasta oranını arttırmak ve organ koruma olasılığını arttırmak yer alır.

TNT, ek sistemik oksaliplatin bazlı kemoterapi ile birlikte, uzun süreli KRT (tercih edilen) veya kısa süreli RT'nin her ikisi de kullanılarak gerçekleştirilebilir.

Uzun süreli KRT - Lokal ileri rektal kanserli hastalarda uzun süreli KRT kullanılan TNT'ye ilgi artmaktadır, ancak sadece birkaç randomize çalışma mevcuttur^(53, 67, 70-80). Aşağıdaki çalışmalar bu yaklaşımı desteklemektedir:

- TNT ile klasik neoadjuvan KRT (ardından cerrahi ve postoperatif kemoterapi), distal veya orta T3-T4 ve/veya nod pozitif rektal kanserli 108 hastanın katıldığı randomize bir faz II çalışmasında

(Tablo 1) doğrudan karşılaştırıldı⁽⁷⁴⁾. Ortalama 69.5 aylık takipte, indüksiyon kemoterapisinin eklenmesi (4 kür kapesitabin artı oksaliplatin) tam rezeksiyon geçirebilen hastaların oranını (%86'ya karşı %87), pCR oranını (%14'e karşı %13), APR'ye ihtiyaç duyan hastaların oranını (52'nin 17'sine karşı 56'nın 23'ünü [%40'a karşı %33]) veya 5 yıllık DFS veya genel sağkalımı iyileştirmez. Bununla birlikte, bu çalışmadaki hastaların sadece küçük bir kısmında T4 hastalığı vardı⁽¹⁰⁾ ve hepsi başvuru anında rezektabl kabul edildi.

- Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'nin (ASCO) 2020 yıllık toplantısında sunulan randomize faz III PRODIGE 23 çalışmasının (Tablo 1) ön raporu, uzun süreli KRT'den önce indüksiyon kemoterapisinde daha yoğun bir yaklaşımla daha iyi sonuçlar olabileceğini öne sürmektedir⁽⁸⁰⁾. Bu çalışmada, klinik T3 veya T4 anal sınırın <15 cm rektum kanserli 461 hastaya rasgele modifiye FOLFIRINOX 3 ay süre ile TNT uygulanmıştır (oksaliplatin 85 mg/m², lökovorin, 400 mg/m², irinotekan 180 mg/m², 1. gün ve FU 2400mg/m² 46 saatte, her 14 günde bir) ve ardından uzun süreli KRT (25 fraksiyonda 50 Gy artı eşzamanlı kapesitabin), TME ve 3 üç aylık kemoterapiyi (FOLFOX veya kapesitabin, tedavi eden merkez seçimine göre) içeren bu çalışma kolu ve aynı uzun süreli KRT'yi takiben cerrahi ve 6 aylık adjuvan kemoterapiden (FOLFOX veya kapesitabin) oluşan kontrol kolu takip eder. Neoadjuvan FOLFIRINOX iyi tolere edildi ve %92'si tüm kürleri tamamladı. Buna karşılık, preoperatif KRT'ye atanan hastaların sadece %69'u adjuvan tedavi aldı ve bunların da sadece %75'i 6 aylık tedaviyi tamamladı.

Neoadjuvan kemoterapi, KRT veya postoperatif kemoterapiye uyumu engellemedi veya cerrahi morbiditeyi artırmadı ve tam patolojik yanıt oranını ikiye katladı (%28'e karşı %12). 46.5 aylık medyan takipte, birincil sonlanım noktası olan 3 yıllık DFS, TNT ile önemli ölçüde daha iyiydi (% 76'ya karşı 69, HR 0.69, % 95 CI 0.49-0.97). Genel sağkalım sonuçları henüz olgun değildi.

- Bu şekilde uygulanan TNT için daha fazla destek, Memorial Sloan Kettering Cancer Center'dan (MSKCC) alınan kayıtlar kullanılarak geriye dönük bir kohort analizi ile sağlanabilmektedir; 2009-2015 yılları arasında T3/4 veya nod pozitif rektal kanser ile başvuran 811 hastanın 320'si planlanmış adjuvan kemoterapi ile KRT alırken,

308'i induksiyon oksaliplatin bazlı tedavi kullanılarak TNT ve ardından KRT yapılmıştır⁽⁶⁷⁾. Genel olarak, TNT alan hastalar, postoperatif tedavi alanlara göre planlanan kemoterapinin daha büyük bir yüzdesini almıştır. Ameliyat geçiren hastalar için, TNT ile pCR oranı, neoadjuvan KRT ve planlanan adjuvan kemoterapiden daha yüksek değildi (%18'e karşı %17). Bununla birlikte, "tam yanıt oranı" (hem ameliyat geçirenlerdeki pCR'leri, hem de ameliyat geçirmeyenlerde, tedaviden en az 12 ay sonra, sürekli klinik tam yanıt [cCR] oranını içerir) TNT alan hastalarda (%36'ya karşı %21) daha yüksekti. Çalışma süresi boyunca nonoperatif tedavi arttı ve oranlar TNT alan hastalarda daha yüksekti (308'in 73'ü [%27] ve 320'nin 24'ü [%7,5]). Uzun vadeli sonuçlar henüz oluşmadı.

Bu çalışma tarafından gündeme getirilen önemli bir sorun, TNT'nin sistemik kemoterapi için belirsiz sağkalım yararının olduğu hastalık evrelerinde organ koruma olasılığını artırmak için kullanılıp kullanılmayacağıdır (örneğin, mezorektal fasya tehdidi olmayan distal T1-3N0 tümörler). TNT, bir yılda organ koruma oranlarını artırmasına rağmen, tek başına kemoterapi başlı başına ölüm riski ile ilişkilidir ve KRT'den önce oksaliplatin bazlı bir kemoterapi rejiminin eklenmesi, kanser kontrolünü etkilemeden uzun süreli nöropatiye neden olabilir.

Kısa süreli RT - Kısa süreli RT kullanan en az 2 çalışmada TNT'nin faydası ele alınmıştır:

- Polonya II çalışması (Tablo 1), cT4 veya fiks cT3 tümörleri olan 541 hastada, ameliyattan önce kısa süreli RT'yi takiben konsolidasyon kemoterapisi (3 aylık kısa süreli infüzyonel FU artı LV ve oksaliplatin [FOLFOX] 4) ile oksaliplatin artı bolus FU ve LV kullanan uzun süreli KRT'yi karşılaştırdı⁽⁷⁰⁾. Preoperatif toksisite oranları kısa süreli tedavide daha düşüktü, tam rezeksiyon oranları (%77'ye karşı %71) ve pCR oranları (%16'ya karşı %12) istatistiksel anlamlı derecede daha iyi değildi. Erken (3 yıllık) sağkalım sonuçları kısa süreli tedaviyi daha iyi gösterse de, en son takip raporunda, ortalama yedi yıllık bir takipte, 8 yıllık genel sağkalım oranları aynıydı (%49) ve kümülatif lokal nüks veya uzak metastaz insidansında veya geç komplikasyon oranında hiçbir farklılık yoktu⁽⁶¹⁾.

Bu sonuçlar ümit verici görünse de, bu çalışmada kontrol kolu olan oksaliplatin içeren KRT, tedaviye bağlı toksisitenin daha yüksek olması nedeniyle genel-

likle uzun süreli KRT için standart bir yaklaşım olarak kabul edilmemektedir ve oksaliplatin içeren KRT, standart floropirimidin bazlı KRT ile doğrudan karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar alınmamıştır.

- 920 hastayı içeren uluslararası randomize RAPIDO çalışmasında (Tablo 1), preoperatif kısa süreli RT ve ardından oksaliplatin içeren kemoterapi (18 haftalık CAPOX veya FOLFOX) ile geleneksel uzun süreli kapesitabin bazlı KRT doğrudan karşılaştırıldı, ve hastalara bu tedavilerin ardından postoperatif adjuvan oksaliplatin bazlı kemoterapi uygulandı. Çalışmaya alınan hastalar, lokal ileri olduğu MR ile belirlenmiş, T4a/b, ektramural vasküler invazyon, cN2 hastalık, mezorektal fasya tutulumu veya büyümüş lateral lenf nodları olanlardı^(81, 82). pCR oranları kısa süreli RT artı induksiyon kemoterapi kolunda daha yüksekti (%28'e karşı %14) ve hastalıkla ilişkili tedavi başarısızlığının 3 yıllık kümülatif olasılığı (%24'e karşı %30, HR 0.76, % 95 CI 0.60-0.96) ve 3 yıllık uzak metastaz oranları (%20'ye karşı %27, HR 0.69, % 95 CI 0.54-0.90) açısından önemli faydaları vardı. 3 yıldaki lokal nüks oranları karşılaştırılabilir (8'e karşı %6) ve tedaviyle ilişkili ciddi yan etkiler benzer bir oranda meydana geldi (%38'e karşı %34).

TNT kullanımı, teorik faydalarının iyileştirilmiş sonuçlara dönüştüğü varsayımına dayanır. Bununla birlikte, önemli bir nokta, TNT'nin standart preoperatif RT veya KRT ardından cerrahi ve adjuvan kemoterapiye göre genel sağkalımda herhangi bir iyileşme gösterilmemiştir. 7 çalışmanın meta-analizi (2 randomize faz III dahil olmak üzere 2416 bireysel hasta, bir randomize faz II çalışma, tek kollu bir faz II çalışmadan bir alt grup analizi ve diğerleri geriye dönük analizler) TNT'nin patolojik CR oranını yaklaşık iki katına çıkardığı sonucuna varmıştır (%30'a karşı %15) ve DFS ile ilgili verileri sunan 3 çalışmada, DFS'yi iyileştirme ihtimalinin, 2 kat daha yüksek bir olabileceğini göstermiştir^(66, 80, 81, 83, 84). Bununla birlikte, sfinkter koruyucu cerrahi uygulanan hasta oranında önemli bir fark yoktu (OR 1.06, % 95 CI 0.73-1.54) ve genel sağkalım hakkındaki veriler tutarlı bir şekilde rapor edilmedi. Randomize çalışmaların faydalarını ve zararlarını tam olarak tanımlamadan önce TNT'nin tedavi paradigmalarına erken dahil edilmesinin potansiyel tehlikelerinden biri, aşırı tedavi riskidir⁽⁸⁵⁾.

Bu sorunlara rağmen, NCCN'den güncellenmiş öneriler CRM'yi tutan, T4 tümörleri veya N1/2 hastalığı olan T3 tümürlü hastalar veya lokal olarak çıkarılmayan veya diğer tıbbi hastalıklardan ameliyat edilemeyen

rektal kanserli hastalar için çeşitli seçenekler arasında TNT'yi belirtir⁽⁴⁾. CRM'yi içeren veya büyük hacimli tümörler için, ilk olarak, uzun süreli floropirimidin bazlı KRT tercih edildiğinde 6. haftada yeniden evreleme yapılmalı ve oksaliplatin bazlı kemoterapi başlandıktan sonra da 12-16. haftada yeniden evreleme yapılmalıdır. Diğer seçenekler arasında 12 ila 16 haftalık başlangıç sistemik kemoterapi, ardından uzun süreli KRT ve önce kısa süreli RT ardından 12 ila 16 haftalık oksaliplatin bazlı sistemik kemoterapi bulunur. T4, bulky veya N2 tümörlü çoğu hasta için başlangıç indüksiyon kemoterapisini takiben uzun süreli KRT tercih edilmektedir. Optimal indüksiyon kemoterapi süresini doğrudan ele alan prospektif veri olmamasına rağmen, eğer bu yaklaşım kullanılırsa neoadjuvan kemoterapi 4 ayla kısıtlanabilir ve postop kemoterapi ihtiyacı olmayabilir.

Alternatif stratejiler

Preoperatif tedaviye tam yanıt veren hastalarda radikal cerrahiden kaçınma -Neoadjuvan tedaviye klinik olarak tam yanıt veren hastalar için nonoperatif tedavi yaklaşımı tartışmalıdır. Randomize çalışmaların olmasına rağmen, nonoperatif tedavi, neoadjuvan tedavi ile, özellikle de TNT ile cCR (klinik tam cevap) yaşayan hastalar için kabul edilebilir bir alternatif haline gelmektedir. Sağkalım sonuçlarının eşdeğer olmasını sağlamak için olgun verilerin henüz mevcut olmadığı vurgulanmalıdır ki bu eksiklik, rektal kanserin doğal seyri ve rezeksiyondan sonraki 5 ila 10 yıl arasındaki geç nüks oranı göz önüne alındığında özellikle önemlidir. NCCN'nin 2020 yılı fikir birliğine dayalı kılavuzları, dijital rektal muayene (DRM), rektal manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve doğrudan endoskopik değerlendirmede rezidüel tümör kanıtı olmayan cCR elde eden hastalarda uzman multidisipliner yönetimle, nonoperatif yaklaşımın göz önünde bulundurulabileceğini belirtmiştir⁽⁴⁾. Bununla birlikte, bu konu incelenmesiyle ilişkili yazarlar ve editörler arasında bile, şu anda nonoperatif yaklaşımların standart olarak kabul edilip edilmeyeceği konusunda tek tip bir fikir birliği yoktur⁽⁸⁶⁾. Amerikan Kolon ve Rektal Cerrahlar Derneği'nin 2020 yılı kılavuzları, neoadjuvan tedaviye belirgin klinik tam yanıtı olan hastalara standart olarak radikal rezeksiyon önerilmesi gerektiğini belirtmektedir, ancak çok seçilmiş hastalar için protokol haline getirilmiş bir bağlamda "izle ve bekle" yaklaşımı düşünülebilir⁽⁸⁷⁾. Lokal ve uzak nüks riskinin yeterince karakterize edilmediği göz önüne alındığında, ameliyat dışı tedaviye ilişkin herhangi bir karar, risk toleransları konusunda hastayla beraber dikkatli bir değerlendirme-yi gerektirmektedir.

Neoadjuvan kemoterapili ve neoadjuvan kemoterapisiz eşzamanlı KRT protokolleri ve indüksiyon kemoterapisi ile birlikte kısa süreli RT yaklaşımları, rektal kanserlerin %16-27'sinde bir pCR elde edebilir^(12, 70, 75, 88-90).

Çoğu retrospektif seri kayıt raporu ve sistematik inceleme, preoperatif tedaviden sonra pCR elde eden hastalarda mükemmel sonuçlar bildirmektedir^(89, 91).

Bu olumlu sonuçlar, neoadjuvan tedaviden sonra, radyolojik ve klinik kanıtı tam bir yanıtın, seçilmiş hastalarda ameliyatı tamamen önleyip önleyemeyeceğini sorgulamasına neden olmuştur.

Başlangıç tedavisi olarak KRT yerine kemoterapi verilmesi

RT'nin uzun vadeli geç yan etkilerinin (özellikle bağırsak ve cinsel işlev açısından) fazla olması, rektal kanserin modern sistemik kemoterapiye duyarlılığı, preoperatif kemoterapinin postoperatif kemoterapiye göre ameliyat öncesinde daha iyi uyum ve toksisite profili göz önüne alındığında, erken çalışmalarda görülen ve iyi kalitede TME uygulanan hastalarda lokal nüks riskinin daha düşük olması, preop sadece kemoterapi ile başlanması RT'nin daha seçici kullanımına izin vermenin bir yolu olarak, aktif çalışma aşamasındadır. T4, bulky veya N2 tümörlü hastalarda KRT'den önce başlangıçta kemoterapinin kullanımı yukarıda tartışılmıştır⁽⁹²⁾.

Bu hasta grubundan ayrı olarak, bulky olmayan, potansiyel olarak rezektabl tümörleri olan hastalar için mevcut veriler, ilk kemoterapi kullanımının yararının, daha seçici RT kullanımına izin verebileceğini düşündürmektedir:

- Bu yaklaşımın uygulanabilirliği, başlangıçta FOLFOX artı bevacizumab ile tedavi edilen evre II veya III rektal kanserli 32 hastadan oluşan bir kohortta prospektif olarak çalışıldı⁽⁹³⁾. 32 hastanın tamamına tam bir rezeksiyon uygulanabildi. 8 hasta (%25) pCR'ye ve 21 (%65) hasta rezeksiyon sırasında >%80 tümör destrüksiyonuna sahipti. 4 hastada pulmoner metastazlar görüldü, ancak ortalama 54 aylık takipte pelvik rekürrens vakası yoktu.
- Randomize faz III FOWARC (Tablo 1) çalışmasında, anal sınırın 12 cm yakınında klinik evre II veya III rektal kanserli 495 hasta, eşzamanlı FU (kontrol grubu) ile preoperatif RT'ye, eşzamanlı modifiye edilmiş FOLFOX6 ile preoperatif RT'ye veya tek başına modifiye FOLFOX6'ya rastgele atandı⁽³⁸⁾. Tek başına kemoterapi alan

grup en düşük pCR oranına sahipti (FOLFOX artı RT için %7'ye karşı %28 ve FU artı RT için %14). Ancak, üç yıllık DFS (FOLFOX ile %77'ye karşı FOLFOX artı RT ile %74 ve FU artı RT ile %73) ve genel sağkalım (FOLFOX ile %91'e karşı FOLFOX artı RT ile %89 ve FU artı RT ile %91) gibi lokal nüks oranları da benzerdi (sırasıyla %8'e karşı %7 ve %8). Yazarlar, RT ile veya RT olmadan modifiye edilmiş FOLFOX6'nın, tek başına FU ile RT ile karşılaştırıldığında sonuçları önemli ölçüde değiştirmedeği sonucuna varmışlardır.

Bu ümit verici sonuçlar, neoadjuvan FOLFOX'un veya daha agresif kemoterapi rejimlerini içeren, birkaç uluslararası faz II/III çalışmasının başlamasına öncülük etti ve; lokal ileri rektal kanserde, preoperatif kemoterapi+ preop KRT'nin, sadece preoperatif KRT ile karşılaştırması, preopKRT'nin seçici kullanımı için olanak sağladı⁽⁹⁴⁾. Böyle bir çalışmanın (PROSPECT veya N1048 çalışması) kaydı tamamlandı ve sonuçların 2021'de açıklanması bekleniyor.

Bu yaklaşıma ilişkin tüm raporların olumlu olmadığı unutulmamalıdır⁽⁹⁵⁾. Bizim görüşümüze göre, bir klinik araştırma bağlamı dışında, hastalar pelvik RT'yi reddetmedikçe veya RT almaya uygun olmadıkça bu yaklaşım araştırmaya yöneliktir. Böyle bir durumda, ameliyattan önce 4 aylık neoadjuvan kemoterapi uygulanmış olsaydı, ameliyat sonrası kemoterapiyi vermezdik.

Definitif radyoterapi

Rektal adenokarsinom radyosensitif bir malignitedir ve erken evre (T1-2N0) tümörleri olan, sınırlı seçilmiş hastalarda küratif amaçlı monoterapi olarak RT kullanılmıştır. Az sayıdaki çalışmalardan elde edilen sonuçlar cesaret verici olsa da, erken evre hastalığı olan dikkatli seçilmiş hastaları temsil etmektedir. Şu anda, adjuvan KRT ile veya adjuvan tedavi olmadan lokal ekzisyon, T1-T2 distal rektal tümörler için tercih edilen yaklaşımdır.

RT, rektal adenokarsinom tedavisi için tek başına kullanıldığında, optimal lokal kontrolü sağlamak için doz artırılmalıdır. Sağlıklı dokulardaki toksik etki probleminin üstesinden gelmek için, tek başına RT çalışmalarında, endokaviter radyasyonu brakiterapi yoluyla yapan yöntemle birlikte harici RT veya tek başına harici RT kullanılmıştır⁽⁹⁶⁻⁹⁹⁾. Eksternal ışın RT'si olan veya olmayan endokaviter RT ile tedavi edilen T1-3N0-1 tümürlü 199 hastadan oluşan büyük seride, tek başına RT ve RT'yi takiben cerrahi kurtarma ile lokal kontrol oranları sırasıyla %71 ve %81 idi⁽⁹⁷⁾. Tümör boyutu ve mobilite, sonuçla bağımsız olarak korele idi.

Cerrahi kurtarmadan sonra, mobil T1, mobil T2 ve diğer tüm lezyonlar için lokal kontrol oranları sırasıyla %100, %85 ve %56 iken karşılık gelen 5 yıllık rekürrensiz sağkalım oranları %100, %90 ve %67 idi.

UZAK METASTAZLI HASTALIKTA LOKAL TEDAVİ

Senkron, potansiyel olarak rezektabl karaciğer metastazı olan hastalarda rektal primer tümörün tedavisi için standart bir kılavuz yoktur. Birkaç çalışma, metastatik rektal kanser için RT gibi lokal tedavilerin rolünü aydınlatmaya çalışmıştır; ancak, küçük hasta grupları ve kemoterapinin değişken kullanımını göz önüne alındığında, sonuçlar kesin değildir.

Potansiyel olarak rezektabl metastazlar

Senkron, potansiyel olarak rezektabl karaciğer metastazı olan hastalarda pelvik RT'nin sonuçlara (özellikle sağkalım) katkısı açık değildir. NCCN'in fikir birliğine dayalı kılavuzları, aşağıdaki stratejilerden birinin kabul edilebilir olduğunu önermektedir: ilk kemoterapi, ardından kısa süreli RT veya uzun süreli KRT ve ardından rezeksiyon (senkron veya aşamalı), veya ilk KRT veya kısa süreli RT, ardından kemoterapi ve ardından rezeksiyon⁽⁴⁾. Bu aşamada, uzun süreli KRT yerine kısa süreli RT tercih edilmektedir; bu yaklaşım aynı zamanda ESMO kılavuzları tarafından da desteklenmektedir⁽⁶⁴⁾.

Senkron, potansiyel olarak rezektabl metastazlı hastalarda, RT'yi içeren ve içermeyen çok sayıda yaklaşım vardır⁽¹⁰⁰⁻¹⁰⁴⁾. Hem rektal kanser hem de senkron karaciğer metastazları için tam rezeksiyon uygulanan hastalarda doğal seyir ve nüks paternlerine ilişkin bilgiler iyi belgelenmemiştir. Aşağıdaki veriler mevcuttur:

- Rektal kanser ve senkron karaciğer metastazları ile başvuran 89 hastanın retrospektif bir değerlendirmesinde, bunların %30'u perioperatif RT almış, 25 hastada (%28) pelvik rekürrens gelişmiştir; Pelvik RT alanlarla almayanlar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen klinik olarak anlamlıydı (%15'e karşı %34, p = 0,066)⁽¹⁰¹⁾. Bununla birlikte, pelvik RT'nin genel sağkalım üzerinde çok az etkisi vardı. Karaciğer metastazı nedeniyle lokal tedavi uygulanan 56 hastadan oluşan alt grupta, pelvik RT alan ve almayanlarda 2 yıllık genel sağkalım oranları %80 ve %74 idi (p = 0,616).
- İkinci bir retrospektif analiz, 18 yıllık bir süre boyunca tek bir merkezde rektal primer ve senkron karaciğer metastazlarının tam rezeksiyonu yapı-

lan 185 hastayı içeriyordu⁽¹⁰²⁾. Kemoterapi 180 hastaya (%97), pelvik RT ise 91 hastaya (%49) rektal rezeksiyon öncesi (n = 65) veya sonra (n = 26) verildi. Medyan 44 aylık takip süresinde 130 hastada (%70) hastalık nüksü oldu ve bu nüksler pelvik RT olmadan tedavi edilen hastalarda bile primer tümör bölgesindeki lokorejyonel rekürrensler değil, genellikle uzak bölgelerde (karaciğer, akciğer) oldu. Genel olarak, pelvik rekürrens nadir bir olaydı ve hastaların <%5'inde izole bir durum olarak gözlemlendi. RT alan veya almayan hastalarda nüks oranları (%63'e karşı %67), pelvik nüks (%11'e karşı %16) ve izole pelvik nüks (%9'a karşı %8) benzerdi. Ek olarak, RT kullanımı hastalığa özgü sağkalımı iyileştirmede.

Bu durumda, kemoterapi ve RT'nin genel sağkalım üzerindeki etkisi, büyük primer hastalığı cerrahi olarak rezeke etmenin sağkalım yararına göre muhtemelen küçüktür ve bizim görüşümüze göre, çabalar hem birincil bölge hem de metastazların marj negatif rezeksiyonlarına odaklanmalıdır. Neoadjuvan kemoterapi ve RT, tam rezeksiyon olasılığını arttırabilir. Tam bir rezeksiyon açıkça mümkün olsa bile, preoperatif veya postoperatif olarak verilen kemoterapi ve/veya RT ilavesiyle rekürrensin önlenmesi, lokorejyonel rekürrens aşırı derecede morbid olabileceğinden değerli bir hedef olmaya devam etmektedir. Rezeke edilebilir evre IV hastalıkta hem RT hem de kemoterapinin göreceli faydalarını tam belirlemek için gelecekte yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Senkron rezeke edilemeyen metastazlar

Senkron, rezeke edilemeyen evre IV hastalık ve semptomatik rektal primer tümör ile başvuran hastalar için, modern kombinasyon olarak sistemik kemoterapi ile birlikte kısa süreli RT önerilmektedir. Bu yaklaşım, lezyonu neredeyse tıkayan hastalar dahil olmak üzere seçilmiş hastaların ameliyattan kaçınmasına izin verilebilir. Ancak, rezeke edilemeyen metastatik hastalığı olan asemptomatik hastalar için kısa süreli RT veya uzun süreli KRT için bir fayda belirlenmemiştir ve genellikle bu hastaların çoğu için RT vermeyip, bunun yerine palyatif sistemik kemoterapiye odaklanmalıyız. Bu yaklaşım, NCCN'deki fikir birliğine dayalı kılavuzlarla uyumludur⁽⁴⁾.

Semptomatik bir rektal primer tümörü ve senkron, rezeke edilemeyen metastatik hastalığı olan hastalarda, semptomlardan hızlı bir şekilde kurtulmak ve acil cerrahi gerektiren tam bağırsak tıkanıklığı veya perforasyonu önlemek için sistemik kemoterapiye başlamadan önce sıklıkla kolostomi veya palyatif rezeksiyon yapı-

lır. Cerrahi olmayan başka bir seçenek de stentin yerleştirilmesidir (eğer mümkünse).

Stentin yerleştirilmesi mümkün değilse, modern sistemik kemoterapi kombinasyonu ile RT, seçilmiş hastaların, neredeyse tıkayıcı bir lezyonu olanlar da dahil olmak üzere cerrahiden kaçınmasını sağlayabilir(105-107). Bu sorun, semptomatik primer rektal kanserli ve senkronize rezeke edilemeyen metastazlı 40 hastanın kısa süreli RT (5 x 5 Gy) ve oksaliplatin bazlı sistemik kemoterapi aldığı bir faz II çalışmada ele alındı; medyan sağkalım 11,5 aydı ve sadece 8 hasta (%20) hastalıklarının seyri sırasında ameliyata gereksinim duyuldu(106). Pelvik semptomlar %30 oranında tamamen düzeldi ve %35'inde önemli bir iyileşme oldu.

ADJUVAN TEDAVİ

Neoadjuvan kısa süreli RT veya uzun süreli KRT gören hastalar

Rezeksiyonu takiben, neoadjuvan kemoradyoterapi veya kısa süreli RT uygulanan tüm hastalar, lokal ileri ise (T3/4 veya nod pozitif), rezeksiyon sonrasında patolojik bulgulara bakılmaksızın 4 aylık adjuvan kemoterapi alır. Kemoterapisi 4 aya tamamlanan hastalarda (TNT almış), uzun süreli neoadjuvan kemoradyoterapi veya cerrahiden önce kısa süreli RT (neoadjuvan kemoterapi ile birlikte) uygulandığında, postoperatif kemoterapi verilmeyebilir. Bu yaklaşım NCCN'de varılan konsensusa dayalı kılavuzlarla uyumludur. Bununla birlikte, uygulama değişkendir ve bazı merkezlerde, neoadjuvan kemoradyoterapiye patolojik tam yanıt veren hastalarda, rutin olarak postoperatif kemoterapi önerilmemektedir⁽⁴⁾.

Kanıt - Neoadjuvan kısa süreli RT veya kemoradyoterapi ve rezeksiyonu takiben adjuvan kemoterapiyi desteklemek için kullanılan kanıt, neoadjuvan KRT'den önceki dönemde standart yaklaşım olan, postoperatif RT ve kemoterapi olarak uygulanan adjuvan tedavinin kanıtlanmış yararından yola çıkan bir tahmindir. Örnek olarak, rezeke edilebilir rektal kanserde adjuvan kemoterapinin bir Cochrane incelemesi, florourasil bazlı kemoterapinin ölüm riskini (tehlike oranı [HR] 0.83, %95 CI 0.76-0.91) ve hastalığın nüksetmesini (HR 0.75, %95 CI 0.68-0.83) önemli ölçüde azalttığı sonucuna varmıştır⁽¹⁰⁸⁾. Bununla birlikte, dahil edilen 20 randomize çalışmadan sadece 1'inde tüm hastalara preoperatif kemoradyoterapi uygulanmıştır⁽¹⁰⁹⁾.

Rektal kanser için ameliyat öncesi kemoradyoterapiyi takiben ameliyat sonrası kemoterapinin faydası, tümü kusurlu olan dört randomize çalışmada doğrudan ele alınmıştır.

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü'nün (EORTC) 22921 (*Tablo 2*) numaralı çalışmasında, kemoterapi ile birlikte veya sadece preoperatif RT almış olan hastalara, ameliyat sonrası ikinci bir randomizasyon uygulandı, dört kür bolus fluorourasil artı lökovorin veya tedavisiz kola ayrıldı⁽¹⁰⁹⁾. Ameliyattan önce veya sonra kemoterapi ilavesi lokal kontrolü önemli ölçüde iyileştirdi. Bununla birlikte, son güncellemede, adjuvan kemoterapinin 10 yıllık genel sağkalımı (%51,8'e karşı %48,4, HR 0,91, % 95 CI 0,77-1,09) veya hastaliksız sağkalımı (%47'ye karşı %43,7, HR 0,91, % 95 CI 0,77-1,08) iyileştirmedini gösterdi⁽¹¹⁰⁾. Postoperatif kemoterapiye uyum oranı %43'tür, bu da postoperatif kemoterapinin etkinliğinin değerlendirilmesinin, protokole uyulamaması nedeniyle yetersiz olduğunu göstermektedir.

Tam (R0) rezeksiyon yapılan ve ameliyatta metastatik hastalık kanıtı olmayan (yani, nod negatif) 785 hastayla sınırlı planlanmamış bir alt grup analizi, postoperatif kemoterapi ilavesinin, tümörleri rezeksiyon sonrası patolojik (yp) evre T0-2 hastalığa gerileyenlerde (ancak evre ypT3-4'e gerileyenler hariç) genel sağkalımı önemli ölçüde artırdığını ortaya koymuştur⁽¹¹¹⁾. Bununla birlikte, preoperatif tedavinin tümörün downstaging etkisi ile adjuvan kemoterapinin yararı arasındaki etkileşim, bu çalışmanın sonraki takibinde ortadan kalkmıştır⁽¹¹⁰⁾.

Prospektif, randomize, bir İtalyan çalışmasında (*Tablo 2*), ameliyat öncesi kemoradyoterapi sonrası tek başına gözlemlenilen adjuvan kemoterapi karşılaştırıldığında, postoperatif 6 döngü bolus lökovorin ve fluorourasil ile tedavi edilen 655 hastanın sonuçları bildirilmiştir⁽¹¹²⁾. Postoperatif adjuvan kemoterapinin nüks oranı veya genel sağkalım açısından hiçbir avantajı görülmedi (5 yılda, adjuvan kemoterapi ile ve olmadan sağkalım sırasıyla %69'a karşı %70). Analiz, ameliyat sırasında kalıcı nod-pozitif hastalığı olan hastalarla (yani, ypN+) sınırlandırıldığında bile, genel sağkalım oranları, adjuvan kemoterapi ile anlamlı ölçüde daha iyi değildi (%51'e karşı 5 yıllık genel sağkalım %52). Özellikle, adjuvan kemoterapiye randomize edilen hastaların yüzde 28'i tedaviyi hiç alamadı; bu nedenle, protokole uyulmaması nedeniyle postoperatif kemoterapinin etkinliğinin değerlendirilmesi yetersiz kaldı.

Hollanda menşei kolorektal PROCTOR/SCRIPT çalışmaları (*Tablo 2*), kısa süreli RT veya kemoterapi ve ardından total mezorektal eksizyon uygulanan evre II veya III rektal kanserli hastaların postoperatif fluorourasil/lökovorine karşı sadece gözleme (PROCTOR, n = 177) veya postoperatif kapesitabine karşı sadece gözleme atandığı (SCRIPT, n = 292) çok merkezli ran-

domize prospektif çalışmalarında⁽¹¹³⁾. Ne yazık ki, çalışmalar planlanan büyüklüğe tam olarak ulaşamadı. Her iki çalışmanın birleşik analizinde, genel sağkalım, 5 yıllık bir medyan takip süresinde, adjuvan kemoterapi alan ve almayan gruplar arasında önemli ölçüde farklı değildi (5 yıllık genel sağkalım kemoterapi ile %80 ve gözlemlenilen %79).

Daha sonraki bir analizde, cerrahi örnekte perinöral invazyonun varlığı, ektramural vasküler invazyon ve tümör tomurcuklanması gibi faktörlerin tümü, anlamlı olarak daha kötü genel sağkalım ile ilişkiliydi, ancak tek başına veya kombinasyon halinde hiçbir faktör, adjuvan kemoterapinin yararlı bir etkisini öngöremedi⁽¹¹⁴⁾.

Birleşik Krallık Faz III Chronicle çalışması (*Tablo 2*), neoadjuvan floropirimidin bazlı kemoradyoterapi sonrası ameliyat edilen hastalarda 18 haftalık postoperatif kapesitabin/oksaliplatin adjuvan tedavisini, tedavi almayanlar ile karşılaştırmıştır; ne yazık ki, hastaliksız sağkalımda %40'tan %50'ye mutlak bir iyileşme göstermesi için gereken tahmini 800 hastadan sadece 113'ü çalışmaya alınabildi, yetersiz hasta alımı nedeniyle çalışma erken kapatıldı⁽¹¹⁵⁾. 3 yıllık hastaliksız sağkalım, kapesitabin/ oksaliplatine randomize edilen grupta daha yüksekti, ancak fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (% 78'e karşı %71, HR 0.80, % 95 CI 0.38-1.69). Genel sağkalım her iki grupta da benzerdi. Sınırlı örnek boyutu nedeniyle, postoperatif kemoterapinin etkinliğinin değerlendirilmesi belirleyici değildi.

Bu çalışmaların dördünden ayrı ayrı hasta verilerinin bir meta-analizi yapıldığında, fluorourasil bazlı kemoterapinin genel sağkalımı (HR 0.97, % 95 CI 0.81-1.17), hastaliksız sağkalımı (HR 0.91, % 95 CI 0.77-1.07) veya uzak nüksleri iyileştirmede sonucuna varılmıştır⁽¹¹⁶⁾. Bununla birlikte, açıklanamayacak bir şekilde, alt grup analizinde, anal sınırın 10 ila 15 cm üzerinde tümörü olan hastalarda, adjuvan kemoterapi ile daha iyi hastaliksız sağkalım (HR 0.59, % 95 CI 0.40-0.85) ve daha az uzak nüks (HR 0.61, % 95 CI 0.40-0.94) belirlenmiştir.

Diğer bir önemli sorun, ameliyat sonrası tedavinin gecikmeden, doz azaltılmadan veya kesilmeden uygulanmasının zor olmasıdır. Bu çalışmalarda ve diğerlerinde, adjuvan tedavi alması amaçlanan hastaların %25 ila %50'si bunu almadı. Başlangıçta, tedaviye başlama süresi ameliyat sonrası 4 ile 12 hafta arasında değişti. Bazı veriler, dört haftalık bir aradan sonra, adjuvan tedavi uygulamasındaki her ilave dört haftalık gecikmenin mortaliteyi %14 kadar artırabileceğini düşündürmektedir⁽¹¹⁷⁾. Bunlar gibi veriler, adjuvan kemoterapi zamanlamasını, "toplam neoadjuvan tedavi"

olarak adlandırılan bir yaklaşım olan, postoperatif döneme değil, preoperatif döneme taşımaya yönelik ilgiyi uyandırmıştır.

Tüm bu nedenlerden ötürü, genel görüşe göre, bu 4 çalışmadan elde edilen mevcut veriler, postoperatif kemoterapinin faydası olmadığı sonucuna varmak için yetersizdir⁽¹¹⁸⁾.

Neoadjuvan tedaviye yanıt, adjuvan tedavi faydasını öngörebilir mi?

Retrospektif seriler, kayıtlı raporlar ve en az bir sistematik derleme, rektal kanserde preoperatif tedaviden sonra patolojik tam yanıt elde eden hastalarda sağkalım ve nüksler açısından çok iyi sonuçlar bildirmektedir⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾. Bu veriler, adjuvan kemoterapi ilavesinin bu grupta aşırı tedaviyi temsil edip etmediği konusunda sorulara yol açtı ve ayrıca neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası tam klinik yanıtı sahip görünen hastalarda radikal cerrahiden kaçınılıp kaçınılamayacağına dair soruları gündeme getirdi^(122, 123).

Bununla birlikte, tümü retrospektif çalışmalardan elde edilen diğer veriler, bu alt grupta adjuvan kemoterapinin faydasını desteklemektedir⁽¹²⁴⁻¹²⁸⁾. Örnek olarak, neoadjuvan kemoradyoterapi ve cerrahiye (yani ypTON0 hastalığı) takiben tam bir patolojik yanıtı sahip hastalar arasında adjuvan kemoterapi ile genel sağkalım arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Ulusal Kanser Veritabanını kullanan üç ayrı gözlemsel kohort çalışması, adjuvan kemoterapinin bu uygun alt grupta sağkalımı iyileştirdiği sonucuna varmıştır⁽¹²⁵⁻¹²⁷⁾. Her 3 çalışmada, rezeksiyon sonrası propensiyte skoru ile patolojik tam cevap belirlenmiş hastalarda, adjuvan kemoterapi alan ile sadece gözlem yapılanlar eşleştirildi. Bununla birlikte, analizlerin ikisinde, kemoterapiden iddia edilen yararın büyüklüğü açıklanamayacak kadar yüksek göründü ve bu durum tedavi yararının fazla tahmin edildiğini gösterebilirdi^(125, 126). Ayrıca, bu iki kohortun her birindeki hastaların yaklaşık %70'i herhangi bir adjuvan kemoterapi almadı; yaşlı hastalarda tedavi almama daha fazlaydı, bu bir Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) veritabanı çalışmasında, hastaların ve onların klinisyenlerinin adjuvan kemoterapiye devam edip etmeme kararını vermede oldukça seçici olduklarını gösterdiğini öne sürmektedir⁽¹²⁹⁾.

Neoadjuvan tedaviye yanıt vermeyenlerde adjuvan tedavi faydası?

Bu gruptaki veriler, yukarıdaki bilgilerden farklı olarak, adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda sağlandığını desteklemektedir:

Lokal ileri rektal kanser için preoperatif kemoradyoterapi ile ilgili 5 Avrupa çalışmasından elde edilen verilerin analizi, adjuvan kemoterapinin yararının “yanıt vermeyenler” (yani, ypT3N1 hastalığı) ile “yanıt verenler” (yani, ypTON0 hastalığı) arasında karşılaştırıldığında, yanıtılarda yararın minimum olduğu sonucuna varmıştır⁽¹³⁰⁾. Bununla birlikte, dahil edilen çalışmalardan sadece ikisinde (EORTC 22921 ve İtalyan çalışması) aslında hastalar adjuvan kemoterapi alan veya almayan olmak üzere rastgele atandı; Alman Rektal Kanser Çalışma Grubu ve Fransız Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) 9203 çalışmalarında, tüm hastalar adjuvan kemoterapi alırken, beşinci çalışmada hastalar tedavi eden hekimin takdirine bağlı olarak adjuvan kemoterapi aldı^(109, 112, 131-133).

YpN2 evre III hastalığı olan ve tümörü minimal olarak gerileyen hastalarda oksaliptin içeren rejimin yararını gösteren randomize faz II ADORE çalışması (Tablo 2) ile daha yüksek yoğunluktaki kemoterapi (yani oksaliptin içeren rejime karşı oksaliptin içermeyen rejim) için destek sağlanmaktadır. Bu veriler aşağıda ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

Tedavi sonrası patolojik evrenin, prediktif faktörden çok prognostik bir faktörü temsil etmesi daha yüksek ihtimaldir, ancak bu soruyu cevaplamak için gerekli istatistiksel güce sahip prospektif yeterli veri yoktur⁽¹³⁴⁾. Bu nedenle, postoperatif kemoterapiye devam edip etmeme kararımızı rezeksiyon sırasındaki patolojik yanıtı dayandırmamalıyız.

Uzman gruplarından alınan adjuvan tedavi ile ilgili kılavuzlar

Beklendiği gibi, neoadjuvan kemoradyoterapi veya kısa süreli RT alan lokal ileri rektal kanserli hastalarda, uzman gruplarının postoperatif tedaviye ilişkin kılavuzları çelişkilidir:

- NCCN'in kılavuzları, neoadjuvan tedaviye patolojik tam yanıtları olsa bile, bu tür hastaların kemoterapi almalarını önermektedir⁽⁴⁾.
- ESMO'nun güncellenmiş kılavuzları, adjuvan kemoterapinin yp evre III ve “yüksek riskli” yp evre II hastalar için dikkate alınmasını önermektedir, ancak yeterli fayda için bilimsel kanıt seviyesinin bu konuda kolon kanserindekinden çok daha düşük olduğunu ve muhtemelen genel sağkalım yararından ziyade hastaliksız sağkalım yararı ile sınırlı olduğunu vurgulamaktadır⁽¹³⁵⁾.
- Buna karşılık, bir Avrupa rektal kanser konferansında bir araya gelen uzmanlar, preoperatif kemoradyoterapiden sonra adjuvan kemoterapinin

kullanımını önermek için yeterli kanıt olmadığı sonucuna varmışlardır⁽¹³⁶⁾.

Ek veriler mevcut olana kadar, NCCN tarafından önerilen yaklaşım daha rasyonel görünmektedir.

Total neoadjuvan tedavi alan hastalarda adjuvan tedavi?

Postoperatif adjuvan kemoterapinin önerilmediği bir grup, "neoadjuvan tedavinin tamamını" (TNT) alan hastalardır. Preoperatif tedavinin sadece RT'yi değil, aynı zamanda 4 aylık sistemik kemoterapiyi de (aksi takdirde rezeksiyondan sonra verilecek) içerdiği toplam neoadjuvan tedavi, lokal ileri rektal kanserli hastalarda tek başına kemoradyoterapiye makul bir alternatif olarak görülmektedir. Kemoterapiye artan uyum göz önüne alındığında bu yaklaşımın, marjin pozitif bir rezeksiyon (yani T4 hastalığı veya mezorektal rezeksiyon marjı tutulumu) için yüksek risk altında olan veya açıkça nod pozitif hastalığı ve distal yerleşimli rektal tümörü olan hastalar için gelişmiş lokal kontrol ve nonoperatif tedaviyi seçenek olarak sunma yeteneği vardır. RT ile birlikte 4 ay preoperatif sistemik kemoterapi almış hastalarda postoperatif adjuvan tedavi ihmal edilebilir.

Postoperatif tedavi rejimi seçilmesi

Mevcut bilgilere göre, neoadjuvan kemoradyoterapi veya kısa süreli radyasyon tedavisi (RT) alan hastalarda postoperatif kemoterapi için makul seçenekler arasında lökoverin ile modüle edilmiş fluorourasil, floropirimidin monoterapisi, kısa süreli infüzyonel fluorourasil artı lökoverin (de Gramont rejimi), kısa süreli infüzyonel fluorourasil artı lökoverin artı oksaliplatin (FOLFOX) veya kapesitabin artı oksaliplatin (CAPOX) bulunmaktadır.

Bazı klinisyenler, rezeksiyon sonrası patolojik (yp) durumdan bağımsız olarak, neoadjuvan kemoradyoterapi alan tüm hastalar için rutin olarak oksaliplatin bazlı bir rejim kullanmaktadır. Bununla birlikte, riske göre uyarlanmış bir tedavi stratejisinin kullanılması (yani, preoperatif kemoradyoterapi sonrasında daha düşük düzeyde tümör evre gerilemesi [yani, ypT3-4 veya nod-pozitif hastalık] olan hastalar için tercihen oksaliplatin içeren bir rejimin seçilmesi) da mantıklıdır ve birçok merkezde kabul edilmiştir⁽¹³⁷⁾. ADORE çalışmasının en son sonuçları göz önüne alındığında, neoadjuvan tedaviden sonra ypN2 evre III hastalığı olan çoğu hasta için oksaliplatin bazlı bir rejimi kullanılması tercih edilmektedir. Oksaliplatin bazlı ve oksaliplatin bazlı olmayan adjuvan rejimine karar verirken göz önünde bulundurulması gereken diğer faktörler performans durumu, komorbidite ve hasta tercihidir.

Kanıt - Neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası farklı postoperatif tedavi rejimlerini karşılaştıran birkaç randomize faz III çalışma vardır ve en iyi yaklaşım konusunda fikir birliği yoktur. Yaygın floropirimidin bazlı yaklaşımlar arasında 4 aylık de Gramont rejimi veya 4 aylık tek başına kapesitabin gibi, kolon kanserinin adjuvan tedavisindeki deneyimlerden yola çıkarak önerilen tedaviler vardır. Kolon kanserinde olduğu gibi, burada da irinotekan içeren rejimler önerilmez⁽¹³⁸⁾.

Oksaliplatin ihtiva eden yeni rejimlerin (örneğin, FOLFOX ve CAPOX) rolü, henüz tam olarak yeterli güçte faz III çalışmalarla tespit edilmemiştir. Son bilgilerimiz doğrultusunda aşağıdaki veriler mevcuttur:

- Neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası rektal kanserli hastalarda oksaliplatin içeren bir rejimin yararına ilişkin çalışmada, neoadjuvan floropirimidin bazlı kemoradyoterapi sonrası yp evre II (ypT3-4N0) veya III (ypT0-4N1-2) hastalık rastgele 4 aylık bolus fluorourasil/lökoverin (fluorourasil 380 mg/m² artı lökoverin 20 mg/m² gün, 1 ila 5. gün arası, her 28 günde bir döngü) veya FOLFOX'a randomize edildi⁽¹³⁹⁾. Randomizasyon postoperatif olarak gerçekleşti, bu nedenle ameliyattan sonra diğer çalışmalarda görülenden daha az tedaviyi bırakma oldu.

74 aylık medyan takip süresinde, FOLFOX grubu, tedaviyle ilişkili tosite yüksek olmasına rağmen, önemli ölçüde daha yüksek 6 yıllık hastaliksız sağkalım oranına sahipti (%68'e karşı %57, hazard oranı [HR] 0.63, % 95 CI 0.43-0.93) ve 6 yıllık genel sağkalımdaki iyileşme orta düzeydeydi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (% 78'e karşı %76, HR 0.73, % 95 CI 0.45-1.19) (140). Alt grup analizinde, ypN2 evre III hastalığı olan ve minimal gerileyen tümörü olan hastalar FOLFOX'tan en fazla yararı elde ederken (6 yıllık hastaliksız sağkalım %63'e karşılık %48), yp evre II veya ypN1a hastalığı olanlarda belirgin istatistiksel fark yoktur. Bununla birlikte, bu önceden planlanmış bir alt grup analizi değildi ve çalışma, bu küçük alt gruplarda önemli farklılıkları saptamak için muhtemelen yetersizdi.

- En az 5 yayımlanmış çalışma oksaliplatinin ameliyat öncesi kemoradyoterapiye eklenmesinin katkısını incelemiştir; sadece 2 tanesi (PETACC ve CAO/ARO çalışmaları) (Tablo 2) oksaliplatin içeren bir kemoterapi rejimi ile RT sırasında ve ameliyat sonrasında oksaliplatin içermeyen bir kemoterapi rejimini karşılaştırmıştır. PETACC veya CAO/ARO çalışmalarında genel sağkalımda preoperatif veya postoperatif olarak oksaliplatin eklenmesini destekleyen önemli bir farklılık

olmamasına rağmen, CAO/ARO çalışması hem preoperatif kemoradyoterapi hem de adjuvan oksaliplatin alan hastalarda 3 yıllık hastaliksız sağkalımda anlamlı bir iyileşme bildirmiştir.

- Neoadjuvan kemoradyoterapi ve cerrahiden sonra lokal ileri rektal kanserde fluorourasil bazlı adjuvan kemoterapi ile oksaliplatin/fluorourasil bazlı adjuvan kemoterapiyi karşılaştıran üç randomize çalışmanın meta-analizi (PETACC-6, CAO/ARO ve ADORE çalışmaları) oksaliplatin içeren rejimin, daha yüksek derece 3 veya 4 bulantı ve kusma insidansına rağmen hastaliksız sağkalımı iyileştirebileceği sonucuna varmıştır (HR 0.85, %95 CI 0.73-0.99)⁽¹⁴¹⁻¹⁴³⁾. Toplam sağkalım (bu analize yalnızca iki çalışma, ADORE ve CAO/ARO çalışmaları dahil edilmiştir), hematolojik toksisite ve diyare açısından önemli bir farklılık yoktu.

Uzman gruplarından alınan kılavuzlar

Uzman gruplarından alınan kılavuzlar, oksaliplatin bazlı adjuvan tedavi için hasta seçimine göre farklılık gösterir:

- Neoadjuvan RT veya kemoradyoterapi alan hastalarda adjuvan tedavi için fikir birliğine dayalı NCCN kılavuzları ilk klinik evreye dayanmaktadır⁽⁴⁾;
- Klinik T3N0 tümörlü hastalarda temiz bir çevresel rezeksiyon marjı tehdit altında veya invaziv ve bir T4 primer tümörü veya lokal olarak rezeke edilemeyen veya tıbbi olarak ameliyat edilemeyen hastalığı olan hastalarda, seçenekler

arasında lökovorin ile modüle edilmiş fluorourasil, kapazitabin, CAPOX veya FOLFOX yer alır; bu seçeneklerden, oksaliplatin içeren rejimler tercih edilir.

- Klinik T1-3N1-2 tümörlü hastalarda, oksaliplatin bazlı bir rejim önerilir.
- Patolojik evreye dayanan ESMO kılavuzları, bireysel randomize çalışmalar ve meta-analizlerin, kısa süreli RT veya uzun süreli kemoradyoterapiyi takiben, tek başına bir fleropirimidinin herhangi bir yararı olmadığını göstermiştir^(109, 111, 112, 113, 116, 135). Oksaliplatin ilavesi hastaliksız sağkalımı iyileştirebilir, ancak sonuçlar tutarlı değildir ve herhangi bir çalışmada toplam sağkalım üzerinde hiçbir etkisi olmadığını belirtmektedir^(115, 140, 142, 143).

Kılavuzlar, yp evre III ve “yüksek riskli” yp evre II tümörleri olan rektal kanser hastalarında adjuvan kemoterapinin dikkate alınmasının makul olduğunu belirtmekle birlikte, “yüksek riskli” yp evre II tümörleri tanımlayan spesifik özellikleri detaylandırmamaktadırlar. Tek başına veya oksaliplatin ile kombine bir fleropirimidinin seçilip seçilmeyeceğine dair karar, belirli bir hasta için öngörülen hem toksisite hem de nüks riski göz önünde bulundurularak risk dengede tutulmalıdır; karar klinisyen ve hasta tarafından ortaklaşa verilmelidir.

Genel kabul gören yaklaşıma göre, ameliyat sonrası oksaliplatin bazlı bir kemoterapi rejimini kullanma veya kullanmama kararı, yp evresine, performans durumuna, komorbiditeye ve hasta tercihinine dayanmalıdır⁽¹³⁵⁾.

	Yayın Yılı	Dizayn	No.	KRT Rejimi	Neoadj KT Rejimi	Adj tdv	Tdv Uyumu	Postop Komplikasyon Oran %	pCR Oran %	R0 Rezeksiyon Oran %	DFS %	OS %
Sauer R	2012	Faz 3 randomize 2 kollu	404	KRT (w/5FU) 50,4 Gy	yok	h/5FU (4 kür)	NR	27	8	NR	60 (10 yıl)	67,8 (10 yıl)
			395	yok	yok	KRT (w/5FU) 5,4 Gy	NR				60 (10 yıl)	68,1 (10 yıl)
Roh MS	2009	Faz 3 randomize 2 kollu	130	KRT (w/5FU)	yok	h/5FU (4 kür)	NR	25	15	NR	64,7 (5 yıl)	74,5 (5 yıl)
			137	yok	yok	KRT (w/5FU) 5,4 Gy	NR	22,6		NR	53,4 (5 yıl)	65,6 (5 yıl)
Park JH	2011	Faz 3 randomize 2 kollu	107	KRT (kape)	yok	Kape (4 kür)	97	9	17	100	73 (5 yıl)	83 (5 yıl)
			113	yok	yok	KRT (kape)+Kape (4 kür)	77	12		99	74 (5 yıl)	85 (5 yıl)
Hofheinz RD	2012	Faz 3 randomize 4 kollu	116	KRT (kape)	yok	5 kür kape	48	NR	14	NR	71 (3 yıl)	66 (5 yıl)
			81	yok	yok	KRT (kape)+3 kür kape	80	NR		NR	79 (3 yıl)	81 (5 yıl)
			115	yok	yok	KRT (w/5FU)+2 kür 5FU	82	NR		NR	68 (3 yıl)	71 (5 yıl)
			80	KRT (w/5FU)	yok	4 kür 5FU	41	NR	5	NR	63 (3 yıl)	61 (5 yıl)
Birgisson H	2005	Faz 3 randomize 2 kollu	572	Kısa RT (25 Gy)	yok	yok	yok	yok	yok	yok	52 (5 yıl)	58 (5 yıl)
				yok	yok	yok	NR	NR	yok		44 (5 yıl)	48 (5 yıl)
Bujko K	2016	Faz 3 randomize 2 kollu	515	Kısa RT	FOLFOX4 (3 kür)	NR	RT ve NAK'ye %63 Oxaliplatin %72	29 (tümü)	16	77	53 (3 yıl)	73 (5 yıl)
				KRT (w/5FU/LV/oxaliplatin)	yok	NR	%66 KRT yi tamamladı %64 oxaliplatin uyumu	25 (tümü)	12	71	52	65
Ngan SY	2012	Faz 3 randomize 2 kollu	326	Kısa RT	yok	w/5FU (6 hafta)	NR	NR	1	5	70 (5 yıl)	72 (5 yıl)
				KRT (w/5FU)	yok	w/5FU (6 hafta)	NR	NR	15	4	71,2 (5 yıl)	74 (5 yıl)
Garcia-Aguilar	2015	Faz 2 randomize 4 kollu	259	KRT (w/5FU)	yok	mfolfox-6 (8 kür)	yok	15 (grade≥3)	18	98	yok	yok
				KRT (w/5FU)	mfolfox6 (2 kür)	mfolfox-6 (6 kür)	%82 NAK'yi tamamladı	6 (grade≥3)	25	100	yok	yok
				KRT (w/5FU)	mfolfox6 (4 kür)	mfolfox-6 (4 kür)	%81 NAK'yi tamamladı	4 (grade≥3)	30	96	yok	yok
				KRT (w/5FU)	mfolfox6 (2 kür)	mfolfox-6 (6 kür)	%77 NAK	9 (grade≥3)	38	100	yok	yok
Deng Y	2019	Faz 3 randomize 3 kollu	495	Yok	mfolfox6 (4-6 kür)	mfolfox6 (6-8 kür)	NR	NR	7	Yok	77	91
				KRT (w/5FU)	yok	w/5FU (5 kür)	NR	NR	14	Yok	73	89
				KRT (w/5FU/LV/oxaliplatin)	mfolfox (4-6 kür)	Mfolfox (6-8 kür)	NR	NR	28	NR	74	91

Kısaltmalar: 5FU: 5-fluorourasil, w/5FU: haftalık 5FU Kape: kapesitabine, Capox: kapesitabine/oxaliplatin, KT: kemoterapi, KRT: kemoradyoterapi, DFS: hastaliksız sağkalm, FOLFOX6: 5-fluorourasil, leucovorin ve oxaliplatin, Gy: gray, Mfolfox6: modifiye FOLFOX6, NAK: neoadjuvan kemoterapi, NR: belirtilmedi, OS: toplam sağkalm, pCR: patolojik tam cevap, R0: mikroskopik tam rezeksiyon, RT: radyoterapi.

	Yayın Yılı	Dizayn	No.	KRT Rejimi	Neoadj KT Rejimi	Adj tdv	Tdv Uyumu	Postop Komplikasyon Oranı %	pCR Oranı %	R0 Rezeksiyon Oranı %	DFS %	OS %
Bosset JF	2014	Faz 3 randomize 4 kollu	1011	KRT (w/5FU)	yok	w/5FU (4 kür)	71,5 (42)	NR	NR	89,2	28,8 (10 yıl)	30,4 (10 yıl)
				RT (45Gy)	yok	w/5FU (4 kür)	67,6 (44)	NR	NR	88,9	24,5 (10 yıl)	27,2 (10 yıl)
				KRT (w/5FU)	yok	yok	84,4	NR	NR	90,9	23,7 (10 yıl)	26,0 (10 yıl)
				RT (45Gy)	yok	yok	99,3	NR	NR	90,8	22,6 (10 yıl)	24,6 (10 yıl)
Aldo S	2014	Faz 3 randomize 2 kollu	655	KRT (w/5FU)	yok	yok	72	NR	17	89,8	62,8 (5 yıl)	69 (5 yıl)
				KRT (w/5FU)	yok	w/5FU (6 kür)	58,4	NR	18,5	89,8	65,3 (5 yıl)	70 (5 yıl)
Breugom AJ	2013	Faz 3 randomize 4 kollu	470	KRT(w/5FU)/RT(25Gy)	yok	yok	NR	NR	NR	NR	55,4	79,2
				KRT(w/5FU)/RT(25Gy)	yok	w/5FU (6 kür)	73,6	NR	NR	NR	62,7 (5 yıl)	80,4 (5 yıl)
				KRT(w/5FU)/RT(25Gy)	yok	Kape (8kür)	73,6	NR	NR	NR	62,7 (5 yıl)	80,4 (5 yıl)
Jones RG	2014	Faz 3 randomize 2 kollu	113	KRT (w/5FU)	Yok	yok	NR	NR	NR	NR	71 (3 yıl)	88 (3 yıl)
				KRT (w/5FU)	yok	Xelox (6 kür)	48	NR	NR	NR	78 (3 yıl)	89 (3 yıl)
Hong YS	2019	Faz 3 randomize 2 kollu	321	KRT (w/5FU)	yok	w/5FU (6 kür)	92,5	NR	NR	NR	56,8 (5 yıl)	76,4 (5 yıl)
				KRT (w/5FU)	yok	Folfox (6 kür)	91,2	NR	NR	NR	68,2 (5 yıl)	78,1 (5 yıl)
Schmoll HJ	2020	Faz 3 randomize 2 kollu	1094	KRT (kape)	yok	Kape (6 kür)	88	NR	NR	NR	66,1 (7 yıl)	73,5 (7 yıl)
				KRT (kape)	yok	Xelox (6 kür)	74	NR	NR	NR	65,5 (7 yıl)	73,7 (7 yıl)
Rödel C	2015	Faz 3 randomize 2 kollu	1265	KRT (w/5FU)	yok	w/5FU (4 kür)	74,1	22	13	95	71,2 (3 yıl)	88,0
				KRT (w/5FU)	yok	Folfox (6 kür)	73,1	21	17	95	75,9 (3 yıl)	88,7

Kısaltmalar: 5FU: 5-fluorourasil, w/5FU: haftalık 5FU Kape: kapesitabine, Capox: kapesitabine/oxaliplatin, KT: kemoterapi, KRT: kemoradyoterapi, DFS: hastaliksız sağkalm, FOLFOX6: 5-fluorourasil, leucovorin ve oxaliplatin, Gy: gray, Mfolfox6: modifiye FOLFOX6, NAK: neoadjuvan kemoterapi, NR: belirtilmedi, OS: toplam sağkalm, pCR: patolojik tam cevap, R0: mikroskopik tam rezeksiyon, RT: radyoterapi.

KAYNAKLAR

- (1) Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. *Cancer Statistics, 2021*. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 7.
- (2) Ma B, Gao P, Wang H, et al. *What has preoperative radio(chemo) therapy brought to localized rectal cancer patients in terms of perioperative and long-term outcomes over the past decades? A systematic review and meta-analysis based on 41,121 patients*. *Int J Cancer* 2017; 141: 1052.
- (3) Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. *Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer*. *N Engl J Med* 2001; 345: 638.
- (4) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN clinical practice guidelines in oncology*. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on May 06, 2021).
- (5) Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. *Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCO 9203*. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620.
- (6) Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. *Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921*. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5620.
- (7) Bouliis-Wassif S, Gerard A, Loygue J, et al. *Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by radical surgery. Trial of the European Organization on Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group*. *Cancer* 1984; 53: 1811.
- (8) 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.
- (9) McCarthy K, Pearson K, Fulton R, Hewitt J. *Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer*. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD008368.
- (10) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731.
- (11) Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years*. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1926.
- (12) Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. *Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8688.
- (13) Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. *Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial*. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1554.
- (14) Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Eng C, Skibber JM. *Lymph node status after neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer is a biologic predictor of outcome*. *Cancer* 2009; 115: 5432.
- (15) Yeo SG, Kim DY, Kim TH, et al. *Pathologic complete response of primary tumor following preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: long-term outcomes and prognostic significance of pathologic nodal status (KROG 09-01)*. *Ann Surg* 2010; 252: 998.
- (16) Klos CL, Shellito PC, Rattner DW, et al. *The effect of neoadjuvant chemoradiation therapy on the prognostic value of lymph nodes after rectal cancer surgery*. *Am J Surg* 2010; 200: 440.
- (17) Park IJ, You YN, Agarwal A, et al. *Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer*. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1770.
- (18) Wheeler JM, Warren BF, Mortensen NJ, et al. *Quantification of histologic regression of rectal cancer after irradiation: a proposal for a modified staging system*. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1051.
- (19) Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, et al. *The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 752.
- (20) Fokas E, Ströbel P, Fietkau R, et al. *Tumor Regression Grading After Preoperative Chemoradiotherapy as a Prognostic Factor and Individual-Level Surrogate for Disease-Free Survival in Rectal Cancer*. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109.

- (21) Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, 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.
- (22) Park JH, Yoon SM, Yu CS, et al. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Cancer* 2011; 117: 3703.
- (23) Mohiuddin M, Regine WF, John WJ, et al. Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 883.
- (24) Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 579.
- (25) O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1927.
- (26) Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107.
- (27) Zou XC, Wang QW, Zhang JM. Comparison of 5-FU-based and Capecitabine-based Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients With Rectal Cancer: A Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2017; 16: e123.
- (28) Gieschke R, Burger HU, Reigner B, et al. Population pharmacokinetics and concentration-effect relationships of capecitabine metabolites in colorectal cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 252.
- (29) Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2773.
- (30) Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1638.
- (31) Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4558.
- (32) Rödel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 679.
- (33) Rödel C, Graeven U, Fietkau R, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 979.
- (34) Jiao D, Zhang R, Gong Z, et al. Fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy with or without oxaliplatin for stage II/III rectal cancer: a 3-year follow-up study. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 588.
- (35) Haddad P, Miraie M, Farhan F, et al. Addition of oxaliplatin to neoadjuvant radiochemotherapy in MRI-defined T3, T4 or N+ rectal cancer: a randomized clinical trial. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017; 13: 416.
- (36) Saha A, Ghosh SK, Roy C, et al. A randomized controlled pilot study to compare capecitabine-oxaliplatin with 5-FU-leucovorin as neoadjuvant concurrent chemoradiation in locally advanced adenocarcinoma of rectum. *J Cancer Res Ther* 2015; 11: 88.
- (37) Kayal PK, Saha A, Dastidar AG, et al. A randomized comparative study between neoadjuvant 5-fluorouracil and leucovorin versus 5-fluorouracil and cisplatin along with concurrent radiation in locally advanced carcinoma rectum. *Clin Cancer Invest J* 2014; 3: 32.
- (38) Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3223.

- (39) Schmoll HJ, Stein A, Van Cutsem E, et al. Pre- and Postoperative Capecitabine Without or With Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: PETACC 6 Trial by EORTC GITCG and ROG, AIO, AGITG, BGDO, and FFCD. *J Clin Oncol* 2021; 39: 17.
- (40) Aschele C, Lonardi S, Cionini L, et al. Final results of STAR-01: A randomized phase III trial comparing preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34S: ASCO #3521.
- (41) Hüttner FJ, Probst P, Kalkum E, et al. Addition of Platinum Derivatives to Fluoropyrimidine-Based Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Stage II/III Rectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111: 887.
- (42) Navarro M, Dotor E, Rivera F, et al. A Phase II study of preoperative radiotherapy and concomitant weekly irinotecan in combination with protracted venous infusion 5-fluorouracil, for resectable locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 201.
- (43) Willeke F, Horisberger K, Kraus-Tiefenbacher U, et al. A phase II study of capecitabine and irinotecan in combination with concurrent pelvic radiotherapy (CapIri-RT) as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 2007; 96: 912.
- (44) Gollins S, Sun Myint A, Haylock B, et al. Preoperative chemoradiotherapy using concurrent capecitabine and irinotecan in magnetic resonance imaging-defined locally advanced rectal cancer: impact on long-term clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1042.
- (45) Mohiuddin M, Paulus R, Mitchell E, et al. Neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: 5-year updated results of a randomized phase 2 study of neoadjuvant combined modality chemoradiation for distal rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 523.
- (46) Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3020.
- (47) Crane CH, Eng C, Feig BW, et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 824.
- (48) Uehara K, Hiramatsu K, Maeda A, et al. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 Phase II trial. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 964.
- (49) Landry JC, Feng Y, Prabhu RS, et al. Phase II Trial of Preoperative Radiation With Concurrent Capecitabine, Oxaliplatin, and Bevacizumab Followed by Surgery and Postoperative 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin (FOLFOX), and Bevacizumab in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: 5-Year Clinical Outcomes ECOG-ACRIN Cancer Research Group E3204. *Oncologist* 2015; 20: 615.
- (50) Fernández-Martos C, Pericay C, Losa F, et al. Effect of Afibercept Plus Modified FOLFOX6 Induction Chemotherapy Before Standard Chemoradiotherapy and Surgery in Patients With High-Risk Rectal Adenocarcinoma: The GEMCAD 1402 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1566.
- (51) Velenik V, Ocvirk J, Oblak I, Anderluh F. A phase II study of cetuximab, capecitabine and radiotherapy in neoadjuvant treatment of patients with locally advanced resectable rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 244.
- (52) Horisberger K, Treschl A, Mai S, et al. Cetuximab in combination with capecitabine, irinotecan, and radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer: results of a Phase II MARGIT trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1487.
- (53) Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol* 2012; 30: 1620.
- (54) Kim SY, Shim EK, Yeo HY, et al. KRAS mutation status and clinical outcome of preoperative chemoradiation with cetuximab in locally advanced rectal cancer: a pooled analysis of 2 phase II trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 201.
- (55) Helbling D, Bodoky G, Gautschi O, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with wild-type KRAS, locally advanced rectal cancer (LARC): a ran-

- domized, multicenter, phase II trial SAKK 41/07. *Ann Oncol* 2013; 24: 718.
- (56) Sclafani F, Gonzalez D, Cunningham D, et al. TP53 mutational status and cetuximab benefit in rectal cancer: 5-year results of the EXPERT-C trial. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106.
- (57) Swedish Rectal Cancer Trial, Cedermark B, Dahlberg M, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980.
- (58) Birgisson H, Páhlman L, Gunnarsson U, et al. 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.
- (59) Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215.
- (60) Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3827.
- (61) Ciseł B, Pietrzak L, Michalski W, et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol* 2019; 30: 1298.
- (62) Kairevičė L, Latkauskas T, Tamelis A, et al. Preoperative long-course chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus short-course radiotherapy without adjuvant chemotherapy both with delayed surgery for stage II-III resectable rectal cancer: 5-Year survival data of a randomized controlled trial. *Medicina (Kaunas)* 2017; 53: 150.
- (63) Socha J, Kairevice L, Kepka L, et al. Should Short-Course Neoadjuvant Radiation Therapy Be Applied for Low-Lying Rectal Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Randomized Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 108: 1257.
- (64) Glynn-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28: iv22.
- (65) Cercek A, Dos Santos Fernandes G, Roxburgh CS, et al. Mismatch Repair-Deficient Rectal Cancer and Resistance to Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 3271.
- (66) Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 957.
- (67) Cercek A, Roxburgh CSD, Strombom P, et al. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4: e180071.
- (68) Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, et al. Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes. *Ann Surg* 2020; 271: 440.
- (69) Garcia-Aguilar J, Patil S, Kim JK, et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. *J Clin Oncol* 2020; 38S: ASCO #4008.
- (70) Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* 2016; 27: 834.
- (71) Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 241.
- (72) Schou JV, Larsen FO, Rasch L, et al. Induction chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin followed by chemoradiotherapy before total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2012; 23: 2627.
- (73) Maréchal R, Vos B, Polus M, et al. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized multicentric phase II study. *Ann Oncol* 2012; 23: 1525.
- (74) Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-

term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial†. *Ann Oncol* 2015; 26: 1722.

- (75) Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 668.
- (76) Scialfani F, Brown G, Cunningham D, et al. PAN-EX: a pooled analysis of two trials of neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiotherapy in MRI-defined, locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1557.
- (77) Perez K, Safran H, Sikov W, et al. Complete Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer: The Brown University Oncology Group CONTRE Study. *Am J Clin Oncol* 2017; 40: 283.
- (78) Ludmir EB, Palta M, Willett CG, Czito BG. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: An emerging option. *Cancer* 2017; 123: 1497.
- (79) Fokas E, Allgäuer M, Polat B, et al. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3212.
- (80) Conroy T, Lamfickeh N, Etienne PL, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol* 2020; 38S: ASCO #4007.
- (81) van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B, et al. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer - Results of the international randomized RAPIDO-trial. *Radiother Oncol* 2020; 147: 75.
- (82) Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 29.
- (83) Markovina S, Youssef F, Roy A, et al. Improved Metastasis- and Disease-Free Survival With Preoperative Sequential Short-Course Radiation Therapy and FOLFOX Chemotherapy for Rectal Cancer Compared With Neoadjuvant Long-Course Chemoradiotherapy: Results of a Matched Pair Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99: 417.
- (84) Kasi A, Abbasi S, Handa S, et al. Total Neoadjuvant Therapy vs Standard Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2030097.
- (85) Shi DD, Mamon HJ. Playing With Dynamite? A Cautious Assessment of TNT. *J Clin Oncol* 2021; 39: 103.
- (86) Romesser PB, Smith G, Crane CH. Nonoperative Management of Rectal Cancer Shows Cost-Effectiveness, but Can Comparative Effectiveness Be Established? *J Natl Cancer Inst* 2020; 112: 771.
- (87) You YN, Hardiman KM, Bafford A, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 2020; 63: 1191.
- (88) Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004; 240: 711.
- (89) Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* 2012; 99: 918.
- (90) Hospers G, Bahadoer RR, Dijkstra EA, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. *J Clin Oncol* 2020; 38S: ASCO #4006.
- (91) Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11: 835.
- (92) Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in

- magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 859.
- (93) Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 513.
- (94) Rouanet P, Rullier E, Lelong B, et al. Tailored Treatment Strategy for Locally Advanced Rectal Carcinoma Based on the Tumor Response to Induction Chemotherapy: Preliminary Results of the French Phase II Multicenter GRECCAR4 Trial. *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 653.
- (95) Cassidy RJ, Liu Y, Patel K, et al. Can we eliminate neoadjuvant chemoradiotherapy in favor of neoadjuvant multiagent chemotherapy for select stage III/III rectal adenocarcinomas: Analysis of the National Cancer Data base. *Cancer* 2017; 123: 783.
- (96) Coatmeur O, Truc G, Barillot I, et al. Treatment of T1-T2 rectal tumors by contact therapy and interstitial brachytherapy. *Radiother Oncol* 2004; 70: 177.
- (97) Aumock A, Birnbaum EH, Fleshman JW, et al. Treatment of rectal adenocarcinoma with endocavitary and external beam radiotherapy: results for 199 patients with localized tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 363.
- (98) Gerard JP, Chapet O, Ramaioli A, Romestaing P. Long-term control of T2-T3 rectal adenocarcinoma with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 142.
- (99) Lavertu S, Schild SE, Gunderson LL, et al. Endocavitary radiation therapy for rectal adenocarcinoma: 10-year results. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 508.
- (100) Herman J, Messersmith W, Suh WW, et al. ACR Appropriateness Criteria: rectal cancer-metastatic disease at presentation. *Curr Probl Cancer* 2010; 34: 201.
- (101) Kim JW, Kim YB, Kim NK, et al. The role of adjuvant pelvic radiotherapy in rectal cancer with synchronous liver metastasis: a retrospective study. *Radiat Oncol* 2010; 5: 75.
- (102) Butte JM, Gonen M, Ding P, et al. Patterns of failure in patients with early onset (synchronous) resectable liver metastases from rectal cancer. *Cancer* 2012; 118: 5414.
- (103) Shin SJ, Yoon HI, Kim NK, et al. Upfront systemic chemotherapy and preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery for locally advanced rectal cancer with distant metastases. *Radiat Oncol* 2011; 6: 99.
- (104) Chang CY, Kim HC, Park YS, et al. The effect of postoperative pelvic irradiation after complete resection of metastatic rectal cancer. *J Surg Oncol* 2012; 105: 244.
- (105) van Dijk TH, Tamas K, Beukema JC, et al. Evaluation of short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin and subsequent radical surgical treatment in primary stage IV rectal cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 1762.
- (106) Tyc-Szczepaniak D, Wyrwicz L, Kepka L, et al. Palliative radiotherapy and chemotherapy instead of surgery in symptomatic rectal cancer with synchronous unresectable metastases: a phase II study. *Ann Oncol* 2013; 24: 2829.
- (107) Crane CH, Janjan NA, Abbruzzese JL, et al. Effective pelvic symptom control using initial chemoradiation without colostomy in metastatic rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 107.
- (108) Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; : CD004078.
- (109) Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114.
- (110) Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 184.
- (111) Collette L, Bosset JF, den Dulk M, et al. 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.
- (112) Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, et al. No benefit of adjuvant Fluorouracil Levocovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the

- rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol* 2014; 113: 223.
- (113) Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo) radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 696.
- (114) Swets M, Kuppen PJK, Blok EJ, et al. Are pathological high-risk features in locally advanced rectal cancer a useful selection tool for adjuvant chemotherapy? *Eur J Cancer* 2018; 89: 1.
- (115) Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, et al. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol* 2014; 25: 1356.
- (116) Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo) radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015; 16: 200.
- (117) Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2335.
- (118) Nelson VM, Benson AB 3rd. Pathological complete response after neoadjuvant therapy for rectal cancer and the role of adjuvant therapy. *Curr Oncol Rep* 2013; 15: 152.
- (119) Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* 2012; 99: 918.
- (120) Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11: 835.
- (121) He F, Ju HQ, Ding Y, et al. Association between adjuvant chemotherapy and survival in patients with rectal cancer and pathological complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy and resection. *Br J Cancer* 2020; 123: 1244.
- (122) Fietkau R, Barten M, Klautke G, et al. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1284.
- (123) Park IJ, Kim DY, Kim HC, et al. Role of Adjuvant Chemotherapy in ypT0-2N0 Patients Treated with Preoperative Chemoradiation Therapy and Radical Resection for Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 540.
- (124) Janjan NA, Crane C, Feig BW, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 107.
- (125) Dossa F, Acuna SA, Rickles AS, et al. Association Between Adjuvant Chemotherapy and Overall Survival in Patients With Rectal Cancer and Pathological Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Resection. *JAMA Oncol* 2018; 4: 930.
- (126) Polanco PM, Mokdad AA, Zhu H, et al. Association of Adjuvant Chemotherapy With Overall Survival in Patients With Rectal Cancer and Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemotherapy and Resection. *JAMA Oncol* 2018; 4: 938.
- (127) Turner MC, Keenan JE, Rushing CN, et al. Adjuvant Chemotherapy Improves Survival Following Resection of Locally Advanced Rectal Cancer with Pathologic Complete Response. *J Gastrointest Surg* 2019; 23: 1614.
- (128) Kulaylat AS, Hollenbeak CS, Stewart DB Sr. Adjuvant Chemotherapy Improves Overall Survival of Rectal Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemoradiotherapy Regardless of Pathologic Nodal Status. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 1281.
- (129) Haynes AB, You YN, Hu CY, et al. Postoperative chemotherapy use after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare data, 1998-2007. *Cancer* 2014; 120: 1162.
- (130) Valentini V, van Stiphout RG, Lammering G, et al. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3163.

- (131) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731.
- (132) Gerard JP, Chapet O, Ramaioli A, Romestaing P. Long-term control of T2-T3 rectal adenocarcinoma with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 142.
- (133) Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215.
- (134) Chan AK, Wong A, Jenken D, et al. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 665.
- (135) Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28: iv22.
- (136) Valentini V, Aristei C, Glimelius B, et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol* 2009; 92: 148.
- (137) Sastre J, Custodio A, Sanchez JC, et al. Risk-adapted adjuvant chemotherapy after concomitant fluoropyrimidine-radiotherapy neoadjuvant treatment for patients with resectable cT3-4 or N+ rectal cancer. *Anticancer Drugs* 2011; 22: 185.
- (138) Delbaldo C, Ychou M, Zawadi A, et al. Postoperative irinotecan in resected stage II-III rectal cancer: final analysis of the French R98 Inter-group trial†. *Ann Oncol* 2015; 26: 1208.
- (139) Hong YS, Nam BH, Kim KP, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1245.
- (140) Hong YS, Kim SY, Lee JS, et al. Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiotherapy (ADORE): Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3111.
- (141) Schmoll HJ, Stein A, Van Cutsem E, et al. Pre- and Postoperative Capecitabine Without or With Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: PETACC 6 Trial by EORTC GITCG and ROG, AIO, AGITG, BGDO, and FFCD. *J Clin Oncol* 2021; 39: 17.
- (142) Rödel C, Graeven U, Fietkau R, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 979.
- (143) Zhao L, Liu R, Zhang Z, et al. Oxaliplatin/fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis* 2016; 18: 763.



REKTUM KANSERİNİN KLİNİK TAM YANITINDA AMELİYATSIZ TEDAVİ

NON-OPERATIVE TRATMENT OF RECTAL CANCER IN CLINICAL FULL RESPONSE

Dr. Ahmet Keşşaf Aşlar⁽¹⁾, Dr. Mehmet Ayhan Kuzu⁽²⁾

(1) Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

(2) Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Lokal İleri rektum Kanserlerinin standart tedavisi olan eksizyonel cerrahinin hem operatif morbiditesi hem de stoma, üriner, seksüel disfonksiyon gibi komplikasyonları nedeni ile bu hastalarda organ koruyucu tedavilere ilgi artmaktadır. Bu hasta grubunda bir organ koruyucu tedavi olarak “Yakın Takip ve Bekle” yaklaşımda ameliyat öncesi kemoradyoterapi sonrasında klinik, endoskopik ve radyolojik olarak tümörün tam olarak kaybolduğu, klinik tam yanıtın oluştuğu hastalarda ameliyatsız takip önerilmektedir.

Neoadjuvan kemoradyoterapi alan hastaların yaklaşık %20'sinde tümör kaybolur, tam yanıt oluşur. Takiplerinde hastaların %15-30'u kadarında tümörün tekrar gelişmesi izlense de, bunların da çok büyük bir kısmı kurtarma cerrahisi ile tedavi edilebilir. Bu grup hastalarda sağ kalım oranı standart cerrahi uygulanan hastalarinki ile uyumludur.

Abstract:

Due to the operative morbidity and complications such as stoma, urinary and sexual dysfunction of excisional surgery, which is the standard treatment of locally advanced rectal cancers, interest in organ preserving treatments is increasing in these patients. “Watch and Wait” approach is recommended, as an organ-preserving treatment, for patients with complete disappearance of the tumor clinically, endoscopically and radiologically, and a complete clinical response after preoperative chemeradiotherapy.

Tumor disappears in approximately 20% of patients who receive neoadjuvant chemoradiotherapy, and a complete response occurs. Although 15-30% of the patients develop tumor regrowth in their follow-up, most of them can be treated with salvage surgery. The survival rate in this group of patients is compatible with that of patients who underwent standard surgery.

Lokal İleri Rektum Kanserleri (LARC) için geçerli tedavi Total Mezorektal Eksizyon prensiplerine dayalı rezeksiyondur. Cerrahi tedavi seçilmiş vakalarda neoadjuvan Kemoradyoterapi (nCRT) İle kombine edilir. Bununla beraber rezeksiyonel rektum cerrahisinin %5 reoperasyon gerektiren operatif komplikasyonları ve %2 civarında perioperatif mortalite oranı gibi dezavantajları vardır. Mortalite oranı ilk 6 ayda %2-8 oranına

kadar çıkabilir, yaşlılarda bu oran çok daha fazladır⁽¹⁻³⁾. Bunun yanında Abdomino perineal rezeksiyon yapılan hastalar ömür boyu stoma ile yaşamak zorunda kalırlar, restoratif prosedür uygulanan hastaların bir kısmında ise üriner ve seksüel disfonksiyon görülebilir. Böyle psikolojik morbiditeyle karşılaşan hastalarda yaşam kalitesinde belirgin azalma görülmektedir.

Bu bağlamda, son yıllarda iyileştirici tedavi ile yaşam kalitesi (QoL) arasında bir denge kurma ihtiyacına dair artan bir farkındalık vardır. Bunun sonucu olarak da LARC teşhisi konan tüm hastalarda radikal cerrahi uygulaması giderek daha fazla sorgulanmaktadır. Bu hasta grubunda “Organ koruyucu tedaviler”, eşdeğer onkolojik sonuçların elde edilebilmesi şartıyla çekici bir seçenek oluşturmaktadır.

Organ koruyucu tedaviler grubundan transanal endoskopik eksizyon, gibi teknikler sadece uygun histolojiye sahip seçilmiş pT1 tümör grubunda, TME ile karşılaştırılabilir sonuçlara sahiptir ve daha ileri lezyonlar için yüksek lokal nüks oranları bildirilmiştir⁽⁴⁾.

Alternatif bir yaklaşım, ameliyatsız yaklaşım kavramı olmuştur. “Yakın Takip ve Bekle” (Watch and Wait=W+W) olarak isimlendirilen bu teknik, neoadjuvant tedavileri takiben, klinik ve radyolojik olarak tam yanıt alınmış hastaların ameliyatsız yakın takibini ifade eder.

2004 yılında Habr -Gama neoadjuvant kemoradyoterapi almış 265 rektum kanser hastasının klinik ve radyolojik değerlendirmeleriyle tam yanıt oluşan 71’inde operasyon yerine yakın takip yaptığı serisinin sonuçlarında %100 5 yıllık sağ kalım ve %9 hastalısız sağkalım oranları bildirdi⁽⁵⁾.

Bu “Yakın Takip ve Bekle” (Watch and Wait) yaklaşımlarının başlangıcı oldu. Tüm yeni gelişmelerde olduğu gibi başlangıçtaki büyük eleştiriler yerini zamanla konuya temkinli bir ilgiye bıraktı.

Prosedür nCRT alıp rezeksiyon yapılmış LARC ılı hastaların % 10-% 25’i, neoadjuvan tedaviden sonra cerrahi örnekte canlı rezidüel tümör hücrelerinin olmaması bulgularından dolayı ilgi görmeye başlamıştır⁽⁶⁻¹⁵⁾ (Tablo 1). Hatta yüksek doz radyoterapi⁽¹⁶⁾ ve / veya optimize kemoterapi⁽¹⁷⁾ alan hastalarda yanıt oranı daha yüksektir.

Tablo 1: Lokal İleri Rektum kanserlilerde neoadjuvant kemoradyoterapi tedavisine klinik tam yanıt oranı

Çalışma	Hasta Sayısı	Klinik Tam Yanıt Oranı %
Habr-Gama (6)	70	67.1
Habr-Gama (7)	183	49.2
Seshadri (8)	291	11.3
Perez (9)	99	16.2
Li (10)	900	13.6
Lai (11)	267	16.5
Renehan (12)	259	12.0
Vaccaro (13)	204	11.3
Martens (14)	141	17.0
Creavin (15)	362	2.8

Ancak burada klinik tam yanıt (Clinical Complete Response= cCR) kararının nasıl verileceği, hangi tanı-

sal yöntemler ve hangi zamanlamayla yapılacağı, hasta seçimi, nCRT sonrası hasta takip protokolleri ve hepsinden önemlisi onkolojik sonuçlar konuları önemlidir.

KLİNİK TAM YANIT (cCR) KARARI:

Rezidü Tümör (ypT)

Neoadjuvant kemoradyoterapiyi takiben Rezidü tümör varlığını (ypT) belirlemede mutlak bir standart yöntem olmamakla beraber çoğu grup tarafından 2010 yılında Habr-Gama tarafından tariflenen⁽¹⁸⁾ yöntem temel kabul edilmiş, rektal tuşe, endoluminal değerlendirmeler, radyolojik görüntüleme ve tümör belirleyicilerin (CEA) bir kombinasyonunu kullanılmıştır. Çok az çalışmada cCR’yi tanımlamak için negatif bir biyopsi zorunlu kabul edilmiştir^(16, 19).

Endoluminal Yöntemler:

Deneyimli endoskopistlerin yaptığı işlemlerde klinik tam yanıtın, tümörün tam olarak kaybolmasının değerlendirilmesinde (ypT0) bu yöntemler %79 duyarlılık, %86 özgüllüğe sahip olmasına rağmen her zaman tek başına kullanılması yeterli olmayabilir⁽²⁰⁾. Bunda lenf nodu tutulumu belirlemedeki yetersizliği de önemli sebeptir.

Endoskopik değerlendirmede Habr- Gama tarafından belirlenen endoskopik kriterler⁽¹⁸⁾ kullanılsa da (Tablo 2) bu bulguların her zaman görülemeyebilir.

Tablo 2: Habr-Gama nın klinik tam yanıt klavuzu

Tam Yanıtı Destekleyen Endoskopik bulgular:
-Rektal mukozanın beyazlaşması
-Daha önce tümör olan bölgede telanjektazi görülmesi
-Rektal duvarda skar içeren esneklik kaybı
-Tümörün görülmemesi veya hissedilmemesi
Rezidüel hastalık varlığını gösteren bulgular:
-Nekroz olsun veya olmasın derin ülserler rezidü hastalığı gösterir.
-Düzensiz yüzeysel ülserler
-Rektal tuşede kolaylıkla palpe edilebilen nodül
-Rigid sigmoidoskopun geçişine engel belirgin stenoz

Endoskopi sırasında ek biyopsi yapmanın faydası oldukça tartışmalıdır çünkü biyopsiler endoskopistin optik teşhisine göre üstün görünmemektedir⁽²¹⁾. Dahası, biyopsi yüksek yanlış negatiflik oranına sahiptir. Benzer şekilde, endorektal ultrason, deneyimli merkezlerde rutin olarak kullanılmasına rağmen, takipte herhangi bir gerçek fayda sağlamak için yeterli tanısal doğruluk göstermemiştir nCRT almış hastalarda tümör gerilemesinin değerlendirilmesinde ERUS sonuçları değişkenlik gösterir. Ancak literatürde genel olarak neoadjuvant tedavi sonrası tümörü (ypT) değerlendirmedeki doğruluk oranı %40-%75 arasındadır. Bu konudaki en geniş serili

çalışmada yalnızca %47 doğruluk oranı bildirilmiştir^(21, 22).

MRI

nCRT almış Rektal kanserlerdeki tam yanıtı değerlendirme ile ilgili çalışmalar MRI odaklanmıştır. MRI görüntüleme rektal duvarın normalleşmesi, mukoza ile muskuler tabaka arasında kalınlaşma olmadan iyi differensiyasyon klinik tam yanıtı işaret eder. Klinik tam yanıtı göstermede MRI etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada MRI tam yanıtı değerlendirmedeki doğruluk oranı %66, Duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %37 ve %76, ve pozitif ve Negatif tahmin etme değeri %36 ve %77 olarak bulunmuştur⁽²⁰⁾. Bu da konvansiyonel MR'ın tam yanıtı belirtmekten çok ekarte etmede başarılı olduğunu göstermektedir. Bu noktada nCRT ye tam yanıtı göstermede konvansiyonel MR yerine Fonksiyonel MRI tercih edilmektedir. Bunlardan Diffüzyon MR (DWI-MRI) özellikle başarılıdır. Çalışmalar DWI-MRI ile yapılan değerlendirmelerde hem doğruluk oranı hem duyarlılık ve özgüllüğün belirgin olarak yüksek olduğunu göstermektedir^(24, 25). Radyomiklerin MRI ile rektal kanseri değerlendirmedeki değeri şu anda dijital görüntülerin çok faktörlü kantitatif analizini gerçekleştirmek için araçların uygulanması yoluyla araştırılmaktadır. Neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası göreceli sinyal yoğunluğundaki değişiklikler, doku analizi, basıklık ve / veya volümetri dahil olmak üzere hem T2 hem de DWI sekanslarında birkaç farklı parametre kullanarak tam yanıtı tanımlayan oldukça umut verici sonuçlar bildirilmiştir^(26, 27).

Klinik tam yanıtta rezidü tümör varlığını tespit etmede endoskopi ile birlikte MRI kullanımı tanı değerini artırmaktadır. (Tablo 3)

Lenf Nodu: (ypN)

Neoadjuvan Kemoradyoterapi almış hastaların rezeksiyonundan sonra patolojik piyeslerinin incelemesinde neoadjuvant tedavi sonrası tümörün tamamen kaybolduğu hastalarda (ypT0) bile %16-%29 oranında lenf nodu pozitifliği olduğu ve bunun hem genel sağ kalıma hem de hastalısız sağ kalıma olumsuz etkisi bildirilmiştir^(28, 29). Buradan klinik tam yanıtın değerlendirilmesinde lenf nodlarının da değerlendirmeye alınması gerektiği sonucu çıkar. MRI ile nodal evrelemenin değerlendirildiği Van der Paardt ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde, nodal evreyi (hasta başına) belirlemek için ortalama duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla % 76.5 ve % 59.8 ve lezyon başına ise % 91.7 ve % 73 idi⁽³⁰⁾.

Tablo 3: Klinik tam yanıtı değerlendirmede Endoskopi ve MRI sonuçları

	Endoskopi (%95 CI)	MRI (%95 CI)	p
Doğru Pozitif % (TP)	23	11	
Doğru Negatif % (TN)	70	62	
Yanlış Pozitif % (FP)	11	19	
Yanlış Negatif % (FN)	6	18	
Sensitivite %	79.31 (64.57-94.05)	37.93 (20.27-55.59)	<0.001
Spesifite %	86.42 (67.32-85.77)	76.54 (67.32-85.77)	.0887
Pozitif Prediktif Değer %	67.65 (51.92-83.37)	36.67 (19.42-53.91)	<.001
Negatif Prediktif Değer %	92.11 (86.04-98.17)	77.50 (68.35-86.65)	.0004
Doğruluk oranı %	84.55 (77.90-91.30)	66.36 (57.53-75.19)	.0001

Malign lenf nodlarını tanımlamak için, boyut, morfoloji ve sinyal yoğunluğu dahil olmak üzere çok çeşitli kriterler kullanılmıştır. Bununla birlikte, oldukça değişken sonuçlar nedeniyle optimal kriterler belirsizliğini korumaktadır. Neoadjuvan tedaviden sonra morfolojik kriterlerin faydası sınırlıdır çünkü negatif lenf nodları, rezidüel fibroz veya müsinoz dejenerasyona sekonder düzensiz sınırlar veya heterojenlik gösterebilir⁽²⁵⁾. Bununla birlikte, radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda düğüm boyutu vakaların % 84'üne kadar azalır⁽³¹⁾. Bunlar gibi kriterlerin güvenilirliğinin sorgulandığı bir durumda yine de lenf nodu çapı en fazla kullanılan kriterdir. Neoadjuvan tedaviden sonra kısa eksen çapı <5 mm olan lenf nodları iyi huylu olarak kabul edilir⁽³²⁾. Bununla birlikte, önemli sayıda küçük lenf nodunda (3 mm'ye kadar) küçük rezidüel kanserli hücre gruplarının varlığını bildirmiştir^(33, 34).

KLİNİK TAM YANIT (cCR) DEĞERLENDİRME ZAMANI

Klinik tam yanıt kararı verilirken hangi tanısal yöntemlerin kullanılacağı yanında neoadjuvant tedaviden sonra ne zaman değerlendirme yapılacağı da önemlidir.

LARC hastalarında yapılan birçok retrospektif çalışma, nCRT ile cerrahi arasındaki aralığın uzatılmasının tümör gerilemesini artırdığını ve patolojik olarak gösterilen yanıt (pCR) oranlarını iyileştirdiğini göstermiştir. Çalışmalar bunun en iyi pCR sonuçlarını verdiğini gösterdiğinden, optimum zaman aralığı 8 haftadır. Sonuçlar yanlış, tamamlanmamış yanıt olarak yorumlanabileceğinden, 8 haftadan önce yeniden değerlendirme önerilmez.

“Yakın Takip ve Bekle” stratejisini değerlendirmek için bugüne kadar yapılan çalışmalarda neoadjuvan tedavi tamamlandıktan sonra 20 haftaya kadar değişen çeşitli zaman noktalarında cCR değerlendirilmiştir^(6, 11-15) (Tablo 4). Sonuç olarak, cCR'yi değerlendirmek için en uygun zaman tanımsız kalır.

Tablo 4: Çalışmalardaki Neoadjuvant tedavi protokolleri ve klinik tam yanıt değerlendirme zamanı

Çalışma	Hasta Sayısı	Neoadjuvant Tedavi		Değerlendirme Zamanı
		Radyoterapi	Kemoterapi	
Habr-Gama (6)	70	54Gy/30 seans	5-FU/LV	10 hafta
			CNCT: 5-FU/LVx3	
Renehan (12)	259	45Gy/25 seans	5-FU veya Capecitabine	>8 hafta
Vaccaro (13)	204	50.4Gy/28 seans	5-FU/LV	8-12 hafta
Lai (11)	267	45Gy/25 seans	5-FU/LV	8-12 hafta
		54Gy/30 seans		
Martens (14)	141	50.4/28 seans	5-FU	8-20 hafta
Creavin (15)	362	50.54Gy/30 seans	5-FU	6-8 hafta

CRCT = Konsolidasyon Kemoterapisi, 5-FU = 5-Fluorouracil, LV = Leucovorin

Bu bulgular göz önüne alındığında, kCR'yi belirlemek için tedavi yanıtının değerlendirilmesinin, CRT'nin tamamlanmasından sonra yaklaşık 8 hafta civarında yapılması gerektiği görülmektedir. Bununla birlikte, daha ilerlemiş tümörler bir cCR'ye ulaşmak için daha uzun bir zaman aralığı gerektirdiğinden, bu kriterin hastanın başlangıçtaki tümör evresine göre ayarlanması gerekebilir. Bununla birlikte, cerrahiye gereksiz yere geciktirmekten kaçınmak için neoadjuvant tedaviye zayıf yanıtın erken belirlenmesinin önemi göz önüne alındığında, ilk yeniden değerlendirme aşırı derecede geciktirilmemelidir.

HASTA SEÇİMİ

Rektum kanser tedavisinde "Yakın Takip ve Bekle" prosedürünün belki de en büyük zorluklarından biri de hastaların seçimidir. Hasta kliniği ile tedaviye tam yanıt arasında korelasyon kurmak mümkün olmamaktadır.

ERKEN EVRE REKTUM KANSERİ

Rektum kanseri tedavisi ile ilgili kılavuzlar erken rektum kanserlerinde standart tedavi olarak transabdominal cerrahi önerir. Sadece çok erken (cT1 sm1 N0) hastalarda lokal eksizyon primer tedavi olarak seçilebilir. cT1-cT2, N0 ve orta üst rektum yerleşimli cT3a/b N0 tümörlerde ise tercih öncelikle cerrahidir.

Bu hasta grubunun çok azında neoadjuvant tedavi uygulanır, bu yüzden klinik tam yanıt değerlendirmesi söz konusu olmaz. Erken rektum kanserli hastalar "Yakın takip ve Bekle" stratejisi için ideal hasta grupları değildir.

Ancak çok aşağı yerleşimli rektum tümörü olup abdominaloperineal cerrahi planlanan hastalarda hasta kalıcı stomayı reddediyorsa, başka sebeplerle cerrahiye tercih etmediği durumlarda veya cerrahi olarak yüksek risk taşıdığı özel durumlarda, hastalara standart tedi-

vinin cerrahi olduğu anlatılarak alternatif tedavi olarak "Yakın Takip ve Bekle" tedavi protokolleri uygulanabilir. Erken evre rektum kanserli hastalarda "Yakın takip ve bekle" protokolü uygulanan çalışmalar olmakla birlikte, bu hastaların klinikleri farklı olduğundan çoğu çalışmada bu hasta sonuçları ayrı tutulur.

Habr-Gama neoadjuvant tedavi alıp klinik tam yanıt olmuş hastalarda; tümör derinliğinin (T), tümör tekrarına etkisini değerlendirdiği çalışmasında; Klinik tam yanıt oluşmuş 28 cT2 hastada erken tümör tekrarının, cT3-4 hastalara göre belirgin düşük olduğunu (%3.6 vs %30.3) ancak uzun dönemde nüks oranlarının cT3-4 olanlara yaklaştığını belirtmiş. Çalışmada aynı zamanda, cT2 ve cT3a tümörlere genellikle neoadjuvant tedavi verilmediği için çalışmanın sonuçlarının başka çalışmalarıyla desteklenemediğini de belirtmişler⁽³⁵⁾.

Erken Rektum kanserlerinde organ koruyucu tedavi yaklaşımlarından biri de lokal eksizyondur. Yukarıda belirtildiği gibi klavuzlar sadece çok erken kanserlerde (cT1, sm1) lokal eksizyonu standart tedavi olarak öneriler de cT2 tümörlerde lokal eksizyon sonuçlarının yer aldığı çalışmalar vardır.

Lezoche anal kenardan 6cm mesafede, 3cm den küçük çaplı cT2N0 rektum kanserli hastaları, transanal endoskopik mikrocerrahi ile yaptığı endolüminal lokal eksizyon grubu ve laparoskopik TME gruplarına randomize etmiş. Her iki gruptaki 50 şer hastanın sonuçlarını karşılaştırmış. Gruplar arasında lokal nüks (%8 vs %6) ve uzak metastaz (her iki grupta %4) anlamlı fark izlenmemiş. Bu çalışmanın sonucunda Erken rektum kanserinde iyi seçilmiş hastalarda endolüminal lokal eksizyonun yapılabileceği iddia edilmiş⁽³⁶⁾.

LOKAL İLERİ REKTUM KANSERİ

"Yakın Takip ve Bekle" prosedürü için temel hedef grup lokal ileri rektum kanserli hastalardır. Hasta seçiminde en önemli faktör tümör lokalizasyonudur. Orta alt rektum kanserlerinde stoma gerekliliğinin daha fazla olması, yüksek oranda aşağı anterior rezeksiyon sendromu (LARS) görülmesi, yüksek üriner ve seksüel disfonksiyon görülmesi ve bunlara bağlı yaşam kalitesinin bozulması, rektal tuşe ile ulaşılabilen aşağı yerleşimli rektumkanserli hastaları "Yakın Takip ve Bekle" prosedürü için aday yapmaktadır.

HASTA BİLGİLENDİRİLMESİ VE ONAM

"Yakın Takip ve Bekle" protokolleri ile ilgili, uygun hastalarda umut veren sonuçlar bildirilse de hala klavuzlar rektum kanserleri için standart tedavi olarak cerrahiye önermektedirler. Bu yüzden bu tedavi strate-

jişi uygulanması planlanan tüm hastalara veya yukarıda belirtildiği gibi kalıcı stomayı veya cerrahiye reddedip, cerrahi dışı tedavilerde ısrar eden tüm hastalara “Yakın Takip ve Bekle” tedavi seçeneklerinin henüz standart tedavi olmadığını, standart tedavinin cerrahi olduğunu, her iki seçeneğin beklenen morbidite ve sonuçlarının iyi anlatılıp bu tedavi seçeneği için istekli olan hastalardan bu yönde onam alınmalıdır.

NEOADJUVANT TEDAVİ

“Yakın Takip ve Bekle” stratejilerini değerlendiren çalışmalarda çok çeşitli neoadjuvan tedaviler tanımlanmıştır (tablo). Genel olarak bildirilen cCR oranları, özellikle yoğunlaştırılmış neoadjuvan tedavi alan hastalarda yüksektir, ancak tedaviye bağlı toksisite de daha yüksektir⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Kemoterapi

Kemoterapi şemalarının ve ajanlarının optimizasyonu cCR oranını artırabilir. Çalışmaların çoğunda en yaygın olarak Floropirimidinler ve bunun yanında kapesitabin veya lökovorin kullanılmıştır (Tablo 4).

İyi seçilmiş hastalarda lokal nüks riskini azaltmak için neoadjuvan tedavi şemasını değiştirerek cCR oranlarını iyileştirmek için çok sayıda çaba harcanmıştır. Ajanların bir kombinasyonunu içeren aktif rejimler dahil olmak üzere indüksiyon kemoterapisi (ICT) ve konsolidasyon kemoterapisi (CCT) gibi çeşitli kemoterapi şemaları mevcuttur.

Radyoterapi

Radyoterapi rejimlerinin çoğu, 25-28 fraksiyon üzerinden uygulanan 45-50 Gy'den oluşmaktadır (Tablo 4). Radyasyon dozunun artırılmasıyla ilgili olarak, Appelt ve arkadaşları⁽¹⁶⁾ distal rektum kanserli hastalarda (evre T2-3, N0-N1) yüksek dozda radyoterapi uyguladıkları prospektif, gözlemsel bir çalışma yürütmüşler. Çalışmada pelvik bölgeye 50 Gy (1.6Gy/seans), tümöre 30Gy (2Gy/seans) ve 5 Gy destek brakiterapiye ek oral tegafur [300 mg / (m² · d)] almış 51 hasta altı haftada CT, MRI, endoskopi ve ilk tümör bölgesinden (önceden mürekkeple işaretlenmiş) dört biyopsi ile değerlendirildi. Hastaların 40'ında belirgin yanıt artışı olduğu ve en önemli komplikasyon olarak sadece daire geliştiği bildirilmiştir.

“Yakın Takip ve Bekle” prosedürünü uygulayan serilerde kısa süreli radyasyon çok nadir kullanılır.

Literatürde sadece Rupinski ve arkadaşları 70 yaş üzeri 30 hastasında neoadjuvant kısa süreli Radyoterapi uyguladığı hastalarında %20 oranında klinik tam yanıt elde edildiğini göstermiştir⁽⁴⁰⁾.

TAKİP PROTOKOLLERİ

Neoadjuvant Kemoradyoterapi sonrasında klinik tam yanıt oluşup “İzle ve Bekle” stratejisi ile yönetilen hastalarda yapılacak takip protokollerinde de tam bir standart yoktur. Ana öneri uzman merkezler tarafından sık takiplerle yakın izlemedir. Serilerde tümör tekrarlarının genellikle ilk iki yılda görülmesi nedeni ile iki yıl boyunca yoğun takip, daha sonra daha uzun takip aralıkları önerilmektedir^(6, 7, 12, 14, 41-43) (Tablo 5).

İleriye dönük kontrollü çalışmaların yokluğunda, şu anda prognozu iyileştirmek için optimal takip protokolleri hakkında iyi tanımlanmış, kanıta dayalı kılavuzlar sağlamak mümkün değildir. Takip değerlendirmesi için de daha önce bahsedilen klinik tam yanıtın ilk değerlendirmesinde kullanılan Rektal Tuşe, Endoskopik yöntemler, MRI kullanılabilir. Çoğu protokol aynı zamanda neoadjuvan tedaviden sonra CEA düzeylerinin belirlenmesini önermektedir, çünkü bu biyobelirtecin tedaviden önce yüksek düzeylere sahip hastalarda normalleşmesi (<5 ng / dL) tedavi yanıtını öngörüyor gibi görünmektedir⁽⁴⁴⁾.

ONKOLOJİK SONUÇLAR

“Yakın Takip ve Bekle” prosedürü uygulanan hastalarda tekniğin güvenilirliğini; klinik tam yanıt oluştuktan sonra tümörün tekrarlama oranı, bu hastalara kurtarma cerrahisi yapıp yapılamaması, bekleme süresinde gelişebilecek sistemik metastaz sıklığı ve tüm bunların sonucunda sağ kalım oranları belirleyecektir.

Farklı serilerdeki “Yakın Takip ve Bekle” prosedürü uygulanmış lokal ileri rektum kanserli hastalar ait onkolojik sonuçlar tablo: 6 da özetlenmiştir. Buna göre tekniğin uygulandığı hastalarda %15- 35 arasında tümör tekrarlama görülmektedir. Bunların çoğu neoadjuvant tedavi öncesi görüldüğü yerde olup çok azı (%2-3) pelvik nüksler şeklindedir⁽⁴⁵⁾. Yine bu tümör tekrarlarının önemli bir bölümünü takibin birinci yılında gerçekleştiği, ikinci yıldan sonra ise tümör tekrarlamasının çok nadir olduğu belirtilmektedir^(45, 50).

Yine çalışma grupları tümör tekrarı görülen hastaların tamamına yakın kısmında kurtarma cerrahisi ile R0 rezeksiyon yapılabildiği iddia edilmektedir. Kurtarma cerrahisi olarak lokal eksizyonu önerenler olsa da hem tekniğin ilk tarifleyeni Habr-Gama hem onu takip edenler hem de en son olarak oluşturulan uluslar arası “Yakın Takip ve Bekle” datası (IWWD)⁽⁴⁷⁾ standart TME cerrahisi önermektedirler.

Tablo 5: “Yakın Takip ve İzle” grubunda hasta takip protokolleri.

Çalışma	Yakın Takip ve Bekle hasta sayısı	Takip Protokolü
Simith (41)	32	1. Yıl 3 Aylık: Fizik Muayene, Endoskopik Değerlendirme 2. Yıl 4- 6 Aylık: Fizik Muayene, Endoskopik Değerlendirme
Habr Gama (6)	47	1 Yıl 2 Aylık: Rektal Tuşe, Endoskopik Değerlendirme, CEA, Pelvik MRI ve-veya PET-CT 6 Aylık: Pelvik MRI ve-veya PET-CT, Mukozal Düzensizlikten Tam kat eksizyon 2. Yıl 3-4 aylık: Rektal Tuşe, Endoskopik Değerlendirme, CEA, Pelvik MRI ve-veya PET-CT 6 Aylık: Pelvik MRI ve-veya PET-CT
Habr-Gama (7)	90	1. yıl 1-2 aylık: Rektal Tuşe, Endoskopik Değerlendirme 2-3 Aylık: CEA 6 Aylık: CT, PA AC Grafisi, Pelvik MRI ve-veya ERUS 2. yıl 3 Aylık: Rektal Tuşe, Endoskopik Değerlendirme, CEA Yıllık: CT, PA AC Grafisi, Pelvik MRI ve-veya ERUS
Appelt (16)	40	1. Yıl 2 Aylık: Klinik Değerlendirme, Endoskopik Değerlendirme 4 Aylık: PET-CT 2. Yıl 3 Aylık: Klinik Değerlendirme, Endoskopik Değerlendirme 6 Aylık: PET-CT
Araujo (40)	42	1.Yıl 3 Aylık: Fizik Muayene, Endoskopik Değerlendirme, CEA 2. Yıl 3 Aylık: Fizik Muayene, Endoskopik Değerlendirme, CEA Radyolojik Değerlendirme belirtilmemiş
Renehan (12)	129	1. ve 2 yıl 4-6 aylık: Rektal Tuşe, Endoskopik Değerlendirme, Pelvik MRI 6. Aylık: CEA
Loria (43)	68	1. yıl 3 Aylık: Endoskopik Değerlendirme, Pelvik MRI 6 Aylık: CT, PA AC Grafisi 2. Yıl 3 Aylık: Endoskopik Değerlendirme, Pelvik MRI 6 Aylık: CT, PA AC Grafisi
Martens (14)	85	1.Yıl 3 Aylık: Rektal Tuşe, Endoskopik Değerlendirme, CEA, Pelvik MRI 6 Aylık: CT, PA AC Grafisi 2. Yıl 3-6 Aylık: Endoskopik Değerlendirme, Pelvik MRI 6 Aylık: CT, PA AC Grafisi

Bu yaklaşımla takip edilen hastalarda, sağ kalım oranları standart cerrahi yapılanlardan daha kötü değildir. Önemli olarak kurtarma cerrahisi ihtiyacı olan hastalarda bile sağ kalım oranları %90'ların üzerinde

bildirilmektedir (Tablo 6). Ancak bu karşılaştırmayı yapan çalışmaların çoğu 3 yıllık sonuçlara dayanmaktadır. Daha uzun dönem sonuç açıklayan çalışmalara bakıldığında; Uluslararası “Yakın Takip ve Bekle” dâsinde da bu oran %85olarak gösterilmiş, Habr-Gama grubu ise sonradan yaptığı bir değerlendirmede 5 yıllık sağkalımı tümör tekrarı görülmeden hastalarda %93.7, tümör tekrarı görülüp kurtarma cerrahisine gidenlerde ise %63.3 olarak vermişlerdir⁽³⁵⁾.

Tablo 6: “Yakın Takip ve Bekle” ile takip edilen hastalardaki onkolojik sonuçlar

Çalışma	Yakın Takip ve Bekle (N)	Tümör tekrarı	Mezo- rektum	Kurtarma Cerrahisi %	Metastaz	Sağ kalım
Habr-Gama (6)	47	12 (%25)	11/12	91.7	8 (%17)	3 yıl (%85.8)
Habr-Gama (7)	90	28 (%31)	27/28	89.5	13 (%14.4)	3yıl (%88)
Appelt (40)	40	9 (%22.5)	9/9	100	3 (%7.5)	3 yıl (%100)
Araujo57	42	8 (%19.1)	8/8	50	7 (%16.6)	3 Yıl (%94.9)
Li (10)	30	2 (%30.6)	2/2	100	1 (%3.3)	3 yıl (%100)
Renehan (12)	129	44 (%34.1)	44/44	100	7 (%5.4)	3 yıl (%96)
Loria (43)	68	9 (%13.2)	9/9	100	2 (%2.9)	3 yıl (%98.4)
Martens (14)	85	12 (%12.1)	12/12	100	3 (%5.2)	3 yıl (%96.2)
Kong (46)	370	105 (%28.4)		84		
Van der Valk IJWD database (47)	1000	250 (%25)		86	80 (%8)	5 yıl (%85)
Chadi (48)	602	168 (%28)		89	60 (%10)	5yıl (%87)
On (49)	248	37 (%15.3)		68.4	8 (%21)	3 yıl (%92.3)

“Yakın Takip ve Bekle” yaklaşımındaki bir diğer şüpheli bekleme sırasında gelişebilecek sistemik metastazlardır. Serilerde neoadjuvant tedavi alıp, klinik tam yanıt gelişmiş hastalarda takip sırasında izlenen sistemik metastaz oranı %2 ile %20 arasında değişmektedir. Binden fazla hastanın bilgilerini içeren IJWD meta-analizinde 5 yıllık takip sırasında sistemik metastaz gelişme oranı %8.7 olarak vermiştir⁽⁴⁷⁾. Bu oranın standart cerrahi uygulanan TNM evre II- III hastalarında cerrahi sonrası gelişen sistemik metastaz oranından düşük olması, klinik tam yanıt gelişen hastalarda tümör biyolojisinin daha az agresif olduğu fikrini desteklemektedir⁽⁵¹⁾.

SONUÇ

Lokal ileri rektum kanser hastalarında tedavi stratejilerine bağlı yaşam kalitesi çoğunlukla sfinkterin korunmasına bağlıdır. Yakın Takip ve Bekle protokolü uygulanan hastalarda konvansiyonel cerrahi yapılan hastalara göre daha düşük Wexner inkontinens skoru (0.8 vs 3.5), ve defekasyon sayısı (1.8 vs 2.8 /gün) izlenmiş buna bağlı da yaşam kalitesi skorları (QoL) daha yüksek bulunmuştur⁽⁵²⁾.

Aynı şekilde OnCoRe çalışmasında Yakın Takip ve Bekle gurubu ile konvansiyonel cerrahi yapılan gruplar da 3 yıllık stomasız olma insidansına göre karşılaştırılmış, beklendiği gibi bekle ve izle grubunda bu oran çok daha düşük bulunmuştur. (%47 vs %74)⁽¹²⁾.

Tüm bu özellikleri ile, bu teknik özellikle hasta tercihleriyle uyumludur. Bir çalışmada kolorektal kanserli hastalarla yapılan görüşmelerde hastaların %63 ünün kalıcı bir stoma ile yaşamamak için haytalarının üçte birinden vazgeçebileceklerini sonucu çıkmıştır⁽⁵³⁾. Yine Kanadalı cerrah ve radyasyon onkolojistlerinde yapılan bir çalışmada klinisyenlerin %64 ü “Yakın Takip ve Bekle” sonuçları cerrahi grubuna denk ise bu tekniği tercih edeceklerini, %35 i de sonuçlar cerrahi grubundan % 5 daha kötü olsa bile bunu seçeceklerini belirtmişler⁽⁵⁴⁾.

Yukarda belirtildiği gibi yayınlanmış çalışma sonuçları bu teknik ile takip edilen hastaların onkoljik sonuçları standart cerrahi tedavi uygulanan hastalarda daha kötü değildir.

Bir başak organ koruyucu teknik olan lokal eksizyondur. Konvansiyonel tedavi olarak kabul edilen neoadjuvan tedavi ve ardından TME'nin lokal eksizyon ile karşılaştırıldığı GRECCAR⁽⁵⁵⁾ ve Dutch CARTS⁽⁵⁶⁾, çalışmalarında gruplar arası hastaliksız sağ kalım (DFS) oranında farklılık görülmedi. Ancak daha sonra Lezoche ve arkadaşlarının⁽³⁶⁾ çalışmalarında, lokal rezeksiyon ile TME yapılanlar arasında DFS açısından fark olmamakla beraber (P = 0.609), lokal rezeksiyon yapılan hastaların %36'sında daha sonra TME gerektiği, üstelik yapılan lokal eksizyon nedeni ile bu hastalara yapılan TME de morbidite oranı daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Dolayısıyla bu çalışmaya göre standart tedaviye kıyasla lokal rezeksiyonun net bir faydası yoktur. Bu bulgular daha sonra GRECCAR ve CART çalışmalarında doğrulanmıştır.

Yakın Takip ve Bekle yaklaşımında da tümörün tekrar gelişmesi olasılığı ve bunun için kurtarma cerrahisi yapma gerekliliği olabilir. Ancak bu hasta grubunda yapılacak TME standart cerrahi gibidir. Dolayısı ile yayınlarda net oranlar olmamakla beraber morbidite oranı benzer olarak kabul edilir. Ayrıca şu da akılda tutulmalıdır ki; Yakın Takip ve Bekle grubunda yeniden tümör

büyümesi, Radikal cerrahi yapılan veya transanal eksizyon yapılanlarda görülen lokal nüks ile aynı şekilde değerlendirilemez. Cerrahi yapılanlarda görülen lokal nüks definitif tedavinin başarısızlığı olarak kabul edilmelidir. Bu hastaların ancak %20-30 unda kurtarma cerrahisi ile küratif R0 rezeksiyon yapılabilir⁽⁵⁷⁾. Oysa Yakın Takip ve Bekle stratejisi uygulananlarda yukarıda belirtildiği gibi kurtarma cerrahisinden sonra hem sağ kalım hem de hastaliksız sağ kalım oranları çok daha yüksek, konvansiyonel cerrahi yapılanlara denk miktardadır.

Tüm bu olumlu veriler sonucu özellikle son 10 yılda lokal ileri rektum kanser tedavisinde “Yakın Takip ve Bekle” yaklaşımına ilgiyi artırmaktadır. Ancak çalışmaların oldukça sınırlı olduğu, randomize prospektif çalışmalar yapılmadığı için literatürün genelde tek yönlü olduğu akılda tutulmalıdır.

Yukarda belirtildiği gibi bu strateji için hasta seçimi, neoadjuvan tedavi şekli, tam yanıtın belirlenmesi, hasta takibi protokolleri henüz bir standarda ulaşmamıştır. Benzerlikler gösterse de hemen her grup kendi yöntemlerini uygulamaktadır. Onkolojik sonuçlara bakıldığında da sonuçlar genellikle daha kısa dönem sonuçlarıdır, Takip süreleri uzaması ile sonuçlarda değişiklik olabileceği öngörülebilir.

Sonuçta organ koruyucu tedaviler ilgi çekmektedir. Özellikle hastalar arasında tekniğin popüler olması doğaldır. Bu tekniğe istekli hastalara hala lokal ileri rektum kanserlerinde standart tedavinin rezeksiyonel cerrahi olduğu sadece Yakın Takip ve Bekle stratejisi için yeterli donanımı olan merkezlerde, iyi seçilmiş hastalarda, bunun uygulanabileceği iyi anlatılmalıdır.

Neoadjuvan tedaviden sonra bekleme süresinin uzatılmasının tam yanıt görülme şansını artırdığı iddia edilmektedir. Ama bekleme süresinin uzaması neoadjuvan tedavi ile cerrahi uygulaması arasındaki sürenin artması cerrahi sonuçlarını olumsuz etkilemektedir. Bu yüzden Yakın Takip ve Bekle tekniğinde en önemli sorun neoadjuvan tedavi sonrası kimlerde tam yanıt gelişebileceğini öngörececek parametreler bulunması gibi görünmektedir. Devam eden çok sayıda çalışma bu parametreleri bulmaya ve yaklaşımda standartların oluşturulmasına yöneliktir.

KAYNAKLAR

- (1) Alves A, Panis Y, Mathieu P, Kwiatkowski F, Slim K, Manton G. Mortality and morbidity after surgery of mid and low rectal cancer: results of a French prospective multicentric study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2005; 29: 509-14.
- (2) Hendren SK, O'Connor BI, Liu M, et al. Prevalence of male and female sexual dysfunction is high following surgery for rectal cancer. *Ann Surg* 2005; 242: 212-23.
- (3) Paun BC, Cassie S, MacLean AR, Dixon E, Buie WD. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg* 2010; 251: 807-818.
- (4) Hallam S, Messenger DE, Thomas MG. A Systematic review of local excision after neoadjuvant therapy for rectal cancer: are ypT0 tumors the limit? *Dis Colon Rectum*. 2016; 59: 984-997.
- (5) Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004; 240: 711-7; discussion 717-8.
- (6) Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, et al. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? *Dis Colon Rectum*. 2013; 56: 1109-1117.
- (7) Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, Sao Juliao GP, et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 88: 822-828.
- (8) Seshadri AR, Kondaveeti SS, Jayanand SB, et al. Complete clinical response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancers: can surgery be avoided? *Hepato-gastroenterology*. 2013; 60: 410-414.
- (9) Perez RO, Habr-Gama A, Sao Juliao GP, et al. Predicting complete response to neoadjuvant CRT for distal rectal cancer using sequential PET/CT imaging. *Tech Coloproctol*. 2014; 18: 699-708.
- (10) Li J, Li L, Yang L, et al. Wait-and-see treatment strategies for rectal cancer patients with clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016; 7: 44857-44870.
- (11) Lai CL, Lai MJ, Wu CC, et al. Rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy, surgery, or "watch and wait". *Int J Colorectal Dis*. 2016; 31: 413-419.
- (12) Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 174-183.
- (13) Vaccaro CA, Yazvi FJ, Ojra Quintana G, et al. Locally advanced rectal cancer: preliminary results of rectal preservation after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cir Esp*. 2016; 94: 274-279.
- (14) Martens MH, Maas M, Heijnen LA, et al. Long-term outcome of an organ preservation program after neoadjuvant treatment for rectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2016; 108: pii: djw171.
- (15) Creavin B, Ryan E, Martin ST, et al. Organ preservation with local excision or active surveillance following chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Cancer*. 2017; 116: 169-174.
- (16) Appelt AL, Pløen J, Harling H, Jensen FS, Jensen LH, Jørgensen JC, Lindebjerg J, Rafaelsen SR, Jakobsen A. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 919-927.
- (17) Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, Marcet JE, Cataldo PA, Varma MG, Kumar AS, Oommen S, Coutsoftides T, Hunt SR, Stamos MJ, Ternent CA, Herzig DO, Fichera A, Polite BN, Dietz DW, Patil S, Avila K; Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 957-966.
- (18) Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, et al. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. *Dis Colon Rectum*. 2010; 53: 1692-1698.

- (19) Nakagawa WT, Rossi BM, de OFF, et al. Chemo-radiation instead of surgery to treat mid and low rectal tumors: is it safe? *Ann Surg Oncol*. 2002; 9: 568-573.
- (20) Min Soo Cho, HonSoul Kim, Yoon Dae Han, Hyuk Hur, Byung Soh Min, Seung Hyuk Baik, Jae Hee Cheon, Joon Seok Lim, Kang Young Lee, Nam Kyu Kim Endoscopy and magnetic resonance imaging-based prediction of ypT stage in patients with rectal cancer who received chemoradiotherapy: Results from a prospective study of 110 patients. *Medicine (Baltimore)* 2019 Aug; 98 (35).1-9.
- (21) van der Sande ME, Maas M, Melenhorst J, Breukink SO, van Leerdam ME, Beets GL. Predictive Value of Endoscopic Features for a Complete Response After Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *Ann Surg* 2019.
- (22) Radovanovic, Z., Breberina, M., Petrovic, T., Golubovic, A. & Radovanovic, D. Accuracy of endorectal ultrasonography in staging locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation. *Surg. Endosc.* 22, 2412-2415 (2008).
- (23) Huh, J. W., Park, Y. A., Jung, E. J., Lee, K. Y. & Sohn, S. K. Accuracy of endorectal ultrasonography and computed tomography for restaging rectal cancer after preoperative chemoradiation. *J. Am. Coll. Surg.* 207, 7-12 (2008).
- (24) Van Cutsem E, Dicato M, Haustermans K, Arber N, Bosset JF, Cunningham D, De Gramont A, Diaz-Rubio E, Ducreux M, Goldberg R, Glynne-Jones R, Haller D, Kang YK, Kerr D, Labianca R, Minsky BD, Moore M, Nordlinger B, Rougier P, Scheithauer W, Schmoll HJ, Sobrero A, Tabernero J, Tempero M, Van de Velde C, Zalcberg J. The diagnosis and management of rectal cancer: expert discussion and recommendations derived from the 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2007. *Ann Oncol* 2008; 19 Suppl 6: vi1-vi8.
- (25) Allen SD, Padhani AR, Dzik-Jurasz AS, Glynne-Jones R. Rectal carcinoma: MRI with histologic correlation before and after chemoradiation therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 442-451.
- (26) Liu Z, Zhang XY, Shi YJ, Wang L, Zhu HT, Tang Z, Wang S, Li XT, Tian J, Sun YS. Radiomics Analysis for Evaluation of Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 7253-7262.
- (27) Horvat N, Bates DDB, Petkovska I. Novel imaging techniques of rectal cancer: what do radiomics and radiogenomics have to offer? A literature review. *Abdom Radiol (NY)* 2019; 44: 3764-3774.
- (28) Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, Heijnen LA, Martens MH, Leijtens JW, Sosef M, Hulsewé KW, Hoff C, Breukink SO, Stassen L, Beets-Tan RG, Beets GL. Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3873-3880.
- (29) Park IJ, You YN, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig B, Nguyen S, Hu CY, Chang GJ. Comparative analysis of lymph node metastases in patients with ypT0-2 rectal cancers after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 135-141.
- (30) van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, Stoker J, Bipat S. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013; 269: 101-112.
- (31) Heijnen LA, Lambregts DM, Lahaye MJ, Martens MH, van Nijnatten TJ, Rao SX, Riedl RG, Buijsen J, Maas M, Beets GL, Beets-Tan RG. Good and complete responding locally advanced rectal tumors after chemoradiotherapy: where are the residual positive nodes located on restaging MRI? *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 1245-1252.
- (32) Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, Fenlon HM, Golub MJ, Gourtsianni S, Halligan S, Hoeffel C, Kim SH, Laghi A, Maier A, Rafaelsen SR, Stoker J, Taylor SA, Torkzad MR, Blomqvist L. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol* 2018; 28: 1465-1475.
- (33) Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, Klausner JM, Rabau M. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in

- patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2661-2667.
- (34) Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Geisler DP, Dietz D, Lavery IC, Fazio VW. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg* 2009; 250: 582-589.
- (35) Habr-Gama A, São Julião GP, Gama-Rodrigues J, Vailati BB, Ortega C, Fernandez LM, Araújo SEA, Perez RO. Baseline T Classification Predicts Early Tumor Regrowth After Nonoperative Management in Distal Rectal Cancer After Extended Neoadjuvant Chemoradiation and Initial Complete Clinical Response. *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 586-594.
- (36) Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G, Paganini AM, Gesuita R, Guerrieri M. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg* 2012; 99: 1211-1218.
- (37) Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U Jr, Nadalin W, Gansl R, Sousa AH Jr, Campos FG, Gama-Rodrigues J. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1087-1096.
- (38) Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 90-99.
- (39) Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Campos FG, Nadalin W, Kiss D, Gama-Rodrigues J. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1319-28; discussion 1328-9.
- (40) Rupinski M, Szczepkowski M, Malinowska M, Mroz A, Pietrzak L, Wyrwicz L, Rutkowski A, Bujko K. Watch and wait policy after preoperative radiotherapy for rectal cancer; management of residual lesions that appear clinically benign. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 288-296.
- (41) Smith JD, Ruby JA, Goodman KA, et al. Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. *Ann Surg*. 2012; 256: 965-972.
- (42) Araujo RO, Valadao M, Borges D, et al. Non-operative management of rectal cancer after chemoradiation opposed to resection after complete clinical response. A comparative study. *Eur J Surg Oncol*. 2015; 41: 1456-1463.
- (43) Loria SF, Iseas S, O'Connor JM, et al. Non-surgical management of rectal cancer. Series of 68 cases, long follow up in two leading centres in Argentina. *Dig Liver Dis*. 2016; 48: 1372-1377.
- (44) Suppiah A, Hunter IA, Cowley J, Garimella V, Cast J, Hartley JE, Monson JR. Magnetic resonance imaging accuracy in assessing tumour down-staging following chemoradiation in rectal cancer. *Colorectal Dis* 2009; 11: 249-253.
- (45) Dattani M, Heald RJ, Goussous G, Broadhurst J, São Julião GP, Habr-Gama A, Perez RO, Moran BJ. Oncological and Survival Outcomes in Watch and Wait Patients With a Clinical Complete response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Ann Surg* 2018; 268: 955-967.
- (46) Kong JC, Guerra GR, Warriier SK, Ramsay RG, Heriot AG. Outcome and Salvage Surgery Following "Watch and Wait" for Rectal Cancer after Neoadjuvant Therapy: A Systematic Review. *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 335-345.
- (47) van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Beets GL, Figueiredo NL, Habr-Gama A, Perez RO, Renehan AG, van de Velde CJH; IWWD Consortium. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet* 2018; 391: 2537-2545.
- (48) Chadi SA, Malcomson L, Ensor J, Riley RD, Vaccaro CA, Rossi GL, Daniels IR, Smart NJ, Osborne ME, Beets GL, Maas M, Bitterman DS, Du K, Gollins S, Sun Myint A, Smith FM, Saunders MP, Scott N, O'Dwyer ST, de Castro Araujo RO, Valadao M, Lopes A, Hsiao CW, Lai CL, Smith RK, Paulson EC, Appelt A, Jakobsen A, Wexner SD, Habr-Gama A, Sao Julião G, Perez R, Renehan AG. Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium): an individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 825-836.

- (49) On J, Shim J, Aly EH. Systematic review and meta-analysis on outcomes of salvage therapy in patients with tumour recurrence during 'watch and wait' in rectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 2019; 101: 441-452.
- (50) Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, Baxter NN. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 501-513.
- (51) Breugom AJ, Swets M, Bosset J-F, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo) radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 200-207.
- (52) Kim SH, Lee JM, Hong SH, Kim GH, Lee JY, Han JK, Choi BI. Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemo- and radiation therapy. *Radiology* 2009; 253: 116-125.
- (53) Harrison JD, Solomon MJ, Young JM, et al. Patient and physician preferences for surgical and adjuvant treatment options for rectal cancer. *Arch Surg* 2008; 143: 389-94.
- (54) Borowiec A, Baxter N, Schmocker S, et al. Are physicians willing to accept alternative, less effective treatment options for low rectal cancer to avoid APR? *Dis Colon Rectum* 2013; E230-E31.
- (55) Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, Valverde A, Lelong B, Rivoire M, Faucheron JL, Jafari M, Portier G, Meunier B, Sileznieff I, Prudhomme M, Marchal F, Pocard M, Pezet D, Rullier A, Vendrely V, Denost Q, Asselineau J, Doussau A. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 469-479.
- (56) Stijns RCH, de Graaf EJR, Punt CJA, Nagtegaal ID, Nuyttens JJME, van Meerten E, Tanis PJ, de Hingh IHJT, van der Schelling GP, Acherman Y, Leijtens JWA, Bremers AJA, Beets GL, Hoff C, Verhoef C, Marijnen CAM, de Wilt JHW; CARTS Study Group. Long-term Oncological and Functional Outcomes of Chemoradiotherapy Followed by Organ-Sparing Transanal Endoscopic Microsurgery for Distal Rectal Cancer: The CARTS Study. *JAMA Surg* 2019; 154: 47-54.
- (57) Nielsen MB, Laurberg S, Holm T. Current management of locally recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis* 2011; 13: 732-42.



REKTUM KANSERİ TEDAVİSİNDE AÇIK CERRAHİNİN YERİ

THE ROLE OF OPEN APPROACH IN TREATMENT OF RECTAL CANCER

Dr. Deniz Atasoy, Dr. Melih Paksoy
Özel Fulya Acıbadem Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü

Özet:

Rektum kanseri cerrahisinde total mezorektal eksizyon (TME) yöntemi ilk defa 1982 yılında açık cerrahide tanımlanmıştır. Bu yöntemin uygulanmasıyla lokal nüks oranları %40'dan %10'a gerilemiştir. Proksimal rektum tümörlerinde tümöre spesifik mezorektal eksizyon yeterli iken orta ve alt rektum kanserlerinde TME uygulanmalıdır. Klasik cerrahide elle yapılan künt diseksiyon yerini günümüzde embriyolojik planda yapılan keskin diseksiyon almıştır. Embriyolojik diseksiyon için bölge anatomisinin çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Rektumun son 1-2cm'sinde mezorektum kaybolmaktadır. Bu bölgedeki tümörlerin rezeksiyonlarında radial cerrahi sınırı artırmak için silindirik rezeksiyon tanımlanmıştır. Ayrıca obez ve erkek gibi zor hastalarda transanal TME de tanımlanmıştır. Bu teknikle ilgili çalışmalar devam etmektedir. Klinik Evre II ve III rektum kanserlerine neoadjuvan tedavi önerilmektedir. Kısa dönem radyoterapi veya uzun dönem kemoradyoterapi olarak iki şekilde uygulanabilir. Minimal invaziv cerrahinin yaygın olduğu günümüzde rektum cerrahisinde laparoskopik yaklaşım teknik açıdan zor ve tecrübe gerektirmektedir. Robotik teknoloji pelvis gibi dar bölgelerde laparoskopinin dezavantajlarının üstesinden gelmeyi vaat etmektedir.

Abstract:

Total mesorectal excision (TME) in rectal cancer surgery was first described by open approach in 1982. With utilization of this technique, local recurrence rates were decreased from 40% to 10%. While tumor specific mesorectal excision is sufficient in proximal rectal cancers, TME should be performed in middle and distal ones. Today, blunt dissections in classical surgical techniques were replaced by sharp dissections performed in the embryological planes. For proper embryological dissections regional anatomy should be well understood. Mesorectum disappears at the last 1-2cm of the rectum. To increase the radial surgical margin for tumors in this region, cylindrical excision was described. In addition, a technique called transanal TME was described for challenging patients like obese and male patients. Studies regarding this technique are continuing. Neoadjuvant treatment is standard for clinically stage II and III rectal cancers. Either short-course radiotherapy or long-course chemoradiotherapy could be given preoperatively. Laparoscopic approach in rectal surgery is technically difficult and requires experience in today's world, where minimally invasive surgery is common. Robotic technology promises to overcome the disadvantages of laparoscopy in narrow areas such as the pelvis.

Minimal invaziv cerrahinin giderek her alanı domine ettiği bu dönemde açık cerrahiden bahsetmek zordur. Ancak minimal invaziv yaklaşımlarda başı sıkışan cerrahin kurtarıcısı açık yöntemlerdir. Minimal invaziv cerrahiden açık cerrahiye geçmek bir komplikasyon olmayıp olası komplikasyonların ve gereğinden uzun ameliyatların önüne geçilmektedir⁽¹⁾. Bu nedenle rektum cerrahisinde her şeyden önce açık cerrahiye iyi bilmek gerekmektedir. Ayrıca minimal invaziv cerrahi imkanlarının olmadığı yerler açısından da açık cerrahi yöntemlerde ustalaşmak onkolojik cerrahinin sonuçları açısından hayati öneme sahiptir.

Açık rektum kanseri cerrahisini iki döneme ayırabiliriz. Total mezorektal eksizyon (TME) yönteminin tanımlandığı 1982 yılından öncesi ve sonrası⁽²⁾. TME’de amaç rektum tümörünün mezorektumu ile içindeki damar ve lenf düğümleri paketi ile birlikte çıkartılmasıdır. Damarlara yüksek ligasyon uygulanmakta ve mezorektum içinde tümörü drene eden lenf düğümleri de çıkartılmaktadır. Mezorektumun içinde rektumu drene eden lenf nodları ve superior rektal arter dalları bulunmaktadır^(3,4).

Mezorektumun tamamen çıkartılması gerektiğinden ilk bahseden 1908 yılında Miles olmuştur⁽⁴⁾. Daha sonra bu konu 1982 yılına kadar unutulmuştur. 1982 yılında Heald ve ark. tarafından rektum kanseri cerrahisinde TME tanımlanmıştır⁽²⁾. TME öncesi yöntemlerin önemi artık tarihi olmaktan öteye değildir. Günümüzde rektum kanseri cerrahisi için TME dışı yöntemler kabul edilmemektedir. Künt diseksiyonla yapılan cerrahinin yerini artık mezorektal planlarda keskin diseksiyonla yapılan cerrahi almıştır. TME uygulanmasıyla birlikte lokal nüks oranları %30’dan %10’a kadar gerilemiştir⁽⁵⁾. Heald RJ’nin kendi serisinde 5 yıllık lokal nüksün %3,7’ye düştüğü ve 5 yıllık hastaliksız sağkalımın %87 olduğu bildirilmiştir⁽⁶⁾. Aynı yıllarda 5 yıllık lokal nüks oranları özel merkezlerde %10-20 arasında, genel merkezlerde %40 olarak bildirilmekte idi⁽⁷⁾. Bu kadar yüksek lokal nüks nedeni olarak aşağı anterior rezeksiyonlarında anüs ve distal rektumun korunması olabileceği ileri sürülmüştür. Anastomoz hattının distalindeki rezidüel tümör hücrelerinin de lokal nükse neden olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca rezeksiyon ve anastomozda o yıllardaki staplerlerin kullanılmasının da aşağı rektum kanserlerinde lokal nüksü artırdığı öne sürülmüştür. Heald ve ark. ise lokal nükste distal cerrahi sınır mesafesinden çok mezorektumun tamamen çıkartılıp çıkartılmamasının etkili olduğunu öne sürmüşlerdir⁽⁶⁾. O yıllarda distal cerrahi sınır 5cm önerilmekte iken kendi çalışmalarında distal cerrahi sınır 1,5cm’ye kadar düş-

mesine rağmen lokal nüksün %4’ten az olmasını mezorektumu total olarak çıkartmalarına bağlamışlardır.

Günümüzde üst rektum kanserleri için tümör spesifik mezorektal eksizyon yapılması ve tümör alt sınırın 5cm distalinden mezorektal eksizyon yapılması yeterli görülmektedir^(8,9). Orta ve alt rektum kanserlerinde ise total mezorektal eksizyon yapılmalıdır. Cerrahi sınır rektum duvarında tümörün alt sınırın en az 2cm distalinden geçmesi veya tümör mezorektal fasyanın bittiği seviyede ise 1cm distalinden geçmesi yeterli kabul edilmektedir.

Rektum cerrahisi için tüm tekniklerden önce anatominin çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Kalın bağırsak anatomisi yanında komşu yapıların anatomisi ve önemleri de mutlaka bilinmelidir. Yanlış teknikle yapılacak bir rektum kanseri ameliyatı lokal nüksü artırarak sağkalımı azaltacaktır. Lokal nüks hastalarında 5 yıllık sağkalım %5’ten azdır⁽¹⁰⁾. Ameliyatın embriyolojik planda yani endopelvik fasyanın visseral ve parietal yaprakları arasında sürdürülmesi ve mezorektumun hiç hasar vermeden çıkartılması gerekmektedir^(4,11). Bu avasküler plana retrorektal bölgede Heald JR tarafından ‘kutsal plan’ adı verilmiştir⁽¹²⁾. Bu plan anterolaterale sonlanmaktadır⁽¹⁰⁾. Mezorektum kadınlarda önde vajina duvarına erkeklerde ise mesane, prostat, seminal veziküller ve vas deferensler ile komşudur⁽³⁾. Arada ise Denonvilliers fasyası bulunmaktadır.

Rektum dual bir kanlanmaya sahiptir^(3,4,10). Rektumun venöz akımı orta ve üst kısımda superior rektal vene ve oradan inferior mezenterik vene dökülür. Rektum alt kısmının venöz akımı orta ve alt rektal venlere ve oradan internal iliak vene dökülür. Rektumun arteriyel kanlanması inferior mezenterik arterin dalı olan superior rektal arter tarafından sağlanmaktadır. Sırasıyla internal iliak arter ve internal pudendal arterin dalları olan middle ve inferior rektal arterler de kanlanmaya katkıda bulunmaktadır. Middle rektal arterler her zaman bulunmaz veya tek taraflı olabilir ya da iki tarafta farklı çaplarda olabilir^(3,10).

Posterioda distalde mezorektum (endopelvik fasyanın visseral yaprağı) ve presakral fasya (endopelvik fasyanın parietal yaprağı) S3-4 seviyesinde birleşerek Waldeyer fasyasını (rektosakral fasya) oluşturmaktadır^(3,4,10). Presakral fasya anteriorıda Denonvilliers fasyası ile birleşmektedir⁽¹⁰⁾. Ameliyat sırasında rektosakral ligamanın kesilmesi rektumun son 2-3cm’sine ulaşmayı sağlar⁽¹⁰⁾.

Sempatik sinir sistemi (T12-L2) üriner kontinans ve ejakülasyondan sorumludur. Parasepatik sistem (S2-S4) ise miktürasyon, erkeklerde ereksiyon ve ka-

dınlarda genital lubrikasyondan sorumludur^(3, 4). Sempatik sistemin sinir lifleri inferior mezenterik arter civarında superior hipogastrik pleksusu oluşturur. Pelvise girerken sakral promontorium seviyesinde sağ ve sol hipogastrik sinirler olarak ikiye ayrılırlar. Bu sisteme zarar verilmesi üriner inkontinansa ve ejakülasyon bozukluklarına neden olur^(3, 4). Hipogastrik sinirler mezorektumun posterolateralinde parasempatik sinirlerle birleşerek inferior hipogastrik pleksusa katılırlar^(3, 4). Bu pleksusa pelvik splanknik sinirler (nervi erigentes) de katılırlar^(3, 4). Parasempatik sinir sistemi lifleri mezorektum posterolateralinde seyrederek anteriora doğru rektumun saat 2 ve 10 hizalarında inferior hipogastrik pleksus içinde sempatik sistem lifleri ile iç içe geçerler^(3, 4).

Waldeyer fasyası seviyesindeki diseksiyon önemlidir. Öne doğru yapılacak bir yanlışlık mezorektal bütünlüğü bozarken arkaya doğru yapılacak diğer bir yanlış presakral venlerden ciddi kanamalara yol açılabilir^(3, 4). Ayrıca yakın komşuluktan dolayı hipogastrik sinirlere ve inferior hipogastrik pleksusa zarar verme riski de vardır.

Morneau ve ark.'nın derlemesinde laparoskopik rektum cerrahisi sırasında açığa geçme oranları %0-33 arasında bildirilmiştir⁽¹³⁾. Açığa geçme nedenleri arasında kanama, emniyetli diseksiyon imkânı olmaması, anastomoz kaçağı, rektal perforasyon, üreter yaralanması, obezite, ilerlemiş hastalık olması ve dar pelvik kavite olduğu bildirilmiştir.

Mezorektum distal rektuma doğru incelenerek son 1-2cm'de kaybolmaktadır^(3, 4). Bu nedenle distal rektum kanserleri kolayca çevre dokuları invaze edebilirler. Bu yüzden radial cerrahi sınırı emniyet altına almak ve tümör perforasyonlarını engellemek için 2007 yılında Holm ve ark. tarafından ekstralevator abdominoperineal eksizyon (ELAPE) önerilmiştir⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. ELAPE'de amaç aşağı rektum kanserlerinde geniş silindirik bir eksizyonla pozitif çevresel cerrahi sınır oranını ve tümör perforasyonlarını düşürmektir^(14, 15, 17). Böylece lokal nüks azalacak ve toplam sağkalım uzayacaktır^(14, 15). Prone pozisyonunda yapılan bu yöntemle anal kanal ile birlikte, mezorektum ve levator kasları da çıkarılmaktadır^(14, 15, 17). Bu yöntemle tümör etrafında çıkarılan doku miktarı arttırılmakta ve çevresel cerrahi sınır pozitifliği oranı düşürülmektedir^(14, 15). Distal rektum tümörlerinde en sık tümör perforasyonları anterior yerleşimli tümörlerde olmaktadır. ELAPE ile anteriordan çıkartılan doku miktarı iki kat arttığından tümör perforasyonu oranı da azalmaktadır⁽¹⁷⁾. Bu silindirik eksizyon tekniğini uygulamaya başlamadan önce cerrahların bu teknik üzerine eğitim alması önerilmektedir⁽¹⁷⁾. Bu tekniğin

aşağı rektum kanserlerinde standart olarak uygulandığı Karolinska enstitüsünde lokal nüks oranları %6 olarak bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Bu klinikte bu hastalara ayrıca standart olarak rutin neoadjuvan tedavi de verilmektedir. Standart abdominoperineal rezeksiyon (APR) ve ELAPE tekniklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda ELAPE'nin onkolojik sonuçlarının daha iyi olduğu ortaya konmuştur⁽¹⁴⁾. İntraoperatif tümör perforasyonlarının ELAPE'de standart APR'ye göre daha düşük olduğu gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Ancak perineal yara komplikasyonlarının daha yüksek olduğu gözlenirken hastanede kalış sürelerinin ilginç olarak ELAPE'de daha kısa olduğu da hesaplanmıştır.

Ameliyat kalitesini değerlendirmede mezorektal spesmenin evrelemesi önemlidir çünkü direkt olarak lokal nüks oranını ve prognozu etkilemektedir^(11, 18). Mezorektumun kalitesi patoloj tarafından komplet (mezorektal plan), komplete yakın (intramezorektal plan) ve inkomplet (muskularis propria planı) şeklinde üçe sınıflanmaktadır (Quirke sınıflaması)⁽¹¹⁾. Mezorektal fasyanın bütünlüğünün bozulmuş olması tümör hücrelerin ameliyat sahasına saçılmasına neden olabilir. Çevresel cerrahi sınırda tümörün mezorektal fasyaya yakınlığı 1mm veya daha az ise sınır pozitif olarak kabul edilmektedir^(9, 10). Çevresel cerrahi sınırın tutulmuş olması ameliyat sonrası lokal nüks ve uzak metastaz oranını arttırmakta ve sağkalımı kısaltmaktadır⁽¹⁰⁾. Çevresel cerrahi sınırın tutulmuş olması lokal nüksün en büyük sebebidir. Çevresel cerrahi sınırın tutulmuş olması ve cerrahi plan kalitesinin sonuçlar üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada 3 yıllık lokal nüks oranları mezorektal planda %4, intramezorektal planda %7 ve muskularis propria planı için %13 olarak hesaplanmıştır^(8, 18).

İleri rektum tümörlerinde lateral pelvik lenfadenektomi gerekliliği tartışmalıdır. Rektum tümörlerinde lateral pelvik lenf nodu tutulumu %10-25 arasındadır⁽¹⁹⁾. Defleksiyon altındaki tümörlerde ve çapı 5mm'den büyük lateral lenf nodlarının pozitif olma oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bir meta analizde TME ile birlikte rutin yapılan lateral pelvik lenfadenektominin sadece TME'ye göre herhangi bir üstünlüğünün olmadığı halde artmış üriner ve seksüel disfonksiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. Sonuç olarak tek taraflı pelvik lenf nodlarının tutulmuş olduğu rektum tümörlerinde aynı taraflı lateral pelvik lenfadenektomi yapılması önerilmektedir⁽⁸⁾.

Klinik olarak evre II (cT3-T4, cN0) veya evre III (herhangi bir cT, cN1-N2) olan rektum kanserlerinde neoadjuvan tedavi önerilmektedir⁽⁸⁾. En sık 5-6 hafta süren radyoterapi ve eşzamanlı 5-fluorourasil ile yapı-

lan uzun dönem kemoradyoterapidir (KRT). Diğer bir seçenek de kemoterapisiz 5 gün süre ile sadece radyoterapinin uygulandığı kısa dönem radyoterapidir (RT). İsveç ve Danimarka çalışmalarına göre neoadjuvan kısa dönem RT verilen hastaların lokal nüksünün azaldığı görülmüştür^(20,23). İsveç çalışmasında 5 yıllık toplam sağkalımın da uzadığı gözlenirken Danimarka çalışmasında bu gösterilememiştir. Ancak cerrahi sınırı negatif olan evre III hastalarında 10 yıllık sağkalımın anlamlı olarak daha uzun olduğu gösterilmiştir. Kısa dönem RT'den en çok rektumun 5-10 cm arasındaki yerleşimli tümörlerin istifade ettiği gözlenirken aşağı rektum tümörlerinde cerrahi sınır pozitif olanlarda lokal nüksün azalmadığı görülmüştür⁽²³⁾.

Uzun dönem KRT'nin patolojik downstaging ve tümör regresyonu oranları kısa dönem RT'den daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bir meta analiz çalışmasında patolojik tam yanıtın (pCR) uzun dönem KRT'den sonra %16 olduğu gösterilirken kısa dönem RT'den sonra bu oranın %1 olduğu gösterilmiştir⁽²⁴⁾. Aynı çalışmada kısa ve uzun dönem preop tedaviler arasında toplam sağkalım, hastaliksiz sağkalım, lokal nüks oranları, uzak metastaz, sfinkter korunması, R0 rezeksiyon oranları ve geç toksisite oranları açısından herhangi bir fark gösterilememiştir. Uzun dönem KRT'de erken toksisite oranlarının ise daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Neoadjuvan tedavilerden sonra ameliyat edilme süreleri kısa dönem RT'den sonra ya hemen 1 hafta içinde ya da 4-8 hf sonra, uzun dönem KRT'den sonra ise tedaviden 4-8 hf sonra uygulanmaktadır.

2010 yılında Transanal TME tanımlanmıştır (TaTME)⁽²⁵⁾. Amaç zor hastalarda (ör: erkek, obez) ve orta-alt rektum yerleşimli kanserlerde rektum rezeksiyonunu kolaylaştırmaktır. Ayrıca TaTME daha iyi distal rezeksiyon sınırı, daha az pozitif çevresel cerrahi sınır, ve daha yüksek sfinkter korunma oranları vaat etmektedir⁽²⁶⁾. Norveç'te 2015 ve 2017 yılları arasında 110 hastaya TaTME uygulanmış⁽²⁷⁾. 2018 yılında erken dönemde (median postop 11 ay sonra) farklı nüks paternleri (n=10) tespit edilmiştir. Klasik nükslerden farklı olarak bu hastaların nüksleri hızlı, pelvik kavitede multifokal ve pelvik yan duvarlarda ortaya çıkmış. Aynı dönemde klasik TME sonrası lokal nüks oranı %3,4 olarak ortaya konmuş. Aralık 2018'de Norveç Kolorektal Kanser Grubu geçici süreyle TaTME yöntemine ara vermiştir⁽²⁸⁾. Norveç Sağlık Otoriteleri de incelemeler sonuçlanana kadar TaTME için moratorium ilan etmişlerdir.

Yeni teknikler yeni riskleri de barındırır. Ayrıca her yeni tekniğin öğrenme eğrisi boyunca ortaya çıkabi-

lecek komplikasyonları tahmin etmek de zor olabilir. Ortaya çıkan bu yeni riskler öğrenme eğrisine de bağlı olabilir.

Cerrahinin minimal invaziv çağını yaşadığı günümüzde rektum cerrahisinde açık yöntemlerin minimal invaziv yöntemlere karşı hala bazı avantajları mevcuttur. Bunlar arasında daha kısa ameliyat süresi⁽¹³⁾, daha ucuz olması ve daha yaygın olması bulunmaktadır. Laparoskopik cerrahinin açık cerrahiye göre avantajları kısa süreli (short-term) olup bunlar arasında daha kısa hastanede yatış süresi, daha az analjezik gereksinimi, daha hızlı bağırsak hareketlerine dönüş ve daha çabuk günlük aktivitelere dönüş bulunmaktadır⁽¹³⁾. Her şeyden önce laparoskopik rektum cerrahisi ileri beceriler ve tecrübe gerektirmektedir. Ayrıca stabil olmayan iki boyutlu görüntü altında bükülmeyen laparoskopi aletleri ile ameliyatı yapabilmek teknik açıdan zordur⁽²⁹⁾. Laparoskopik yaklaşımın açığa göre diğer dezavantajları arasında yetersiz karşı traksiyon ve dokunma hissinin olmaması bulunmaktadır⁽²⁹⁾. Diğer avantajlar arasında belki de en önemlisi öğrenme eğrisidir⁽²⁹⁾. Laparoskopik rektum kanseri cerrahisi için öğrenme eğrisi 50-90 ameliyat arasında bildirilmiştir⁽³⁰⁻³²⁾. Özellikle cerrahi eğitiminde kısıtlı ameliyat sayılarıyla ve kısıtlı asistanlık süresiyle uzmanlık eğitiminin verildiği kliniklerde rektum cerrahisini öğrenmek belki de sadece açık yöntemlerle mümkündür. Ayrıca asistan eğitiminde laparoskopik yaklaşım sırasında görev değişimi ve asistan üzerindeki mentör kontrolü açık ameliyat kadar kolay olmamaktadır⁽¹⁾.

Robotik teknoloji yüksek maliyetlerine karşın laparoskopik yaklaşıma göre bazı avantajlar vaat etmektedir. Robotik teknolojinin rektum cerrahisindeki laparoskopik öğrenme eğrisini kısaltabileceği öne sürülmüştür⁽³³⁾. TME sırasında pelvisin derinliklerinde çalışmak laparoskopik yöntemde zordur. Robotik platformun sağladığı stabil traksiyon ve stabil kamera ile birlikte bükülebilen robot kolları sayesinde laparoskopinin bu dezavantajlarının üstesinden gelinebilir. Cerraha oturduğu yerden daha ergonomik bir ameliyat imkânı sunan, uzayan ameliyat süreleri ile birlikte ortaya çıkan asistan kamerasındaki tremoru ortadan kaldıran bu platform sayesinde laparoskopik yaklaşımdan daha keskin diseksiyon ve sütürasyon yapılabilmektedir. Robotik platformlar gelecekte artan rekabet ve ucuzlayan maliyetler sayesinde minimal invaziv teknolojide en çok tercih edilen yöntemler olmaya adaydır.

KAYNAKLAR

- (1) Avital S, Hermon H, Greenberg R, Karin E, Skornick Y. Learning curve in laparoscopic colorectal surgery: our first 100 patients. *Isr Med Assoc J*. 2006 Oct; 8 (10): 683-6.
- (2) Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 1982 Oct; 69 (10): 613-6.
- (3) Moszkowicz D, Fuks D, Gayet B. Surgical anatomy of the rectum. In: *Surgical Techniques in Rectal Cancer*. Tokyo: Springer Japan; 2018. p. 125-46.
- (4) Pappou EP, Weiser MR. Proctectomy. In: *The ASCRS Manual of Colon and Rectal Surgery*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 413-29.
- (5) Guedj N, Maggiori L, Poté N, Norkowski E, Cros J, Bedossa P, et al. Distal intramural and tumor spread in the mesorectum after neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer: about 124 consecutive patients. *Hum Pathol*. 2016 Jun; 52: 164-72.
- (6) Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986 Jun 28; 1 (8496): 1479-82.
- (7) Anderson JM. Chemoradiotherapeutic prevention of local recurrence after stapled anastomoses in rectal cancer. *Scott Med J*. 1981 Jan; 26 (1): 21-3.
- (8) You YN, Nancy You Y, Hardiman KM, Bafford A, Poylin V, Francone TD, et al. *The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer* [Internet]. Vol. 63, *Diseases of the Colon & Rectum*. 2020. p. 1191-222. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/dcr.0000000000001762>.
- (9) Benson AB 3rd, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen Y-J, Choti MA, Cooper HS, et al. Rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012 Dec 1; 10 (12): 1528-64.
- (10) Kulaylat MN. Mesorectal excision: Surgical anatomy of the rectum, mesorectum, and pelvic fascia and nerves and clinical relevance. *World J Surg Proced*. 2015; 5 (1): 27.
- (11) Nagtegaal ID, van de Velde CJH, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JHJM, et al. Macroscopic Evaluation of Rectal Cancer Resection Specimen: Clinical Significance of the Pathologist in Quality Control [Internet]. Vol. 20, *Journal of Clinical Oncology*. 2002. p. 1729-34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2002.07.010>.
- (12) Heald RJ. The "Holy Plane" of rectal surgery. *J R Soc Med*. 1988 Sep; 81 (9): 503-8.
- (13) Morneau M, Boulanger J, Charlebois P, Latulippe J-F, Lougnarath R, Thibault C, et al. Laparoscopic versus open surgery for the treatment of colorectal cancer: a literature review and recommendations from the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. *Can J Surg*. 2013 Oct; 56 (5): 297-310.
- (14) De Nardi P, Summo V, Vignali A, Capretti G. Standard versus extralevator abdominoperineal low rectal cancer excision outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015 Sep; 22 (9): 2997-3006.
- (15) Tao Y, Han J-G, Wang Z-J. Extralevator abdominoperineal excision for advanced low rectal cancer: Where to go. *World J Gastroenterol*. 2020 Jun 14; 26 (22): 3012-23.
- (16) Holm T, Ljung A, Häggmark T, Jurell G, Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg*. 2007 Feb; 94 (2): 232-8.
- (17) West NP, Finan PJ, Anderin C, Lindholm J, Holm T, Quirke P. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20; 26 (21): 3517-22.
- (18) Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet*. 2009 Mar 7; 373 (9666): 821-8.
- (19) Georgiou P, Tan E, Gouvas N, Antoniou A, Brown G, Nicholls RJ, et al. Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2009 Nov; 10 (11): 1053-62.
- (20) Birgisson H, Pählman 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 Dec 1; 23 (34): 8697-705.
- (21) Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermarck B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 20; 23 (24): 5644-50.
- (22) 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 Aug 30; 345 (9): 638-46.
- (23) van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM-K, 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 [Internet]. Vol. 12, *The Lancet Oncology*. 2011. p. 575-82. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70097-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70097-3).
- (24) Zhou Z-R, Liu S-X, Zhang T-S, Chen L-X, Xia J, Hu Z-D, et al. Short-course preoperative radiotherapy with immediate surgery versus long-course chemoradiation with delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2014 Dec; 23 (4): 211-21.
- (25) Sylla P, Rattner DW, Delgado S, Lacy AM. NOTES transanal rectal cancer resection using transanal endoscopic microsurgery and laparoscopic assistance. *Surg Endosc*. 2010 May; 24 (5): 1205-10.
- (26) Vignali A, Elmore U, Milone M, Rosati R. Transanal total mesorectal excision (TaTME): current status and future perspectives. *Updates Surg*. 2019 Mar; 71 (1): 29-37.
- (27) Deijen CL, Velthuis S, Tsai A, Mavrouli S, de Lange-de Klerk ESM, Sietses C, et al. COLOR III: a multicentre randomised clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid and low rectal cancer [Internet]. Vol. 30, *Surgical Endoscopy*. 2016. p. 3210-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-015-4615-x>.
- (28) Larsen SG, Pfeffer F, Kørner H, Norwegian Colorectal Cancer Group. Norwegian moratorium on transanal total mesorectal excision. *Br J Surg*. 2019 Aug; 106 (9): 1120-1.
- (29) Ratti F, Catena M, Di Palo S, Staudacher C, Aldrighetti L. Laparoscopic Approach for Primary Colorectal Cancer Improves Outcome of Patients Undergoing Combined Open Hepatic Resection for Liver Metastases. *World J Surg*. 2015 Oct; 39 (10): 2573-82.
- (30) Son G-M, Kim J-G, Lee J-C, Suh Y-J, Cho H-M, Lee Y-S, et al. Multidimensional analysis of the learning curve for laparoscopic rectal cancer surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2010 Sep; 20 (7): 609-17.
- (31) Park IJ, Choi G-S, Lim KH, Kang BM, Jun SH. Multidimensional analysis of the learning curve for laparoscopic resection in rectal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2009 Feb; 13 (2): 275-81.
- (32) Kayano H, Okuda J, Tanaka K, Kondo K, Tanigawa N. Evaluation of the learning curve in laparoscopic low anterior resection for rectal cancer. *Surg Endosc*. 2011 Sep; 25 (9): 2972-9.
- (33) Aghayeva A, Baca B. Robotic sphincter saving rectal cancer surgery: A learning curve analysis. *Int J Med Robot*. 2020 Aug; 16 (4): e2112.



REKTUM KANSERİ TEDAVİSİNDE LAPAROSKOPİK CERRAHİ YAKLAŞIM *LAPAROSCOPIC SURGICAL APPROACH IN TREATMENT OF RECTAL CANCER*

Dr. Tuncer Babür, Dr. Metin Ertem

Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü

Özet:

Rektum kanseri Dünya genelinde en yaygın görülen kanser türlerinden biridir. Rektum kanseri için temel tedavi, sonuçları özellikle total mezorektal eksizyonun (TME) tanıtılmasına bağlı olarak son kırk yılda gelişen, cerrahi rezeksiyon olarak kalmaktadır. Son otuz yılda, minimal invaziv cerrahi platformları, aynı kalitede rektal rezeksiyonu daha az invaziv bir yaklaşımla gerçekleştirmek amacıyla hızla gelişti. Rektal kanser için laparoskopik cerrahi, pelvis içindeki sınırlı alan nedeniyle kolon kanseri cerrahisinden çok daha zordur. Laparoskopik cerrahide deneyimli gruplar tarafından yapılan randomize çalışmalar, hem açık cerrahiye eşdeğer kısa dönem sonuçlar elde edildiğini hem de onkolojik açıdan güvenli bir şekilde yapılabileceğini göstermiştir. Çok sayıda kontrollü çalışma ve meta-analiz, laparoskopik rektal cerrahisinin; daha az ağrı, bağırsak hareketlerinin erken başlaması ve daha kısa hastanede yatış süresi dahil olmak üzere diğer minimal invaziv prosedürlerle aynı faydalarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Diğer yandan, onkolojik güvenlikle ilgili ilk endişelere rağmen, iyi tasarlanmış prospektif randomize çok merkezli çalışmalar, laparoskopi ve açık cerrahinin onkolojik sonuçlarının benzer olduğunu göstermiştir. Rektal kanser için laparoskopik cerrahi, geleneksel açık cerrahiye karşı güvenli ve kanıtlanmış bir alternatiftir.

Abstract:

Rectal cancer is one of the most common malignancies worldwide. The mainstay treatment for rectal cancer remains surgical resection, for which outcomes have markedly improved during the last 40 years, mostly owing to the introduction of total mesorectal excision (TME). Over the last thirty years, minimally invasive surgery platforms have rapidly evolved with the goal to accomplish the same quality rectal resection through a less invasive approach. Laparoscopic surgery for rectal cancer is much more challenging than that for colon cancer because of the confined space within the pelvis. Randomized studies by groups experienced in laparoscopic surgery have shown both that it produces short-term outcomes equivalent to those for open surgery and that it can be performed safely from an oncologic perspective. A large number of controlled studies and meta-analyses have shown that laparoscopic rectal surgery is associated with the same benefits than other minimally invasive procedures, including lesser pain, earlier recovery of bowel transit and shorter hospital stay. On the other hand, despite initial concerns about oncological safety, well-designed prospective randomized multicentre trials have demonstrated that oncological outcomes of laparoscopy and open surgery are similar. Laparoscopic surgery for rectal cancer is a safe and established alternative to traditional open surgery

Giriş

Kolorektal kanserler dünya genelinde erkeklerde prostat ve akciğer kanserinden sonra en yaygın üçüncü ve kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanserdir⁽¹⁾. Gastrointestinal kanserler içerisinde en sık görülen kanserlerdir⁽²⁾. Rektal kanserler, kolorektal kanserlerin yaklaşık üçte birini oluştururlar⁽³⁾. Rektum kanserinin temel tedavisi cerrahi rezeksiyondur ve sonuçları son yirmi yılda oldukça gelişme göstermiştir⁽³⁾. Küratif rezeksiyon, evreleme, prognoz ve sonraki terapötik kararlar açısından en önemli tedavi yöntemi⁽⁴⁾.

Yaklaşık otuz yıl öncesine kadar, bir rektal tümörü çıkarmak için açık cerrahi teknikler mevcut tek yöntemi temsil ediyordu. Sonrasında minimal invaziv cerrahi yöntemler aynı kalitede rektal rezeksiyonu daha az invaziv bir yaklaşımla gerçekleştirmek amacıyla hızla gelişti^(5,6).

Laparoskopik kolesistektominin ilk kez 1987 yılında Philippe Mouret tarafından yapılmasının ardından bu teknik hızla yaygınlaşmış ve cerrahinin birçok alanında kullanılmıştır. İlk laparoskopik yardımcı sağ hemikolektomi Jacobs ve ark. tarafından 1990 yılında rapor edilmiştir⁽⁷⁾. Patrick Leahy ise 1990 yılının sonlarına doğru proksimal rektal kanserine laparoskopik low anterior rezeksiyon uygulamıştır⁽⁸⁾.

Bununla birlikte laparoskopik kolesistektomi, apendektomi veya Nissen fundoplikasyonu ile karşılaştırıldığında, laparoskopik kolonik cerrahi önemli ölçüde daha zorlu bir operasyondur. Sıklıkla birden fazla kadranda çalışmayı gerektirmesi, damarsal yapıların tanınması ve ligate edilmesi, bağırsakların mobilizasyonu ve rezeksiyonu, cerrahi spesmenin dışarı alınması ve anastomoz yapılması bu zorluklardandır⁽⁹⁾.

Laparoskopik rektal kanser cerrahisi ise genellikle laparoskopik kolon cerrahisinden de teknik olarak daha zorlu kabul edilir. Çünkü pelviste daha sınırlı çalışma alanı vardır. Özellikle, orta ve alt rektal tümörlerde, bu sınırlı çalışma alanı ve kısıtlı görüntü nedeniyle radikal bir rezeksiyon daha da zordur⁽¹⁰⁾.

Randomize kontrollü çalışmalarda; Laparoskopik ve açık cerrahi yöntemler arasında morbidite ve mortalite açısından fark yoktur. Ek olarak, tüm kısa ve uzun vadeli onkolojik sonuçlar benzer görünmektedir⁽⁵⁾.

Rektal kanser için minimal invaziv cerrahinin rolü sürekli değişmekte ve gelişmektedir. Ayrıca son otuz yılda iyi araştırılmış ve kabul görmüş bir uygulamaya dönüşmüştür.

Rektum Kanser Cerrahisindeki Temel Konular

Rektum kanserinde başarılı bir sonuç elde etmek için cerrahi tekniğin önemi büyüktür. RJ Heald ve ark. 1982 yılında, total mezorektal eksizyon (TME) kavramını rektal kanser cerrahisinde altın standart olarak tanımlanmıştır⁽¹¹⁾. Rezeke edilen mezorektumun bütünlüğü sadece önemli bir prognostik faktörü temsil etmekle kalmaz, aynı zamanda çevresel rezeksiyon sınırları (Circumferential resection margins-CRM) üzerinde de önemli yansımaları vardır. Heald'ın devrimi ile 5 yıldaki lokal rekürrens oranları %30-40'lardan %3-4'lere düşürülmüştür⁽¹²⁾.

CRM tutulumunun önemi 1986 yılında Quirke tarafından açıklanmıştır⁽¹³⁾. Sonrasında sayısız çalışma CRM'in lokal rekürrens ve sağ kalımdaki prognostik önemini kanıtladı^(3,12).

Yeterli rezeksiyon kriterlerine göre: Komplet TME (mezorektal yüzeydeki düzensizliklerin derinliği en fazla 5 mm olmalı), temiz CRM (mezorektal yağlı plana tümör invazyonunun en derin boyutu ile sağlam doku arasında en az 1 mm olmalı), temiz distal rezeksiyon sınırı (DRM) (en yakın tümör dokusu ile rezeksiyon sınırı arasında en az 1 mm olmalı) şartları sağlanmalıdır^(4,14).

Rektal kanserinde başarılı bir onkolojik güvenlik için, laparoskopik veya açık rezeksiyonunun değerlendirme parametreleri *tablo 1*'de açıklanmıştır^(3,4,12,15).

Tablo 1: Rektum kanserinde yeterli rezeksiyon değerlendirme kriterleri

- Total Mezorektal Eksizyon (TME), max. 5 mm defekt
- Negatif Çevresel Rezeksiyon Sınırı (CRM), min. 1 mm
- Yeterli Distal Rezeksiyon Sınırı (DRM), min. 1 mm
- Diseke edilen lenf nodu sayısı, minimum 12 adet
- Düşük rekürrens oranları
- Yeterli sağkalım oranları

Komplet TME ile en az 12 lenf nodu çıkarılması, evrensel olarak kabul görmektedir⁽⁵⁾. Üst rektal tümörlerde minimum 5 cm'lik aksiyel rezeksiyon sınırı hedeflenmelidir^(5,16).

Onkolojik Güvenirliğin Kanıtları

Rektal kanser denemelerinden önce, kolon kanseri için laparoskopik tekniğin uygunluğu 2000'lerin ortalarında uygun şekilde tasarlanmış çok sayıda randomize olmayan çalışma ile değerlendirildi. İlk laparoskopik ve açık rektal kanser randomize kontrollü çalışması, hem kolon hem de rektal kanser hastalarını içeren, Birleşik Krallık'tan The Medical Research Council Conventional Versus Laparoscopic-Assisted Surgery in Colorectal Cancer (MRC CLASICC, 1996-2002) çalışmasının bir

parçasıydı. Bu çalışmada CRM pozitifliği laparoskopik grupta açık gruba göre daha yüksekti (%12 ile %6), ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi^(5,9).

Avrupa dışındaki The Colorectal Cancer Laparoscopic or Open Resection (COLOR II, 2004-2010) çalışması, laparoskopik hastalarda bağırsak fonksiyonunun daha hızlı geri döndüğünü ve önemli ölçüde daha kısa hastanede kalış süreleri bulurken, lokorejyonel rekürrens birincil sonucu her grupta %5 ile aynıydı. Bu çalışmada tam yada tama yakın TME, laparoskopik grupta %92, açık grupta %94, CRM pozitifliği her iki grupta %10, DRM negatifliği her iki grupta %100 bulundu^(4,5,9). Güney Kore'deki The Open Versus Laparoscopic Surgery for Mid and Low Rectal Cancer (COREAN, 2006-2009) çalışması, iki yöntem arasında benzer kısa vadeli sonuçlar buldu. Tam TME laparoskopik grupta %92, açık grupta %88, CRM pozitifliği laparoskopik grupta %3 ve açık grupta %4, DRM her iki grupta bütün hastalarda negatif idi^(4,5). Hem COLOR II hemde COREAN çalışmaları onkolojik sonuçlar açısından, rektal kansere laparoskopik yaklaşımın güvenilirliğini ve fizibilitesini doğrulamaktadır. 2015 yılında Australian Laparoscopic Cancer of the Rectum Trial⁽¹⁴⁾ çalışması yayınlandı. Başarılı rezeksiyon laparoskopik grupta %82, açık grupta %89, CRM pozitifliği laparoskopik grupta %7, açık grupta %3, DRM negatifliği her iki grupta %99, tam TME laparoskopik grupta %87, açık grupta %92 idi. T1-T3 rektal rektal tümörlerde başarılı rezeksiyon bakımından, laparoskopik cerrahinin açık cerrahiden aşağıda olmadığı anlaşılmıştır⁽⁴⁾. Amerika'da 2015 yılında American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG, 2008-2013) Z6051 çalışmasını yayınladı. Tam TME, negatif CRM ve DRM oranları laparoskopik grupta %92, 87, 98 ve açık grupta %95, 92, 98 idi. Başarılı rezeksiyon laparoskopik grupta %81, açık grupta %86 idi. Bu çalışmada iki yıllık hastaliksiz sağkalım ve lokol nüks oranları açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı⁽⁸⁾. Sonuç olarak laparoskopik cerrahi, en az onkolojik açıdan açık cerrahi kadar etkili kabul edilmektedir.

Cerrahi Teknik

Hastalar genel anestezi altında, litotomi pozisyonunda opere edilir. Omuz desteği ile Trendelenburg pozisyonu ve sağ yan eğim daha güvenle verilebilir. Cerrah ve kamerayı kullanan asistan hastanın sağında durur. Kamera portu umblikustan girilir. 30 derece teleskop kullanılır. Bizim çoğunlukla uyguladığımız üç port tekniğinde umblikus hizasında sağ alt kadrandan 5 mm ve suprapubik 12 mm trokar daha girilir (*Resim 1*).



Resim 1: LRC'de üç port tekniğinde trokar giriş yerleri ve ameliyat görüntüleri.

Trokar girişlerinden sonra hastaya 30 derece Trendelenburg ve 15 derece sağ yan eğim verilir. Omentum ve transvers kolon sağ üst kadrana, diyaframın altına doğru itilir. İnce bağırsakların pelvis dışına çıkarılması ameliyat sahasının daha iyi görülmesini sağlar. Sigmoid kolon mezenter traksiyonu ile rektosigmoid ve rektum mobilizasyonu medialden laterale doğru yapılır. Promontoryumun üst kısmında, iliak arterlerin bifurkasyon bölgesinde periton aorta paralel açılır. Açılan sigmoid mezenteri (aorto-mezenterik pencere) 'nden üreter ve gonadal damarlar ortaya konulur. İnfierior mezenterik arter, aort bileşkesinin 1-2 cm üzerinden kliplenerek kesilir. İnfierior mezenterik ven (IMV) duodenojejunal bileşkenin lateralinde ortaya konulur. Tanımlanan IMV, pankreasın ve dalağın altındaki plandan süperolaterale doğru diseke edilir. Bu adım ameliyatın sonraki aşamasında olan splenik flexura mobilizasyonuna da yardımcı olur.

Mezenterik arter kökü diseksiyonundan sonra aşağıya, pelvise dönülerek promontorium hizasından kutsal plan olarak bilinen retrorektal gözenekli plana girilerek keskin diseksiyon ile mezorektum diseksiyonu gerçekleştirilir. Bu işlemin seviyesi rektumda yapılacak rezeksiyon düzeyine bağlı olarak gerçekleştirilir. 1/3 üst rektum rezeksiyonunda parsiyel mezorektal diseksiyon yeterli olurken, orta ve alt rektum rezeksiyonlarında total mezorektal rezeksiyon gerekliliği nedeniyle arka plan diseksiyonu levator ani kası düzeyine kadar sürdürülür. Bu işlemlerde çeşitli enerji cihazlarını kullanmak mümkündür. Üreterler üreterovezikal bileşkeye kadar diseke edilir. Geniş retrorektal anatomik diseksiyon alanı, rektumun lateral diseksiyonunu daha da kolay-

laştırır. Ön mezorektal diseksiyon erkeklerde vezika seminalisin, kadınlarda vajen arka duvarının altından devam edilir. TME hastalarında faysa propria ile sarılmış rektum kılıfı tamamen çıkarılır. Sigmoid kolonun lateral bağlantıları diseke edilir, mezokolon Toldt fasyasından tamamen serbestleştirilir. Splenik fleksura düşürülür. Rektum lineer stapler ile kesilir ve rektosigmoid kolon yaklaşık 5 cm'lik suprapubik(Pfannenstiel) insizyon ile, yara koruyucu konulduktan sonra, batın dışına alınır (*Resim 2*).



Resim 2: Piyesin dışarı alınması.

Rezeksiyon sonrası sirküler staplerin anvili yerleştirilir ve kolon tekrar batın içine alınır. Suprapubik insizyon katları cilt hariç kapatılır. Mevcut suprapubik insizyon hattından 5 mm'lik trokar konulur. Kolorektal anastomoz gerilimsiz olarak sirküler stapler ile gerçekleştirilir. Cerrahin tercihinə göre koruyucu ileostomi açılabilir.

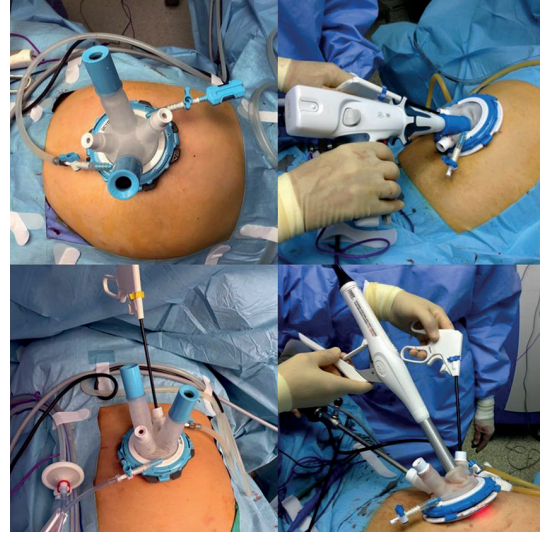
Tek port laparoskopik cerrahi: Son yirmi yılda kolorektal hastalıkların tedavisi için laparoskopik cerrahinin büyük gelişiminden sonra, sonuçları daha da iyileştirmek için yeni bir prosedür ortaya çıktı⁽¹⁷⁾. Single incision laparoscopic surgery (SILS)'da genellikle göbekten, insizyon büyüklüğü tümörün büyüklüğüne göre değişen yaklaşık 3,5-5 cm'lik kesi ile yerleştirilen, birden çok el aletinin kullanılmasına olanak veren tek port kullanılır. Aynı port girişi rezeksiyon materyalinin çıkarılması için de kullanılmaktadır (*Resim 3*).

Bu yaklaşımda cerrahi travmaya bağlı olarak gelişen inflamatuvar yanıt daha azdır. Kozmetik sonuçlar daha iyidir.

Rektum Kanserinde Laparoskopik Cerrahinin Avantajları

Rektum kanserinde açık cerrahinin temel dezavantajı, splenik fleksura mobilizasyonu için muhtemelen epigastriuma kadar uzatılması gereken büyük insizyon-

dur. Buna karşılık laparoskopik rektal cerrahi (LRC) bu insizyon gerekliliğini ortadan kaldırır; ihtiyaç olunan esnek sayıda ve farklı yerlerde trokar konulabilmesi imkânı ile bağırsakların ortaya konulmasında üstünlük sağlar. LRC ile pelvisteki primer hedeften, mezenterik damarların bağlanması ve splenik fleksuranın mobilizasyonuna kadar batının diğer kadrantlarında da çalışma imkânı verir. Bu stepler video kameranın görüntüleri büyütmesi ile daha da kolaylaşır. Laparoskopik rektum rezeksiyonunun üstünlükleri *Tablo 2*'de gösterilmiştir.



Resim 3: Tek port laparoskopik cerrahi görüntüleri.

Tablo 2: Rektum kanserinde laparoskopik cerrahinin avantajları

- Kan kaybının daha az olması
- Yüksek çözünürlüklü görüntü ile rektum diseksiyonunun yapılması
- Bağırsak hareketlerinin ve oral alımın erken başlaması
- Ameliyat sonrası ağrının ve ağrı kesici ihtiyacının daha az olması
- Hastanede yatış süresinin daha kısa olması
- Günlük aktiviteye daha erken dönüş
- Pulmoner foksasyonların daha hızlı düzelmesi
- Daha küçük ameliyat yeri ve iyi kozmetik sonuç
- Ameliyat sonrası adezyon ile daha az karşılaşılması
- Cerrahi alan komplikasyonlarının insidansında azalma

LRC ile açık cerrahiye oranla; bağırsak hareketlerinin ve oral alımın daha erken başladığı, hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu, daha çabuk iyileşme ve daha az ameliyat sonrası ağrı gözlemlendiği randomize kontrollü çalışmalarda ortaya konulmuştur^(4, 5, 9, 10).

LRC'de Öğrenme Eğrisi

LRC aşağı pelviste diseksiyon ve splenik fleksuranın mobilizasyonu gibi aşamalar nedeniyle birçok kadranda çalışılmaktadır. Büyük damar ligasyonu, bağırsağın kesilmesi ve reanastomoz gibi işlemler büyük beceri gerektirir. Radyoterapi almış olan hastalarda anatomik

planlar bozulmuş olabilir. Son olarak medialden laterale çalışma açık cerrahide sık uygulanan bir yöntem değildir, bu planları tanımak tecrübe gerektirir. Sonuçta LRC, laparoskopik kolon cerrahisine göre; birçok kadında ve pelvis gibi dar alanda çalışma nedeniyle daha zorlayıcıdır. Açık cerrahide de rektal kanser cerrahisi için öğrenme eğrisi zordur. Bu eğri aynı şekilde laparoskopik rektum rezeksiyonunda da zordur. Cerrahların onkolojik prensipleri ayrıntılı olarak anlamaları büyük önem taşımaktadır. Rektal kanser için zorlu pelvik cerrahide gerekli olan güveni kazanmak için, deneyimli bir laparoskopik cerrahın önderliği ve gözetimi gereklidir. Kolorektal cerrahide özel eğitim programları, bu öğrenme eğrisinin daha hızlı yükselmesini sağlayabilir⁽¹⁸⁾.

KAYNAKLAR

- (1) J Ferlay, M Colombet, I Soerjomataram, C Mathers, D M Parkin, M Piñeros, A Znaor, F Bray. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 Apr 15; 144 (8): 1941-1953. Epub 2018 Dec 6. doi: 10.1002/ijc.31937.
- (2) Małczak P, Mizera M, Torbic G, Witowski J, Major P, Pisarska M, Wysocki M, Strzałka M, Budzyński A, Pędziwiatr M. Is the laparoscopic approach for rectal cancer superior to open surgery? A systematic review and meta-analysis on short-term surgical outcomes. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2018 Jun; 13 (2): 129-140. doi: 10.5114/wiitm.2018.75845. Epub 2018 May 16. PMID: 30002744; PMCID: PMC6041579.
- (3) Martínez-Pérez A, Carra MC, Brunetti F, de'Angelis N. Pathologic Outcomes of Laparoscopic vs Open Mesorectal Excision for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg*. 2017 Apr 19; 152 (4): e165665. doi: 10.1001/jamasurg.2016.5665. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28196217.
- (4) Milone M, Manigrasso M, Burati M, Velotti N, Milone F, De Palma GD. Surgical resection for rectal cancer. Is laparoscopic surgery as successful as open approach? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Oct 9; 13 (10): e0204887. doi: 10.1371/journal.pone.0204887. PMID: 30300377; PMCID: PMC6177141.
- (5) Melstrom KA, Kaiser AM. Role of minimally invasive surgery for rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2020 Aug 14; 26 (30): 4394-4414. doi: 10.3748/wjg.v26.i30.4394. PMID: 32874053; PMCID: PMC7438189.
- (6) Ertem M, Ergüney S. Laparoskopik abdominoperineal rezeksiyon. *Kolon ve Rektum Hast. Der*. 9 (2): 72-74, 1999.
- (7) Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc*. 1991 Sep; 1 (3): 144-150.
- (8) Hsieh C, Cologne KG (2020) Laparoscopic Approach to Rectal Cancer—The New Standard? *Front. Oncol*. 10: 1239. doi: 10.3389/fonc.2020.01239.
- (9) Pascual M, Salvans S, Pera M. Laparoscopic colorectal surgery: Current status and implementation of the latest technological innovations. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 14; 22 (2): 704-17. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.704. PMID: 26811618; PMCID: PMC4716070.
- (10) Deijen CL, Velthuis S, Tsai A, Mavrouli S, de Lange-de Klerk ES, Sietses C, Tuynman JB, Lacy AM, Hanna GB, Bonjer HJ. COLOR III: a multicentre randomised clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid and low rectal cancer. *Surg Endosc*. 2016 Aug; 30 (8): 3210-5. doi: 10.1007/s00464-015-4615-x. Epub 2015 Nov 4. PMID: 26537907; PMCID: PMC4956704.
- (11) Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 1982 Oct; 69 (10): 613-6. doi: 10.1002/bjs.1800691019. PMID: 6751457.

- (12) Conticchio M, Papagni V, Notarnicola M, Delvecchio A, Riccelli U, Ammendola M, Curro G, Pessaux P, Silvestris N, Memeo R. Laparoscopic vs. open mesorectal excision for rectal cancer: Are these approaches still comparable? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Jul 28; 15 (7): e0235887. doi: 10.1371/journal.pone.0235887. PMID: 32722694; PMCID: PMC7386630.
- (13) Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, O'Callaghan C, Myint AS, BesSELL E, Thompson LC, Parmar M, Stephens RJ, Sebag-Montefiore D; MRC CR07/NCIC-CTG CO16 Trial Investigators; NCRI Colorectal Cancer Study Group. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet*. 2009 Mar 7; 373 (9666): 821-8. doi: 10.1016/S0140-6736 (09) 60485-2. PMID: 19269520; PMCID: PMC2668948.
- (14) Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, Hewett P, Clouston AD, GebSKI VJ, Davies L, Wilson K, Hague W, Simes J; ALaCaRT Investigators. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Oct 6; 314 (13): 1356-63. doi: 10.1001/jama.2015.12009. PMID: 26441180.
- (15) Ertem M, Özveri E. Kolorektal cerrahide laparoskopik uygulamalar. *Türkiye Klinikleri J Gen Surg*. 2 (3): 142149. 2009.
- (16) Zerey M, Hawver LM, Awad Z, Stefanidis D, Richardson W, Fanelli RD; Members of the SAGES Guidelines Committee. SAGES evidence-based guidelines for the laparoscopic resection of curable colon and rectal cancer. *Surg Endosc*. 2013 Jan; 27 (1): 1-10. doi: 10.1007/s00464-012-2592-x. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23239291.
- (17) Ertem M, Gök H, Özveri E. Single incision (with multi-input single port)laparoscopic colorectal procedures: Early results. *Ulusal Cer Derg* 2013; 29: 119-23.
- (18) Chand M, Bhoday J, Brown G, Moran B, Parvaiz A. Laparoscopic surgery for rectal cancer. *J R Soc Med*. 2012 Oct; 105 (10): 429-35. doi: 10.1258/jrsm.2012.120070. PMID: 23104946; PMCID: PMC3480851.



ROBOTİK REKTUM CERRAHİSİ

ROBOTIC SURGERY FOR RECTAL CARCINOMA

Dr. Bilgi Baca

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Altunizade Hastanesi

Özet:

Rektum kanseri cerrahisi pratiği son on yılda kullanımı artan minimal invaziv teknikler ve Heald'ın tanımladığı total mezorektal eksizyon (TME) sayesinde dramatik olarak değişmiştir. Rektal kanser cerrahisinde minimal invaziv teknikler açık cerrahiyle karşılaştırıldığında morbidite ve hastanede kalış süresini düşürerek ameliyat sonrası iyileşmeyi hızlandırır. Bunun yanında rektum kanseri cerrahisi sınırların dar olması, pelvisin kompleks yapısı ve presakral venler ve otonomik sinirlerin yakınlığı nedeniyle teknik olarak zordur. Rektum cerrahisindeki zorluklar ek olarak laparoskopik aletlerin ergonomik kullanım zorlukları da eklenince daha da zorlaşmaktadır. Robotik yaklaşım minimal invaziv tekniklerin etkinliğini arttırabilir. Aslında robotik yaklaşım kolorektal cerrahide yeni gelişmekte olan bir tekniktir. Robotik cerrahinin laparoskopik cerrahiye göre birçok avantajları vardır. Bunlardan bazıları: Üç boyutlu görüntü, bükülebilir aletlerin olması, tremorun olmaması, cerrahin fiziksel ve ergonomik konforunun olmasıdır. Robotik rektum cerrahisi her ne kadar uzun ameliyat süresi ve yüksek maliyet gibi limitasyonlar içerse de öğrenmeyle aşılabilecek sınırlamaları olan gelecek vadeden bir yöntemdir. Bu bölümde robotik cerrahi yaklaşımın rektum kanserindeki rolü, teknik ve sonuçlarının tartışılması amaçlandı.

Abstract:

Rectal cancer surgery practice has dramatically changed over the last decades by growing use of minimally invasive techniques and the introduction of total mesorectal excision (TME) by Heald. Minimally invasive techniques have improved post-operative recovery, reduced morbidity and short length of stay after rectal cancer surgery compared to open surgery. However rectal cancer surgery is technically challenging because of the limited boundaries and the complex nature of the pelvis with close proximity of the presacral veins and autonomic nerves. Challenges during rectal surgery, however, are likely magnified when the additional difficulties of laparoscopic technique are added to the procedure because of the ergonomic limitations of the instruments. Robotic approach may improve the efficacy of minimally invasive techniques. Indeed, robotic approach is an emerging technique in the setting of colorectal surgery. Three-dimensional visualization, endo-wristed instrumentations, tremor reduction, ergonomic, and physical comfort for the surgeon are several advantages of robotic surgery over laparoscopy. Robotic rectal surgery is a promising frontier despite limitations of cost and probable prolonged operative time, which could arguably improve with learning. This chapter aims to discuss the role of robotic approach on rectal cancer surgery by describing the technique and outcomes.

Giriş

Rektum kanseri tedavisinde son yıllarda gelişen cerrahi teknikler ve yöntemler sayesinde uzun dönem sağ kalım oranları artmış, lokal nüks ve postoperatif komplikasyon oranları anlamlı oranda azalmıştır. İdeal rektum kanseri cerrahisinin prensipleri; embriyolojik anatomik planlarda yapılan keskin mezorektal diseksiyon ile bölgesel lenf nodlarının en-blok çıkarılmasını içermektedir ve yeterli distal ve radyal sınırlar sağlanmalıdır. Dr. Heald ve arkadaşları tarafından tanımlanan total mezorektal eksizyon (TME) prensiplerinden ödün verilmeden yapılan rektum cerrahisi ister açık ister laparoskopik veya robotik yöntemle yapılsın onkolojik sonuçları benzer olacaktır⁽¹⁾.

Minimal invaziv yöntemlerin onkolojik sonuçlarının açık cerrahiye benzer oranlarda gösterilmesi bu yöntemlerin kolorektal cerrahlar tarafından uygulanmasını yaygınlaştırmaya başlamıştır^(2,3).

Laparoskopik cerrahi, kolorektal alanda ilk uygulanmaya başladığı yıllarda çok merkezli prospektif randomize çalışmalar yapılmış ve onkolojik sonuçların benzer olduğu sonucuna varılmış olsa da son yıllarda yapılan ALaCaRT ve ACOSOG Z6051 çalışmalarında aslında onkolojik açıdan açık cerrahiye göre yeterince güvenli bulunmamıştır^(4,5). Benzer şekilde robotik rektum cerrahisi de ROLARR çalışması da laparoskopik yaklaşıma üstün bulunmamıştır⁽⁶⁾. ALaCaRT ve ACOSOG Z6051 çalışmalarının sonuç bölümünde, laparoskopik cerrahinin rektum kanseri uygulanmasındaki zorlukların robotik cerrahiyle aşılabileceği belirtilmiştir.

Laparoskopik cerrahinin daha az ağrı, günlük hayata daha hızlı geçiş ve daha az cerrahi yara sorunları gibi hastaya sağladığı çok fazla avantaj vardır. Robotik cerrahi ise benzer avantajlar sağlamakla birlikte özellikle dar pelvisli erkek ve obez hastalarda kıvrılabilir aletler ve üç boyutlu görüntü sayesinde bu alanda laparoskopik cerrahiye göre daha kolay uygulanabilmektedir.

Bu bölümde rektum kanseri cerrahisinde embriyolojik planlarda uygulanan robotik yaklaşımın ayrıntıları ve cerrahi teknik anlatılmıştır.

Cerrahi Teknik

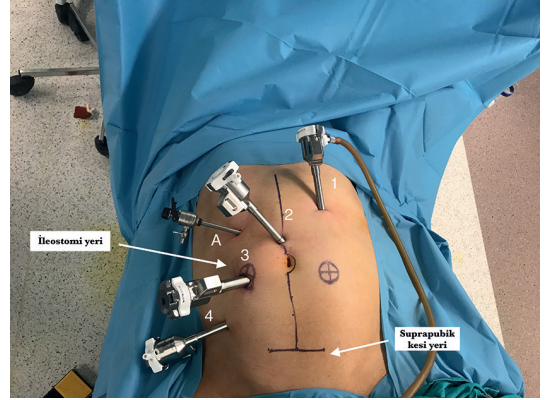
Hastaya genel anestezi induksiyonu sonrası Foley kateter takıldıktan sonra her iki kol kapatılarak iki omuza destek konularak Lloyd-Davies pozisyonu verilir (*Resim 1*).

Gereken cerrahi alan cilt antisepsisi sağlandıktan sonra port giriş yerleri belirlenir. Rektum cerrahisinde port yerleri robotik sisteme göre değişmektedir. Son yıllarda kullanılan da Vinci Xi sisteminde portlar çizgi-

sel olarak yerleştirilir (*Resim 2*). Toplamda 4 adet robotik port ve 1 adet asistan portu girilir.



Resim 1: Hasta pozisyonu

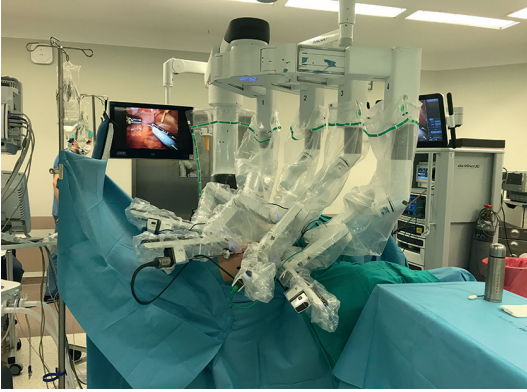


Resim 2: Robotik rektum ameliyatında port yerleşim yerleri

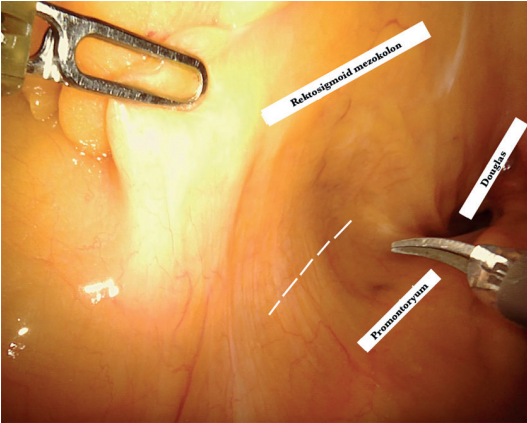
Hastaya 15 derece Trendelenburg ve 30 derece sağa tilt pozisyonu verildikten sonra omentum majus karaciğer altına, ince bağırsaklar sağ parakolik alana ekarte edilir. Yapılan ilk eksplorasyondan sonra robot hastaya yaklaştırılır ve robotun kolları trokarlara monte edilerek 'docking' tamamlanır (*Resim 3*). Sırasıyla fenestre bipolar forseps, makas ve tip-up fenestre forseps direk görüş altında yerleştirilir. Kollar arası mesafe ayarlandıktan sonra cerrah konsol başına geçerek ameliyata başlar.

Bu yöntemde medialden laterale yaklaşım açıklanmaktadır. Sigmoid kolon mezosu robotun 4. kolundan ilerletilen tip-up fenestre forseps ile asılır. Promontorium üzerinden sigmoid kolon mezo peritonu robotik makas ile açılarak peritonda hava boşluğu oluşturulduktan sonra aorta-mezenterik pencere açılır ve buradan inferior mezenterik damarlara ulaşılması hedeflenir (*Resim 4*). Öncelikle otonomik sinir pleksusu korunarak inferior mezenterik arter (İMA) serbestlenir ve aort çıkımından 1 cm proksimalde robotik hem-o-lok klip ile kliplenerek kesilir (*Resim 5, 6*). Genellikle İMA

proksimaline 2 adet klip ve distaline 1 adet klip konulur. Bazen aspirasyon sırasında konulan tek klip açılabilir ve istenmeyen kanamalara sebep olabileceği için proksimale iki klip koyulması daha güvenlidir. İMA kesildikten sonra inferior mezenterik ven (İMV) diseke edilir. Kanser cerrahisinde İMV'nin yüksek ligasyonu şart olmasa da aşağı anterior rezeksiyonda proksimal kolonun anastomoz aşamasında pelvise ulaşabilmesi için İMV yüksek veya sol kolik dalı verdikten sonra bağlanmalıdır. Pankreas altından İMV diseke edilerek kesilir (Resim 7).



Resim 3: Docking sonrası robotik kollarmın görünümü

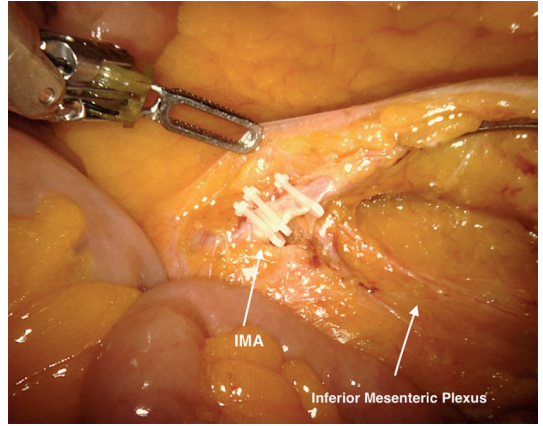


Resim 4: Ameliyat başlangıcında promontoryum önünden yapılan peritoneal insizyon hattı

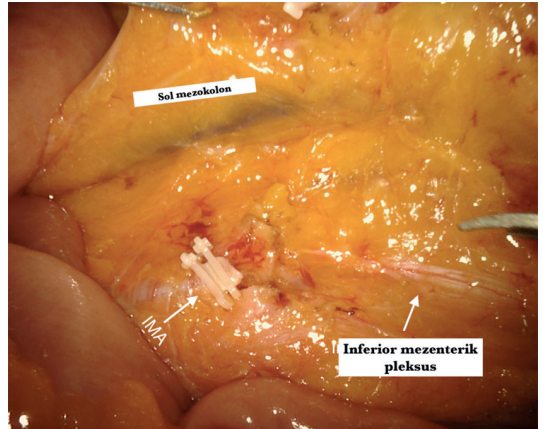
Damar ligasyonları bittikten sonra medialden laterale doğru sol kolon mezosu embriyolojik plana girilerek Toldt fasyası boyunca retroperitoneal yapılardan ayrılır. Embriyolojik planda kaldığı sürece ureter, gonadal damarlar ve sinir pleksuslarının zarar görmesi önlenmiş olur.

Sol kolon mezosu superiorda pankreasın önünden medialden laterale doğru ayrılarak bursa omentalisise

girilir (Resim 8). Bursa omentalisise girildikten sonra medial diseksiyon dalağa kadar ilerletilir. Medial diseksiyon bitince sol kolonun lateral bağlantıları kesilerek splenik fleksura mobilizasyonu tamamlanır (Resim 9). Bu mobilizasyon sırasında bazen alet ve kameranın yeri değişebilir. Robotik cerrahide hastaya pozisyon verilemediği için en zor diseksiyonlardan biri de splenik fleksuranın mobilize edilmesidir. Medialden laterale diseksiyonla splenik fleksura mobilizasyonu daha rahat yapılmaktadır.



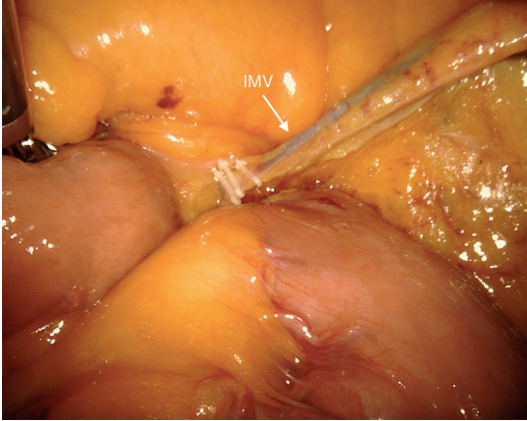
Resim 5: Inferior mezenterik arterin (İMA) kliplenmesi



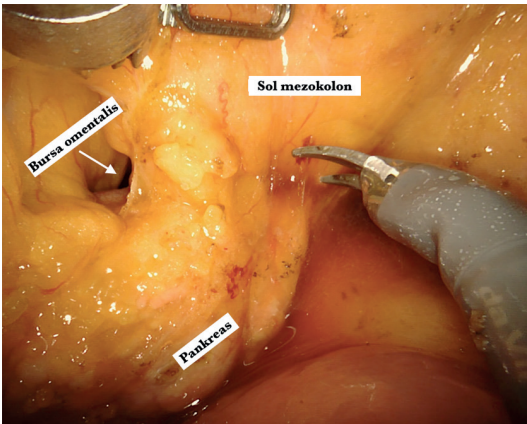
Resim 6: Inferior mezenterik plexusun görüntülenmesi

Bu işlem tamamlandıktan sonra mezorektal eksize için pelvise doğru robot kolları ve kamera yönlendirilir. Bu aşamada robotun 4. kolundan ilerletilen fenestre tip-up forseps ile sigmoid kolon yukarı doğru retrakte edilerek rektum posterior diseksiyonuna başlanır. Posterior diseksiyon sırasında yine avasküler embriyolojik plana (kutsal plan; Holly plane) girilerek sırasıya superior hipogastrik plexus, sağ ve sol hipogastrik sinir görülerek korunur (Resim 10, 11). Bu aşamada fascia propria rektiye yakın diseksiyon pelvik

tabanda Waldeyer fascia'sına kadar ilerletilir. Waldeyer fascia'sı diseke edilerek pelvik tabana ulaşılır. Anterior mezorektum önde kadınlarda vajina ve erkeklerde seminal veziküllerden ayrılır. Dennonvillier fasyası özellikle anterior yerleşimli tümörlerde piyese dahil edilir (*Resim 12*). Posterior ve anterior diseksiyon tamamlandıktan sonra mezorektumun sağ ve sol lateral diseksiyonu tamamlanır. Lateral diseksiyon sırasında inferior hipogastrik pleksuslara dikkat etmek gerekir. TME tamamlandıktan sonra rektal tuşe ile distal sınır kontrol edilerek stapler yerleşimi için hazırlanır. Robotun 3. veya 4. kolu undock edilerek 12 mm'lik robot portu yerleştirilir. Robotik stapler (yeşil kartuş 45mm) yardımıyla rektum anal kanaldan ayrılır (*Resim 13*). Distal ve orta 1/3 yerleşimli rektum tümörlerinde TME, proksimal tümörlerde parsiyel mezorektal eksizyon onkolojik olarak yeterli olmaktadır.



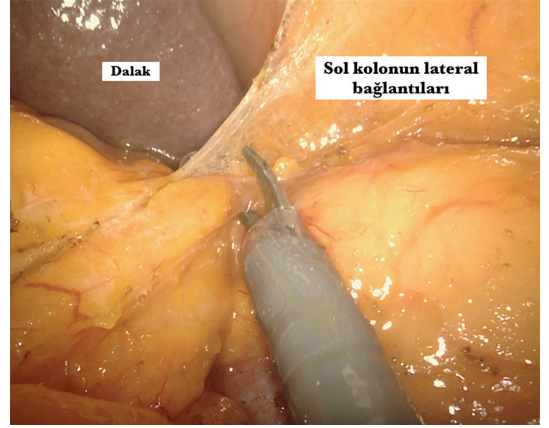
Resim 7: Inferior mezenterik venin (IMV) kliplenmesi



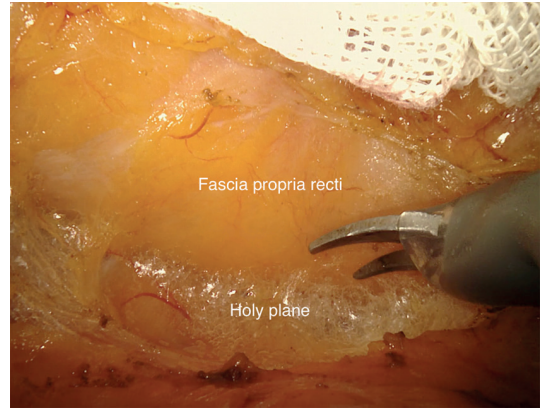
Resim 8: Splenik fleksurann medialden serbestleştirilmesi

İMV pedikülü hazırlandıktan sonra robotik sistemde bulunan Fire-fly teknolojisiyle intravenöz indosiyaniyi

yeşili verilerek proksimal kolonun perfüzyonu kontrol edilir (*Resim 14*). Rektum bir endograsper ile tutularak desüflasyon sonrası 6-8 cm'lik suprapubik insizyondan dışarı alınır. Rezeksiyon tamamlanır. Kese ağzı dikişi konularak sirküler stapler anvilı yerleştirilir ve proksimal kolon karın içine bırakılır. İnsizyon kapatıldıktan sonra robot tekrar portlara bağlanır. Transanal girilen sirküler stapler yardımıyla anastomoz yapılır (*Resim 15*). Cerrahin tercihi ve hastanın durumuna göre sap-tarıcı loop ileostomi yapıldıktan sonra ameliyat sonlandırılır.



Resim 9: Splenik fleksurann lateral bağlantılarının kesilmesi

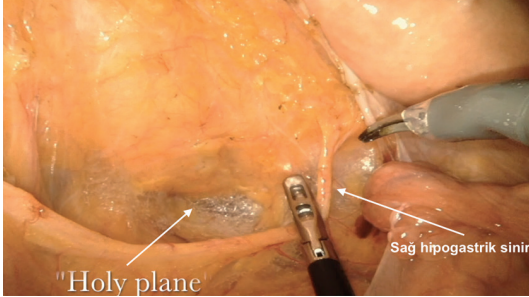


Resim 10: Posterior pelviste kutsal alana giriş

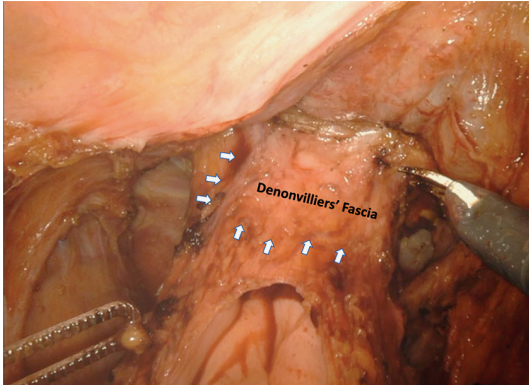
Tartışma

Robotik rektum cerrahisi minimal invaziv bir yöntem olup laparoskopinin sınırlamalarını ortadan kaldırıp, üç boyutlu yüksek kalitede görüntü sağlayarak, bükülebilir aletlerle ameliyatı özellikle dar alanda kolaylıkla gerçekleştirmeyi sağlar. Onkolojik cerrahide keskin diseksiyon, anatomik planları kolaylıkla ayırtmayı sağlayarak özellikle embriyolojik planlarda

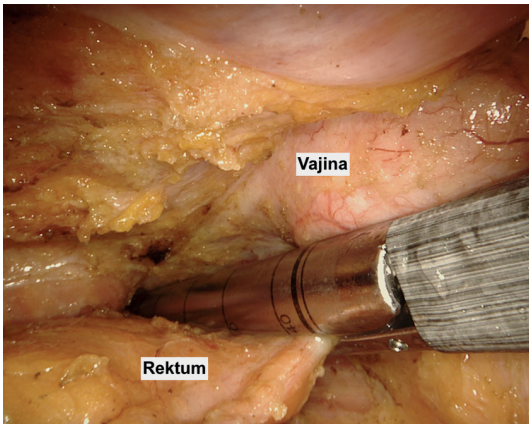
yapılan diseksiyonlarda daha az kanamaya yol açabilmektedir. Literatürde de robotik cerrahide kan kaybının daha az olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bildirilmiştir⁽⁷⁻¹⁰⁾.



Resim 11: Hipogastrik sinirlerin korunması



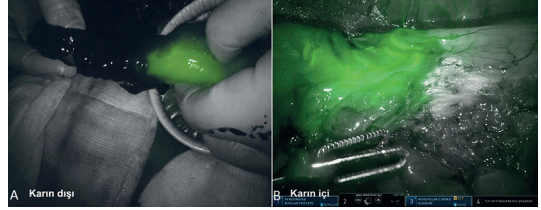
Resim 12: Anterior yerleşimli tümörde dört kenarlı Denonvilliers fasyasının piyesele birlikte rezeksiyonu



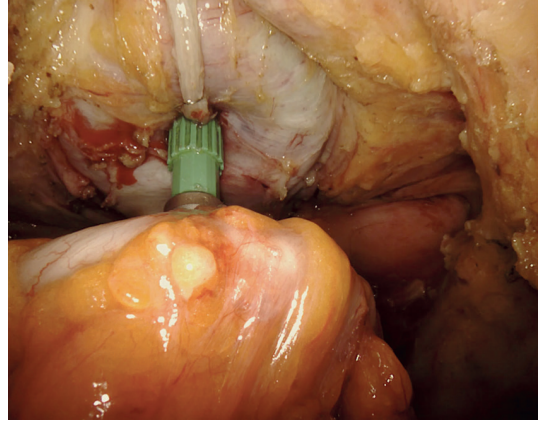
Resim 13: Robotik staplerle rektumun transeksiyonu.

Rektum cerrahisi pelvik kemikler arasında gerçekleştirilen bir ameliyat olması nedeniyle laparoskopik olarak yapılması oldukça deneyim gerektiren zor bir yöntemdir. Cerrahin hem laparoskopik hem de kolorektal cerrahi prensiplerine hâkim olması gelişebilecek komplikasyonları azaltacaktır. Laparoskopik cerrahide

kullanılan aletlerin genellikle düz olması pelvis gibi dar bir bölgede yapılan ameliyatları bazen zorlaştırabilmektedir. Bu yüzden özellikle prostat cerrahisinde laparoskopik cerrahi artık yerini robotik cerrahiye bırakmıştır.



Resim 14: Fire-fly teknolojisiyle Indosiyanın yeşili ile perfüzyonun ekstrakorporeal (A) ve intrakorporeal olarak değerlendirilmesi



Resim 15: Sirküler stapler ile anastomozun yapılması

Robotik rektum cerrahisi pelvis ve sol fleksura olmak üzere 2 farklı kadranda çalışılan cerrahi olması nedeniyle eski jenerasyon robotlarla uzun süren bir ameliyat yöntemidir. Son yıllarda gelişen teknoloji sayesinde yeni jenerasyon robotlar (da Vinci Xi, Intuitive Surg Corp. CA) sayesinde daha kısa sürede tek docking yöntemiyle yapılabilir hale gelmiştir. Ortalama docking süresi 4-5 dakikaya düşmüştür. Yeni jenerasyon robotların kollarının daha ince olması mutipli kadranlarda çalışma yeteneği sağlamıştır⁽¹¹⁾.

Rektum kanserinde uygulanan onkolojik cerrahide yeterli lenf nodu diseksiyonu, sağlam cerrahi sınırlar ve kaliteli mezorektum çıkarılması sağ kalım ve lokal nüksü etkileyen önemli faktörlerdir. Rektum kanseri cerrahisinde lenf nodu diseksiyonunun yeterli olması için inferior mezenterik arterin ya kökünden ya da sol kolik arteri verdikten sonra bağlanıp kesilmesi gerekir. Robotik cerrahide özellikle damar diseksiyonu ve çevresindeki lenf nodlarının çıkarılması bükülebilir aletler kullanıldığında güvenli bir şekilde yapılabilir. Damarların diseksiyonu mümkün olduğunca etrafın-

daki otonom sinirlere zarar vermeden ve lenf nodlarını güvenli bir şekilde çıkararak yapılmalıdır⁽¹²⁾.

Rektum kanserinde sağ kalımı etkileyen diğer bir faktör cerrahi sınırlardır. Proksimal cerrahi sınır genellikle rektum tümörleri için güvenli bir şekilde sağlanırken distal cerrahi sınır ve çevresel radial sınır özellikle laparoskopik cerrahide bazen ihlal edilebilmektedir. Robotik cerrahide ise temiz distal cerrahi sınır ve çevresel radial sınırın daha iyi sağlandığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Cerrahi sınırların daha güvenli elde edilmesinde en önemli faktör robotik aletlerin ve staplerin daha distalde kolaylıkla hareket etme kabiliyeti sayesinde dir.

Mezorektum pelvis içinde adeta bir kavun şeklinde yerleşmektedir. Posterior diseksiyon sonrası Waldeyer fasyasını keserek mezorektumu daha düz hale getirebiliriz. Bu aşamada robot kamerasının üç boyutlu yüksek kaliteli görüntüsü ve aletlerin kolaylıkla doğru diseksiyon planlarına ulaşması sayesinde fasya propria rekti korunarak kaliteli bir mezorektum eksizyonu yapılmış olur.

Fonksiyonel sonuçlar, rektum ameliyatından sonra onkolojik prensipleri sağladıktan sonra dikkat edilmesi gereken ikincil noktadır. Rektum cerrahisi sonrası görülen 'low anterior rezeksiyon sendromu' kabul edilebilir olsa da genitöiner fonksiyonları korumaya özen gös-

terilmelidir. Robotik cerrahide embriyolojik planlarda uygulanan keskin diseksiyon sayesinde otonom sinirler görülerek rektumu inerve eden lifler kesilebilir. Bu esnada superior hipogastrik plexus, inferior hipogastrik plexus, sağ ve sol hipogastrik sinirler ve anteriorda nervi erigentes'ler korunmalıdır. Robotik cerrahinin önemli avantajlarından biri olan 3 boyutlu yüksek kalitede görüntü sayesinde bu yapılar çok net bir şekilde görülmekte ve korunmaktadır^(13,14).

Robotik cerrahide maliyet yüksek ve ameliyat süreleri anlamlı olarak daha uzundur. Endüstrinin gelişmesiyle maliyet laparoskopik cerrahiye eşdeğer hale gelecektir. Deneyimin artmasıyla da ameliyat süreleri kısalmaktadır⁽¹⁵⁾.

Günümüzde robotik cerrahi yeni jenerasyon robotlarla birlikte kolorektal cerrahi alanında artık yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Basit robotik cerrahi sertifikasyonu sonrası ileri robotik kolorektal cerrahi eğitimleri alınarak güvenli bir şekilde rektum kanserinin cerrahi tedavisi yapılabilmektedir. Robotik yöntem, kolorektal cerrahi alanında gelişmeye devam eden ileri laparoskopik cerrahi olarak yerini almıştır. Robotik aletlerin hassas ve yetenekli kolları sayesinde belirli bir deneyim sonrası özellikle rektum cerrahisinde altın standart haline gelecektir.

KAYNAKLAR

- (1) Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 1982 Oct; 69 (10): 613-6.
- (2) Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1324-1332.
- (3) Jeong SY, Park JW, Nam BH, et al. Open versus laparoscopic surgery for midrectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 767-774.
- (4) Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, Boller AM, George V, Abbas M, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314 (13): 1346-1355.
- (5) Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, Hewett P, Clouston AD, Gebbski VJ, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathologic outcomes in rectal cancer: the ALaCaRT randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314 (13): 1356-1363.
- (6) Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, Croft J, Corrigan N, Copeland J, et al. Effect of robotic-assisted vs conventional laparoscopic surgery on risk of conversion to open laparotomy among patients undergoing resection for rectal cancer: the ROLLARR randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318: 1569-80.
- (7) Jang JH, Kim CN. Robotic Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: Current Evidences and Future Perspectives. *Ann Coloproctol*. 2020 Oct; 36 (5): 293-303.
- (8) Karahasanoglu T, Hamzaoglu I, Baca B, Aytac E, Erguner I, Uras C. Robotic surgery for rectal cancer: initial experience from 30 consecutive patients. *J Gastrointest Surg* 2012 Feb; 16 (2): 401-7.

- (9) Erguner I, Aytac E, Boler DE, Atalar B, Baca B, Karahasanoglu T, Hamzaoglu I, Uras C. What have we gained by performing robotic rectal resection? Evaluation of 64 consecutive patients who underwent laparoscopic or robotic low anterior resection for rectal adenocarcinoma. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013 Jun; 23 (3): 316-9.
- (10) Bayraktar O, Aytac E, Özben V, Atasoy D, Bilgin IA, Bayraktar IE, Baca B, I, T. Does Robot Overcome Obesity-related Limitations of Minimally Invasive Rectal Surgery for Cancer? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2018 Feb; 28 (1): e8-e11.
- (11) Ozben V, Cengiz TB, Atasoy D, Bayraktar O, Aghayeva A, Erguner I, Baca B, Hamzaoglu I, Karahasanoglu T. Is da Vinci Xi Better than da Vinci Si in Robotic Rectal Cancer Surgery? Comparison of the 2 Generations of da Vinci Systems. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2016 Oct; 26 (5): 417-423.
- (12) Kim MJ, Park SC, Park JW, Chang HJ, Kim DY, Nam BH, et al. Robot-assisted versus laparoscopic surgery for rectal cancer: a phase II open label prospective randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2018; 267: 243-51.
- (13) Park SY, Choi GS, Park JS, Kim HJ, Ryuk JP, Yun SH. Urinary and erectile function in men after total mesorectal excision by laparoscopic or robot-assisted methods for the treatment of rectal cancer: a case-matched comparison. *World J Surg*. 2014; 38: 1834-42.
- (14) Kim NK, Kim YW, Cho MS. Total mesorectal excision for rectal cancer with emphasis on pelvic autonomic nerve preservation: Expert technical tips for robotic surgery. *Surg Oncol*. 2015 Sep; 24(3): 172-80.
- (15) Ahmed M Al-Mazrou, Onur Baser, Ravi P Kiran. Propensity Score-Matched Analysis of Clinical and Financial Outcomes After Robotic and Laparoscopic Colorectal Resection. *J Gastrointest Surg*. 2018 Jun; 22(6): 1043-1051.



AŞAĞI ANTERİOR REZEKSİYON SENDROMU: LARS

LOW ANTERIOR RESECTION SYNDROME: LARS

Dr. Mehmet Özgür Türkmenoğlu⁽¹⁾, Dr. Tahsin Çolak^(1,2)

(1) Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kolorektal Cerrahi Birimi

(2) Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Rektum kanseri için cerrahi teknik gelişmeler ve neoadjuvan / adjuvan onkolojik tedavilerdeki yenilikler abdominoperineal rezeksiyon (APR) yapılma sıklığında azalmaya yol açtı. Rektum kanseri cerrahisinde Total Mezorektal Eksizyon (TME) kullanılmasıyla onkolojik sonuçlarda bariz iyileşme saptandı. Özellikle orta ve alt rektum kanserlerinde sfinkter koruyucu cerrahide tatmin edici onkolojik sonuçlar elde edildikçe tercih edilen bir prosedür haline geldi. Sfinkter koruyucu cerrahi sayısı arttıkça literatüre yeni bir kavram eklendi; Aşağı Anterior Rezeksiyon Sendromu (LARS). Sfinkter koruyucu cerrahi sonrasında LARS prevalansı %25-80'dir. Onkolojik sonuçları çok iyi olan ama hayat kalitesini önemli ölçüde bozan minor ve major LARS semptomlarına sahip hasta sayısı giderek artmaktadır.

Abstract:

Surgical technical advances and neoadjuvant / adjuvant oncological treatments for rectal cancer have led to a decrease in the frequency of abdominoperineal resection (APR). With the use of total mesorectal excision (TME) in rectal cancer surgery, a significant improvement in oncological results was detected. Especially in middle and lower rectal cancers, sphincter-sparing surgery has become a preferred procedure as satisfactory oncological results are obtained. As the number of these sphincter-sparing surgeries increased, a new concept was added to the literature; Low Anterior Resection Syndrome (LARS). The prevalence of LARS after sphincter-sparing surgery is 25-80%. The number of patients with minor and major LARS symptoms, whose oncological results are very good, but that significantly impair the quality of life, is gradually increasing.

Rektal kanserlerde kemo/radyoterapinin ve cerrahi tekniklerde oluşan gelişmeler abdominoperineal rezeksiyon (APR) yapılma oranlarında aşikâr bir azalmaya neden olurken, özellikle Total mezorektal eksizyonun (TME) da rutinde uygulanmasıyla birlikte orta ve alt rektal kanserli hastalarda aşağı anterior rezeksiyon (LAR) tercih edilen prosedür haline geldi⁽¹⁾.

Ancak 2000'li yılların başından itibaren, LAR ve sfinkter koruyucu cerrahinin yapılma sayısı arttıkça, bu cerrahiyle ilgili olan ve fonksiyonel olarak istenmeyen bulgu ve semptomları tanımlayan Aşağı Anterior Rezeksiyon Sendromu (LARS) kavramı ortaya atıldı. Aşa-

ğı Anterior Rezeksiyon Sendromu, rektum kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastalarda bir aydan daha uzun süren, inkontinans (dışkı ve gaz), diyare, urgency (acil tuvalet ihtiyacı), defekasyon sayısında artış, tenesmus (ağrılı da olabilen defekasyonu tam yapamama hissi), defekasyon düzeninde bozulma (az miktarda ama sık olarak defekasyon yapılması), fekal urgency (defekasyonu bir süreliğine erteleyebilme kabiliyetinde bozulma, acil defekasyon ihtiyacı), artmış bağırsak gazı ve bağırsak hareketlerinin sıklığında artış semptomlarının birkaçı ile cerrahi kliniğine tekrar başvurusu olarak tanımlanır^(2,3).

Aşağı Anterior Rezeksiyon Sendromu gelişen hastalarda bağırsak adaptasyonunun ameliyattan yaklaşık ilk 18 ay içinde gerçekleştiği düşünülür. Bundan sonraki zaman süresince ise iyileşme olasılığı giderek azalır⁽⁴⁾. Belli bir zaman zarfında barsak fonksiyonlarında tam bir iyileşme olmazsa artık hastaların bir kısmında bağırsak fonksiyonunda kalıcı değişiklik olacağı anlamına gelir. Bunun anlamı, iyi onkolojik sonuçlara sahip bazı hastalar, uzun süreler boyunca bu kalıcı LARS semptomlarıyla mücadele etmek zorunda kalabileceği gerçeğidir⁽⁵⁾.

Son yıllarda bu konuyla ilgili literatür hacmi git-tikçe artmaktadır, şu anda LARS'un tahmini prevalansı %19-52 arasında⁽⁶⁾, hatta minör ile majör LARS'ın birlikte değerlendirildiğinde prevalans %25-80'e kadar çıkabilmektedir⁽⁷⁾. Kendi kliniğimizde de bu oran %36,3 (%27,2 majör, %9,1 minör) olarak bulundu. Prevalansın bu kadar geniş olmasının sebebi LARS tanı kriterlerinin tam olarak ortaya konmamış olması ve tanımının tam yapılmamış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Emmertsen K. ve ark.'ı⁽⁸⁾ tarafından, meta-analizi mümkün kılacak ve LARS'ın gerçek prevalansının daha doğru bir tahminine izin verecek karşılaştırılabilir verilerin toplanmasına olanak tanıyacak LARS skorunu geliştirildi. Geliştirilen LARS skorunda, bağırsak disfonksiyonunun genel yaşam kalitesi üzerindeki etkisini de hesaba katıldı ve LAR hastalarına özgü bir skorlama sistemi olduğu doğrulandı. Ancak, bütün bunların ötesinde LAR sendromu tanısı konulmadan önce, anastomoz kaçağı, intraabdominal apse, sepsis, peritonit, sfinkter hasarı, SİBO (ince barsak aşırı bakteri çoğalması), inflamatuvar barsak hastalığı, iskemik kolit tanılarından birinin olmadığı kanıtlanmalıdır.

SKORLAMA SİSTEMİ

The Memorial Sloan Kettering Cancer Center Bowel Function Instrument (MSKCC BFI; 2005)⁽¹⁴⁾ sfinkter koruyucu cerrahi sonrası bağırsak fonksiyonunu değerlendirme için kullanılan ilk geçerliliği kanıtlanmış ankettir. Ancak, 18 sorudan oluşan bu anketin puanlamasında oluşan karmaşa kullanımını sırlamaktadır. Bu nedenle birçok klinikte olduğu gibi kendi kliniğimizde de LARS semptomlarının değerlendirilmesi ve sınıflamasında Emmertsen K. ve ark. geliştirdiği skorlama sistemi (Tablo 1) tercih edilmektedir.

Bu puanlamaya göre, 0 - 30 puan minör LARS ve > 30 puan ise majör LARS olarak isimlendirilir. Bu ayırım hem semptomların derecelendirmesinde ortak bir dil oluşturmaktadır. Hem de tedavi protokollerinin seçiminde yol göstermektedir.

Tablo 1. LARS Skorlama sistemi (0 - 30 puan: minör LARS, > 30 puan: majör LARS)

1. Gaz Kaçırma Sıklığı	
Asla	0
Haftada 1 defadan az	4
Haftada en az 1 defa	7
2. Sıvı Gaita Kaçırma Sıklığı	
Asla	0
Haftada 1 defadan az	3
Haftada en az 1 defa	3
3. Dışkılama Sayısı	
Günde 7 defadan fazla	4
Günde 4-7 defa	2
Günde 1-3 defa	0
Günde 1 defadan az	5
4. Tenasus	
Asla	0
Haftada 1 defadan az	9
Haftada en az 1 defa	11
5. Urge İnkontinans	
Asla	0
Haftada 1 defadan az	11
Haftada en az 1 defa	16

FİZYOPATOLOJİ

LARS gelişiminin fizyopatolojisinde birden çok nedenin bir araya geldiği düşünülmektedir:

1. Kolonik dismotilité: LARS, sfinkter koruyucu rezeksiyon uygulanan hastalarda distal inhibisyon eksikliği ile birlikte artan proksimal kolon hareketliliğinden kaynaklanabilir. Bunun nedenlerinden biri vasküler pedinkül ligasyonu sırasında meydana gelen denervasyon olabilir. Bir diğer neden ise rektumun ve özellikle rektosigmoid bileşkenin çıkarılması olarak kabul edilmektedir. Böyle bir rezeksiyonun bağırsak geçişinin düzenlenmesi için fizyolojik distal kontrol merkezini ortadan kalkmasına yani bağırsak aktivitelerinin "freni"nin yok olmasına neden olur. Başka bir neden de proksimal kolon hareketliliğinin artmasına karşı "distal negatif feedback" sinyallerinin ortadan kalkması olarak kabul edilmektedir^(9, 10).

2. Neorektal rezervuar disfonksiyonu: Diseksiyon ve damar ligasyonu sırasında rektumun denervasyonu ve yine rektumun fonksiyonel kapasitesindeki azalmanın her ikisi de LARS semptomlarına katkıda bulunuyor olabilir. Denervasyon cerrahi diseksiyon ile olabildiği gibi pelvik radyoterapi ile de meydana gelebilir. Neorektum denervasyonu ise afferent sinir fonksiyonlarında bozulmaya, bu da mekanik ve termal uyarılara karşı hiposensitiviteye neden olur. Bu durumda neorektumun kasılması veya spazmını indüklemek için daha küçük hacimli dışkı materyali yeterli olabilir^(11, 12).

3. Anal sfinkter disfonksiyonu: Cerrahi ve / veya pelvik radyoterapinin bir komplikasyonu olabilir. Aşa-

ğı anterior rezeksiyon sonrasında stapler ile anastomoz yapılan hastaların %18'inde uzun süreli internal anal sfinkter hasarı görülebilir. Bununla birlikte, yeterli distal sınır sağlamak için yapılan "intersfinkterik rezeksiyonlar" da sfinkter fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir. Anal sfinkter disfonksiyonu, fekal inkontinans veya fekal urgency gibi LARS semptomlarına katkıda bulunabilir⁽¹³⁾.

TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Aşağı anterior rezeksiyon sendromunda tedavi seçenekleri muhtelifdir. Bununla birlikte başarı hastaya özgüdür ve hastadan hastaya farklılık görülebilir. Bu nedenle LARS'ta tedavi planlanırken LARS skoru dikkate alınır ve aşamalı tedavi planlanır. Bu stratejiye göre, LARS skoru < 30 olan hastalarda semptomların medikal tedavisi planlanır. Tedavide birden fazla medikal tedavinin beraber başlanması tercih edilmelidir. Bunun için aşağıdaki ajanlardan birkaçı hastanın semptomlarına bağlı olarak tercih edilir:

1. Diyare için: Loperamid
2. Safra asidi sekestranları: Colestipol, Colesevelam, Kolestiramin
3. Postprandial refleks için 5 HT3 Antagonistleri: Ondansetron, Granisetron, Palonosetron
4. Gaz ve şişkinlik için antibiyotikler: Neomisin, Rifaksimin
5. Fekal soiling için: İntra-anal hacim artırıcı ajan enjeksiyonu

Diyet kısıtlamaları, lif, anti-diaretikler, steroidler veya non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar LARS semptomlarının iyileşmesinde yeterli olmayıp; hasta memnuniyeti ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri de şüphelidir. Keza probiyotikler, LARS'ın önlenmesi veya tedavisinde sınırlı bir etkiye sahiptir⁽²⁶⁾.

Buna karşın LARS skoru > 30 olan (majör LARS) için multimodal terapi tercih edilmelidir. Bu tedaviler:

1. Transanal irrigasyon (TAI) yöntemi, bu seçeneklerden en sık kullanılanıdır. Günlük veya haftada üç ila dört kez kullanılabilir. TAI'da her işlem sırasında, kolona 500 ila 1500 mL ılık su verilir. Kolonik geçiş süresini ve fekal kontinansı artıran kolonik kütle hareketleri gibi fonksiyonel kolonik tepkiler ürettiği düşünüldüğünden, özellikle düşük rektal hacimli, düşük maksimum rektal kapasite ve / veya düşük anal sıkma basıncı olan hastalarda tercih edilebilir. Klinik deneyimlerimize göre, düşük rektal hacimli hastalar TAI tedavisine iyi yanıt vermektedir.

2. Pelvik taban rehabilitasyonu: Biofeedback, Pelvik taban kas eğitimi (Kugel manevraları), Rektal balon eğitimi

3. Elektrostimülasyon; Sakral Sinir stümlasyonu (SSS), Posterior Tibial Sinir Stimulation [PTSS], Elektroakapunktur

Majör LARS semptomları başlangıç tedavi protokollerine rağmen bir yıldan daha uzun süren hastalarda transanal irrigasyon (TAI) ve Pelvik taban rehabilitasyonu ve/veya Sakral Sinir Stimülasyonu (SSS) eklenmelidir.

Hayat kalitesini düşüren ve tedavi protokollerine rağmen 2 yıldan uzun süren Majör LARS durumunda ise hastaya stoma seçeneği sunulabilir.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi / Kolorektal cerrahi biriminde Ocak 2010 ile Eylül 2019 tarihleri arasında ameliyatı yapılmış rektum kanseri vakaları LARS açısından retrospektif olarak incelendi⁽¹⁵⁾. Bu çalışmaya göre LARS prevalansı %36.3 olarak bulundu. Bu hastaların %27.2'sinde Major LARS gelişmişti. Yapılan Operasyonun tiplerine göre, majör LARS çok aşağı anterior rezeksiyon (VLAR) yapılan hastaların %69.2'sinde, aşağı anterior rezeksiyon (LAR) yapılan hastaların %34.4, anterior rezeksiyon (AR) yapılan hastaların ise %11.7'sinde saptandı.

Yine aynı şekilde LARS gelişimde etkili diğer değişken ise tümör yerleşim yeri olarak saptandı. Kendi çalışmamızda rektumda lezyon bulunanlarda majör LARS oranı %66,1 iken sigmoid lezyonu olanlarda %11,2 bulundu (p <0,0001). Bunun yanında, önceden yapılmış çalışmalarda neoadjuvan veya adjuvan radyoterapi, majör LARS'ı etkileyen en önemli değişken olduğu rapor edilmişti^(6, 16). Bizim çalışmamızda da radyoterapi almış olmak LARS gelişiminde anlamlı bir değişken olarak bulundu. Neoadjuvan radyoterapinin, majör LARS geliştirme riskini 20 kat artırdığı rapor edilmiştir⁽¹⁾. Bu nedenle neoadjuvan tedavi için hasta seçiminde daha fazla dikkat edilmelidir. MRI gibi araştırma tekniklerinin duyarlılığının iyileştirilmesi, hasta seçimini daha da iyileştirebilir ve tedavi sonrası morbiditeyi azaltabilir⁽²⁵⁾. Bazı çalışmalarda, radyasyonun sfinkter kompleksi üzerindeki potansiyel etkileri araştırılmış ve dozu düşürmenin tedavi sonrası sfinkter fonksiyonunda iyileşmeye yol açabileceği belirtilmiştir⁽¹⁶⁾.

Anastomoz seviyesi LARS gelişimini etkileyen bir diğer değişkendir. Ortaya çıkan sonuçlarımızdan birisi de anastomozun anal vergeden 8,5 cm içerisine yapılmış olması LARS gelişmesinde anlamlı değişkenlerden biri olduğudur. Benzer olarak, bir çalışmada 4 cm'den daha az korunmuş rektumu olan hastalarda

majör LARS riski %46 bulunmuşken, > 4 cm korunmuş rektumu olan hastalarda ise %10 olarak rapor edilmiştir⁽¹⁷⁾. Düşük anastomoz yüksekliği nedeniyle, TME'nin majör LARS gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu elde edilen sonuçlardan birisidir⁽¹⁸⁾. Bu gözle baktığımızda uygun vakalarda (özellikle üst rektum tümörlerinde) onkolojik sonuçları eşdeğer olan ve fonksiyonel sonuçları daha üstün görülen TME yerine parsiyel mezorektal eksizyon tercih edilebilir bir seçenek olabilir⁽²²⁾. Öte yandan, TME'nin potansiyel kötü fonksiyonel sonuçlarından, transanal total mezorektal eksizyon (TaTME) ile kaçınılıp kaçınılamayacağı araştırılmıştır. Sonuçlar transanal ve laparoskopik TME arasında fonksiyon açısından hiçbir farklılık olmadığını göstermektedir⁽²⁴⁾.

Üzerinde çalışılan bir diğer konu ileostominin varlığı ve ileostominin kapatılmasına kadar geçen sürenin uzunluğudur. Her ikisinin de majör LARS gelişme riskini arttırdığını belirtilmektedir^(1, 6, 19, 20). Aslında ileostominin varlığının LARS riskini arttırdığı çıkarımı yapılmadan önce koruyucu ileostomi yapılan hastaların daha çok orta ve alt rektum tümürlü hastalar olduğunu düşünüldüğünde; daha önce tartışılan anastomoz seviyesinin LARS gelişim riskini arttırdığını söylemek daha mümkün olacaktır. Ama koruyucu ileostomi kalma süresinin uzunluğu barsak adaptasyonunun gecikmesine neden olarak LARS için bir risk oluşturduğu da söylenebilir.

KAYNAKLAR

- (1) D. Hughes, J. Cornish, C. Morris: *Functional outcome following rectal surgery-predisposing factors for low anterior resection syndrome*, *Int. J. Colorectal Dis.* 2017. 32 (5). 691-697.
- (2) C. Bryant, P. Lunniss, C. Knowles, M. Thaha, C. Chan: *Anterior resection syndrome*, *Lancet Oncol.*, 2012, 13 (9), e403-e408.
- (3) K. Emmertsen, S. Laurberg: *Low anterior resection syndrome score*, *Ann. Surg.*, 2012, 255 (5), 922-928J.
- (4) Y. Ho: *Techniques for restoring bowel continuity and function after rectal cancer surgery*, *World J. Gastroenterol.*, 2006, 12 (39), 6252.
- (5) T. André, C. Boni, M. Navarro, J. Tabernero, T. Hickish: *Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial*, *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27 (19), 3109-3116.
- (6) P. Ekkarat, T. Boonpipattanapong, K. Tantiphlachiva, S. Sangkhathat: *Factors determining low anterior resection syndrome after rectal cancer resection: a study in Thai patients*, *Asian J. Surg.*, 2016, 39 (4)), 225-231.
- (7) Ziv Y, Zbar A, Bar-Shavit Y, Igov I. *Low anterior resection syndrome (LARS): cause and effect and reconstructive considerations*. *Techniques in Coloproctology* 2013; 17: 151-62.
- (8) K. Emmertsen, S. Laurberg: *Low anterior resection syndrome score*, *Ann. Surg.*, 2012, 255 (5), 922-928.
- (9) Koda K. *Denervation of the neorectum as a potential cause of defecatory disorder following low anterior resection for rectal cancer*. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 210.
- (10) Lee WY. *Surgical autonomic denervation results in altered colonic motility: an explanation for low anterior resection syndrome?* *Surgery* 2008; 143: 778.
- (11) Bregendahl S, Emmertsen KJ, Fassov J, et al. *Neorectal hyposensitivity after neoadjuvant therapy*

- apy for rectal cancer. *Radiother Oncol* 2013; 108: 331.
- (12) Brown CJ, Fenech DS, McLeod RS. Reconstructive techniques after rectal resection for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; : CD006040.
- (13) Farouk R, Duthie GS, Lee PW, Monson JR. Endosonographic evidence of injury to the internal anal sphincter after low anterior resection: long-term follow-up. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 888.
- (14) Larissa K Temple, Jennifer Bacik, Salvatore G Savatta, Lester Gottesman, Philip B Paty, Martin R Weiser, José G Guillem, Bruce D Minsky, Michelle Kalman, Howard T Thaler, Deborah Schrag, W Douglas Wong, The development of a validated instrument to evaluate bowel function after sphincter-preserving surgery for rectal cancer, *Dis Colon Rectum*, 2005 Jul, 48(7), 1353-65.
- (15) Benli S, Colak T, Turkmenoglu MO: Factors influencing anterior/low anterior resection syndrome after rectal or sigmoid resections, *Turkish Journal of Medical Sciences*, (2021), 51(2).623-630.
- (16) F. Arias, C. Eito, G. Asín, I. Mora, K. Cambra, F. Mañeru, B. Ibáñez: Fecal incontinence and radiation dose on anal sphincter in patients with locally advanced rectal cancer (LARC) treated with preoperative chemoradiotherapy: a retrospective, single-institutional study, *Clin. Transl. Oncol.*, 2017, 19 (8), 969-975.
- (17) P. Bondeven, K. Emmertsen, S. Laurberg, B. Pedersen: Neoadjuvant therapy abolishes the functional benefits of a larger rectal remnant, as measured by magnetic resonance imaging after restorative rectal cancer surgery. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2015. 41 (11), 1493-1499.
- (18) S. Bregendahl, K. Emmertsen, J. Lous, S. Laurberg: Bowel dysfunction after low anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study, *Colorectal Dis.*, 2013, 15, 1130-1139.
- (19) A. Carrillo, J. EnríquezNavascués, A. Rodríguez, C. Placer et. all. : Incidence and characterization of the anterior resection syndrome through the use of the LARS scale (low anterior resection score), *Cirugía Española*, 2016, 94 (3), 137-143.
- (20) A. Sturiale, J. Martellucci, L. Zurli, C. Vaccaro, L. Bruscianno, P. Limongelli, L. Docimo, A. Valeri: Long-term functional follow-up after anterior rectal resection for cancer, *Int. J. Colorectal Dis.*, 32 (1) (2016), pp. 83-88.
- (21) E. Hain, G. Manceau, L. Maggiori et. all: Bowel dysfunction after anastomotic leakage in laparoscopic sphincter-saving operative intervention for rectal cancer: a case-matched study in 46 patients using the Low Anterior Resection Score, *Surgery*, 161 (4) (2017), pp. 1028-1039.
- (22) F. Kalso, J. Lefevre, M. Svrcek, N. Chafai, Y. Parc, E. Tiret: Partial mesorectal excision for rectal adenocarcinoma: morbidity and oncological outcome, *Clin. Colorectal Canc.*, 2016, 15 (1), 82-90.
- (23) G. I. Vorob'ev, T. S. Odariuk, P. V. Tsar'kov, I. N. Kabanova, A. P. Tupikova, A. V. Kolpakov: Short- and long-term results of sphincter preserving operations with creation of colonic J-reservoir, *Khirurgiia (Mosk)*, 2000; (6): 41-7.
- (24) J. A. G. van der Heijden, T. Koëter, L. J. H. Smits, C. Sietses, J. B. Tuynman, A. J. G. Maaskant-Braat, B. R. Klarenbeek, J. H. W. de Wilt: Functional complaints and quality of life after transanal total mesorectal excision: a meta-analysis, *BJS*, 2020; 107, 489-498.
- (25) E. Nerad, D. Lambregts, E. Kersten, M. Maas, F. Bakers, H. van den Bosch, H. Grabsch R. Beets-Tan, M. Lahaye MRI for local staging of colon cancer, *Dis. Colon Rectum*, 2017, 60 (4), 385-392.
- (26) Stephens JH, Hewett PJ. Clinical trial assessing VSL#3 for the treatment of anterior resection syndrome. *ANZ J Surg* 2012; 82: 420.



REKTUM KANSERİ METASTAZLARINDA CERRAHİ YAKLAŞIMLAR

SURGICAL APPROACHES IN RECTAL CANCER METASTASES

Dr. Sabri Ergüney⁽¹⁾, Dr. Engin Hatipoğlu⁽²⁾

(1) Emekli Öğretim Üyesi

(2) İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Rektum kanserinde metastazlar, başlıca kansere bağlı ölüm nedenidir. Sistemik hastalık sistemik tedavi gerektirmekle birlikte, özellikle son dekadlarda metastaz cerrahisinin sağkalıma katkısı yadsınamaz olmuştur. Karaciğer ve akciğer, cerrahinin en etkili olduğu ve metastaz cerrahisine en sık başvuru alan yerleşimlerdir. Cerrahi adayı hastalar, multidisipliner kararlarla belirlenmeli ve deneyimli merkezlerde tedavi edilmelidir.

Abstract:

Metastases of rectal cancer, are the main cancer related cause of death in those patients. Although systemic disease mandates systemic treatment, the contribution of metastasis surgery to survival has become undeniable in last decades. The liver and lungs are the locations where surgery is most effective and most frequently performed. Patients candidate to surgery must be determined by multidisciplinary decisions and must be treated in experimented centers.

Kolorektal kanser, dünyada rastlanan kanserler arasında üçüncü, kansere bağlı ölümlerde dördüncü sırada yer alır⁽¹⁾. Uzak metastazlar, bu hastalarda kansere bağlı ölümlerin başını çeker ve tüm kolorektal kanserli hastaların %50'si bu nedenle kaybedilir^(2,3). Bu hastaların kabaca yarısında karaciğer, %8-20'sinde akciğer metastazları gelişir^(4,5). Primer hastalığın tanısı sırasında veya takibeden 6 ay içinde çıkan metastazlar "senkron", daha geç ortaya çıkanlar "metakron" olarak değerlendirilir. Yine, araları bir aydan kısa olan farklı yerleşimli metastazlar "simültane", daha uzun arayla ortaya çıkanlar "sequantial-ardışık" kabul edilir⁽⁴⁾.

Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program veritabanına 2010-2013 yılları arasında bildirilmiş senkron metastazlı kolorektal kanser olgularının 13230'unda (%74.4) karaciğer metastazı (9737'si izole), 4266'ında (%23.9) akciğer metastazı (1047'si izole) saptanmıştır. Bu hastaların 11bininde (%62.1) tek organ metastazı görülürken, bu oran kabaca, karaciğer için %75, beyin için %45, akciğer ve

kemik için sırasıyla %25 ve %15 bulunmuştur⁽³⁾. Yani tek organ metastaz olasılığı, karaciğerde en fazla, kemikte en azdır. Bu bulgu, cerrahinin en fazla karaciğer metastazlarına, en az kemik metastazlarına ilgi göstermesini açıklayabilir. Bu oranlar, ülkeye, kuruma göre değişiklikler gösterebilir. Örneğin, Romanya kaynaklı bir çalışmada, metastaz oranları, karaciğer, periton, akciğer ve kemik için sırasıyla, %65, %15, %10 ve %2 olarak bulunmuştur⁽⁶⁾. Tabii tüm bu veriler, sadece rektum değil, tüm kolorektal kanserleri içermekte, bazılarında kolon ve rektuma ait sayılar bile ayrı ayrı görülmemektedir. Bu derlemede, olgu bildirimleri şeklinde nadir metastaz lokalizasyonları dışında, sık veya sıkça görülen ve cerrahinin devrede olabileceği yerleşimler incelenmiştir.

KARACİĞER METASTAZI

Karaciğer metastazlarında en etkin tedavinin cerrahi olduğu, yıllardır tartışmasızdır. Cerrahi, kolorektal karaciğer metastazlarının tek potansiyel küratif tedavi

yöntemidir ve %55'in üzerinde 5 yıl sağkalım sağlanmaktadır^(7,8).

Son dekadlarda karaciğer metastaz rezektabilitesini arttırmak amacıyla, "OncoSurge Approach-OnkoCerrahi Yaklaşım" olarak adlandırılan çeşitli stratejiler geliştirilmiş ve kemoterapi desteğiyle %24 gibi yüksek sayılabilecek 10yıl sağkalım oranlarına ulaşılmıştır⁽⁹⁾. Gerçekten, küratif amaçlı cerrahi, sistemik kemoterapi ile kombine edildiğinde, %30 civarında 10 yıl sağkalım sözkonusudur. Neoadjuvan kemoterapi ile rezektabilite sınırlarına çekilen hastalarda dahi, 5 ve 10 yıllık sağkalım %33 ve %23 gibi, başlangıçta rezektabl metastazlı hastalardakine yakın oranlara getirilmiştir⁽¹⁰⁾. 71 ülkedeki 326 merkezden 25 binden fazla olguyu kapsayan "LiverMetSurvey International Registry" de, kemoterapi sayesinde rezektabilite sınırlarına çekilebilen 4000 hastada, %32 oranında 5 yıl sağkalım sağlandığı gözlenmiştir⁽¹¹⁾.

Cerrahi ilk tercih olmakla beraber, metastaz tanısı konduğunda, hastaların ancak %20'si cerrahi aday olabilmektedir. Ancak bu düşük oran, çoğu zaman, kararın hepatobilier cerrahi deneyimi olmayan cerrahlar tarafından ve multidisipliner tartışma yapılmaksızın verilmesi ile ilgilidir^(12,13).

Preoperatif biopsi, tanıda belirgin tereddüt olmadıkça veya tedavi stratejisini değiştirmeyecek ise, gerekmez. Ameliyat sırasında histolojik doğrulama gerekiyorsa (ki özellikle primer tümörle eşzamanlı rezeksiyon düşünülüyorsa, gerekebilir), 16G trucut iğnesi ile biopsi önerilir. Multipl lezyon varsa, tipik olan birinden biopsi yeterlidir⁽¹³⁾.

Öncesinde tek silah 5-FU iken, 1990 sonrası oxaliplatin ve irinotecan'ın ve daha yakın zamanda gen müstasyonlarına göre hedefli antiepitelyal ve antivasküler antikörlerin devreye girmesiyle medikal onkolojide yaşanan gelişmeler, karaciğer metastazlarında cerrahi endikasyonların genişlemesini engellemiştir. Sistemik kemoterapiye yeterli yanıt alınamayan hastalarda dahi, hepatik arteriyel infüzyon kemoterapisi ilavesi ile %30 oranında R0-R1 rezeksiyon yapılabilmektedir^(5,11).

Senkron metastaz, metakronlara nazaran daha kötü prognozlu kabul edilir. Bunlarda cerrahi yaklaşım, primer tümörle eşzamanlı veya evrelendirilmiş rezeksiyondur. Hem primer, hem metastatik lezyon (lar) ın rezektabl fakat komplike olmadığı, sınırlı cerrahi işlem ile rezeke edilebileceği seçilmiş hastalarda, eşzamanlı primer ve metastatik tümör cerrahisi düşünülebilir. Primer tümörün semptomatik olduğu (kanama, obstrüksiyon gibi) durumlarda klasik yaklaşım, önce primer tümörün rezeke edilmesidir⁽¹³⁾. Çok yaygın uygulan-

mamakla beraber, primer ve metastatik hastalığın yaygınlığına, semptomlara ve kurumun deneyimine göre, "önce karaciğer-liver first" şeklinde bir "ters yaklaşım" da benimsenebilir. Bu yaklaşım, eşzamanlı rezeksiyonun yapılamayacağı, primer tümörün erken girişim gerektirmediği, karaciğer metastazlarının daha hâkim olduğu hastalarda, yararlı olabilir^(14,15).

Karaciğer rezeksiyonlarında önemli bir sorun, rezeksiyon sonrası bırakılacak organ hacmidir. Uygun bakiye karaciğer hacmini belirlemede, vücut kitle indeksi, yağlı karaciğer, fibroz, siroz varlığı, hastanın kemoterapi yükü gibi faktörler gözönünde bulundurulur (Tablo 1)⁽¹⁶⁾.

Tablo 1-Rezeksiyon sonrası bırakılması gereken karaciğer hacmi (17 no. lu kaynaktan alınmıştır)

Bakiye asgari karaciğer hacmi	Koşullar
>%20	Normal karaciğer fonksiyonları Kısa kemoterapi sonrası
>%30	Steatoz Uzun (>12 hafta) kemoterapi
>%40	Kompans karaciğer fibrozu/siroz Kolestaz

Ancak, teknik olarak rezektabl hastalarda da hastalığın seyri, hasta performansı gibi faktörler, rezeksiyona engel oluşturabilir. Her hasta, multidisipliner ortamda tek tek değerlendirilmelidir⁽⁵⁾.

Metastaz cerrahisi öncesi, gerek hastalığın seyrini değerlendirmek için zaman kazanmak, gerekse rezektabiliteyi arttırmak amacıyla, sıklıkla neoadjuvan kemoterapiye başvurulur⁽¹⁸⁾.

Rezektabilite hedefli neoadjuvan kemoterapi, kısa tutulmalıdır. Uzamış kemoterapi karaciğer toksisitesini artırır ve cerrahi sonrası kemoterapi kotasını daraltır. Oksaliplatin'e bağlı "mavi karaciğer" ve irinotecan'a bağlı steatozlu "sarı karaciğer", cerrahlarca iyi tanınır ve bu karaciğerlerde uygulanan özellikle majör cerrahinin morbidite ve mortalitesi yüksektir. Hedef, tam yanıt değil, sadece rezektabilite sağlamak olmalıdır. Bu nedenle, kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde zamanlamanın, iki ayda bir olması önerilmiştir. Bu modele göre, rezektabilite olanağı varsa ilk basamakta (first-line) en az 4 kür tamamlanmalı, bu sırada 4 ayın sonunda progresyon veya stabil hastalık saptanıyorsa, ikinci basamak (second-line) kemoterapi düşünülmelidir. Sonuçta, önerilen 6 aylık bir perioperatif kemoterapidir^(19,20). Kemoterapi sırasında progresyon görülen hastalarda, cerrahiden kaçınılmalıdır. LiverMetSurvey International Registry'ye göre, birinci ve ikinci basamak kemoterapi sonrasında nonrezektabl metastazda, cerrahi sonuçları, benzer şekilde kötüdür⁽²¹⁾.

Cerrahi endikasyon için, üçten az, 5cm'den küçük, bir loba sınırlı olma, -rezektabl olsa dahi-ekstrahepatik başka metastaz olmaması, negatif (>1cm!) cerrahi sınır ve düşük CEA düzeyi gibi eski katı kriterler, bugün geçerliğini kaybetmektedir. Endikasyonun genişletildiği günümüzde, %42 ve %25 gibi 5 ve 10 yıllık sağkalım (versus %9) sağlanmaktadır⁽¹⁹⁾. İki loba dağılmış 10'dan fazla metastazda dahi %30 5yıl sağkalım sağlanabildiği bildirilmiştir⁽²²⁾. Bununla birlikte 3 veya daha az sayıda metastazın, 4 ve daha çok metastaza göre anlamlı sağkalım farkı (3 yıl sağkalım %30 versus 0) yarattığı da öne sürülmüştür⁽⁶⁾. Günümüzde temel hedefler, negatif (>1mm) cerrahi sınır, yeterli boyutta, perfüzyonu ve bilier ve venöz drenajı korunmuş yeterli bakiye karaciğer dokusu elde etmektir⁽²³⁾.

R0 rezeksiyon (cerrahi sınır \geq 1mm) hedefi geçerliğini korumakla ve R1 rezeksiyon (cerrahi sınır <1mm) sonuçları daha kötü olmakla birlikte, vasküler yapılarla komşuluk gibi zorunlu kısıtlayıcı durumlarda ve özellikle kemoterapiye iyi yanıtı hastalarda R1 rezeksiyon denenmelidir⁽²⁴⁾. Nonrezektabl primer tümör, nonrezektabl ekstrahepatik metastaz ve portal nodal tutulum olmadıkça, yaş dahi, kontrendikasyon teşkil etmeyebilir⁽²⁵⁾.

Rezektabiliteyi arttırmak anlamında, geniş hepatektomi sonrası gelişebilecek karaciğer yetmezliğini önlemek amacıyla, portal ven embolizasyonu yöntemi geliştirilmiştir⁽²⁶⁾. Böylece rezeke edilecek tarafta atrofi ve karşı tarafta kompensatuar hipertrofi sağlanarak, rezektabilite oranları arttırılmıştır. Benzer şekilde cerrahinin radyofrekans ablasyon (RFA) ile kombine edilmesi, rezektabilite şansını arttırmıştır⁽²⁷⁾.

Yaygın bilobar multinodüler metastaz durumunda bu yöntemler yetersiz kalabilir. Çözüm anlamında, 2000 yılında iki evreli hepatektomi (Two Stage Hepatectomy-TSH) yöntemi tanımlanmıştır⁽²⁸⁾. Bu yöntemde, ilk seansta daha az tutulu lobdan (genellikle sol) tümörler temizlenir, bu lobda hipertrofi sağlamak için karşı lob portal ven dalı bağlanır ve embolize edilir. Kalacak karaciğer dokusu yeterli olarak değerlendirildiğinde (kalacak karaciğer>%30 ve/veya kalacak karaciğer/vücut ağırlığı>%0.5), ikinci seansta lobektomi/genişletilmiş lobektomi yapılır. Bu yöntemin zayıf tarafı, iki seans arasında hastalık progresyonu ve/veya yetersiz hipertrofi nedeniyle, programa alınan hastaların %40'a varan oranlarda tedaviyi tamamlayamamasıdır^(29, 30). Buna da çözüm olarak, ALPPS (Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy) alternatif geliştirilmiştir⁽³¹⁾. Bu yöntemde portal ven ligasyonuna, öngörülen hepatektomi hattında partision (ayırma) eklenir. Böylece, kalan karaciğerde 9 günde %74 gibi bir hacim artışı (hipertrofi) sağlanır ki; bu, TSH'nin aynı hospitalizasyon süresinde yapılmasına da olanak

sağlar⁽³²⁾. ALPPS'nin yüksek gerçekleştirilebilirlik oranı olmakla beraber, %70'e varan morbidite ve %12 mortalite oranları görülmüştür. Ancak yakın tarihli bir prospektif randomize çalışma, TSH ve ALPPS arasında sözkonusu oranlarda fark bulmamıştır⁽³³⁾. Uzun vadede sağkalım ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Küçük ve az sayıda metakron metastazlarda, doğrudan metastazektomi yapılabilirse de yukarıda bahsedilen karmaşık yöntemler ancak uzmanlaşmış hepatobilyer cerrahi birimlerinde ve multidisipliner kararlarla uygulanmalıdır⁽³⁴⁾.

Karaciğerde rekürrens durumunda, izole olmak kaydıyla, %70'e varan 5 yıl sağkalım sonuçlarıyla, rezeksiyon önerilmiştir⁽³⁵⁾.

Tüm bu gelişmelere rağmen, azımsanmayacak oranlarda nonrezektabl hasta olması, karaciğer naklini de gündeme taşımıştır. Geçmişte bu hastalarda nakil; organ kısıtlılığı, kısa sağkalım ve yüksek mortalite nedenleriyle, mutlak kontrendikasyon iken; günümüzde, özellikle daha titiz hasta seçimi ve immunosüpresif etkilerle daha etkin kemoterapi sayesinde tekrar gündeme gelmiştir⁽³⁶⁾. Konuyla ilgili umut verici yayınlar^(37, 38) ve süregelen, nakil ile kemoterapiyi karşılaştıran randomize çalışma mevcuttur⁽¹⁰⁾.

EKSTRAHEPATİK METASTAZLAR

Uzun yıllar ekstrahepatik metastazlar, hepatik ve ekstrahepatik metastazlarda cerrahiye mutlak kontrendikasyon teşkil etmiş, 2000'li yıllara kadar bu hasta grubu üzerinde fazla durulmamıştır. Nitekim, 605'i karaciğer, 73'ü ilave ekstrahepatik metastazlı 678 olguluk bir kolorektal kanser serisinde, 5 yıl sağkalım, karaciğer metastaz grubunda %30, ekstrahepatik metastazı da olanlarda %9 bulunmuştur. R0 rezeksiyonlulara bile, ekstrahepatik metastazı da olan grupta, median sağkalım 20 aydır (versus 39 ay). Ekstrahepatik metastazın akciğer, over, periton veya lenf nodu yerleşimli olmasının, prognostik önemi bulunmamıştır⁽⁶⁾.

2003 yılında Elias ve ark.'nın⁽³⁹⁾ karaciğer+karaciğer dışı metastazlı hastalarda %20 gibi bir 5 yıl sağkalım bildirmelerinden sonra, konuya ilgi artmıştır. 26 bin hastayı kapsayan LiverMetSurvey kayıtlarında, cerrahi uygulanan bu hastalarda 5yıl genel sağkalım %30'u bulmuştur⁽⁴⁰⁾. Bu metastazların komplet rezeksiyonları mümkün ise, karaciğer metastazlılarda ilave ekstrahepatik metastaz kötü prognoz göstergesi olmakla birlikte, rezeksiyon savunulmaktadır. İlgili serilerde, 30 aya yaklaşan median genel sağkalım oranları mevcuttur⁽⁴¹⁾. Bu grup hastalarda, tek başına kemoterapi ile median 1yıl ve sıfıra yakın 5 yıl sağkalım elde edilebildiği unutulmamalıdır^(6, 42).

SİMULTANE KARACİĞER+ AKCİĞER METASTAZI

Araları bir aydan kısa olan farklı yerleşimli metastazlar “simültane”, daha uzun arayla ortaya çıkanlar “sequantial-ardışık” kabul edilir⁽⁴³⁾. Karaciğer+akciğer metastazı, en sık rastlanan simultane metastazdır⁽⁴⁴⁾. Akciğer metastazları, karaciğer metastazı ile eşzamanlı ortaya çıkan metastazların 1/3’ünü oluşturur⁽⁴⁵⁾.

Bilateral dahi olsa, pnömonektomi gerektirmeyen ve ekstratorasik metastazı olmayan izole akciğer metastazlı hastalar operabl kabul edilir⁽⁴⁾.

Ancak, bu metastazların karaciğer metastazı ile simultane ortaya çıkışlarının, kötü prognoz nedeniyle, metastazektomi için uygun olmadığı öne sürülmüştür⁽⁴⁶⁾. Yine de bu hastaların median sağkalımlarının doğal seyirinde 6-9ay, kemoterapi ile 16-20 ay olması, hekimleri, daha agresif cerrahi arayışlarına yöneltmiştir⁽⁴³⁾.

Karaciğer, akciğer ve her iki organda metastazları kapsayan bir kolorektal kanser hastası serisinde, akciğer metastazlıların %79.4’ünde, karaciğer metastazlıların %39.5’inde, akciğer+karaciğer metastazlıların %72.7’sinde, primer yerleşim rektum olarak bulunmuştur. Bu durum, kolondan farklı olarak, rektumun dual (kaval ve portal) venöz dolaşımıyla ilgilidir. Senkron (primer tümörle eşzamanlı) metastaz, karaciğer+akciğer grubunda %72.7, sadece karaciğer grubunda %50, sadece akciğer grubunda % 35.3 olarak saptanmıştır⁽⁴⁾.

Geçmişinde karaciğer metastazektomisi olan hastalarda, akciğer metastazı hem daha sık, hem daha kötü prognozludur (5 yıl sağkalım %39-43 versus %60-%69)^(47, 48, 49).

5yıl sağkalım rezeksiyon yapılmamış hastalarda %0 (median 7ay) iken, metastazektomililerde %43 tür (50). Bir başka çalışmada da sadece kemoterapi gören hastalarla metastazektomi yapılanlar karşılaştırıldığında, benzer sonuç elde edilmiştir (median sağkalım 30 versus 65 ay)⁽⁵¹⁾.

Hem karaciğer hem akciğer metastazlarına metastazektomi yapılan hastalarla sadece karaciğer metastazları rezeke edilen hastaları karşılaştıran bir yayında, hasta seçim kriterleri belirtilmemekle birlikte; sonuç, akciğer metastazları da rezeke edilen grup lehine bulunmuştur (5 yıl sağkalım %50 versus %9.4)⁽⁵²⁾. Gonzales ve ark.’nın⁽⁵³⁾ yaptıkları bir metaanalizde, akciğerden metastazektomi yapılan hastalarda, önceden karaciğer metastazektomisi geçirmiş olmanın sağkalımı etkilemediği belirtilmiştir.

Japonya’dan bir çalışmada, sadece karaciğer metastazı olup, rezeke edilen hastalar (Grup 1), simültane

karaciğer+akciğer metastazı olup, tümü rezeke edilen hastalar (Grup 2) ve akciğer metastazları komplet rezeke edilemeyen simültane karaciğer+akciğer metastazlı hastalar (Grup 3) ile karşılaştırılmıştır. Karaciğer ve akciğer dışında metastazı olan hastalar, karaciğer metastazı ve primer tümörü R0-R1 rezeke edilememiş hastalar çalışmadışı tutulmuştur. Genellikle (%88) önce karaciğer, median 45 gün sonra akciğer ameliyatı yapılmıştır. Aradaki süre, progresyon gösteren hastaların saptanması ve hasta seçimine olanak sağlamıştır. Bu sürede, kanıtlanmış yararı olmadığı için, kemoterapi yapılmamıştır. Akciğer metastazları, sayı (hemen hepsi <5), boyut ve yerleşime bakılmaksızın, güvenli cerrahi sınır ve yeterli bakiye akciğer dokusu bırakmak şartıyla, mümkünse wedge rezeksiyonlarla, derin yerleşimlerde lobektomi ile çıkarılmıştır. İnkomplet akciğer metastazı rezeksiyonunun en önemli nedeni, hastalık progresyonu ve girişimin gecikmesi olmuştur. 5 yıl sağkalım, Grup 1 ile Grup 2’de benzer (%72 ve %64), Grup 3’te %10 bulunmuştur. Ancak hastaliksız sağkalım Grup 1’de Grup 2’den anlamlı yüksektir. Residivler sık (%85), fakat rezeksiyon şansı da (%64) yüksektir(54). Dolayısıyla, simültane metastazların, olabiliyorsa tümünün rezeksiyonu, hastaliksız olmasa da genel sağkalımı artırmaktadır.

Ardışık -sequantial-karaciğer ve akciğer metastazlı hastaları da kapsayan bir retrospektif çalışmada da, 5 yıl median sağkalım primer tümör rezeksiyonundan itibaren 100 ay, ilk metastazektomiden sonra 75 ay, ikinci metastazektomiden sonra 41 ay bulunmuştur⁽⁴³⁾. Bu sonuçlarda, hasta seçimi ve kemoterapinin önemli etkisi olabilir.

ABD’de 2010-2015 yılları arasında Ulusal Kanser Veritabanı (NCDB) kayıtlarına dayandırılan bir çalışmada, 82 bin metastazlı kolorektal kanser olgusu arasında, 58 bin hastada karaciğer metastazı (%70), 7 bin hastada (%9) akciğer metastazı, 17 bin hastada (%21) simültane akciğer ve karaciğer metastazı saptanmıştır. Bu çalışmada, karaciğer, akciğer ve simultane karaciğer+akciğer metastazlı hastalar karşılaştırıldığında, genel 5 yıl sağkalım sırasıyla, %16.7, %15.9 ve %5.5 bulunmuştur. Primer tümör ve metastazların rezeksiyonu ve adjuvan kemoterapi en iyi sağkalımı sağlamıştır⁽⁵⁵⁾. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) önerisi de bu yöndedir⁽⁵⁶⁾. Buna karşılık American Cancer Society (ACS), sadece karaciğer veya akciğer metastazlarında, kemoterapi yararını tartışmalı ve marjinal görmekte, tek küratif tedavi olarak cerrahiye savunmaktadır⁽⁵⁷⁾.

Yukarıda da atıfta bulunduğumuz SEER kayıtlarına girmiş senkron metastazlı hasta serisinden çıkan sonuç-

lar; tek organ metastazlarının daha uzun sağkalıma izin verdiği; izole akciğer metastazlarının en iyi prognoza sahip olduğu; cerrahi tedavi gören hastalarda, median sağkalımın izole akciğer metastazlarında 30 ay versus 14 ay, izole karaciğer metastazlarında 23 ay versus 9 ay, simültane karaciğer+akciğer metastazlarında 15 ay versus 8ay olduğudur. Sözkonusu sağkalım farkları istatistik olarak anlamlıdır⁽³⁾.

Akciğer metastaz cerrahisinde, lenfadenektomi tartışmalıdır. Lenfatik tutulumun daha agresif bir tümör davranışını temsil ettiği, ancak mediastino-hiler lenfadenektominin komplet rezeksiyon şansı yaratabileceği veya bu suretle yapılan lenf nod örneklemesinin sistematik tedavi seçimine dayanak olacağı söylenebilir⁽⁵⁸⁾.

Karaciğer rekürrensleri gibi, akciğer metastaz rekürrenslerinde de, iyi sonuçlu mükerrer rezeksiyon serileri mevcuttur^(59, 60, 61). Özellikle mükerrer metastazektomiye vurgu yapılan 109 hastalık (46'sı karaciğer metastazektomisi geçirmiş) bir akciğer metastazektomisi serisinde, (rezeksiyon oranı karaciğerde %63.3, akciğerde %45.8), 5yıl sağkalım %49 bulunmuştur. Bilateral akciğer metastazında iki ameliyat bir ay arayla yapılmıştır⁽⁶²⁾. 2010-2016 yılları arasında yapılan çok merkezli bir prospektif çalışmada, akciğerden metastazektominin sağkalım yararı araştırılmış; yeterli sayıda hasta toplanamaması ve sonuçların anlamsız oluşu nedeniyle çalışma durdurulmuştur⁽⁶³⁾.

BEYİN METASTAZI

Rektum kanserinde insidensin artışına ve bununla birlikte tedavi imkanlarının gelişmesi ve sağkalımın uzamasına paralel olarak, beyin metastazı insidensi de artmaktadır. Klinik bulgu/belirti olmadıkça gerekmemekle beraber, rutin beyin görüntülemesine daha sık başvuruluyor olması da etken olabilir⁽⁶⁴⁾. Kolorektal kanser hastalarında beyin metastazı, prevalansı %0.6-3.2 olmakla beraber, gastrointestinal orijinli tümörler arasında %70-80'lik pay sahibidir⁽⁶⁵⁾. Kolorektal beyin metastazlarının %70'i, akciğer metastazlarına benzer şekilde, rektum ve rektosigmoid kaynaklıdır⁽¹⁾. Bu durum, rektumun venöz dönüşünün mid ve inferior rektal venlerle kaval sisteme olmasıyla, ayrıca Batson venöz pleksusu yoluyla tümör embolileri ile açıklanır^(66, 67). Hammoud ve ark.⁽⁶⁸⁾ beyin metastazlı 150 kolorektal kanser hastasını analiz ettiklerinde, proksimal kolon tümürlü hastalarda karaciğer metastazlarının daha sık görüldüğünü, buna paralel olarak distal (rektum) tümör yerleşimli hastalara oranla sağkalımlarının daha kısa olduğunu saptamışlardır. Bu bulgu, proksimal yerleşimli kolon tümürlü hastaların beyin metastazına zaman kalmadan kaybedildiklerini düşündürmüştür. Bu

anlamda, rektum kanserli hastaların beyin metastazı geliştirme olasılıkları daha yüksektir⁽²⁾.

Beyin metastazının median ortaya çıkış zamanı, 36 aydır. Mamafih, 18 bine yakın evre 4 kolorektal tümör olgusu içeren bir seride hastaların %44.5'inde beyin metastazı saptanmış ve beyin metastazının sanıldığı gibi geç ortaya çıkma özelliğinin olmadığı savunulmuştur⁽³⁾.

Yine de genel kabul gören bu nisbeten geç ortaya çıkışın nedeni, kan-beyin bariyerini oluşturan endotel hücreleri, glial hücreler ve perisitlerin sıkı bileşkeleridir. Bu bileşkeleri zayıflatan ve permeabilitye artıran, bir CXCL12 kemokin reseptörü olan CXCR4 (rektum kanser hücrelerinde yüksek seviyededir) olabilir⁽⁶⁹⁾. Hastaların hemen tamamında, başta akciğer (%70 civarı) ve karaciğer (%35) olmak üzere eşzamanlı ekstrakranial metastazlar mevcuttur. Beyin metastazlarında, belki de erken metastaz mutad olmadığı veya tutulum geç belirti verdiği için, primer tümör tanısından 6ay değil, genellikle bir yıl ve sonrasında ortaya çıkan metastazlar (%80) metakron kabul edilmiştir⁽⁶⁴⁾.

En sık belirtiler, başağrısı, ataksi, yürüyüş bozulmasıdır. Mental değişiklikler, konvülsiyonlar da görülebilir. Tedavi seçenekleri, cerrahi, stereotaktik radiocerrahi (SRS) / radyoterapi ve kemoterapi veya bunların kombinasyonlarıdır. Ödemi azaltmak için tüm hastalarda öncelikle steroid tedavisine başvurulur. Cerrahi için uygun olgular, yeterli performans, semptomatik, üçten az ve erişilebilir metastaz olması, ekstrakranial metastazların olmaması, sağkalım beklentisinin 3 aydan uzun olmasıdır. SRS de, benzer hasta grubuna, ilaveten derinde yerleşmiş (erişilemez) lezyonlara, hitap eder. Genel olarak, multipl, yerleşimi cerrahiye uygun olmayan metastazlarda, kontrol edilemeyen ekstrakranial metastazı olan ve kötü performanslı hastalarda en sık başvuru yöntem, tüm beyin ışınlanması olmuştur⁽⁶⁴⁾. Oligometastatik hastalıkta SRS'nin üstünlüğü, genel kognitif yan etkilerinin azlığı ve lokal kontrolün daha yüksek etkinliğidir. Tek beyin metastazlı ve Karnofsky performans skoru (KPS) >70 olan hastalarda cerrahi+kemoterapi ilave sağkalım yararı sağlayabilir. Multipl beyin metastazlı veya KPS<70 hastalarda radyoterapi+kemoterapi uygun olabilir⁽⁷⁰⁾. Cerrahi sonrası 15 ayı, SRS sonrası 6-10 ayı bulan sağkalım oranları bildirilmiştir^(2, 71). SRS+ cerrahi en iyi sağkalımı sağlasa da prognoz kötüdür^(1, 72). Cerrahi veya SRS'ye uygun olmayan hastalarda, tüm beyin ışınlanması düşünülebilirse de sağkalım bir-iki ayla sınırlıdır⁽⁶⁴⁾. Cerrahi ile daha iyi sonuçlar alınmasında bir etken de bu hastaların daha yüksek performans göstermeleri olabilir. Cerrahi endikasyonu, metastaz sayısı ve yerleşimi belirler. Hedef, lüzumsuz

veya hasar verici tedavilerden kaçınırken, nörolojik fonksiyonları koruyarak sağkalım avantajı sağlamaktır. Lu ve ark.⁽⁷⁰⁾ 80 hastalık serilerinde, monoterapi ile 4 ay olan median sağkalımın, kombine tedavilerle 11 aya uzatıldığını göstermişlerdir. Bu avantaj, kemoterapinin radyosensitiviteyi artırmasıyla, cerrahi ve radyoterapinin de intrakranial vasküler permeabiliteyi artırarak kemoterapinin etkinliğine katkısıyla açıklanabilir. Ancak, bu çalışmalarda, multipl beyin metastazlılarda SRS yerine radyoterapi (tüm beyin ışınlaması) tercihi, soliter veya kolay ulaşılabilir tümörlerde, nisbeten uzun sağkalım beklentisi olan hastalarda cerrahi tercihi gibi hasta seçim kriterleri gözden kaçırılmamalıdır⁽²⁾. Beyin metastaz sayısı arttıkça sağkalımın kısılmasının günahı, radyoterapinin yetersizliği ile değil, bu hastaların talihsizliği ile açıklanmalıdır!

Özetle; karaciğer ve akciğer metastazlarından farklı olarak, beyin metastazlarında cerrahinin yeri çok daha kısıtlıdır⁽³⁾.

PERİTON METASTAZI

Proksimal rektum dışında, rektum kanserinin peritoneal yayılımı, kolon kanserinde görülenden çok daha azdır. Dolayısıyla, burada sözü edilen yayılım, tüm kolorektal kanserler içindir. Son dekadlarda, hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) ile kombine sitoreduktif cerrahi (CRS), periton metastazlarında seçilmiş hastalarda sağkalımı uzatma, hattâ kür sağlama iddiasıyla popülerite kazanmıştır. Bazı serilerde, kür kabul edilen 5 yıl hastaliksız sağkalım oranları %16-22'yi bulmuştur^(73, 74, 75).

Bu konuda yapılmış bir randomize çalışmada, adaletili olmamakla birlikte (!) CRS+HIPEC grubu cerrahisiz ve/veya palyatif cerrahili sistemik 5-FU grubu ile karşılaştırılmış; median sağkalım ilk grupta 22.3 ay (versus 12. 6 ay) bulunmuştur⁽⁷⁶⁾. Hasta sayısının kısıtlı olduğu bir başka randomize çalışmada, CRS+HIPEC sistemik oksaliplatinli kemoterapi ile karşılaştırılmış, progresyonsuz median sağkalım benzer, median genel sağkalım ilk grupta daha iyi (25 ay versus 18 ay, p=0.04) bulunmuştur⁽⁷⁵⁾.

SURRENAL METASTAZI

Kolorektal kanserde surrenal metastazı, venöz, portal venöz, lenfatik ve hematojen yolla gelişebilir. Kolorektal kanserden kaybedilmiş hastalarda yapılmış bir otopsi çalışmasında oran %14 olarak saptanmıştır⁽⁷⁷⁾. Genellikle yaygın hastalığa işaret eder, izole metastaz olarak saptanması nadirdir⁽⁷³⁾.

Primeri kolorektal kanser olan izole surrenal metastazlarıyla ilgili yayınlar, neredeyse olgu bildirileri ile sınırlıdır. Biri senkron, 8 surrenal metastazlı hastayı kapsayan bir yayında, median genel sağkalım 32ay olarak bildirilmiştir⁽⁷⁸⁾. İzole surrenal metastazlı seçilmiş hastalarda, hastaliksız interval >6 ay olmak ve komplet rezeksiyon yapmak kaydıyla, surrenalektomi yararlı olabilir⁽⁷³⁾.

OVER METASTAZI

Overe metastaz yapan tümörlerin 1/3'ü kolorektal kaynaklıdır. Bu hastalarda overe metastaz insidensi %3-10'dur⁽⁷⁹⁾. Prognoz kötüdür ve en uygun tedavinin ne olduğu ile ilgili bilgi azdır. Metastazın bilateral olması ve overdışı metastaz bulunması, kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir⁽⁸⁰⁾. Peritoneal yayılım bulunmayan izole over metastazlarında cerrahi yararlı olabilir^(81, 82). Overe metastaz yapan diğer tümörlere ve kolorektal kanserin diğer metastaz yerleşimlerine nisbetle, kolorektal kanserin over metastazları kemoterapiye de iyi yanıt vermezler. Overler, kolorektal kanser metastazları için "sığmak" olarak değerlendirilmiştir^(83, 84).

Sağkalımın 5 yılı aştığı çok az bildirim olmakla birlikte, etkili bir sitoreduksiyon (mümkünse R0) ile birlikte ooforektomi, anlamlı sağkalım avantajı (median 35 ay versus 7 ay) yaratabilir⁽⁸¹⁾.

Senkron over metastazı, birlikte yüksek periton metastazı riskini de taşıdığından, sözkonusu simültane metastaz durumunda erken SRS+HIPEC etkinliği araştırılmış; periton metastazının rekürrens açısından anlamlı risk faktörü olduğu belirtilmiştir⁽⁸⁵⁾. Bu konuda çok merkezli bir çalışma (ProphyloCHIP), yüksek periton metastazı riskli hastaları takip ve laparotomi+HIPEC kollarına ayırmış olarak sürmektedir⁽⁷³⁾.

Buna karşılık, bazı yazarlar, metakron izole over metastazlarının periton metastazı gibi, CRS ve HIPEC ile tedavi edilmeleri gerektiğini savunmuşlar, over metastazlı ve over metastazsız periton metastazları arasında sağkalım farkı bulmamışlardır⁽⁸⁶⁾.

RETROPERİTONEAL LENF NOD METASTAZI

İzole retroperitoneal lenf nod (RLN) metastazı, küratif rezeksiyon sonrası metastazların %1-2'sini oluşturur. Lokoregional residiv ile karşılaştırıldığında prognozu daha iyidir (3 yıl genel sağkalım %81 versus %27; 3 yıl hastaliksız sağkalım %26 versus 0)⁽⁸⁷⁾. Radikal retroperitoneal lenfadenektomi ile %53.4 -43 5

yıl, 60-66 ay median sağkalım gibi umut verici sonuçlar bildirilmiştir^(88, 89).

Ancak, bu girişimlerin yüksek morbidite ve mortalite oranları gözden uzak tutulmamalıdır. Bu hastalarda perioperatif kemoterapi de, kanıt oluşturan prospektif çalışma olmamakla birlikte, yararlı olabilir⁽⁹⁰⁾.

Sonuç olarak; metastatik rektum kanserinde sistemik tedavi ana iskeleti oluşturmakla beraber, seçilmiş hastalarda cerrahi, sağkalımı uzatmaktadır. Yakın geçmişe

kadar sadece sınırlı karaciğer ve akciğer metastazları ve düşük hacimli periton yayılımı cerrahi adayı iken, cerrahi endikasyon son 2 dekada çok genişlemiştir. Over, surrenal, periton ve retroperitoneal lenf nodları da bu spektruma dahil olmuştur. Hasta seçiminde, metastazın izole olması, önceki tedavi sonrası hastaliksız aralığın uzun olması, metastazın komplet (R0) rezeke edilebilmesi ve hasta performansı gibi faktörler de gözönünde bulundurulmalıdır⁽⁷³⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Kim D-Y, Ryu C-G, Jung E-J et al: Brain metastasis from colorectal cancer: a single center experience. *Ann Surg Treat Res.* 2018; 94: 13-18.
- (2) Gu X-D, Cai Y-T, Zhou Y-M et al.: Prognostic factors and multidisciplinary treatment modalities for brain metastases from colorectal cancer: analysis of 93 patients *Cancer* 2015; 15: 902-7).
- (3) Zong Z., Zhou T. C, TANG F-X et al: Impact of Site-Specific Metastases on Surgical Value and Survival among Metastatic Colorectal Cancer Patients *Am Surgeon.* 2020; 86: 220-27.
- (4) Reijonen P, Kivelä A, Rantonena J et al: Long-term outcome after sequential liver and lung metastasectomy is comparable to outcome of isolated liver or lung metastasectomy in colorectal carcinoma. *Surgical Oncol* 2019; 30: 22-26.
- (5) F C-L, Chok 2019; 11: 150-172.
- (6) Diaconescu A, Alexandrescu S, Ionel Z.,: Resection of Concomitant Hepatic and Extrahepatic Metastases from Colorectal Cancer -A Worthwhile Operation? *Chirurgia* 2017; 112: 673-82.
- (7) Saiura A, Yamamoto J, Hasegawa K, et al.: Liver resection for multiple colorectal liver metastases with surgery up-front approach: bi-institutional analysis of 736 consecutive cases. *World J Surg.* 2012; 36: 2171-2178.
- (8) Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al.: Improved survival in metastatic colo-rectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 3677-3683.
- (9) Creasy JM, Sadot E, Koerkamp BG et al: Actual 10-year survival after hepatic resection of colorectal liver metastases: what factors preclude cure? *Surgery* 2018; 163: 1238-44.
- (10) Adam R, Kitano Y: Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg.* 2019; 3: 50-56.
- (11) Levi FA, Boige V, Hebbar M, et al.: Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multi-center trial OPTILIV. *Ann Oncol.* 2016; 27: 267-74.
- (12) Imai K, Adam R, Baba H.: How to increase the resectability of initially unresectable colorectal liver metastases: a surgical perspective. *Ann Gastroenterol Surg* 2019; 3: 476-86.
- (13) Rashidian N, Alseidi A, Kirks RC: Cancers Metastatic to the Liver. *Surg Clin N Am.* 2020 <https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.02.005>.
- (14) Adam R, de Gramont A, Figueras J, et al.: Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 729-41.
- (15) Kardassis D, Ntinias A, Miliaras D, et al. Patients with multiple synchronous colonic cancer hepatic metastases benefit from enrolment in a "liver first" approach protocol. *World J Hepatol* 2014; 6: 513-19.
- (16) Chapelle T, Op De Beeck B, Huyghe I, et al.: Future remnant liver function estimated by combining liver volumetry on magnetic resonance imaging with total liver function on (99m) Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy: can this tool predict post-hepatectomy liver failure? *HPB (Oxford)* 2016; 18: 494-503.
- (17) Shindoh J, Tzeng C-WD, Aloia TA, et al. Optimal future liver remnant in patients treated with extensive preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2493-500.

- (18) Adams RB, Aloia TA, Loyer E, et al. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 91-103.
- (19) Adam R, De Gramont A, Figueras J, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist*. 2012; 17: 1225-39.
- (20) Nordlinger B, Vauthey JN, Poston G et al.: The timing of chemotherapy and surgery for the treatment of colorectal liver metastases. *Clin Colorectal Cancer*. 2010; 9: 212-8.
- (21) Adam R, Yi B, Innominato PF, et al.: Resection of colorectal liver metastases after second-line chemotherapy: is it worthwhile? A LiverMetSurvey analysis of 6415 patients. *Eur J Cancer*. 2017; 78: 7-15.
- (22) Allard MA, Adam R, Giuliani F, et al.: Long-term outcomes of patients with 10 or more colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. 2017; 117: 604-11.
- (23) van Dam RM, Lodewick TM, van den Broek MAJ, et al.: Outcomes of extended versus limited indications for patients undergoing a liver resection for colorectal cancer liver metastases. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 550-9.
- (24) Hosokawa I, Allard MA, Gelli M, et al.: Long-Term Survival Benefit and Potential for Cure after R1 Resection for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23: 1897-905.
- (25) De Blasi V, Memeo R, Adam R, et al.: Major hepatectomy for colorectal liver metastases in patients aged over 80: a propensity score matching analysis. *Dig Surg*. 2018; 35: 333-41.
- (26) Wicherts DA, de Haas RJ, Andreani P, et al.: Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2010; 97: 240-50.
- (27) Imai K, Allard MA, Benitez C, et al.: Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2017; 104: 570-9.
- (28) Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H.: Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg*. 2000; 232: 777-785.
- (29) Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, et al.: Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg*. 2008; 248: 994-1005.
- (30) Imai K, Benitez CC, Allard MA, et al.: Failure to achieve a 2-stage hepatectomy for colorectal liver metastases: how to prevent it? *Ann Surg*. 2015; 262: 772-8; discussion 778-9.
- (31) de Santibanes E, Clavien PA.: Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach. *Ann Surg*. 2012; 255: 415-7.
- (32) Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al.: Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg*. 2012; 255: 405-14.
- (33) Sandstrom P, Rosok BI, Sparrelid E, et al.: ALPPS improves resectability compared with conventional two-stage hepatectomy in patients with advanced colorectal liver metastasis: results from a Scandinavian multicenter randomized controlled trial (LIGRO trial). *Ann Surg*. 2018; 267: 833-40.
- (34) Adams RB, Aloia TA, Loyer E, et al.: Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 91-103.
- (35) Battula N, Tsapralis D, Mayer D et al.: Repeat liver resection for recurrent colorectal metastases: a single-centre, 13-year experience. *HPB* 2014; 16: 157-163.
- (36) Moris D, Tsilimigras DI, Chakedis J, et al.: Liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases: A systematic review. *J Surg Oncol*. 2017; 116: 288-97.
- (37) Dueland S, Guren TK, Hagness M, et al.: Chemotherapy or liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer? *Ann Surg*. 2015; 261: 956-60.
- (38) Hagness M, Foss A, Line PD, et al.: Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2013; 257: 800-6.
- (39) Elias D, Ouellet JF, Bellon N et al.: Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2003; 90: 567-74.

- (40) 2015 LSLSD. <https://livermetsurveymanettis-org:8443/SASStoredProcess/do.2015>.
- (41) Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, Dematteo R et al.: Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16: 2138-46.
- (42) Ferrarotto R, Pathak P, Maru D et al.: Durable complete responses in metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy alone. *Clin Colorectal Cancer*. 2011; 10: 178-82.
- (43) Zizzo M, Galeone C, Braglia L et al: Long-Term Outcomes after Surgical Resection for Synchronous or Metachronous Hepatic and Pulmonary Colorectal Cancer Metastases. *Digestion* DOI: 10.1159/000497223.
- (44) Dave RV, Pathak S, White AD, et al.: Outcome after liver resection in patients presenting with simultaneous hepatopulmonary colorectal metastases. *Br J Surg*. 2015; 102: 261-268.
- (45) Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, et al.: Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? *Ann Surg*. 2011; 253: 349-359.
- (46) Nagakura S, Shirai Y, Yamato Y et al: Simultaneous detection of colorectal carcinoma liver and lung metastases does not warrant resection *J Am Coll Surg* 2001; 193: 153-160.
- (47) Landes U, Robert J, Perneger T et al.: Predicting survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: previous liver metastases matter. *BMC Surg* 2010; 10: 17-22.
- (48) Zabaleta J, Aguinagalde B, Fuentes MG et al.: Survival after lung metastasectomy for colorectal cancer: importance of previous liver metastasis as a prognostic factor. *Eur J Surg Oncol*. 2011; 37: 786-90.
- (49) Hattori N, Kanemitsu Y, Komori K et al.: Outcomes after hepatic and pulmonary metastasectomies compared with pulmonary metastasectomy alone in patients with colorectal cancer metastasis to liver and lungs. *World J Surg*. 2013; 37: 1315-21.
- (50) Robinson BJ, Rice TW, Strong SA, Rybicki LA, Blackstone EH.: Is resection of pulmonary and hepatic metastases warranted in patients with colorectal cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 117: 66-75.
- (51) Meimarakis G, Angele M, Conrad C et al.: Combined resection of colorectal hepatic-pulmonary metastases shows improved outcome over chemotherapy alone. *Langenbecks Arch Surg*. 2013; 398: 265-76.
- (52) Andres A, Mentha G, Adam R, et al.: Surgical management of patients with colorectal cancer and simultaneous liver and lung metastases. *Br J Surg*. 2015; 102: 691-699.
- (53) M. Gonzalez, A. Poncet, C. Combescure et al.: Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis, *Ann. Surg. Oncol*. 2013; 20: 572-579.
- (54) Matsumura M, Yamashita S, Ishizawa T et al: Oncological benefit of complete metastasectomy for simultaneous colorectal liver and lung metastases. *The American Journal of Surgery*, <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.06.007>.
- (55) Zhang G, Taylor J, Stem M et al: Aggressive Multimodal Treatment and Metastatic Colorectal Cancer Survival <https://doi.org/10.1016/j.amcolisurg.2019.12.024>.
- (56) National Comprehensive Cancer Network. Colon/rectal cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Accessed October 1, 2019.
- (57) American Cancer Society. Treating colorectal cancer. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/treating.html>. Accessed October 1, 2019.
- (58) Reinerman JM, Wigle DA: Lymphadenectomy during pulmonary metastasectomy. *Thorac Surg Clin* 2016; 26: 35-40.
- (59) Ogata Y, Matono K, Hayashi A et al.: Repeat pulmonary resection for isolated recurrent lung metastases yields results comparable to those after first pulmonary resection in colorectal cancer. *World J Surg* 2005; 29: 363-368.
- (60) Welter S, Jacobs J, Krbek T et al.: Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 203-210.
- (61) Chen F, Sakai H, Miyahara R et al.: Repeat resection of pulmonary metastasis is beneficial for patients with colorectal carcinoma. *World J Surg* 2010; 34: 2373-2378.
- (62) Bellier J., De Wolf J., Hebbar M. et al: Repeated Resections of Hepatic and Pulmonary Metasta-

ses from Colorectal Cancer Provide Long-Term Survival *World J Surg* 2017; DOI 10. 1007/s00268-017-4265-3.

- (63) Treasure T, Leonard P, Milosevic M et al: Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer: the PulMiCC randomised controlled trial *BJS* 2020 <https://doi.org/10.1002/bjs.11948>.
- (64) Mege D, Sans A, Ouaiissi M,: Brain metastases from colorectal cancer: characteristics and management *ANZJS* doi: 10. 1111/ans. 14107.
- (65) Christensen TD, Spindler KL, Palshof JA, Nielsen DL.: Systematic review: Brain metastases from colorectal cancer--Incidence and patient characteristics. *BMC Cancer*. 2016; 16: 260-273.
- (66) Tanriverdi O, Kaytan-Saglam E, Ulger S, et al.: The clinical and pathological features of 133 colorectal cancer patients with brain metastasis: a multicenter retrospective analysis of the Gastrointestinal Tumors Working Committee of the Turkish Oncology Group (TOG). *Med Oncol* 2014; 31: 152.
- (67) Mongan JP, Fadul CE, Cole BF et al: Brain metastases from colorectal cancer: risk factors, incidence, and the possible role of chemokines. *Clin Colorectal Cancer* 2009; 8: 100-5.
- (68) Hammoud MA, McCutcheon IE, Elsouki R et al.: Colorectal carcinoma and brain metastasis: distribution, treatment, and survival. *Ann Surg Oncol*. 1996; 3: 453-63.
- (69) Zang YW, Gu XD, Xiang JB, Chen ZY.: Brain metastases from colorectal cancer: micro-environment and molecular mechanisms. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 784-800.
- (70) Lu X, Cai Y, Xia L, Ju H, Zhao X: Treatment modalities and relative survival in patients with brain metastasis from colorectal cancer *BioScience Trends*. 2019; 13: 182-188.
- (71) Kye BH, Kim HJ, Kang WK, Cho HM, Hong YK, Oh ST. Brain metastases from colo-rectal cancer: the role of surgical resection in selected patients. *Colorectal Dis* 2012; 14: 378-85.
- (72) Damiens K, Ayoub JP, Lemieux B, Aubin F, Saliba W, Campeau MP, et al.: Clinical features and course of brain metastases in colorectal cancer: an experience from a single institution. *Curr Oncol* 2012; 19: 254-8.
- (73) Gomes RJ, Belotto M, Peixoto DR: The role of surgery for unusual sites of metastases from colorectal cancer: a review of the literature, *European Journal of Surgical Oncology* (2016), doi: 10. 1016/j. ejso. 2016. 05. 019.
- (74) Goéré D, Malka D, Tzani D et al.: Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg* 2013; 257: 1065-71.
- (75) Cashin PH, Mahteme H, Spang N, et al.: Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A randomised trial. *Eur J Cancer* 2016; 53: 155-62.
- (76) Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al.: Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3737-43.
- (77) Katayama A, Mafune K, Makuuchi M. Adrenalectomy for solitary adrenal metastasis from colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30: 414-6.
- (78) Mourra N, Hoeffel C, Duvillard P, et al.: Adrenalectomy for clinically isolated metastasis from colorectal carcinoma: report of eight cases. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1846-9.
- (79) Ojo J, De Silva S, Han E, et al.: Krukenberg tumors from colorectal cancer: presentation, treatment and outcomes. *Am Surg*. 2011; 77: 1381-5.
- (80) Kim DD, Park IJ, Kim HC, et al. Ovarian metastases from colorectal cancer: a clinicopathological analysis of 103 patients. *Colorectal Dis* 2009; 11: 32-8.
- (81) McCormick CC, Giuntoli RL 2nd, Gardner GJ, et al.: The role of cytoreduction surgery for colon cancer metastatic to the ovary. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 791-5.
- (82) Fujiwara A, Noura S, Ohue M, et al. Significance of the resection of ovarian metastases from colorectal cancers. *J Surg Oncol* 2010; 102: 582-7.
- (83) Goéré D, Daveau C, Elias D, et al.: The differential response to chemotherapy of ovarian metastases from colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1335-9.
- (84) Taylor AE, Nicolson VM, Cunningham D.: Ovarian metastases from primary gastrointestinal malignancies: the Royal Marsden Hospital experi-

ence and implications for adjuvant treatment. *Br J Cancer* 1995; 71: 92-6.

- (85) Elias D, Honoré C, Dumont F, et al.: Results of systematic second-look surgery plus HIPEC in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2011; 254: 289-93.
- (86) Kujipers AM, Mehta AM, Aalbers AG, et al.: Treatment of ovarian metastases of colorectal and appendiceal carcinoma in the era of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 937-42.
- (87) Dumont F, Kothodinis K, Goere D, et al.: Central retroperitoneal recurrences from colorectal cancer: are lymph node and locoregional recurrences the same disease? *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 611-6.
- (88) Gagnière J, Dupré A, Chabaud S, et al. Retroperitoneal nodal metastases from colorectal cancer: Curable metastases with radical retroperitoneal lymphadenectomy in selected patients. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 731-7.
- (89) Ho TW, Mack LA, Temple WJ. Operative salvage for retroperitoneal nodal recurrence in colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 697-703.
- (90) Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). <<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>>. Accessed in 02.13.2016.



KOLOREKTAL KANSER KARACİĞER METASTAZLARINDA GİRİŞİMSSEL RADYOLOJİ *INTERVENTIONAL RADIOLOGY IN LIVER METASTASES OF COLORECTAL CANCER*

Dr. Engin Kara, Dr. Kaan Esen

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Girişimsel Radyoloji Bölümü

Özet:

Girişimsel radyolojik yöntemlerin kolorektal kanserlerin karaciğer metastazının tedavi yönetimindeki rolü gittikçe artmaktadır. Bu yöntemlerin, uygun hastalarda, kimi zaman tek başına kimi zaman kendi içinde kimi zaman da diğer tedavilerle kombinasyonu uygulamaları ile tedavi etkinliklerinin arttığını gösteren veriler de artmaktadır. Radyofrekans ablasyon (RFA), mikrodalga ablasyon (MDA) gibi ablatif yöntemlerle metastazlar ortadan kaldırılabilmekte, transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), transarteriyel radyoembolizasyon (TARE), hepatik intrarteriyel infüzyon gibi (HAI) intraarteriyel uygulanan tedaviler, ablate ya da rezekte edilemeyen karaciğer metastazı olan hastalarda etkili olabilmektedir. Hastanın multidisipliner tedavi planlamasında bu tekniklerin potansiyelini, hangi aşamada, nasıl kullanılacağını belirlemek önemlidir.

Abstract:

Interventional radiologic therapies have an expanding role in the management of liver metastases from colorectal cancer. There is also increasing data showing that the treatment efficacy of these methods, sometimes alone, sometimes in themselves and with other treatments methods. Metastases can be eliminated with ablative methods such as radiofrequency ablation (RFA), microwave ablation (MWA). Intraarterial treatment such as transarterial chemoembolization (TACE), transarterial radioembolization (TARE), hepatic arterial infusion (HAI) can be effective in patients with liver metastases that cannot be ablated or resected. It is important to determine the potential of these techniques, at what stage and how they will be used in the multidisciplinary management.

Kolorektal kanser hastalarının başvuru sırasında, %20'sinde karaciğerde metastaz vardır ve %60'ında da hastalık süresince karaciğere metastaz oluşur. Uygun hastalarda cerrahi rezeksiyon en iyi tedavi yöntemidir. Ancak, kolorektal karaciğer metastazlı (KRKkm) hastaların sadece %15-30'u başvuru sırasında bu tedaviye uygundur⁽¹⁾. Metastazlara bağlı karaciğer yetmezliği de önemli bir ölüm nedenidir; kemoterapiye yanıt vermeyen olgularla sıklıkla karşılaşılır. Son yıllarda, uygun seçilmiş hastalarda yeni kemoterapötikler ve tedavi protokolleri, hedefe yönelik tedavi amaçlı yeni biyo-

lojik ajanların kullanımının yanı sıra lokal-bölgesel tedavi yöntemleri olarak da adlandırılan minimal invaziv ya da radyolojik girişimsel işlemler ile tedavilerde daha iyi sonuçlar alınmaya başlanmasıyla, hastaliksız yaşam ve genel sağ kalım süreleri uzamakta, hatta daha fazla hasta, cerrahi tedaviye uygun hale gelebilmektedir. Bu gelişmeler ışığında kolorektal kanser karaciğer metastazlarında, tedavi ve tedavi algoritmasının belirlenmesi ve en uygun tedavi yöntemi ve yönetimi için yeterli bir kılavuz oluşturulması güçleşmiş, tedavi yöntemlerinin gelişimi, değişimi, KRK ve metastazlarının tedavi yön-

tem ve yönetiminin, her hastaya göre belirlenmesini, bireyselleştirilmesini ve multidisipliner bir yaklaşımla tedavi kararlarının verilmesini ve yönlendirilmesini zorunlu hale getirmiştir^(2,3,4,5).

Girişimsel radyolojik tedavi yöntemlerinin KRKkm tedavisinde temel olarak üç amacı vardır: 1) Perkütan ablasyon yöntemleri ile tam tümör destrüksiyonu sağlamak (Cerrahi ve veya diğer tedavilerle birlikte veya alternatif olarak), 2) İntraarteryel tedavilerle, ağırlıklı olmak üzere, objektif tümör yanıt oranını iyileştirmek ve beklenen yaşam süresini uzatmak, diğer tedavilere uygun hale getirmek 3) Diğer tedavi yöntemlerine destek amaçlı (Portal ven embolizasyonu veya uygun lokalizasyona kateterlerin yerleştirilmesi, sonraki tedavilerin kolaylaştırılması). Bu derlemede, KRKkm tedavisinde uygulanan girişimsel radyolojik işlemler ve etkinlikleri kısaca gözden geçirilmeye çalışılacaktır.

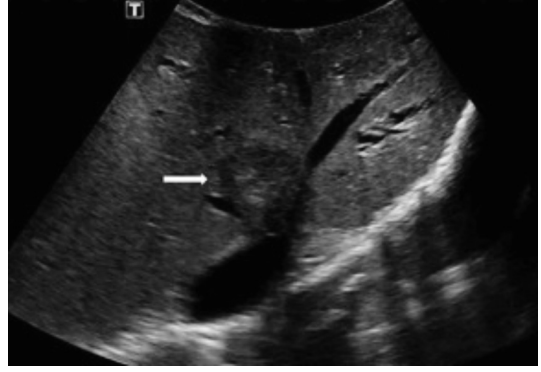
ABLASYON

Lokal ablatif tedaviler kılavuzlarda KRKkm tedavilerinde yerini almıştır⁽⁶⁾. Radyofrekans ablasyon (RFA), termal ya da termal olmayan ablasyon yöntemleri arasında en çok kullanılan ve en çok araştırılan ve çalışılan yöntemdir. Genellikle, lezyonların santral yerleşimli olmaması, büyük damar ya da büyük safra yollarına en az 3mm uzaklıkta olması ("heat sink" etkisi: bu yapılar, ortamda oluşan ısıyı uzaklaştırarak, RFA'da istenen ve belirlenen boyutta etkin ablasyon için yeterli ısı oluşumunu engeller), boyutları 3-3,5cm'nin altında ve sayıca az (3-5 adet) olması RFA için en uygun hasta grubunu oluşturur. Daha geniş ablasyon zonu oluşturabilen ve RFA'da gözlenen "heat sink" etkisinden daha az etkilenen bir yöntem olan mikrodalga ablasyonu (MDA) ya da microwave ablation (MWA) da benzer hasta grubunda gittikçe daha yaygın olarak kullanılmaktadır

Benzer hasta gruplarında ve benzer amaçla kullanılan daha yeni ablasyon yöntemlerinden olan irreversibele electroporation (IRE) ve kriyoterapi yöntemleri görece daha maliyetli ve daha az kullanılan yöntemlerdir ve safra yolları, komşu organlar gibi duyarlı dokulara daha az zarar vermeleri ve daha belirgin, kontrollü ablasyon zonları oluşturmaları gibi avantajları vardır.

Bununla birlikte, RFA ve MDA'da, olası istenmeyen komşu doku-organ hasarı, %5 dekstroz ve serum fizyolojik enjeksiyonu ile oluşturulan "hidrodiseksiyonlar" ile komşu dokuların yalıtımı ve tedavi alanından yeterince uzaklaştırılması sağlanarak önlenmektedir. Bu ablasyon yöntemlerinde benzer kriterlerdeki hasta grubunda, cerrahiye benzer şekilde, uygun görüntüleme yöntemi eşliğinde, lezyon ve çevresinde normal görünen dokuda en az 5-10mm güvenlik zonunu da içine

alacak biçimde, (cihaza göre değişebilen, bir ya da daha fazla sayıda yerleştirilebilen) iğne veya probun, doğru noktaya yerleştirilmesi önemlidir (*Resim 1*).



Resim 1a) Ultrasonografide rektum ca metastazı (mikrodalga ablasyon (MDA) öncesi).



Resim 1b) Ultrasonografide MDA işlemi sırasında, uygulanan ısı ile oluşan gaz oluşumlarının oluşturduğu lezyonu tamamen örten hiperekojenite.

EORT/CLOCC çalışmasında, unrezektabl KRKkm hastalarında, RFA, sistemik kemoterapi ile karşılaştırıldığında daha etkili olmuş, progresyonsuz yaşam (PFS) daha artmış (16,8 ay'a 9,9 ay), yaşam süresinde (OS) belirgin uzamaya neden olmuştur (45,6 ay'a 40,5ay)^(7,8).

Mikrodalga ablasyon, RFA ile karşılaştırıldığında kömürleşme, heat sink etkisinin daha az olması ile daha büyük lezyonlar ve majör vasküler yapılar ile majör safra yolu komşuluklarında daha etkilidir^(9,10).

İrreversible Elektroporasyon (IRE), hücre membranında kalıcı nanoporlar oluşturarak hücre ölümüne yol açan bir ablasyon yöntemidir. Major vasküler yapılar ve safra yollarına komşu tümörlerin ablasyonunda daha iyi bir ablatif yöntemdir. Erken dönemde yapılan çalışmalarda, 2 yıl için %8 PFS ve %62 OS oranları elde edilmiştir. Ancak bu yöntemin daha geniş kullanımın

önerilmesinden önce daha çok çalışma ve kanıt ihtiyacı vardır^(11, 12).

Perkütan kriyoablasyonda, Joule-Thompson prensibi ile argon gazı aracılığıyla hızlı doku soğuması sağlayan özel bir prob kullanılır. Kanser hücreleri normal hücrelere göre daha fazla su içerir. Donma hücre içinde buz kristallerinin oluşuma yol açar. -40° C’de doku ölümü meydana gelir. Birinci nesil cihazlarla yapılan tedavilerde, difüz intravasküler pıhtılaşmaya benzer bir durum olan “kriyoşok” komplikasyonlarının raporlanması ile bu modalitenin karaciğerde uygulanması zora girmiştir. Karaciğerde etkili termal ablasyon yöntemlerinin bulunmasına rağmen kriyoablasyon diğer organlarda başarı ile uzun zamandan beri kullanılmaktadır. Ayrıca BT görüntüleme eşliğinde kriyoablasyonda ablasyon marjı çok net olarak görülebilmektedir. Yöntemin kullanılabilmesi için yeni cihazlarla KRKkm hastalarında gelecek çalışmalar beklenmektedir⁽¹³⁾.

İNTRAARTERYEL TEDAVİLER

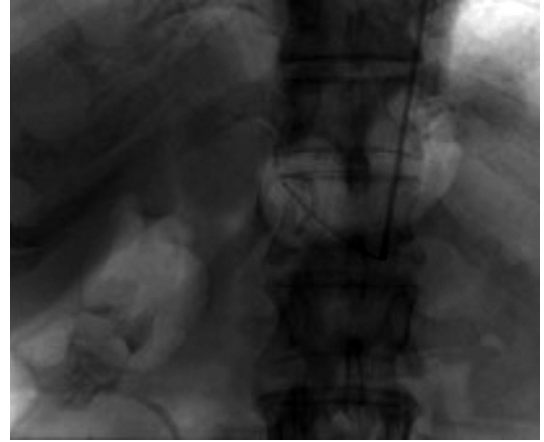
Hepatik arteriyel infüzyon (HAİ), konvansiyonel transarteriyel kemoembolizasyon (Ktake), ilaç yüklü partiküller ile TAKE (DEBTACE), yttrium-90(Y-90) ile uygulanan transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) (ya da Selektif İnternal Radyasyon Terapisi (SIRT)) KRKkm tedavilerinde kullanılan başlıca intraarteriyel yöntemlerdir.

Bu tedavi yöntemlerinin temel prensibi, karaciğerin ağırlıklı olarak portal venden kanlanması ve metastazlar dahil olmak üzere karaciğer tümörlerinin ise ağırlıklı olarak başlıca hepatic arterler olmak üzere arterlerden kanlanmasıdır. Bu işlemlerde, perkutan yolla daha çok ana femoral arterden ve gerektiğinde radyal, brakial, aksiller arterlerden olmak üzere, arteriyel sisteme giriş yapılarak, tanısal ya da kılavuz kateterler ile hepatic ve gerekirse diğer ilgili majör arterlere ulaşıp (bazan superior mezenterik, inferior frenik arter gibi), koaksiyel teknik ile, yani bu kateterler içinden mikrokateter ve uygun ince kılavuz tel kombinasyonları ile ilgili daha distal dallarına yerleştirilerek tedavi materyalleri gerekli bölgelere verilir

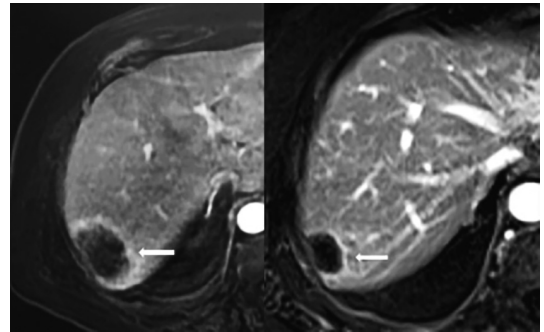
Hepatic Arteriyel İnfüzyon (HAİ)

Bu tedavi yönteminde, karaciğere sınırlı unrezektabl tümörlü hastalarda intravenöz sistemik tedaviye göre daha fazla kemoterapötik (5- fluorouracil (5-FU) için %60, floxuridine (FUDR) için %25) doğrudan sağ ya da sol hepatic artere verilebilmekte, FUDR gibi özellikle yüksek oranda karaciğerden ekstre edilen ajanlarla

da daha az sistemik yan etki sağlanmaktadır. Daha çok subklavyan artere bağlanan subkutan portlar aracılığıyla ile infüzyon uygulanır⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Sistemik tedaviler ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, HAİ’de oxaliplatin kullanılmış, total yanıt oranında ORR, yoğun sistemik tedaviye göre, daha belirgin artış görülmüştür. On çalışmayı içeren verilerden elde edilen başka COCHRAN grubu çalışmasında, 5-FU ve FUDR’in HAİ ve intravenöz kullanımı karşılaştırılmış, ORR, HAİ grubunda daha yüksek bulunurken (%43’e %18), OS’da HAİ belirgin anlamlı olmayan oranda hafif derecede yüksek olmuştur (16 ay vs. 12 ay).



Resim 2) Aksiller arter girişi ile çölyak trunkus yerleştirilmiş kılavuz kateter içerisinden hepatic artere uzatılan mikrokateter.



Resim 3a) Kolorektal ca karaciğer metastazı, irinotekan ile TAKE(DEBIRI) işlemi öncesinde, kontrastlı MRG’de çevresi kontrastlanan metastaz.

Resim 3b) DEBIRI embolizasyon işlemi sonrasında lezyonun boyutları belirgin olarak küçülme ve belirgin gerileyen çevresel kontrastlanma.

Ancak, yeni kullanılan sistemik kemoterapi rejimleri ile (5-FU’in oxaliplatin, irinotekan veya ikisi ile birden kombinasyonu) HAİ ile 5-FU ve FUDR infüzyonuna benzer ‘objective response rate’ (ORR) sonuçları elde edilmiştir.

Bu sonuçlar, sadece sistemik yolla tedavi edilebilen ökütle ekstrahepatik hastalığa karşı etkinliği de garanti olmayan HAİ'nin yararlılığını tartışılır hale getirmiştir. Lokal ORR ve sistemik hastalık kontrolünü iyileştirmek amacıyla HAİ ve yeni sistemik ilaçlar (irinotekan, oxaliplatin, bevacizumab, cetuximab) birlikte kullanılmıştır.

Birkaç çalışmada HAİ ve sistemik kemoterapi, first line kemoterapide birlikte kullanılmış, sistemik tedavilere göre, ortalama yaşam süreleri (MOS) ile birlikte ORR'de çok iyi sonuçlar elde edilmiştir⁽¹⁶⁾. FUDR ve sistemik irinotekan ve oxaliplatin ile unrezekektabl KRKkm hastalarda yapılan çalışmada, %57 rezeksiyona konversiyon ile birlikte %92 ORR ve 50,8 ay medyan OS elde edilmiştir. CHOICE çalışmasında oxaliplatin ile HAİ ve sistemik 5-FU+ cetuximab birlikte kullanılmış, hastaların %48'inde başlangıçta unrezekektabl hastalar rezektektabl hale gelmiştir⁽¹⁷⁾.

HAİ second line terapi yöntemi olarak da kullanılabilir ve sistemik olarak oxaliplatinle dirençli hastalarda dahi oxaliplatin HAİ ile verilmiş ve ORR %54'e kadar yükselmiş, second line terapi olarak kullanılan başka çalışmalarda da %64-88 ORR ve %35-47 rezeksiyona konversiyon sağlanmıştır^(18, 19). HAİ'nin ayrıca hepatik rezeksiyon sonrası adjuvan tedavi olarak da kullanıldığı iyi tedavi yanıtları ile sonuçlanan çalışmalar da yapılmıştır^(20, 21). HAİ'nin yaygınlaşmamasının temel nedenlerinden biri kateterin laparotomi ile yerleştirilmesinin gerekliliği ve kateterlerin çok çabuk tıkanarak kullanılamaz hale gelip tedavinin yarım kalmasıdır. Son zamanlarda portlar girişimsel radyologlarca minimal invaziv yöntemle lokal anestezi eşliğinde %94 teknik başarı oranları ile yerleştirilebilmekte ve tıkanma gibi problemler daha az oluşmaktadır⁽²²⁾. HAİ, yüksek oranda teknik yetersizlikleri (hepatik arter diskasyonu ve trombozu %20, kateter oklüzyonu %5, pompa yetersizliği %2, enfeksiyon %3) ve bunun yanı sıra özel tecrübe, ekipman gerektirmesi nedeni ile çok az merkezde kullanılmaktadır.

Transarteryel Kemoembolizasyon (TAKE)

Lipodol ile konvansiyonel transarteryel kemoembolizasyon (KTAKE) (cTACE), hepatoselüler karsinomun (HCC)⁽²³⁾ tedavisinde ve kombinasyon tedavilerinde kullanıldığında KRKkm için de olumlu sonuçlar ortaya çıkmıştır. Lipodol ile birlikte uygulanan doxorubicine ve cisplatin içeren konvansiyonel TAKE ile birlikte son yıllarda giderek artan oranlarda kullanılan, ilaç salınımlı partiküllerle (Drug Eluting Beads) kemoembolizasyon ya da DEBTACE ya da özellikle KRKkm hastala-

rında irinotekan yüklenerek kullanılan TAKE(DEBIRI) yöntemi, tümöre doğrudan ve yavaş salınımda yüksek oranda kemoterapötik ajanı vererek sistemik yan etkileri de en aza indirmek amacıyla intraarteryel olarak uygulanan bir yöntemdir. Tedavi planı, uygun hastada, her bir loba ayrı ayrı seanslarda 100mg irinotekan dozu ile en az 2 hafta ara ile iki seans uygulanır. Bilobar tutulumda iki loba ayrı seanslarda 4 hafta ara ile uygulanabilir. İşlem sırası ve sonrasında ağrı önemli bir sorun olup sedasyon, ağrı tedavileri ve/veya işlemden önce mikrokateret içinden lidokain uygulanması ile tedavi edilebilir. Diğer sık görülen bir komplikasyon, ateş, bulantı, kusma ve abdominal ağrıdan oluşan postembolizasyon sendromu hastaların %90 kadarında görülebilir ve işlem öncesi analjezik, antiemetik, antibiyotik profilaksisi ile birlikte verilerek hafifletilebilir, işlem sonrasında yine semptomatik olarak tedavi edilebilir.

European Society for Medical Oncology ve National Comprehensive Cancer Network'e göre DEBIRI için klinik endikasyonlar: cerrahi rezeksiyon endike olmayan ve / veya sistemik tedaviye dirençli ilerlemiş hastalık varlığı, Eastern Cooperative Oncology Group 2, Child-Pugh B, Barcelona Clinic Karaciğer Kanseri C, normal hematolojik değerler, ALT ve GGT <3 normal düzeylerin üst sınırı; toplam bilirubin <2.5 mg/dL. Bu endikasyonlar, birkaç çalışma ve yeni yapılan incelemelerle doğrulanmıştır⁽²⁴⁻²⁷⁾.

KRKkm'lı 74 hastayla yapılan ilk faz III çalışmasında sistemik irinotekan, fluorouracil ve leucovirin ile DEBIRI karşılaştırılmış ve DEBIRI ile OS 22 ay ve PFS 7 ay olarak rapor edilmiştir. Son zamanlarda Akinwade ve ark tarafından 13 çalışmayı içeren, 850 hastanın daha önce sistemik kemoterapi ile de tedavi edildiği bir değerlendirme çalışmasında ise, tedavi sonrası görüntüleme RECIST kriterlerine göre %56,2, RECIST/EASL kriterlerine göre de %51,1 ortalama yanıt oranları bildirilmiş, ortalama PFS 8,1 ay, OS 16,8 ay olmuştur^(26, 27).

DEBIRI, ekstrahepatik hastalıkları hedef alan sistemik tedavilerle birlikte kullanılabilir. DEBIRI'nin bevacizumab ile veya bevacizumab olmadan FOLFOX'a dayalı kemoterapi ile kombinasyonu ile yapılan tedavilerde, daha az toksisite ve daha yüksek genel yanıt ortaya konmuştur^(28, 29). DEBIRI-FOLFOX veya FOLFIRI kombinasyonu, rezeke edilemeyen KRKkm tedavisi için de iyi sonuçlar vermiştir^(30, 31). DEBIRI, kapasitabin ile birlikte, pozitif tolerabilite ve tümör yanıt oranları ile yoğun biçimde önceden tedavi görmüş hastalarda da kullanılabilir. Ayrıca DEBIRI + Cetuximab kombinasyonu da güvenli ve etkili bulunmuştur⁽³²⁾.

KRKKm hastalarında hepatic arter tedavilerinin (radyoembolizasyon ve TACE) karşılaştırılması, 15,2 aylık benzer bir OS göstermektedir⁽³⁴⁾, bu da bu hastalarda pozitif etkinliklerini düşündürmektedir.

Transarteriyel Radyoembolizasyon (TARE) (Selektif İnternal Radyoterapi (SIRT))

Normal karaciğer dokusunun yüksek duyarlılığı nedeniyle tedavi amaçlı eksternal radyasyon kullanımı sınırlıdır. Yaygın karaciğer metastazlı olgularında etkinliği düşük olup sağkalım ya da tümör yanıtı üzerine olumlu etkisi bulunmamaktadır. TARE, son on yılda ortaya çıkan unrezekeabl primer ya da metastatik karaciğer tümörlerinde uygulanan bir lokorejyonel bir tedavi yöntemidir. Hepatik arterlere selektif olarak girilmesinin ardından radyoaktif Y90 yüklü partiküllerin infüzyonu ile genellikle normal karaciğer dokusunun tolere edebileceği dozlarda, tümöre efektif dozda beta radyasyon yüklü partiküllerin verilmesine dayanır. TAKE'ye benzer biçimde rezeksiyon ya da ablasyon uygulanamayan hasta grubunda kullanılır.

Erken dönem verileri, kemoterapiye dirençli hastalarda etkinliğini onaylamakla birlikte, bu çalışmalarda kurtarma tedavisi amacıyla, sistemik 5-FU ile birlikte değerlendirilmiş, PFS daha artmış (2,1 ay vs 4,5 ay), ancak OS'de herhangi bir değişiklik olmamıştır⁽³⁵⁾. Bununla birlikte son zamanlarda kanıtlar TARE'nin first line tedavi olarak kullanılmasını desteklememektedir⁽³⁸⁾. Küratif rezeksiyon ve ablasyon uygulanamayan ve hiç KT almamış 1103 hastayı içeren 3 randomize çalışmada (FOXFIRE, SIRFLOX ve FOXFIRE-Global), daha yüksek objektif yanıt oranına (%72'e %63) rağmen TARE'nin FOLFOX'la birlikte erken dönem uygulaması ile sadece FOLFOX kullanan grup arasında OS, PFS veya hepatic rezeksiyon oranlarında bir iyileşme bulunmamıştır (medyan OS 22,6'ya 23,3 ay, medyan PFS 11,1'e 11,9 ay, hepatic rezeksiyon oranı %17'e %16). Bu sonuçlarla, kemoterapi almamış karaciğer dominant veya KRKKm olan hastalarda TARE kullanımını önerilmemiştir⁽³⁶⁾. İleride yapılacak daha çok sayıda çalışma ile TARE'nin KRKKm hastalarının tedavi yönetiminde rolü ve hasta seçiminin belirlenebilmesi sağlanabilecektir.

Tedavi Yanıtının Radyolojik Değerlendirilmesi

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) kullanılarak tedavi sonrası yanıt değerlendirilebilir. Ancak BT tümör yanıtını değerlendirmek için her

zaman yeterli olmayabilir. Karaciğere özgü kontrast ajanlarla uygulanan MRG, özellikle de altta yatan karaciğer hastalıkları (siroz, steatoz) olduğunda veya çok küçük lezyonların (1cm'den küçük) tanımlanabilmesi için daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir. PET tüm vücut haritasının elde edilmesini sağlar. Yakın zamanlarda yapılan bir çalışma, yine yakın bir zamanda kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda yüksek yanlı negatif oranlar ortaya koysa da, gastrointestinal tümörlerin karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde PET'in en iyi radyolojik yöntem olduğunu göstermiştir. PET ve CT'nin birlikte değerlendirilmesi duyarlılığı %97'e kadar artırabilmektedir.

RECIST (The Tumor response-Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ve WHO kriterleri doksanlı yılların başından beri tedavi yanıtlarını kullanılmaktadır. Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği (EASL) ve Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü, takipte yanıt tümör boyutunun ölçülmesine dayanan RECIST kriterlerini modifiye etmiştir. Bu kılavuzlara göre tedaviden 4 hafta sonra, CT ve MRG ile bu modifiye RECIST (mRECIST) kriterleri ile TAKE ve TARE'nin tümör boyutunda değişikliğe neden olmaksızın oluşturduğu hasar da değerlendirilir. Tümör yanıtı, trifazik BT ve MRG'de, tümörde nekrotik alanların belirlenmesi ve tümör yükünün azalmasına dayanır. RECIST'in diğer modifikasyonları vasküler invazyonun, lenf nodlarının, asitin, plevral efüzyonun ve yeni lezyon belirlenmesini içerir^(37,38).

SONUÇ

KRKKm hastaların yönetiminde, girişimsel radyolojik yöntemler artan bir rol almaktadır. Sayıca az ve uygun koşulları karşılayan metastazlarda, tümörü yok edebilen girişimsel radyolojik ablatif araçlar ile gereksiz ve morbid rezeksiyonlar sınırlandırılarak, hastaların yaşam kalitesinin korunmasına önemli ölçüde katkı sağlanabilir. Yanı sıra karaciğerde yaygın metastazları olan hastalar için de lokorejyonel ya da intraarteriyel tedaviler ile, unrezekeabl kabul edilen bu hasta grubunda da hastaliksız dönemler ve beklenen yaşam süresi uzatılabilir; hatta tedavi ile rezeksiyona uygun hale getirilebilir.

Bu bilgiler ile birlikte yeni gelişmeler, çalışmalar, araştırmalar, kanıtlar eşliğinde KRKKm hastalarının tedavi yönetiminde multidisipliner bir yaklaşıma ihtiyaç duyulmakta olup bu heterojen hasta grubunda, her hasta için tedavinin özelleştirilmesi, bireyselleştirilmesi gerekliliği önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Deschamps, F., Ronot, M., Gelli, M. et al. "Interventional Radiology for Colorectal Liver Metastases" *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2020; 16: 29–37.
- (2) Tsitskari M, Filippiadis D, Kostantos C, Pali-alexis K, Zavridis P, Kelekis N, Brountzos E. "The role of interventional oncology in the treatment of colorectal cancer liver metastases". *Ann Gastroenterol.* 2019; 32: 147-155.
- (3) Torzilli G, Adam R, Viganò L, Imai K, Goransky J, Fontana A, Toso C, Majno P, de Santibañes E. "Surgery of Colorectal Liver Metastases: Pushing the Limits". *Liver Cancer.* 2016; 6: 80-89.
- (4) Chow FC, Chok KS. "Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach." *World J Hepatol.* 2019; 11: 150-172.
- (5) Fiorentini G, Sarti D, Nani R, Aliberti C, Fiorentini C, Guadagni S. "Updates of colorectal cancer liver metastases therapy: review on DEBIRI." *Hepat Oncol.* 2020; 21; 7: HEP16.
- (6) Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. *ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer.* *Ann Oncol.* 2016; 27: 1386-1422.
- (7) Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, et al. "Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004)". *Ann Oncol.* 2012; 23: 2619-2626.
- (8) Ruers T, Punt CJA, van Coevorden F, Pierie JP, Borel Rinkes I, Ledermann JA, Poston GJ, Bechstein WO, Lentz M, Mauer ME, van Cutsem E, Lutz MP, Nordlinger B. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): long-term survival results of a randomized phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). *ASCO Annual Meeting 2015. J Clin Oncol.* 2015; 33(15 suppl): abstr 3501.
- (9) Correa-Gallego C, Fong Y, Gonen M, D'Angelica MI, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Kingham TP. A retrospective comparison of microwave ablation vs. radiofrequency ablation for colorectal cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21: 4278-83.
- (10) Huo YR, Eslick GD. Microwave Ablation Compared to Radiofrequency Ablation for Hepatic Lesions: A Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2015; 26: 1139-1146.
- (11) Petre EN, Sofocleous C. Thermal Ablation in the Management of Colorectal Cancer Patients with Oligometastatic Liver Disease. *Visc Med.* 2017; 33: 62-68.
- (12) Hosein PJ, Echenique A, Loaiza-Bonilla A, Froud T, Barbery K, Rocha Lima CM, Yrizarry JM, Narayanan G. Percutaneous irreversible electroporation for the treatment of colorectal cancer liver metastases with a proposal for a new response evaluation system. *J Vasc Interv Radiol.* 2014; 25: 1233-1239.
- (13) Sag AA, Selcukbiricik F, Mandel NM. Evidence-based medical oncology and interventional radiology paradigms for liver-dominant colorectal cancer metastases. *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 3127-3149.
- (14) van Riel JM, Peters GJ, Mammatas LH, Honeywell RJ, Laan AC, Ruyter R, van den Berg FG, Giaccone G, van Groenigen CJ. A phase I and pharmacokinetic study of gemcitabine given by 24-h hepatic arterial infusion. *Eur J Cancer.* 2009; 45: 2519-2527.
- (15) Flörcken A, Schaefer C, Bichev D, Breithaupt K, Dogan Y, Schumacher G, Gebauer B, Riess H, Dörken B, Thuss-Patience PC. Hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastases from gastric cancer: an analysis in Western patients. *Tumori.* 2011; 97: 19-24.
- (16) Ensminger WD, Rosowsky A, Raso V, Levin DC, Glode M, Come S, Steele G, Frei E 3rd. A clinical-pharmacological evaluation of hepatic arterial infusions of 5-fluoro-2'-deoxyuridine and 5-fluorouracil. *Cancer Res.* 1978; 38: 3784-3792.
- (17) Goéré D, Deshaies I, de Baere T, Boige V, Malka D, Dumont F, Dromain C, Ducreux M, Elias D. Prolonged survival of initially unresectable hepatic colorectal cancer patients treated with hepatic arterial infusion of oxaliplatin followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg.* 2010; 251: 686-691.
- (18) Kemeny NE, Melendez FD, Capanu M, Paty PB, Fong Y, Schwartz LH, Jarnagin WR, Patel D, D'Angelica M. Conversion to resectability using

hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 3465-3471.

- (19) Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, Gamelin E, Lasser P, Husseini F, Quenet F, Viret F, Jacob JH, Boige V, Elias D, Delperro JR, Luboinski M; gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 4881-4887.
- (20) Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, Conti JA, Brennan MF, Bertino JR, Turnbull AD, Sullivan D, Stockman J, Blumgart LH, Fong Y. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1999; 341: 2039-2048.
- (21) Lygidakis NJ, Sgourakis G, Vlachos L, Raptis S, Safioleas M, Boura P, Kountouras J, Alamani M. Metastatic liver disease of colorectal origin: the value of locoregional immunochemotherapy combined with systemic chemotherapy following liver resection. Results of a prospective randomized study. *Hepatogastroenterology.* 2001; 48: 1685-1691.
- (22) Deschamps F, Elias D, Goere D, Malka D, Ducreux M, Boige V, Auperin A, de Baere T. Intra-arterial hepatic chemotherapy: a comparison of percutaneous versus surgical implantation of port-catheters. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011; 34: 973-979.
- (23) Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002; 35: 1164-1171.
- (24) Gruber-Rouh T, Marko C, Thalhammer A, Nour-Eldin NE, Langenbach M, Beeres M, Naguib NN, Zangos S, Vogl TJ. Current strategies in interventional oncology of colorectal liver metastases. *Br J Radiol.* 2016; 89: 20151060.
- (25) Jones RP, Malik HZ, Fenwick SW, Terlizzo M, O'Grady E, Stremitzer S, Gruenberger T, Rees M, Plant G, Figueras J, Albiol M, Adam R, Awad S, Poston GJ. PARAGON II - A single arm multicentre phase II study of neoadjuvant therapy using irinotecan bead in patients with resectable liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42: 1866-1872.
- (26) Akinwande O, Dendy M, Ludwig JM, Kim HS. Hepatic intra-arterial injection of irinotecan drug eluting beads (DEBIRI) for patients with unresectable colorectal liver metastases: A systematic review. *Surg Oncol.* 2017; 26: 268-275.
- (27) Liu DM, Thakor AS, Baerlocher M, Alshammari MT, Lim H, Kos S, Kennedy AS, Wasan H. A review of conventional and drug-eluting chemoembolization in the treatment of colorectal liver metastases: principles and proof. *Future Oncol.* 2015; 11: 1421-1428.
- (28) Lewis AL, Holden RR, Chung ST, Czuczman P, Kuchel T, Finnie J, Porter S, Foster D. Feasibility, safety and pharmacokinetic study of hepatic administration of drug-eluting beads loaded with irinotecan (DEBIRI) followed by intravenous administration of irinotecan in a porcine model. *J Mater Sci Mater Med.* 2013; 24: 115-127.
- (29) Martin RC 2nd, Scoggins CR, Tomalty D, Schreeder M, Metzger T, Tatum C, Sharma V. Irinotecan drug-eluting beads in the treatment of chemo-naïve unresectable colorectal liver metastasis with concomitant systemic fluorouracil and oxaliplatin: results of pharmacokinetics and phase I trial. *J Gastrointest Surg.* 2012; 16: 1531-1538.
- (30) Pernot S, Artru P, Mithieux F, Marsot J, Watkin E, Pellerin O, Lledo G, Chalabreysse P, Desramé J, Taieb J. Complete pathological response of unresectable liver metastases from colorectal cancer after trans-arterial chemoembolization with drug-eluting beads loaded with irinotecan (DEBIRI) and concomitant systemic FOLFOX: A case report from the FFCD 1201 trial. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015; 39: e73-7.
- (31) Kekez D, Badzek S, Prejac J, Gorsic I, Golem H, Librenjak N, Perkov D, Smiljanic R, Plestina S. Fluorouracil, leucovorin and irinotecan combined with intra-arterial hepatic infusion of drug-eluting beads preloaded with irinotecan in unresectable colorectal liver metastases: side effects and results of a concomitant treatment schedule. *Clinical investigation. Tumori.* 2014; 100: 499-503.
- (32) Di Noia V, Basso M, Marsico V, Cerchiaro E, Rossi S, D'Argento E, Strippoli A, Schinzari G, Iezzi R, Cassano A, Barone C. DEBIRI plus

capecitabine: a treatment option for refractory liver-dominant metastases from colorectal cancer. Future Oncol. 2019; 15: 2349-2360.

- (33) Rossi S, D'Argento E, Strippoli A, Schinzari G, Iezzi R, Cassano A, Barone C. *DEBIRI plus capecitabine: a treatment option for refractory liver-dominant metastases from colorectal cancer. Future Oncol. 2019; 15: 2349-2360.*
- (34) Zacharias AJ, Jayakrishnan TT, Rajeev R, Rilling WS, Thomas JP, George B, Johnston FM, Gambelin TC, Turaga KK. *Comparative Effectiveness of Hepatic Artery Based Therapies for Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Meta-Analysis. PLoS One. 2015; 10: e0139940.*
- (35) Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote J, De Keukeleire K, Verslype C, Defreyne L, Van Cutsem E, Delatte P, Delaunoit T, Personeni N, Paesmans M, Van Laethem JL, Flamen P. *Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. J Clin Oncol. 2010; 28: 3687-3694.*
- (36) Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, Taieb J, Heineemann V, Ricke J, Peeters M, Findlay M, Weaver A, Mills J, Wilson C, Adams R, Francis A, Moschandreass J, Virdee PS, Dutton P, Love S, GebSKI V, Gray A; *FOXFIRE trial investigators; SIRFLOX trial investigators; FOXFIRE-Global trial investigators, van Hazel G, Sharma RA. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol. 2017; 18: 1159-1171.*
- (37) Lencioni R, Llovet JM. *Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis. 2010 Feb; 30(1): 52-60. doi: 10.1055/s-0030-1247132. Epub 2010 Feb 19. PMID: 20175033.*
- (38) Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, Hameeduddin A, Woodward N, Burroughs AK, Meyer T. *EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. J Hepatol. 2011; 55: 1309-1316.*



REKTUM KANSERİ LOKAL NÜKSÜNDE PELVİK EKZENTERASYON *PELVIC EXENTERATION IN LOCALLY RECURRENCED RECTAL CANCER*

Dr. Selman Sökmen, Dr. Berke Manoğlu, Dr. Tayfun Bişgin

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kolorektal ve Pelvik Cerrahi Birimi

Özet:

Primer rektum kanseri, multidisipliner tedavi yaklaşımına karşın intrapelvik bölgede lokal olarak nüks edebilmektedir. Cerrahi onkolojik ilkelere ve tecrübeye uyarak iyi seçilmiş olgularda radikal pelvik ekzenteratif cerrahi yapılmasıyla iyi bir sağkalım avantajı sağlanabilmektedir. Pelvik ekzenteratif girişimlerin uzun yıllardır endişe edilen yüksek seyirli morbidite ve mortalitesi merkez deneyimleri arttıkça kabul edilebilir düzeylere inmiştir. Tümörsüz sınır elde edilerek yapılan bir tip pelvik ekzenterasyon girişimi sağkalım için en güçlü prognostik faktördür. Bu zorlu ve kompleks kolorektal cerrahi alanında gelişmeler halen sürmektedir.

Abstract:

Primary rectal cancer can recur in the pelvic region although the multidisciplinary treatment approach is instituted. Better survival results can be obtained with radical pelvic exenterative surgery by following the surgical oncologic principles and cumulative experiences. Ever-lasting concerns for high morbidity and mortality in performing pelvic exenteration are now gradually decreased in time to acceptable levels. The powerful prognostic factor for overall survival is the realization of doing a type of tumor-free pelvic exenteration. This difficult and complex colorectal surgical field is still evolving.

Rektal kanserin küratif cerrahisinin onkolojik sonuçları son yıllarda oldukça iyileşmiştir. Bu olumlu onkolojik sonuçlar gerek total mezorektal eksizyon cerrahi tekniğindeki gelişmeler, gerekse neoadjuvan tedavilerin klinikte uygulanmasının bir sonucudur⁽¹⁻⁵⁾. Yine de lokal nüks (%4-11) meydan okuyan bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır⁽⁶⁻¹²⁾. Lokal rekürren rektum kanseri (LRRK) geleneksel olarak “kurtarılamaz bir durum” olarak düşünülmekte ve tedavisiz kalan olgularda 3 yıllık yaşam %4’den az bildirilmektedir⁽¹³⁻¹⁶⁾. Palyatif kemoterapi (KT) ve/veya radyoterapi (RT) uygulandığında ise bu sağkalım oranı %8.5’a erişebilir. İnfiltratif/destrüktif tümör intrapelvik organ/yapıları sıklıkla sindirerek malign fistüller, şiddetli ağrı, intestinal obstrüksiyon, inkontinans ve hastanın hızla çöküşüne yol açabilmektedir. Hatta palyatif destek tedavileri bile

tümöre bağlı toksik etkiler nedeniyle uygulanamaz hale getirebilir. En iyi şartlarda dahi palyatif tedaviler ilk aşamada yararlı olsa da uzun süreli fayda beklenemez ve son dönem hastalığa saklanmalıdır. Radikal ekzenteratif cerrahi, pelvik onkolojik kolorektal cerrahinin potansiyel küratif bir tedavi yöntemidir. Günümüzde özelleşmiş merkezlerde, doğru seçilmiş hastalarda düşük morbidite ve mortalite sonuçlarıyla potansiyel küratif (R0 rezeksiyon) pelvik ekzenterasyon (PE) uygulanmaktadır. Beş yıllık genel sağkalım %40-50 olarak verilmektedir⁽¹⁻¹⁶⁾. Giderek artan oranda biriken veriye bakıldığında, pelvik cerrahinin de gelişimiyle dünkü kaygılar (yüksek seyreden morbidite ve mortalite oranları) azalmakta, cerrahi tekniği uygulayabilen yetmişmiş merkez sayısı artmakta, onkolojik hasta sonlanımları düzelmekte ve yaşam kalitesi 6 ay içerisinde makul

düzeyle ulaşmaktadır. PE anlayabilmek için öncelikle radikal pelvik onkolojiyi ve lokal rekürens nedenlerini anlamamız gerekmektedir.

Radikal Pelvik Cerrahi

Pelvis üç boyutlu, kompartmental ve kompleks bir anatomik boşluktur⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Gastrointestinal, jinekolojik, vasküler, nörolojik ve ürolojik sistemler bir aradadır. Bu sistemler çok çeşitli kemikler, kaslar ve ligamanlar tarafından desteklenir. Bu üniteler aralarında iç içe geçmiş, tümör hücrelerinin de kullanabileceği yoğun bir lenfatik, vasküler ve nörolojik ağ mevcuttur⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Bu farklı embriyolojik gelişimsel kompartmanların arasındaki ilişkileri bilmek başarılı bir ameliyat için şarttır. Uzun yıllardır “no man’s land” (“kimseye ait olmayan topraklar”) olarak bilinen pelvik organ ve yapıların cerrahisi branşlara bölünmekte, branşlar parça parça bilim dalını öğretmeye çalışsa da bütüncül bir tecrübeyi kimse (ekipler) elde edememektedir⁽²¹⁻²³⁾. Standart cerrahi eğitimlerinde ise pelvise ve retroperitonyuma sıra gelmemektedir. Üstelik bu konularda özelleşmiş tecrübeli eğitici de yeteri kadar yoktur ve üç boyutlu pelvik anatomik diseksiyon tecrübesi öğretilmemektedir (tümör organizması ise üç boyutlu hareket eder). Meraklı cerrah, sadece kitaplarda klonlanmış ya da kötü kopyalanmış çizimlere bakarak ameliyatlarda sırasında görebildiği ve anlayabildiği kadar öğrenebilmektedir. Bu her iki durumda da genel olarak çekinilen retroperitonyumun ve pelvisin hayati-riskli organlarına ulaşmış hırsız tümör, cerrah tarafından evine kadar kovalan(a)mamakta ve kompartmanlar arası transgresyon ile metastatik yolculuğa çıkmış tümör hücreleri tam olarak eksize edilememektedir (rezeksiyonun R1-R2 marjinler ile sonuçlanması!). Klasik eğitime yerleştirilemeyen kadavra cerrahisine ait tecrübe eksikliği durumu daha da zor hale sokmaktadır. Haliyle doğru bir anatomik yol haritalandırması olmazsa cerrahi ekip hatalar yapacaktır, bu da komplikasyon ve/veya onkolojik başarısızlık olarak geri dönecektir. İstenmeyen birçok komplikasyonun ve lokal rekürenslerin geriye dönük takip izi teknik olarak sınırlı ve yetmeyen ameliyat adresine çıkmaktadır⁽²⁴⁻²⁶⁾. Yazarlar, LRRK’nın etkin radikal rezeksiyonu için standart cerrahi eğitimine retroperitoneal ve pelvik cerrahi eğitiminin konmasının önemine dikkat çekmektedirler.

Lokal Rekürens Sorunu

Solid organ kanserlerinde lokal nüks ciddi ve üzerinde yeteri kadar durulmamış bir sorundur: rektum kanseri de bundan nasibini almıştır ve ne primer ne de rekürens rektum kanserinde potansiyel küratif radikal rezeksiyona rağmen neden nüks edebildiği hakkında

çok az yayın bulunmaktadır⁽²⁷⁻³⁰⁾. Araştırmaların primer karsinogenezis üzerine yoğunlaşması, ama tüm onkolojik ilkelerin uygulanmasına rağmen tekrarlayabilen tümörögenезis için çalışma yapıl(a)maması şaşırtıcıdır. Primer cerrahi alanda (tümör yatağı) veya bitişik-çevreleyen doku sınırında özgül tümör hücrelerinin klinik olarak tekrar görülmesine lokal rekürens (LR) denir(aslında bir hücrenel persistanstır). Sıklıkla inisyal kanserin periferinde kanser hücrelerinin tam olmayan uzaklaştırılmasını ifade eder. Bu lokal rekürenslerin yerleşimi, uzanımı, lenf nodlarıyla birlikte olup olmaması, kompartman aşımı ve kaç organı tuttuğu onkolojik kolorektal cerrahın bilmeyi ve hakim olmayı en çok istediği konulardır.

Rekürens tümör hücreleri genetik olarak dengesiz, hızlı büyüme gösteren, dokuda kısa konaklama zamanı (“sojourn time”) olan ve hücrenel de-diferansiyasyon gösteren hücrelerdir⁽²⁸⁾. Artmış metastatik yeteneğe sahiptirler. Samuel Helman’ın 1994 yılında ileri sürdüğü ‘spektrum modeline’ göre rekürens tümör hücrelerinin %65’i uzun süredir mevcuttur, erken tanınabilirse nihai sonuç olumlu etkilenir. %10’u baştan itibaren sistemiktir, tarama ile kontrol edilemez. %25’i klinik metastatik potansiyel taşımaz, izlemiden ve sistemik tedaviden faydalanmaz⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Pelvik rekürensın biyolojik temellerini kategorize ettiğimizde,

- A) İntrapelvik ve perineal tümör hücre implantları,
- B) Anastomozda tümör hücre implantları,
- C) Ovaryan tümör metastazları,
- D) Distal ve radyal (lateral) pozitif marjinler,
- E) Rezidüel mezorektumda lenf nodu metastazı,
- F) Lateral pelvik lenf nodu metastazı,
- G) Cerrahi travma sonucu sahaya akan lenfatik sızıntıdaki tümör hücre varlığı karşımıza çıkmaktadır^(30,31).

Zorlaştıran Risk Faktörleri

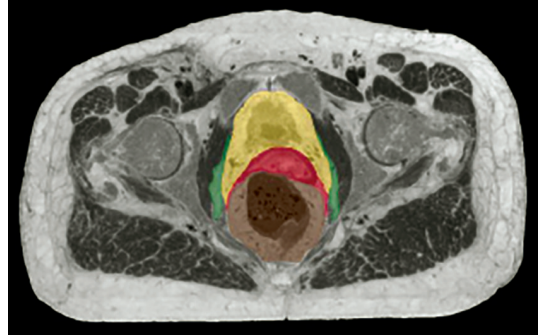
Büyük tümörler, ışınlanmış bağırsak, bozulmuş/kaynınamış anatomik planlar, tümör kompartman ihlalden kaynaklanan teknik güçlükler, fibrosklerotik seramikleşmiş dokular, karmaşık anatomi, esnemeyen-e-karte edilemeyen derin ve dar pelvis, kısa ve şinezik rektal güdük, kronik abdominopelvik inflammasyon veya ısrar eden düşük dereceli enfeksiyon, ikinci şans vermeyecek olan “medikal yüksek riskli hasta”, daha önce tam olmayan (yetersiz) cerrahi hamleler, tecrübəsiz cerrahi ekip, uzun süreli (15 seanstan fazla) kemo-terapi alınması, performans düşüklüğü, malnütrisyon/

kaşeksi/sarkopeni varlığı, hastada iyi yönetilmemiş çoğul yandaş hastalık olması prognostik ve prediktif risk faktörleridir⁽³²⁻³⁴⁾. Bu kritik hususların daha fazla içine girdiğimizde anatomik olarak pelvisin öne doğru açılması, retrakte edilemeyen kemik marjinler, oldukça dar erkek pelvis yapısı (android), vasküler, nöral, ürolojik kıymetli yapıların birbiriyle yakın seyri, karmaşık ilişkileri ve sakrumun zengin vasküler anatomisinin önemli birer faktör olduğunu görmekteyiz. Fiziopatolojik faktörler ise ince barsak urvelerinin dönerek/bükülerek pelvis girimine tutunmaları veya gömülerek fikse olmaları sonucu esas hedef olan tümöre ulaşımı güçleştirmeleri, ureterlerin postoperatif pelviste ektopik pozisyon alabilmesi, önceki barsak anastomozu ya da rektal/vajen güdüğünün çevre organ/yapılara ve serozasız yüzeylere kaynamasıdır. Doğal olarak çok kapsamlı preoperatif radyolojik değerlendirme ile tümörün intrapelvik pozisyonu ve uzanımı özenle çalışılarak ameliyatta bu tümör yükünü/çöpünü ve atake ettiği çoğul organları tam rezeke edebilmek adına an blok, multikompartmental "outline" (en dışarıdan dolaşarak) radikal rezeksiyon yapılmalıdır⁽²⁸⁻³⁴⁾. Haliyle bu onkolojik teknik duyarlılık beraberinde rekonstrüktif güçlükler de getirmektedir: anatomik "taze" canlı doku sağlamada zorluklar ve suni organ yani yedek parça yokluğudur. Pelvik kanser cerrahisi ilke olarak, yukarıdan aşağıya tümör çöpünün doğrudan içine giren bir kör cerrahi teknik yerine, ilerlemiş hastalığı nedeniyle kompleks kanser cerrahisi gerektiren bir aşamaya gelmiştir⁽¹⁻⁸⁾. Hastanın standart diye-öyle adlandırılan ameliyatlara değil (çünkü yetmez!) -hastalığının gerektirdiği olağan dışı ihtiyaçlarına uygun genişletilmiş bir radikal ameliyata, yani bir tip pelvik ekzenterasyon girişimine gereksinimi vardır⁽¹⁻⁷⁾.

Pelvik İntrakompartmantal ve Suprakompartmantal Rezeksiyonun Onkolojik Önemi

Visseral morfogenetik birimler ve endopelvik parietal kompartmanlar *Resim 1*'de gösterilmiştir. Radikal pelvik cerrahi bir kompartman cerrahisidir. Çoğu rektal tümör birden fazla kompartmanı tutar ve sıklıkla çoğul kompartmanda çok sayıda organın an blok rezeksiyonunu gerektirir⁽³⁰⁻³⁶⁾. Radikal kompartmentalize cerrahi dediğimizde bir morfogenetik birim veya onun bir segmentinin rezeke edildiğini anlamalıyız. Bunun pelvik örnekleri rektal kanser için total mezorektal eksizyon (TME) ve serviks kanseri için ise total mezometrial rezeksiyon(TMMR)'dur⁽³⁰⁻³⁶⁾. Ultra-radikal ("extended") kompartmentalize cerrahi dediğimizde an blok olarak iki veya üç morfogenetik birim rezeke

edilir. Bu onkolojik prensibe göre ekzenteratif cerrahi multi-mezovisseral eksizyon ile rektum, genital yol, mesane, arka barsak, Mülleriyan ve ürogenital morfogenetik bölümler boyunca diseke edilmesiyle gerçekleştirilir. Visseral morfogenetik bölümlerin rezeksiyonu laterale doğru genişletilerek lateral endopelvik parietal kompartmanlar ("LEER")⁽³⁷⁾ endopelvik fasya ve pelvik taban kasları dahil edilebilir. Bu tanımlar embriyolojik kompartman kavramının kullanımıyla geliştirilmiştir. Tümör barındıran kompartmanın -ister rektum olsun, ister jinekolojik olsun- kanserin lokal yayılımına izin vererek, rezidüel tümör hücrelerinin saklanabildiği ve tümörün embriyolojik gelişim basamaklarını, sanki bir kalıtsal hafıza kardeşliği (Höckel M) içinde takip ederek yayılım yaptığı, travma ve inflamasyondan da istifade ettiği iyi bilinen gerçeklerdir. Farklı pelvik lenf nodu istasyonlarına olan olağan dışı yayılımların saptanması da, yine bu pelvik visseroparietal kompartmanların ilerlemiş tümör progresyonu varlığında, tümörün yetersiz rezeksiyonuna bağlıdır. O halde lokal ileri veya lokal çok ileri primer ve nüks rektum kanserlerinde veya diğer pelvik kanserlerde fonksiyonel anatomiye tehdit eden radyal progresiv tümör permeasyonunu ("ekstra-radyal marjin" tutuluşunu) onkolojik kolorektal cerrahin daima öngörmesi ve ameliyat planlamasını buna göre yapması gerekmektedir.



Resim 1. Visseral Morfogenetik Üniteler (MGÜ) ve Endopelvik Parietal Kompartmanlar Sarı: Ürogenital MGÜ. Kırmızı: Mülleriyan MGÜ. Kahverengi: rektal MGÜ. Yeşil: Paravisseral endopelvik kompartmanlar.

Lokal Rekürens Sınıflaması

Çok farklı merkezler LRRK için pelvisteki rekürens anatomik yerine göre sınıflama sistemleri ileri sürmüştür⁽⁴⁻¹²⁾. Bu sınıflamaların çoğu ekzenteratif cerrahideki önemli teknik noktaları bir araya getirmektedir. İlk olarak tümörle komşu organ arasındaki anatomik bağlantıyı belirlemekte, daha sonra pelvisin periferinde tümörün nörovasküler ve kemik yapılarla ilişkisini ifade etmektedir. Bu faktörler R0 rezeksiyon yapmanın tek-

nik güçlüğü ve cerrahinin kompleksitesini tayin etmektedir. Bu sınıflamalar bir yandan da hasta için fonksiyonel sonuçları, gerek duyulan rekonstrüksiyonları (üriner, vasküler, ortopedik ve perine defektinin plastik cerrahi onarımı) belirler. Geçmişte kötü onkolojik sonuçlanımlardan sorumlu posterior ve lateral kompartman rezeksiyonları, öne çıkan tecrübeli merkezlerde artık daha iyi sonuçlarla uygulanabilmektedir. Posterior rekürensler presakral fasyayı, sakrumu ve bunun sinir köklerini infiltre edebilmekte ve onkolojik temizlik için radikal sakrektomi gerektirmektedir. Lateral kompartman rekürensleri ise izole iliak nodal rekürens olarak veya santralden başlayıp pelvik yan duvardaki nörovasküler yapıları atake eden infiltratif tümör rekürensleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Anterior yerleşimli rekürensler, ürolojik organları erode ederek malign fistüller ve enkaviteye dahi yol açabilir. Özellikle abdominoperineal rezeksiyon (APR) sonrası kapalı perineal alandan hasta için yıkıcı katastrofik fistülizasyonlara, tümör nekrozu ile tümör dökülmesine ve derin pelvik sepsise yol açabilir (*Resim 2*). Farklı tipte rekürensler farklı ekzenterasyonları gerektirdiği için evrensel olarak kabul görmüş terminoloji henüz bulunmamaktadır. Gerçekten hiçbir sınıflama ekzenterasyon işlemlerinin mümkün olan çeşitliliğini doğru olarak yansıtamamaktadır. Çünkü her hasta için yapılacak işlem farklıdır.



Resim 2. Abdominoperineal rezeksiyon sonrası gelişen nöks hastalığın yarattığı malign entero-vesiko-perineal fistülizasyon.

Pelvik Ekzenterasyon Terimleri

Merkez olarak total PE (TPE) için “Magrina Sınıflamasını” kullanıyoruz⁽³⁸⁻³⁹⁾. TPE internal üreme organlarının, mesanenin ve rektosigmoidin an blok rezeksiyonudur. Yüksek yerleşimli tümöral lezyonlarda, yeterli tümör rezeksiyonu levator kaslarının üzerinde veya hizasında visserleri rezeke ederek gerçekleştirilebilir (“supralevatorik TPE”). Bu işlemde levator kası, anüs ve ürogenital diyagram korunmuştur. Çok aşağı yerleşimli malign lezyonlarda ise “infralevatorik” TPE yapmaktayız ki bu işlemde dikkatle levator kasları, ürogenital diyagram, anüs ve perineal yumuşak dokular rezeke edilir. “Extended”-genişletilmiş-TPE işlemi ise ek dokuların (ince barsak, damar, kemik) rezeke edildiği durumdur. LEER⁽³⁷⁾ ve EISiE⁽⁴⁰⁾ tanımı dışında P. Tekkis^(36,41) ekibinin sınıflamasından da yararlanıyoruz: yani TPE, posterior kompartmana genişletilerek koksis, presakral fasya, parsiyel veya total sakrektomi eklenebilir ya da lateral kompartmana genişletilerek eksternal, internal iliak damarlar, lateral pelvik lenf nodları, siyatik sinir, S1-S2 sinir kökleri, priformis, obturator internus kası da dahil edilerek geniş rezeksiyon yapılabilmektedir⁽⁴²⁻⁴⁶⁾.

Reküren Rektal Kanser Hastasının Yönetimi

PE ve değişik çeşitleri %70-80 oranında kolorektal kanser dışı pelvik kanser (en sık servikal kanser) için uygulanmaktadır. Reküren rektosigmoid kanser içinde yaklaşık %20 olguda yapılabilmektedir ve hasta yönetimi üç etapta incelenebilir. Etap 1, hastalığın tanısı, değerlendirilmesi ve preoperatif evreleme (hastalığın çapı, yerleşimi, uzanımı ve metastatik yükü) çalışmaları. Etap 2, uygun aday olan hastalarda preoperatif kemoradyoterapi. Etap 3, lokal pelvik rekürens cerrahi yaklaşım tekniği (*Tablo I-III*).

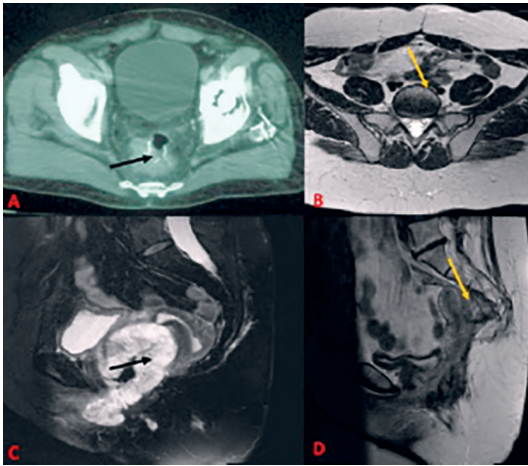
Tablo I. LRRK yönetiminde Etap 1

Genel değerlendirme ve risk belirlenmesi
Sağlıklı, performansı iyi (ASA I-III)
Nutrisyonel prognostik indeksi
Glaskow prognostik indeksi
Charlston ko-morbidite indeksi
İlk evreleme: Kontrendikasyonların dışlanması
Lokal Hastalığı ispatla (Bx>Doku Kanıtı)
Rezektabiliteyi belirle (İleri radyolojik inceleme)
• Klinik rektal ve vajinal tuşe
• Sistemik ve abdomen muayenesi
• Görüntüleme
Konvansiyonel BT (Gerektiğinde Spiral BT)
MR
ERUS
PET-BT

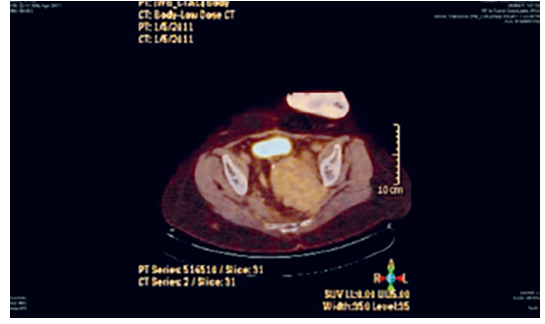
Etap 1

Genel Değerlendirme ve Evreleme^(36, 41, 42, 46)

Erişilmeye çalışılan cerrahi nokta teknik olarak mümkünse negatif sınırla gerçekleştirilen komplet rezeksiyondur. Küratif niyetli radikal re-rezeksiyonu kaldıramayacak kadar fiziksel ve psikolojik düşük durumu olan hastalarda ya da ASA IV-V olan hastalar doğru aday değildir. Kombine tedavileri ancak motivasyonu, gerçekçi beklentileri ve emosyonel durumu uygun olan ve aile desteği gören adaylar için önerebilmekteyiz. Hastalar kısa ve uzun dönemdeki riskleri, işlevsel kısıtlamaları anlayabilen bir zihin açıklığına sahip olmalıdır. Tüm çabalara rağmen postoperatif komplikasyonların veya hastalık tekrarlamalarının olabileceğini kabul eden uyumlu bir mental yapı sergilemelidirler. Tablo I’de lokal hastalığın yerleşimini, uzanımını ve ekstrapelvik yayılım durumunu anlamak üzere kullandığımız görüntüleme yöntemleri sıralanmıştır. Bunların yanısıra tam bir vücut muayenesi, rektal ve bimanual rekto-vajinal tuşe gerekir. Ekstraluminal rekürens değerlendirilmesi yanısıra elbette kolonoskopi ile intraluminal rekürenste araştırılmalıdır. Pelvik rekürens sıklıkla ekstraluminal olduğu için ana tümör kitlesinin damar, kemik, sinir, kas ve yumuşak dokuyla olan farklı derecelerdeki (“adezyon, abutment, invazyon ve infiltrasyon”) ilişkisini ortaya koyabilmek için en önemli bilgileri MR (*Resim 3A-D*) vermektedir. PET-BT (*Resim 4*) ise konvansiyonel BT ile birlikte ekstrapelvik hastalığı farklı düzeylerde (pluri-metastatik hastalık) anlamayı sağlar. Benign fibrozisten nüks etmiş rektum kanserini ayırt etme görevi hala oldukça güç bir konudur. Post-radyoterapi inflamasyonu ile nüks hastalık arasındaki tanısal gelgit çoğul biyopsiler ile kanıtlanmaya çalışılır. Endoanal USG ve/veya transvajinal USG kılavuzluğunda biyopsiler yardımcı olabilmektedir. Çok kapsamlı bir radyolojik tartışma yapılması bu bölümün kapsamı dışındadır.



Resim 3. A. Peri-anastomotik rekürens, B. İliyak damarlar ve üreter çevresinde rekürens C. Büyük vajinal rekürens D. Distal sakrum ve uterusu invaze eden nüks kitle.



Resim 4. PET-BT’de LRRK’in sol yan duvar invazyonu görülmekte.

Multidisipliner Kolorektal ve Pelvik Konsey

Hasta seçimi ve tedavi planlanması, kendini kolorektal ve pelvik cerrahi onkolojiye adanmış bir multidisipliner ekip tarafından yapılmalıdır. Yıllar içinde gösterilmiştir ki farklı disiplinleri içeren, değişik onkolojik görüşleri sunan özel ünitelerden oluşan multidisipliner toplantılar hasta sonuçlarını daha ileri bir noktaya getirmektedir. Bu konseylerin rolü doğru hasta seçiminde uzmanlaşmaktır. Özellikle küratif olmayan (R2) rezeksiyonları ve “aç-kapa” laparotomilerin sayısını azaltmak böylece hastayı gereksiz morbiditeden korumak ve palyatif tedavilerin uygulanmasını geçikmesini önlemek hep bu konseyin görevidir. İnterdisipliner iletişim, perioperatif dönemde de sürdürülerek ortaya çıkabilen sorunlar aşılmaya çalışılır. Yoğun çalışma ortamında konseyde gözden geçirilerek tartışılmış hastalar kritik karar aşamalarında da sahipsiz kalmaz ve sorumluluk paylaşılır. Konsey en güncel bilgilerle doğru tedavi yönteminin seçimini ve ardışıklığını belirler.

Rezektabiliteyi Belirleyebilmek

Rezektabilite, nüks tümör kitlesinin intrapelvik yerleşimine atake/fıkse olduğu anatomik yapılarla bağlı olarak değişmektedir. LRRK’de neyin rezektabil olduğu cerrahlar ve merkezler arasında büyük değişiklik göstermekte ve teknik beceri süreci hala gelişmektedir. Anatomik ve teknik kısıtlamalara bağlı olarak birçok ünite küratif cerrahi için mutlak ve rölatif kontrendikasyonlar bildirmiştir. Son on yılda lateral nörovasküler cerrahi tekniklerin ve komposit kemik rezeksiyon tekniklerinin geliştirilmesiyle daha radikal “yüksek ve geniş” (Sagar P) pelvik rezeksiyonlar yapılabilmektedir. Merkezimiz de medikal yönden fit, yandaş hastalıkları kontrol altında, tedavi sürecini anlayan, istekli, performansı yeterli, seçilmiş hastalarda olası R0 rezeksiyon öngörülmüyor ise TPE uygulanmaktadır. Geleneksel olarak kontrendikasyon kabul edilen pelvik yan duvar tutuluşuna dönük önyargı-çekinme potansi-

yel katastrofik kanama ve nörolojik hasar nedeniyledir. Günümüzde (2009'dan beri) belli merkezlerde (Mayo, MCCCC, St. Mark's, Sydney ve Tokyo) başarılı sonuçlarla uygulanabilmektedir (R0 oranı %21-53 iken son olarak %69). Küçük sayıdaki özelleşmiş merkezler ise iliyak damarların da ötesine geçip siyatik sinirleri saran tümörlerde an blok rezeksiyon deneyimi biriktirmişlerdir^(40, 47). Siyatik çentiğin radikal rezeksiyonu internal iliyak damarın, priformis ve obturator internus kaslarının, sakrospinöz ligamanla birlikte ve iskiyal omurganın an blok rezeksiyonunu içerir. Buna sakrektomi eşlik edebilir veya etmeyebilir. Kısmi veya tam siyatik sinir rezeksiyonu, santral rekürenslerle karşılaştırılabilir R0 oranlarıyla gerçekleştirilebilmektedir (%65)⁽⁴⁷⁻⁵²⁾. 64 siyatik sinir rezeksiyonu yapılmış hasta içeren son bir çalışmada, hastaların %96'sı tam sinir eksizyonu yapılmasına karşın ayak bileği-ayak ortozuyla ve yardımcı mobilite aracıyla yürüyebilmiştir. Fiziksel yaşam kalitesi 12 ay sonra preoperatif düzeylere dönmüştür. Bu öncü merkezlerin sonuçlarına baktığımızda, siyatik sinir tutuluşunun hastanın küratif cerrahiye aday olmasını engellemediği ortaya çıkmaktadır^(51, 52). Rekürensi doğrudan posterior kompartmana uzanan LRRK'larda R0 rezeksiyonu gerçekleştirebilmek için komposit sakrektomi yapılmaktadır. Aşağı (parsiyel) sakral amputasyon major morbidite olmaksızın gerçekleştirilebilmektedir. Ancak yüksek sakrum (S2/3 bileşkesinin üstü) tutuluşu olduğunda küratif cerrahi ümidi tartışmalıdır. Sıklıkla bu durum birçok merkezde opere edilemez olarak kabul edilir. Yine son on yılda yüksek sakrektominin mümkün ve güvenli olabileceği deneyim biriktiren merkezlerde kanıtlanmıştır⁽⁵⁴⁻⁵⁸⁾. Ekzenterasyon ünitelerinin uluslararası işbirliği ile katkı verdikleri PelvEx verisine göre an blok sakrektomi, parsiyel sakrektomiyle benzer R0 rezeksiyon ile gerçekleştirilebilmektedir⁽⁵¹⁻⁵⁸⁾. Ancak yüksek sakrektomi doğal olarak daha fazla kan kaybı, daha fazla komplikasyon ve nörolojik kayıp ile birlikte. Bu son verilere göre yüksek sakrektomi küratif cerrahi için bir mutlak kontrendikasyon değildir. Ancak ek morbidite hep akla getirilmeli ve aydınlatılmış onamda yer almalıdır. Tüm spesifik çalışmalarda sayısız defa gösterildiği üzere mikroskopik negatif sınırlarla tam bir R0 rezeksiyon yapabilmek en güçlü sağkalım belirleyicisidir. Çok sayıda faktörün radikal rezeksiyon olasılığını etkilediği bildirilmiştir: ileri yaş, erkek cinsiyet, primer tümörün ileri evresi, yüksek CEA değeri, daha önce APR yapılmış olması, ekstensif pelvik yan duvar tutuluşu, siyatik sinir tutuluşu, yüksek sakral tutuluş ve bilateral hidronefroz varlığı hep düşük başarı şansı ile beraberdir. Tümör yerleşimi ve uzanımı için elbette yararlandığımız ve hasta seçiminde yol gösterici, cerrahi

teknığe ışık tutucu sınıflamalar olduğunu belirtmiştik. Ancak günün sonunda tüm bu sınıflamalar preoperatif dönemde rezektabiliteyi tam olarak öngörememektedir. Çünkü intraoperatif saptanan yeni bulgular kararlarımızı değiştirebilmektedir. Bir başka önemli konu da cerrahi rezeksiyona ait kontrendikasyonlardır. Dün mutlak kontrendikasyon olarak kabul edilen birçok hususun son yıllarda yapılan çalışmalarla artık endikasyon haline gelebildiğine tanık olmaktadır (Sydney ve St Mark's ekibi). Bu nedenle okuyucunun bu kompleks kanser cerrahisi hakkında derinliğine çaba göstermesini arzu etmekteyiz.

Kontrendikasyonlar genel başlıklar halinde verilecek olursa;

- 1) Rezeke edilemeyecek derecede yaygın metastatik-ekstrapelvik hastalık veya preop kemoterapiyle de yanıt alınamamış metastatik hastalık,
- 2) Sakral kök tutuluşu (Rölatif kontrendikasyon),
- 3) Çepeçevre pelvik yan duvar tutuluşu
- 4) S1-S2 nöral tutuluş (Rölatif kontrendikasyon) (DEÜTF' de yapılmıştır)
- 5) Yüksek cerrahi riski olan hasta (ASA IV-V)
- 6) Bilişsel olarak tedavi sürecinin getirebileceği durumları "fark etme ve sorumlu olma" yeteneğine ulaşamamış hasta (tıbbi olarak farik ve mümeyiz olma hali="compos mentis")

Etap 2

Preoperatif Multimodal Tedavi

Küratif niyetli radikal cerrahi lokal reküren kanser için tedavinin temelini oluşturur. Ancak geçmiş cerrahiler temelinde, tümörün kompartmanlar boyunca fırsatçı ve yayılımcı yapısı nedeniyle radikal rezeksiyon her zaman mümkün olamamaktadır. Onkolojik sonuçları daha iyi bir noktaya getirebilmek adına mümkün olan her noktada radyoterapi ve kemoterapiden istifade etmek gerekir (Tablo II).

Tablo II. LRRK yönetiminde Etap 2

Preoperatif tedavi
Daha önce RT almamışsa> KT-RT verilmeli
Daha önce sınırlı RT verilmişse> Modifiye rejim verilir
Daha önce tam doz RT almışsa> ek RT verilmez olası KT alır
Interval dönemde uzak metastazi ekarte etmek için yeniden evreleme yapmak gerekmektedir.

Metastatik Hastalık

LRRK tanısı konduğunda hastaların %36-41'inde senkron uzak metastaz mevcuttur⁽⁵¹⁾. Rezeke edilemeyecek metastatik depozitleri olan hastalarda artık küratif niyetle lokal rekürens rezeksiyonu mümkün

değildir. Ancak rezektabil visseral metastazları olan hastalar motive, ağır bir cerrahi için iyi bir adaylara radikal pelvik cerrahi ve metastazektomi yapılır. Her olgu için hasta-hastalık temelinde karar verilmekle birlikte, senkron metastazektomiden genellikle uzak durulur. Çünkü pelvik rekürensini radikal rezeksiyonu, artan morbidite oranlarıyla birlikte, uzun bir ameliyat süresi içerir ve dayanıklı bir ekip gerektirir. Elbette naif hastalar nüks hastalık varlığında primer radyoterapi alacaklardır. Halbuki daha sık rastlanan durum, daha önce yüksek doz pelvik radyoterapi almış hastada re-irradiyasyonun rolünün tartışmalı olmasıdır^(51, 52). Artan radyasyon toksisitesi kaygısıyla ve nüks tümörün göreceli radyorezistan olması nedeniyle re-irradiyasyonu tercih etmeyen merkezler bulunmaktadır. Bazı merkezlerde (DEÜTF’de de) ise hiperfraksiyone rejimler kullanılarak tekrar radyoterapi uygulanabilmektedir. Bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim bulunmaktadır.

Tablo III. LRRK yönetiminde Etap 3

Cerrahi Rezeksiyon
Abdominopelvik iç gözlem
Ciddi-metastatik hastalığı (preop. saptanmamış) ekarte et
Anatomik sabit noktaları (promontoryum, sakrum, iliyak bifurkasyon, mesane) belirle
Cerrahi marjinaler: Çoğul? en yakın sınır?
Bitişik yapılar: iliyak vasküler yapılar, üreter, obturator sinir, siyatik çentik, sakrum, mesane ve vajen ne durumda?
Diseksiyon, mobilizasyon, rezeksiyon, stoma ya da anastomoz
Gerektiğinde genişletilmiş radikal rezeksiyon (İnterdisipliner ekip çalışması)
Ekzenterasyon (Anterior, Posterior, Total)
Genişletilmiş TPE (Örneğin sakrektomi ve/veya lateral yan duvar rezeksiyonu)
Sınırlardan frozen kesit örnekleme
Gerek/olanak varsa İORT
Rekonstrüksiyon ⁽⁷²⁻⁷⁴⁾
Vasküler onarım
İleal kondüit
Omental J-flep (Şekil 8A) veya omentum tüketilmişse sağ kolondan pelvik hamak, meme protezi (Şekil 8B) veya sentetik biyomaterial ile hamak (pelvik partitision) (Şekil 8C)
Bir tür rektus abdominus flebi (Şekil 8D)
Karın ön duvarı stomalarla tükenmişse gluteal kas flebi

Etap 3

Cerrahi Teknik ve İntraoperatif Radyoterapi (İORT)⁽⁶⁻¹⁰⁾

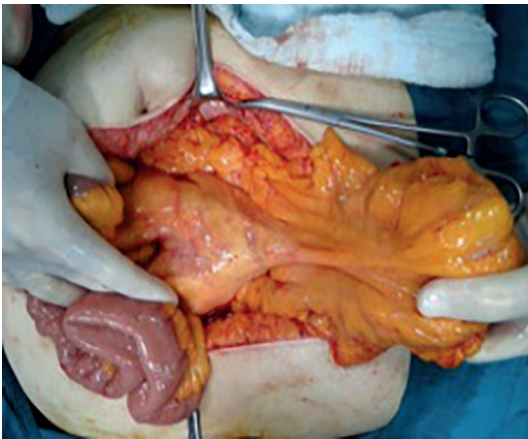
TPE, heterojen cerrahi işlemlerden oluşan kompleks bir cerrahi girişimler bütünüdür. Rezeksiyon ve rekonstrüksiyonun boyutunu rekürensini anatomik yerleşimi ve lokal invazyon derecesi belirler. Tek tip, iyi tanımlı ve her tümör yüküne/dağılımına uygun bir TPE asla olmasa da genel olarak tüm ameliyat tipleri üç temel fazda düşünülebilir:

1. Abdomino-pelvik bölgenin metastatik hastalık için araştırılması,

2. Diseksiyon ve rezeksiyon fazı ki tümör devamlılıkla ele geçirdiği organlarla birlikte çıkarılır,
3. Rekonstrüksiyon fazı.

Hasta hazırlığında en az iki ekzenterasyon eğitilmiş kolorektal cerrahla ekip çalışması yapılmalıdır. Yardım almak için hasta onko-ortopedist, onko-plastik ve vasküler cerrahlara konsülte edilir. İlk hasta olarak planlanır ve sonra başka zor bir olgu listeye konmaz. Hasta jel yastıklarla desteklenerek modifiye Lloyd-Davis pozisyonuna getirilir. Pelvis ameliyat masasından öne-yukarı doğru tilt edilerek lumbal kavis desteklenir. Pozisyonlanma bacaklıkları, Thompson karın duvarı ekartman sistemi ve duman emici aspiratör ekipmanları şarttır. Cerrahin tercihinine göre sağ veya sol kol kapatılır. Üç adet ışıklı pelvik retraktör hazır bulunmalıdır. Üreterik stent selektif olarak konabilir⁽⁵⁹⁾. Yeterli eritrosit süpsansiyonu (ES) ve taze donmuş plazma (TDP) temin edilmelidir. Varsa stoma yeri kapatıcı tampon ve drape ile örtülmelidir. Planlanan stoma yerleri mutlaka işaretlenmelidir. Eğer düşünülüyorsa vertikal, oblik, transvers rektus abdominus (RAM) myokutanöz flep donor sahası yine dikkatle işaretlenmelidir⁽⁶⁰⁾. Vasküler rekonstrüksiyon düşünülüyorsa olog ven grefti elde etmek için alt ekstremité dize kadar örtülür. Diğer tüm durumlarda bacak köküne kadar boyanır ve örtülür. Orta hat laparotomisiyle eksplorasyona başlanır, tüm adezyonlar giderilerek ince barsaklar, Trendelenburg pozisyonunda üst karına hapsedilir. Paraaortik, parakaval ve veya peritoneal metastatik LAP/deposit olup olmadığı araştırılır (Resim 5). Frozen kesit kanıtlı metastatik (preop dönemde radyolojik olarak saptanmamış) hastalık ve/veya sitopozitif peritoneal tümör varlığı küratif girişim şansını yok edecektir, ekip TPE'nin palyatif bir girişime dönüşeceğini bilmelidir. Ancak, rezektabil oligo-metastatik, karaciğer ve/veya peritoneal tutulum küratif niyetli TPE yapma şansını değiştirmez. Pelvis girmine fikse, özellikle tümöre adhere ince barsak kangalı GİA stapler ile iki taraflı bölünür ve piyesin üzerinde bırakılır (Resim 6). Üreterler ameliyatın başında diseke edilerek askıya alınır. İleri ki aşama da üreterler tümöre yaklaşan distal kısmından bölünür, uç kısmı frozen kesit incelemeye yollanarak tümörsüz olduğu kanıtlanır. Ardından bir ince oksijen kateteri konarak idrar atımı biriktirilir. İntestinal devamlılık planlanıyorsa, sol kolon mobilize edilerek nüks tümörün proksimalinden bölünür, neorektum için üst abdomene hapsedilir. Pelvik anatomik nirengi noktalarını (değişken olmayan) bilecek cerrah kendine pelvik “durumsal farkındalık” (“situational awareness”) (Nelson H) yaratır ve ameliyat boyunca sürdürür. İliyak vasküler kompartman öğeleri askıya alınır. İnternal iliyak arteri bağlayıp bölmeden

eksternal iliak arter rahatlamaz (“floating”), internal ve eksternal iliak venlere ulaşamaz. İnternal iliak arter, gluteal flep perineal defekt rekonstrüksiyonu için kullanılacaksa superior gluteal arteri verdikten sonra bağlanır. İnternal iliak arterin anterior dalı takip edilir. Pararektal ve paravesikal boşluklar ortaya konur. Okabayaşi boşluğunda üreter takip edilir, üreterin anteriorundaki her organ kolay disekt edilir. Bu noktada cerrahi ekip “catch-22 fenomenini” iyi hatırlamalıdır: “dönüşü olmayan nokta” (“point of no return”) yı geçip hastaya zarar vermemek adına bu kavrama dikkat edilmelidir. Bu fenomen öyle zor bir durumu ifade eder ki bir hamleyi yapmadan ikinci hamleyi yapamazsınız, ama ikinciyi de birinciyi yapmadan gerçekleştiremezsiniz. İşte kompleks, multi-visseral, multi-kompartmental, intrapelvik rezeksiyonlarda bu kavram anatomik kısıtlılıklar, kallavi tümörle karşılaşılması, fibrosklerotik lehimlenmiş planlar ve bakterilerin parti zamanı (organ kavitesinin açılması) nedeniyle cerrahın başına çok gelebilmektedir. Bu aşamalar geçildikten sonra girişimin seyri santral rekürens, posterior rekürens, anterior-dominant rekürens ya da lateral dominant rekürens kökenli vasküler-sakral-nörovasküler rezeksiyon gibi kompleks teknik yollara ayrılır (*Resim 7A-D*)⁽²⁻¹²⁾. Yani rekürens yerleşimi doğal olarak gerçekleştirilecek cerrahi tekniklere de yön verir (örneğin sakrektomi, pubik kemik rezeksiyonu⁽⁶¹⁾, lateral genişletilmiş pelvik duvar rezeksiyonu ve lateral iliak damar veya sinir rezeksiyonu gibi...). Bu noktada yazarlar okuyucunun ilgili spesifik kaynakları derinliğine incelemesini önermektedir^(2-14, 51, 52).

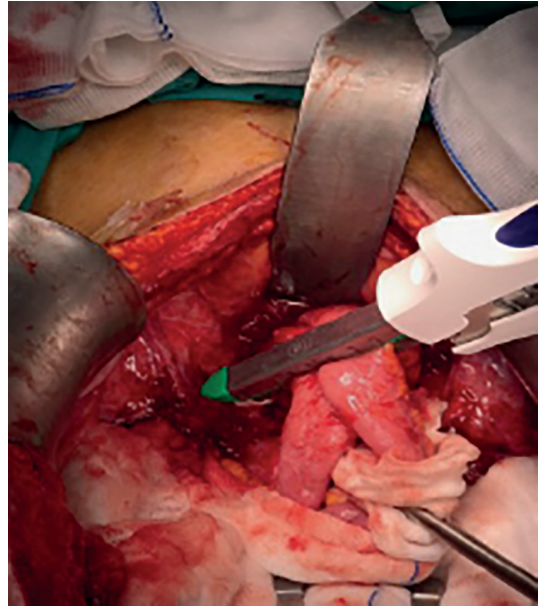


Resim 5. Kümelenmiş mezenterik metastatik lenf nodları.

Rekonstrüksiyon

Tam bir onkolojik temizliği başarmak adına ne kadar diseksiyon ve hangi yapıların rezeksiyonunun yapı-

lacağına bağlı olmak üzere rekonstrüksiyon öğeleri de değişecektir. İliak damardan, damar parçası çıkarılırsa bir vasküler peç ile vasküler onarım yapılır ya da tam bir damar rezeksiyonu yapıldıysa interpozisyon grefti ile damar rekonstrüksiyonu yapılır⁽⁶²⁾. Vasküler rekonstrüksiyon anında yapılmalıdır. Distal üreterektomi veya parsiyel sistektomi sıklıkla Boari flep tekniğiyle üretero-neosistomi yapmayı gerektirir⁽²⁻¹¹⁾. Total sistektomi ise sıklıkla ileal ya da özellikle hastada yaşam beklentisi kısa ise kolonik kondüit ile üriner rekonstrüksiyon gerektirir⁽⁶³⁾. Üretero-enterik anastomozları ince beslenme kateteri üstünden yapıyoruz. Eğer abdomino-sakral rezeksiyon yaptıysak supin pozisyonda üriner rekonstrüksiyonunu tamamlıyoruz. İleal kondüit sonrası ince barsak anastomozu yapılır. Ürostomi ve kolostomi olgunlaştırılır. Karın duvarı stomalardan tükenmediyse, bir tip RAM fleple veya tüketildiyse gluteus maksimum flebiyle perineal defekt kapatmasını pron pozisyonunda (“flip-flap”) yapıyoruz^(64, 65).

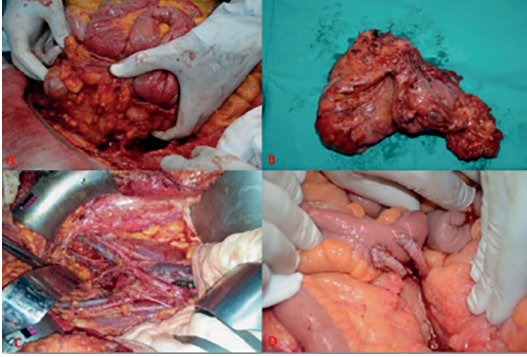


Resim 6. LRRK'e fiks ve pelvis girimini kapatmış ince barsak kangalıt, an blok rezeksiyon onkolojik ilkesine uyularak nüks kitle üzerinde bırakılıyor.

İntraoperatif Radyoterapi (İORT)

Reküren tümör kitlesi rezeke edildikten sonra kuşku duyulan cerrahi marjinlerden frozen kesit örnekleri yanlanır. Bu noktada merkezin olanağı varsa hasta İORT ünitesine nakledilerek selektif marjin tutuluşu (R1) için tedavi görür. Çünkü tümör hemen hemen daima fiziksel ve radyolojik muayenelerin daha ötesinde lokal eksansiftir. Diğer yandan pelvik eksternal radyoterapinin

major kısıtlılığı, lokal tümör kontrolü elde edebilmek adına verilmesi gereken dozun çevre sağlıklı dokunun toleransını aşmasıdır. Bu kısıtlılığı yenmek adına en ümit veren yaklaşım İORT'dir. Çeşitli çalışmalarda elde edilen onkolojik kazanım olumlu düzeyde bildirilse de etkin prospektif randomize çalışmaların yeterli düzeyde olmaması ve yüksek maliyetli alt yapı kurulumu İORT'nin yaygın kullanımını etkilemiştir. İORT'de komplikasyon riskleri taşır: en sık görüleni periferik nöropati, üreteral stenoz ve osteonekrozdur⁽⁶⁻¹²⁾.



Resim 7. A. Dev tümör kitle, B. TPE rezeksiyon materyali, C. İntrapelvik multiorgan rezeksiyonu D. İleal kondüit'e yapılan üreterik reimplantasyon.

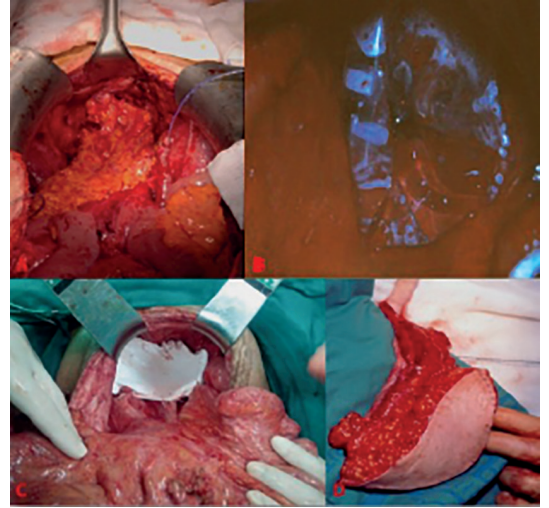
Palyatif TPE: Kime ve ne zaman?

Üç önemli noktayı belirtmek istiyoruz:

1. Cerrahlar ameliyat yapmayı zaman içinde öğrenirler. Bu durum zor ve kompleks ameliyatlara için daha da geçerli bir ifadedir.
2. Biz hekimler elde olan en iyi kanıtlar, bilgi birikimi ve tecrübelerimizle kararlar alırız, hastalar sonuçlarını yaşar.
3. İsrarla gösterilmiştir ki metastaz yapmayı sevmeyen, uzun süre lokal invaziv kalan primer T4 ileri veya reküren kolorektal kanser türü vardır ki ekspansil ve infiltratif büyümesine rağmen şaşırtıcı bir şekilde metastaz yapmayı beceremez/tercih etmezler.

Halbuki hayat kalitesini berbat eden (kemoradyoterapi sonucu gelişen tümör nekrozuyla birlikte) şiddetli ağrı, tümör fragmentasyonu, malign fistüller, şiddetli ağrı, perine, vajenden idrar-dışkı gelmesi, kötü kokulu akıntıyla birlikte tümör dökülmesi ve barsak içeriğiyle sindirime uğrayan enfekte olan yumuşak doku kaybı çok ciddi semptomları ortaya çıkarır. Hastanın değerlendirilmesinde ise aşikar uzak organ metastazı saptanmaz veya düşük hacimlidir ve kemoterapiye yanıt vermektedir. İşte böyle aday hastalarda palyatif

TPE'nin major komplike ve riskli bir girişim olmasına rağmen semptom kontrol edici, yaşam kalitesini arttırıcı ve sistemik kemoterapiye devam etmesini sağlayıcı bir girişim olması nedeniyle deneyimli merkezler tarafından son yıllarda artan oranlarda önerilmektedir⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾. Çok tartışmalı olsa da bu hususlar çok dikkatli ele alınarak hasta seçilirse ve kapsamlı onam alınırsa palyatif TPE uygulanabilir. Ancak unutulmamalıdır ki, palyatif cerrahinin onkolojik kazanımı ölçülememektedir, hasta yakınlarının beklentisi cerahi ekibin verebileceğini aşabilir. Bitkin, düşük kaşektik, sarkopenik ve terminal döneme sürüklenmiş bir hastaya major komplikatif bir ameliyatı kurtarıcı veya iyileştirici bir yöntem olarak asla sunmamak gerekir. Ameliyatın risklerini göze alamayan medikal yönden sorunlu, performansı düşük tükenmiş hastalarda palyatif destek bakım uygulanmalı, cerrahi ekibin eforu ve hastane kaynakları hastaya zarar vermeyecek şekilde kullanılmalıdır⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾.



Resim 8. A. Omental J-flep ile pelvik partitision (hamaklama), B. Meme proteziyle hamak, C. Sentetik biyomateryal ile hamak D. Rektus abdominus flebi.

Morbidite-Mortalite ve Onkolojik Sonlanımlar⁽⁶⁻¹²⁾

Ekzenteratif bir girişim yapılmış hasta havuzunun 1/3'ü 5 yıl yaşar, 1/3'ünde tekrar rekürens izlenir (mümkünse re-rezeksiyon yapılır) ve 1/3'ü dissemine metastatik hastalıktan kaybedilir. PelvEx kolleboratif grubu tarafından yapılan 1184 hasta içeren bir çalışmada major postoperatif komplikasyon oranı %32, ortalama yatış süresi 15 gün ve cerrahi re-eksplorasyon oranı %10 olarak bildirilmiştir. Komplikasyonlar temel olarak dört alanla ilgilidir: Kardiyopulmoner, enfeksiyöz (pelvik sepsis), barsak tıkanıklığı ve fistül gelişimi. En sık rastlanan sistemik komplikasyonlar SIRS/sepsis,

DİK, pulmoner emboli ve ARDS'dir. Bu komplikasyonların re-operasyonu yüksek mortaliteye sahiptir. O halde ekzenterasyon sırasında bunları önlemeye yönelik tüm çabalar gösterilmelidir. R0 rezeksiyon oranı PelvEx çalışmasında %55 ve Platt ve arkadaşlarının⁽⁵⁷⁾ yaptığı güncel analizde ise %58 olarak bildirilmiştir. Sağkalım için en önemli prediktör R0 rezeksiyondur. 210 hastayı içeren son bir çalışma da ise marjin pozitifliğinin milimetrik genişliğinin dahi lokal rekürens ve sağkalım oranlarını olumsuz yönde etkilediğini gösterilmiştir⁽⁵³⁾. LRRK için yapılan kurtarıcı cerrahi sonrası olguların %55'inde rekürens hastalık gelişmektedir. Bunların %14-21 izole lokal re-rekürenstir. Uygun olgularda ikinci kez kurtarıcı cerrahi kalkışılabilir⁽⁶⁹⁾, ancak sıklıkla hastalar sistemik olarak başarısızlık gösterir ve uzak metastaztan kaybedilirler⁽⁵¹⁾. Çok deneyimli merkezlerde mortalite oranı %0.6-4 (geçmişte bildirilen oran %7-22'dir) olarak saptanmıştır⁽⁵¹⁻⁵²⁾.

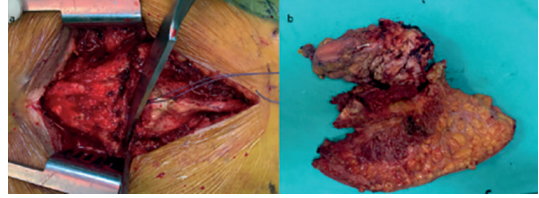
TPE, Sitoreduktif Cerrahi (SRC) ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapinin (HİPEK) Kombine Uygulanması

SRC ve HİPEK seçilmiş peritoneal karsinomatozlu olgular için uygulanan bir küratif tedavidir. PE ise lokal ileri pelvik kanserler için uygulanan bir tedavi seçeneğidir. Her bir onkolojik işlemde köken alan yüksek riskli komplikasyonlar nedeniyle çoğu araştırmacı TPE ile birlikte SRC+HİPEK'i uygulamayı önermemektedir. Ancak seçilmiş olgularda, oldukça tecrübeli merkezlerde bugün için denenilen TPE+SRC+HİPEK ultra-radikal bir girişimdir ve bu maraton girişimi yapmakta olan merkezlerin olduğu bilinmektedir^(70, 71). Sitoreduksiyon ve HİPEK'e uygun-endike hastada pelvik peritoneal/multiorgan tutuluş varlığı, bir R0 rezeksiyon hedefleniyorsa definif kontrendikasyon olarak düşünülmemelidir⁽⁷¹⁾. Elbette onkolojik yararı ve artan morbidite-mortalite oranlarını daha uzun bir takiple değerlendirmeye ve yaşam kalitesinin nasıl etkilendiğinin araştırılmasına gereksinim vardır⁽⁷¹⁾.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tecrübesi:

DEÜTF Kolorektal ve Pelvik Cerrahi ekibi olarak total pelvik ekzenterasyon tecrübemizden de bahsetmek istiyoruz. Çeşitli patolojilere yönelik net endikasyonlar ile 51 hastamıza konsey kararı sonrası TPE yaptık, bu hastalardan 32'si rektum kanseri, 8'i serviks kanseri ve 11 hasta da farklı tanılara sahipti. TPE yaptığımız 32 rektum kanseri hastasının 9'u lokal ileri primer rektum kanseri, kalan 23'ü ise nüks rektum kanseriydi. Bu hastalardan 29'u neoadjuvan kemo-radyoterapi aldı, 9 hasta ise nüks sonrası 2. kez radyoterapi aldıktan sonra TPE yapıldı. Yine bu 32 hastanın 8'inde peritoneal

karsinomatoz varken pelvik ekzenteratif işlem yaptık. Hastalarımızın 21'i erkek, 11'i kadını idi. Ortalama yaş 50.3'tü (22-76 yaş). Ortalama ameliyat süresi 543.2 dakika (SD+/-218.2. 6dk) idi. 32 hastanın 5'ine sakrum tutulumu nedeni ile kombine TPE ve sakrum rezeksiyonu (*Resim 9A-B*) yapıldı, bunlardan 3'üne sakrum 4-5 rezeksiyonu, bir hastaya sakrum 3-4-5(parsiyel) rezeksiyonu ve bir hastaya ise total sakrektomi yapıldı. Ameliyat sonrası perineal rekonstrüksiyon 24 hastada primer kapama ile, 5 hastada gluteal rotasyon flebi, bir hastada ise vertikal rektus abdominus myokutanöz (VRAM) flebi ve iki hastada ise prostetik yama ile sağlandı. Ameliyat sonrası dönemde 22(%43.1) hastada morbidite gelişti, bunlardan 4'ü Clavien-Dindo greyd I-II, 16'sı C/D greyd III-IV morbidite idi. İki hastada perioperatif mortalite meydana geldi. Post-operatif dönemde 22 hastamızda enfeksiyon gelişti. Rektum kanseri nedeni ile TPE yapılan hastalarımızın 7'sinde lokal nüks, 11'inde karın içi yaygın hastalık ve 8 hastada da uzak metastaz gelişti. Hastalarımızın ortalama izlem süresi 13.8 aydı (27gün-36.4 ay). Bir ve 2 yıllık genel sağkalım süresi sırasıyla %49.1 ve %20.2'dir.



Resim 9. Sakrum kemiğine invaze 2.kez irradiye LRRK'li hastada a) sakrumun sakral 3 ve 4. foramenler arasından osteotom ile bölünmesini, b) distal sakrum 4-5 ve koksiksini, mesane ve nüks rektal kitle ile birlikte an-blok halinde rezekte edildiği pyesi görmekteyiz.

Ufuk

LRRK'nın tedavisi son iki dekada kökten değişmiştir. Multidisipliner yaklaşımla her olgu yönetim stratejisi tartışılmakta ve genişletilmiş radikal rezeksiyon standart tedavi halini almaktadır. Pelvik ekzenterasyonun cerrahi felsefesi şu şekilde özetlenebilir:

- Kansere karşı en radikal cerrahi saldırıdır. Temel olarak tüm pelvik organlar çıkartılır.
- Ekzenteratif cerrahinin amacı daima negatif cerrahi sınırla tümör rezeksiyonudur.
- PE'yi sınırlı formlarda uygulamak belki tutulmuş organların korunmasını sağlayabilir, ancak bedeli artmış rekürens riskidir.
- Primer rektum kanseri ne kadar ileriye santral tedavi başarısızlığı da o kadar olasıdır.

- Hasta ve yakınları bu ağır cerrahinin tüm riskleri, kayıpları ve kazanımları açısından bilgilendirilmelidir.
- Hasta doğabilecek tüm olası sonuçları anladığını ve kabul ettiğini ifade etmelidir.
- İntrapelvik yıkıcı reküren hastalık için eşit küratif bir tedavi formu henüz bulunmamaktadır.
- TPE, lokal reküren rektal kanserli hastalarda belirgin bir kurtarma oranı sağlayabilmektedir.
- Yanıt oranları ve etki süresi kısıtlı, kemoterapi direncinin geliştiği hastalarda reküren maligni-

teyi temizleyebilmek adına her olguda PE akla getirilmelidir.

- TPE ve genişletilmiş TPE, hem cerrah hem de hasta için çok stresli bir ameliyattır. Her ikisinin de çok dayanıklı ve özverili olması gerekir.
- Stereotipik, şablonvari ve pürüzsüz bir ekzenteratif cerrahi teknik mümkün değildir.
- Cevaplanmamış sorular (hala tartışmaya açık konular) eşzamanlı PE-metastazektomi yapılması, tekrar pelvik radyoterapi verilmesi, adjuvant kemoterapiye rağmen yüksek seyreden sistemik başarısızlık nedenleri ve daha iyi fonksiyonel sonuçların elde edilip edilemeyeceğidir.

KAYNAKLAR

- (1) Heald RJ, Ryall RDH. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; i: 1479-82.
- (2) Lopez MJ. Pelvic Cancer Surgery. *Seminars in Surg Oncol* 1999; 17: 145-212.
- (3) Sagar P. Reoperative Surgery for Recurrent Rectal Cancer. In: Longo WE, Northover J, eds. *Reoperative Colon and Rectal Surgery*. London: Martin Dunitz Ltd. 2003. pp: 221-54.
- (4) Paley P, Shah C. Pelvic Exenteration for Recurrent Pelvic Cancer. In: Billingham RP, Kobashi KC, Peters III WA, eds. *Reoperative Pelvic Surgery*. Heidelberg: Springer, 2009. Pp: 49-60.
- (5) Poggio JL, Wong WD. Introduction to Reoperative Pelvic Surgery for Rectal Cancer. In: Billingham RP, Kobashi KC, Peters III WA, eds. *Reoperative Pelvic Surgery*. Heidelberg: Springer, 2009. Pp: 93-111.
- (6) Brown KGM, Solomon MJ, Koh CE. *Dis Colon Rectum*. 2017 Jul; 60 (7): 745-754.
- (7) Todd D., Francone and Martin R. Weiser. Recurrent Rectal Cancer. In: Scott R. Steele, Justin A. Maykel, Bradley J. Champagne, Guy R. Orangio, eds *Complexities in Colorectal Surgery*. Springer Science, Business Media New York 2014. DOI 10.1007/978-1-4614-9022-7
- (8) Luis M. Chiva, Fernando Lapuente, Sonsoles Alonso, Matias Jurado. Reconstruction in Exenterative Surgery. In: Hitendra R. H. Patel, Tim Mould, Jean V. Joseph, Conor P. Delaney eds *Pelvic Cancer Surgery*. Springer- Verlag London 2015 (407-418). DOI 10.1007/978-1-4471-4258-4
- (9) Solomon M. J., Lee P. J. M., Austin K (Vol 11). *Resection of Recurrent Rectal Cancer*. Patrick S., Sullivan and Eric J. Dozois (Vol 12). *Exenterative Surgery and Reconstruction*. In: Andrew P. Zbar, Robert D. Madoff, Steven D. Wexner. eds *Reconstructive Surgery of the Rectum, Anus and Perineum*. Springer- Verlag London 2013 (407-418). DOI 10.1007/978-1-84882-413-3
- (10) Operative technique for pelvic exenteration (Vol 6. 11). Pelvic exenteration: Radical perineal approaches and sacrectomies (Vol 6. 12) In: Robert D. Madoff, P. Ronan O'Connell, Michael Solomon. eds *Operative Surgery of the Colon, Rectum and Anus*. Sixth Edition. Published May 28, 2015 by CRC Press 826 Pages.
- (11) Harji DP, Griffiths B, McArthur DR, Sagar PM. *Colorectal Dis*. 2012 Dec; 14 (12): 1479-82.
- (12) Solomon MJ, Brown KGM. *Ann Surg Oncol*. 2020 Feb; 27 (2): 323-324.
- (13) Clark S, Darudi S. Evaluation and Management of Local Recurrence. In: Phillips KSR, Clark S, eds. *Frontiers in Colorectal Surgery*. Shrewsbury: tfm Publishing Limited, 2005. Pp: 89-100.
- (14) Quirke P. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009; 373: 821-28.
- (15) Colibaseanu DT, Mathis KL, Abdelsattar ZM, Larson DW, Haddock MG, Dozois EJ. Is curative resection and long-term survival possible for locally re-recurrent colorectal cancer in the pelvis? *Dis Colon Rectum*. 2013 Jan; 56 (1): 14-9.

- (16) Bhangu A, Ali SM, Brown G, Nicholls RJ, Tekkis P. Indications and outcome of pelvic exenteration for locally advanced primary and recurrent rectal cancer. *Ann Surg.* 2014 Feb;259(2):315-22.
- (17) Baggish MS. Pelvic anatomy and the surgeon. *Int Urogynecol J* 2003; 14: 221-22.
- (18) Hinman F. Structure of the Pelvis. In: Hinman F, ed. *Atlas of Urosurgical Anatomy*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1993. Pp: 196-213.
- (19) Stanhope RC. Pelvic Exenteration. In: Webb MJ, Cliby WA, Gostout BS, eds. *Manual of Pelvic Surgery*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000. Pp: 129-134.
- (20) Clifford R. Wheeless, Jr. *Atlas of Pelvic Surgery*. 3rd ed., Baltimore, 1997, Williams&Wilkins.
- (21) Valaitis SR, Rogers RG. Lifelong learning and the reconstructive pelvic surgeon. *Int Urogynecol J* 2007; 18: 129-131.
- (22) Höckel M. Ultra-radical compartmentalized surgery in gynaecological oncology. *EJSO* 2006; 32: 859-865.
- (23) Höckel M, Horn L-C, Manthey N, et al. Resection of the embryologically defined uterovaginal (Mullerian) compartment and pelvic control in patients with cervical cancer: a prospective analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 683-692.
- (24) Dorin T. C., Eric J. D., Kellie L. M., Peter S. R., Maria L. M. U., Zaid M. A., Michael D. W., David W. L. Extended Sacropelvic Resection For Locally Recurrent Rectal Cancer: Can It Be Done Safely and With Good Oncologic Outcomes? *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 47-55
- (25) Denost Q., Solomon M. J., Tuech J. J., Ghouti L., Cotte E., Panis Y., Lelong B., Rouanet P, Faucheron J. L., Jafari M. et al. International variation in managing locally advanced or recurrent rectal cancer: prospective benchmark analysis. *Br J Surg* 2020, V. 107; 1846-1854.
- (26) Mirnezami R, Mirnezami A. *Clin Colon Rectal Surg.* 2020 Sep; 33 (5): 268-278.
- (27) Weese JL. Knowing when not to operate on cancer: The essence of surgical oncology and the challenge for the mentor. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 450-452.
- (28) Cady B. Fundamentals of contemporary surgical oncology: biologic principles and the threshold concept govern treatment and outcomes. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 777-792.
- (29) Spratt JS, Meyer JS. Biological considerations with pelvic neoplasms. *J Surg Oncol* 1999; 71: 198-205.
- (30) Höckel M, Dornhöfer N. Understanding and preventing local tumour recurrence. *Lancet Oncology* 2009; 10: 645-46.
- (31) Mannino M. Effect of breast-duct anatomy and wound-healing responses on local tumour recurrence after primary surgery for early breast cancer. *Lancet Oncol* 2009; 10: 425-29.
- (32) Höckel M, Dornhöfer N. The Hydra phenomenon of cancer: why tumours recur locally after microscopically complete resection. *Cancer Res* 2005; 65: 2997-3002.
- (33) Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, Skibber JM. Multidisciplinary approach to recurrent/unresectable rectal cancer: how to prepare for the extent of resection. *Surg Oncol Clin N Am* 2010; 19: 847-859.
- (34) Edington M. D., Sugarbaker P. H., McDonald H. D. Management of the surgically traumatized, irradiated, and infected pelvis. *Surgery* 1988 Jun; 103 (6): 690-697.
- (35) Höckel M. Resection of the embryologically defined uterovaginal (Müllerian) compartment and pelvic control in patients with cervical cancer: a prospective analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 683-92
- (36) Georgiou P. A, Tekkis P, P, Constantinides V. A, Patel U, Goldin R. D., Darzi A. W., Nicholls R. J., Brown G. Diagnostic accuracy and value of magnetic resonance imaging (MRI) in planning exenterative pelvic surgery for advanced colorectal cancer. *Eur. J. Cancer* 2013 49, 72-81.
- (37) Höckel M. Laterally extended endopelvic resection: surgical treatment of infrailiac pelvic Wall recurrences of gynecologic malignancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Feb;180(2 Pt 1):306-12.
- (38) Magrina J. F. Types of pelvic exenterations: A reappraisal. *Gynecol. Oncol.* 1990, 37, 363-366
- (39) Magrina J. F., Stanhope, C. R.; Weaver, A. L. Pelvic exenterations: Suprlevator, infrlevator, and with vulvectomy. *Gynecol. Oncol.* 1997, 64, 130-135.
- (40) Shaikh I, Aston W, Hellawell G, Ross D, Littler S, Burling D, Marshall M, Northover JM, Antoniou A, Jenkins JT. *Tech. Coloproctol.* 2014 Dec; 18 (12): 1161-8.

- (41) Georgiou PA, Bhangu A, Brown G, Rasheed S, Nicholls RJ, Tekkis PP. Learning curve for the management of recurrent and locally advanced primary rectal cancer: a single team's experience. *Colorectal Dis.* 2015 Jan;17(1):57-65.
- (42) Chew MH, Brown WE, Masya L, Harrison JD, Myers E, Solomon MJ. *Dis Colon Rectum.* 2013 Jun; 56 (6): 717-25.
- (43) Solomon MJ, Brown KG, Koh CE, Lee P, Austin KK, Masya L. Lateral pelvic compartment excision during pelvic exenteration. *Br J Surg.* 2015 Dec;102(13):1710-7.
- (44) PelvEx Collaborative. Factors affecting outcomes following pelvic exenteration for locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg.* 2018 May; 105 (6): 650-657.
- (45) Höcht S, Mann B, Germer CT, Hammad R, Siegmann A, Wiegel T, Buhr HJ, Hinkelbein W. *Int J Colorectal Dis.* 2004 Mar; 19 (2): 108-13.
- (46) Warriar SK, Heriot AG, Lynch AC. Surgery for Locally Recurrent Rectal Cancer: Tips, Tricks, and Pitfalls. *Clin Colon Rectal Surg.* 2016 Jun;29(2):114-22.
- (47) Austin KK, Solomon MJ. Pelvic exenteration with en bloc iliac vessel resection for lateral pelvic wall involvement. *Dis Colon Rectum.* 2009 Jul;52(7):1223-33.
- (48) Brunschwig A, Walsh TS. Resection of the great veins on the lateral pelvic wall. *Surg Gynecol Obstet.* 1949 Apr;88(4):498-500
- (49) Barber HR, Brunschwig A. Excision of major blood vessels at the periphery of the pelvis in patients receiving pelvic exenteration: common and/or iliac arteries and veins 1947 to 1964. *Surgery.* 1967 Sep;62(3):426-30.
- (50) Detroz B., Sugarbaker P. H. *Reconstructive Surgery for Advanced Malignancy of the Pelvic Cavity: Alternatives to Pelvic Exenteration.* April 1993, Vol. 42
- (51) Brown KGM, Solomon MJ. Decision making, treatment planning and technical considerations in patients undergoing surgery for locally recurrent rectal cancer. *Sem Col Rec Surg* 2002; 31: 1-9
- (52) Brown KGM, Solomon MJ, Koh CE. Pelvic exenteration surgery: The evolution of radical surgical techniques for advanced and recurrent pelvic malignancy. *Dis Colon Rec* 2017; 60: 745-754.
- (53) Koh CE, Brown KGM, Steffens D, Young J, Salkeld G, Solomon MJ. What Constitutes a Clear Margin in Patients With Locally Recurrent Rectal Cancer Undergoing Pelvic Exenteration? *Ann Surg.* 2020.
- (54) Lau YC, Jongerius K, Wakeman C, Heriot AG, Solomon MJ, Sagar PM, Tekkis PP, Frizelle FA *Br J Surg.* 2019 Mar; 106 (4): 484-490.
- (55) Brown KGM, Solomon MJ, Austin KKS, Lee PJ, Stalley P. Posterior high sacral segmental disconnection prior to anterior en bloc exenteration for recurrent rectal cancer. *Tech Coloproctol.* 2016 Jun; 20 (6): 401-404.
- (56) Solomon MJ, Tan KK, Bromilow RG, Al-mozany N, Lee PJ. Sacrectomy via the abdominal approach during pelvic exenteration. *Dis Colon Rectum.* 2014 Feb; 57 (2): 272-7.
- (57) Platt E, Dovell G, Smolarek S. Systematic review of outcomes following pelvic exenteration for the treatment of primary and recurrent locally advanced rectal cancer. *Tech Coloproctol.* 2018 Nov;22(11):835-845.
- (58) George M., Michael W., Barry S., Vincenzo M., Manuel A., Goffredo O. A. Total sacrectomy for recurrent rectal cancer - A case report featuring technical details and potential pitfalls. *International Journal of Surgery Case Reports Volume 5, Issue 7, 2014, Pages 403-407*
- (59) Pokala N, Delaney CP, Kiran RP, Bast J, Angermeier K, Fazio VW. A randomized controlled trial comparing simultaneous intra-operative vs sequential prophylactic ureteric catheter insertion in re-operative and complicated colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2007 Jun;22(6):683-7.
- (60) Abbott DE, Halverson AL, Wayne JD, Kim JY, Talamonti MS, Dumanian GA. The oblique rectus abdominal myocutaneous flap for complex pelvic wound reconstruction. *Dis Colon Rectum.* 2008 Aug;51(8):1237-41.
- (61) Solomon MJ, Austin KK, Masya L, Lee P. Pubic Bone Excision and Perineal Urethrectomy for Radical Anterior Compartment Excision During Pelvic Exenteration. *Dis Colon Rectum.* 2015 Nov;58(11):1114-9.
- (62) Abdelsattar ZM, Mathis KL, Colibaseanu DT, Merchea A, Bower TC, Larson DW, Dozois EJ. Surgery for locally advanced recurrent colorectal cancer involving the aortoiliac axis: can we

- achieve R0 resection and long-term survival? *Dis Colon Rectum*. 2013 Jun;56(6):711-6.
- (63) Wagner JR, Russo P. Urologic complications of major pelvic surgery. *Semin Surg Oncol*. 2000 Apr-May;18(3):216-28.
- (64) Tuech JJ, Bodin F, Bruant C, Rodier JF. Le lambeau musculo-cutané du grand droit abdominal après chirurgie pelvienne pour cancer [Rectus abdominis myocutaneous flap reconstruction after pelvic surgery for cancer]. *J Chir (Paris)*. 2002 Dec;139(6):339-42
- (65) Di Mauro D, D'Hoore A, Penninckx F, De Wever I, Vergote I, Hierner R. V-Y Bilateral gluteus maximus myocutaneous advancement flap in the reconstruction of large perineal defects after resection of pelvic malignancies. *Colorectal Dis*. 2009 Jun;11(5):508-12.
- (66) Miner TJ, Jaques DP, Shriver CD. A prospective evaluation of patients undergoing surgery for the palliation of an advanced malignancy. *Ann Surg Oncol*. 2002 Aug;9(7):696-703.
- (67) PelvEx Collaborative. Palliative pelvic exenteration: A systematic review of patient-centered outcomes. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Oct; 45 (10): 1787-1795.
- (68) Bogner A, Fritzmann J, Müsle B, Huber J, Dobroschke J, Bork U, Wolk S, Distler M, Weitz J, Welsch T, Kahlert C. Pelvic exenteration for colorectal and non-colorectal cancer: a comparison of perioperative and oncological outcome. *Int J Colorectal Dis*. 2021 Mar 7.
- (69) Harji DP, Sagar PM, Boyle K, Maslekar S, Griffiths B, McArthur DR. Outcome of surgical resection of second-time locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg*. 2013 Feb; 100 (3): 403-409
- (70) Tuech J. J., Pinson J., Nouhaud F. X., Wood G. Clavier T., Sabourin J. C., Fiore F., Monge M., Eloïse Papet E., Coget J. Total Pelvic Exenteration, Cytoreductive Surgery, and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Rectal Cancer with Associate Peritoneal Metastases: Surgical Strategies to Optimize Safety. *Cancers (Basel)* 2020 Nov 23; 12 (11): 3478.
- (71) Brown KGM, Ansari N, Solomon MJ, Austin KKS, Hamilton AER, Young CJ. Pelvic exenteration combined with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for advanced primary or recurrent colorectal cancer with peritoneal metastases. *Colorectal Dis*. 2021 Jan;23(1):186-191.
- (72) Micha JP, Goldstein BH, Rettenmaier MA, Brown JV. Cecal pelvic transposition following total pelvic exenteration. *Gynecol Oncol*. 2004 Aug; 94 (2): 589-592.
- (73) Lee P, Tan W. J., Brown K. G. M., Solomon M. J. Addressing the empty pelvic syndrome following total pelvic exenteration: does mesh reconstruction help? *Colorectal Dis*. 2019, 21, 365-369
- (74) Tuech JJ, Chaudron V, Thoma V, Ollier JC, Tasseti V, Duval D, Rodier JF. Prevention of radiation enteritis by intrapelvic breast prosthesis. *Eur J Surg Oncol*. 2004 Oct; 30 (8): 900-904.



PELVİK-PERİNEAL REKONSTRÜKSİYON

PELVIC-PERINEAL RECONSTRUCTION

Dr. Adnan Menderes, Dr. Haluk Vayvada, Dr. Cenk Demirdöver

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Pelvik/perineal defeklerin rekonstrüksiyonu cerrahi rezeksiyonlar sonrası oluşan defeklerin karmaşık yapısı, radyoterapi gibi yasra ortamını bozan tedavilerin uygulanmış olması ve fonksiyonel restorasyon gereksinimi nedeniyle güçlükler içermektedir. Temel amaç tek seanslı rekonstrüksiyon ile iyileşmiş bir yarayı minimal morbidite ile sağlamaktır. Bu amaca ulaşmak için farklı rekonstrüksiyon şartları için kullanılacak pekçok flep tanımlanmıştır. En iyi sonuçları elde etmek için doğru rekonstrüksiyon seçeneğinin belirlenmesi özellikle onkolojik ve rekonstrüktif cerrahlar arasında multidisipliner yaklaşım ile sağlanabilir.

Abstract:

Reconstruction of the pelvic/perineal defects is challenging due to the complexity of surgical defects, the presence of irradiated wounds, and the need for functional restoration. The goal of reconstruction of the pelvic/perineal defects is to achieve a healed wound in a one-stage reconstruction with minimal morbidity. Various flaps have been utilized for different reconstructive needs to achieve this goal. Multidisciplinary approach especially among oncologic and reconstructive surgeons is required to achieve superior outcomes.

Giriş

Rekonstrüktif cerrahinin amacı form ve fonksiyonun yeniden kazandırılmasıdır. Perine bölgesi; üriner, jinekolojik ve gastrointestinal sisteme ait yollarla olan yakın ilişkisi ve zengin mikrobiyal çevresi nedeniyle rekonstrüksiyon açısından kompleks bir yapıya sahip olduğu için bu amaç bu bölgede daha önemlidir. Pelvik ve perineal bölgede yer alan tümörlerin çıkarılmasına yönelik girişimlere bağlı defektler sıklıkla karşılanmaktadır. Gelişen daha radikal eksizyonel cerrahi tekniklerinin devreye girmesiyle daha büyük boyutlu defektlerle sonuçlanmaktadır. Pelvik yerleşimli organlar, damar, kas, ligamentler, kemik yapılar ve örtüleyen yumuşak doku/deri çıkarılmakta ve kompozit doku defektleri oluşmaktadır⁽¹⁻¹⁶⁾.

Ürinasyon, barsak boşaltımı, üreme ve cinsel hayat gibi önemli fonksiyonları barındıran bu bölgenin

kanserlerine müdahalede bulunan genel cerrah, jinekolog, ürolog ile rekonstrüksiyon aşamasında devreye giren plastik cerrah farklı yaklaşımlar gösterebilir ve ilgili branşlar arasında konsensüs ve ekip çalışması optimum onkolojik ve hayat kalitesi sonuçlarının sağlanabilmesi için gereklidir.

Etkin ve zamanında kullanılan rekonstrüktif plastik cerrahi yöntemleri; deri greftleri, lokal ya da bölgesel flepler ve serbest flepler, intrapelvik, peritoneal ya da perineal akut/kronik yara iyileşmesi problemlerinin önlenmesi ve modern onkolojik cerrahide mutlaka gözönüne alınması gereken uzun dönem hayat kalitesinin sağlanabilmesine olanak tanır⁽²⁾.

Perine rekonstrüksiyonunda; önceden geçirilmiş cerrahi, eski insizyonlar, kas yapısında olan zayıflık, radyoterapi ya da bozulmuş kan akımı komplikasyonlara yol açabilir. Rekonstrüksiyonun başarısını sağlamak

ve flep seçiminde hatalara düşmemek için sigara kullanımı, diyabetis mellitus, immüsupresyon, ateroskleroz, yaş ve geçirilmiş cerrahi girişimler gibi faktörlerin gözönüne alınması gerekir.

Edinilmiş pelvik defektler ciddi pelvik ölü boşluk, perineal yumuşak doku örtülenmesi gereksinimi ve pelvise bağlı kayma güçleri nedeniyle kompleks rekonstrüktif zorluklar sunmaktadır. Geniş ölü boşluk çevreleyen kemik çatı nedeniyle kollabe olmaz, sıvı birikimi, bakteriyel superenfeksiyon, abse, kronik yara problemleri ortaya çıkabilir.

Yara iyileşme sorunları geçmişten beri hep sorun olmuştur ve %66'ya varan yara açılma oranları ve yumuşak doku rekonstrüksiyonu yapılmadığı takdirde ortalama 167 güne varan yara iyileşme süreleri bildirilmiştir⁽¹²⁾.

Anorektal, ürolojik, jinekolojik kanserlerin tedavisi için gerçekleştirilen abdominoperineal rezeksiyonlar ya da pelvik egzanterasyonlar belirgin pelvik ölü boşlukla sonuçlanmaktadır. Bu olguların çoğu aynı zamanda önceden kemoterapi ve özellikle radyoterapi gibi postoperatif yara iyileşmesini bozan tedaviler almışlardır. Genital ya da perineal derinin lokal ileri kanserleri ya da nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları da diğer defekt nedenlerdir.

Bölgenin zengin mikrobiyal çevresi nedeniyle enfeksiyona olan yatkınlık, önceki cerrahi girişimlere bağlı insizyonlar, skarlar, yapışıklıklar ve kanlanma bozuklukları, hastaların yaş, beslenme bozuklukları, sistemik eşlik eden hastalıkları ve immüsupresyon gibi faktörler yara problemlerinin görülmesini arttırmaktadır.

Rekonstrüksiyon Amaçları

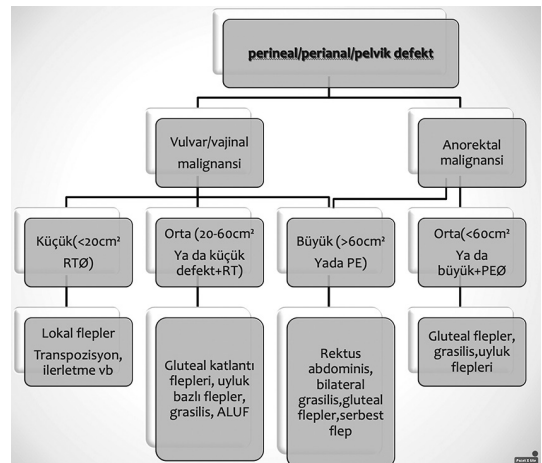
Pelvik /perineal defektlerin onarımında amaç; tek aşamalı prosedür ile iyileşmiş bir yara ve normal veya normale yakın fonksiyonun minimal morbidite ile sağlanmasıdır. Optimal yara iyileşmesinin sağlanması, pelvik-abdominal kaviteğin ayrılması, barsakların postoperatif problemlerden korunması, postoperatif perineal herniasyonun engellenmesi, mikturisyon ve fekal boşaltım sağlanması, Cinsel fonksiyon restorasyonu ve mümkünse estetik olarak kabul edilebilir sonuç elde edilmesi hedeflenmelidir.

Rekonstrüktif Seçenekler

Bu amaçları gerçekleştirebilmek için tercih edilecek uygun yöntem her zaman en basit seçenek olmayabilir. Rekonstrüktif cerrahini temel prensiplerinden olan basitten daha karmaşığa doğru seçeneklerin kullanıl-

masının önerildiği rekonstrüksiyon basamakları pelvik/perineal defektlerin onarımı için yeterli olmayabilir. İlk seçenek olarak daha karmaşık rekonstrüksiyon seçeneklerinin tercih edilmesi oluşabilecek problemlerin engellenebilmesi için gerekli olabilir. Primer onarım, sekonder iyileşme, negatif basınçlı yara kapama yöntemleri, deri greftleri ancak kapsamlı bir değerlendirme ile uygun vakalarda tercih edilmelidir.

Rekonstrüksiyon genellikle alt ekstremitte ve abdomenden lokal veya rejional flepleri ile, nadiren de serbest doku transferi ile yapılmaktadır. Ekstansif defektlerde ise bu fleplerin kombinasyonu kullanılmaktadır (*Şekil 1*)^(1, 3, 4). Rekonstrüksiyon planlamasında en önemli basamak; defektin büyüklüğünün tespitidir. Küçük defektlerde perine genellikler primer onarılabilir. Orta boy yüzeysel defektler sekonder iyileşme, deri grefti veya rhomboid flep gibi lokal flepler ile onarılabilir. Lokal rekürrens riski yüksek olan hastalıkların greft ile takibi tercih edilebilir. Fekal, üriner kontaminasyon ya da lokal radyasyon hasarı durumunda greft ve lokal flep teknikleri suboptimal sonuçlar verebilir. Rejional flepler ise orta boy defektlerde idealdir. Pelvik ekzanterasyon veya abdominoperineal rezeksiyon gibi büyük defektlerde pelvis ve perinenin iyi vaskularize bir flep ile eş zamanlı rekonstrüksiyonunu gerektirmektedir. Pelvik kavitenin rekonstrüksiyonunun yapılmaması halinde; kavitenin içi sıvı veya bağırsak lupları ile dolabilir ve pelvik abse, akıntı, yara ayrılması, bağırsak obstrüksiyonu ve herniasyon görülebilir. Onkolojik cerrah ile rekonstrüksiyon öncesi görüşülmesi; olası stomaların ve insizyonların yerlerinin planlanarak potansiyel fleplerin ve donör alanlarının korunabilmesi önemlidir.



Şekil 1: perineal/perianal/pelvik defektlerde rekonstrüksiyon yöntemi algoritması.

Perine rekonstrüksiyonunda; flep seçimi yumuşak doku ihtiyacı, lokal kan akımı, radyoterapi durumu, donör alandaki cerrahi skarlar, hastanın pozisyonu (pron/supin/litotomi) ve cerrahi yaklaşım (laparotomi/perineal) dikkate alınarak yapılmalıdır. Erkeklerde perinenin kadınlardan daha uzun ve derin yerleşimli olması da flep dizaynında dikkate alınmalıdır.

Fleplerle yapılan onarımlar aşağıdaki avantajları sağlar:

- Ölü boşluğun doldurulması
- Kontamine ya da irradiye bölgeye, sağlıklı iyi kanlanan doku getirilmesi
- Gerginlik olmadan yara kapatılması
- Radyoterapi görmüş yara kenarları yerine sağlıklı deri örtüsü
- Daha hızlı yara iyileşmesi-oksijen, lökositler ve sistemik antibiyotiklerin yara alanına ulaşmasını sağlayarak enfeksiyona direnç sağlar
- Rezeksiyon yapan cerraha kolaylık-negatif sınırların sağlanması

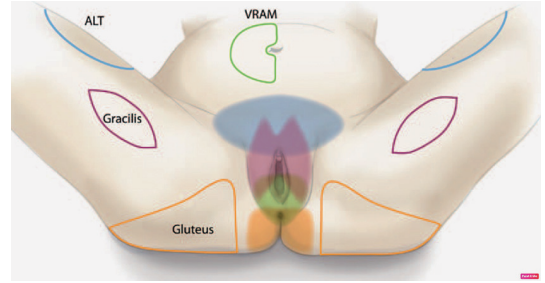
Rezeksiyon sonrası pelvik/perineal defektlerin anında flep ile rekonstrüksiyonu primer onarıma göre daha az yara komplikasyonuna neden olduğu tespit edilmiştir. Reoperasyon oranları ve hastanede kalış süreleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. (%29-72.2 X %16.7- 64.7). Ortalama flep yaşam oranı %97.8 ve donör saha morbidite oranı da %10 olarak tespit edilmiştir⁽³⁾.

Zaten genel durumu zayıflamış, göreceli yaşlı ve ek problemleri olan hasta grubunda fleplerin eksizyonel ameliyat ile eşzamanlı olarak kullanılması girişimlerin daha karmaşıklaşması, operasyon sürelerinin uzaması, donör saha morbiditeleri gelişmesi gibi sorunları birlikte getirebilir.

Fleplerle onarım gerektiren pelvik/perineal rezeksiyon hastaları incelendiğinde bu grubun geniş rezeksiyon gerektiren, sıklıkla rekürren ve önceden operasyon geçirmiş hastalar olduğu görülmektedir. Anal kanserler, ileri evre hacimli T4 tümörler ve radyoterapi görmüş hastalar genellikle flep ile rekonstrüksiyon gerektirmiştir. Primer onarım sıklıkla primer tümörü olan ve genellikle önceden neoadjuvan kemoradyasyon tedavisi almış gruplarda uygulanmıştır⁽⁹⁾.

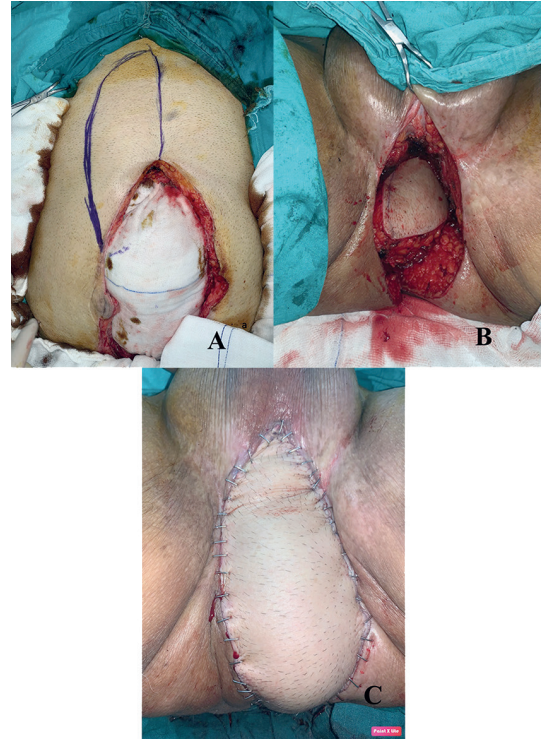
Gluteal bölge flepleri (gluteus maksimus kas, kas-deri flepleri, superior/inferior gluteal arter perforatör flepleri vb.), Rektus abdominis kas-deri flepleri (TRAM, VRAM, ORAM) , Gracilis flepleri (kas, kas-deri), Posterior uyluk flepleri (fasyakutan), Perfo-

ratör flepler, Anterolateral uyluk flebi (deri, fasyakutan, vastus lateralis kas-deri) , Mikrovasküler serbest flepler kullanılabilir. (Şekil 2)⁽¹⁻¹⁶⁾.



Şekil 2: perineal/pelvik defektler için kullanılabilir flep seçenekleri.

Kombine pelvis ve perine defektlerinde intrapeitoneal transpelvik yol ile taşınan vertikal rektus abdominis myokutan (VRAM) flep çok kullanışlıdır⁽¹⁾. VRAM flep inferior epigastrik arter pediküllü olarak perine defektine bağlı olarak cilt adası dahil edilerek veya edilmeyerek planlanabilir. (Resim 1) VRAM flep tümör eksizyonları sonrası oluşan geniş pelvik kaviteyi

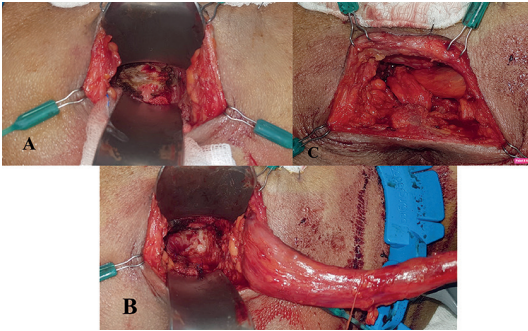


Resim 1: Vertikal Rektus Abdominis Kas-Deri flebi (A) flep planlaması (B) Flebin transabdominal transpelvik yolla geçirilmesi (C) flebin pelvik kaviteye ve perineye adaptasyonu.

doldurabilen yumuşak doku hacmine sahip, güvenilir kan akımı ile transfer edilebilen myokutan bir fleptir⁽²⁾.

3). Flep pelvik rekonstruksiyonda kullanılabilmesinin yanı sıra anterior ve/ veya posterior vajinal duvar onarımında ve total vajina rekonstruksiyonunda kullanılabilir. Cilt adası vertikal dışında transvers veya genişletilmiş oblik olarak planlanıp defektin kapanması ve ölü boşluğun kapatılmasında kullanılabilir⁽⁴⁾. Dikkat edilmesi gereken önemli noktalar: 1) Flebin pelvise transferi sırasında pedikülün sıkışmamasına ve katlanmamasına dikkat edilmelidir. 2) Obez hastalarda subkutan yağ dokunun kalınlığı nedeni ile cilt adası dolaşımında sıkıntı yaratabilir, dikkat edilmelidir. Abdominopelvik rezeksiyon ve pelvik ekzenterasyon sonrası rekonstruksiyoda VRAM flep uyluk flepleri ile kıyaslandığında daha az sayıda ciddi komplikasyonlar görülmektedir⁽¹⁻⁶⁾.

Grasilis muskulokutan flep; kullanışlı olması ve minimal donör alan morbiditesi nedeniyle diğer bir perine rekonstrüksiyonu alternatifidir. Grasilis; radyoterapi alınmış olması durumunda perine dışı bölgede kalması ve laporotomi gerektirmemesi nedeniyle avantajlıdır. Fakat cilt adasının güvenilir dolaşımı olmaması ve kısa pedikülü büyük defektlerin rekonstrüksiyonu için dezavantajdır. Pedikülü adduktor longus kas derininde yer alan medial sirkümfleks arterin asendan dalı olan flebin cilt adası kasın orta 1/3 ve proksimal 1/3'ünde planlanmalıdır. Flep elevasyonu; distalden proksimale doğru perforatörler korunarak yapılmalıdır. Derin femoral artere kadar disekte edildiğinde pedikül uzunluğu artırılabilir. Grasilis muskulokutan flebi pediküllü olarak tünelden geçirilebileceği gibi serbest olarak da kullanılabilir (*Resim 2*)^(10, 12, 14).

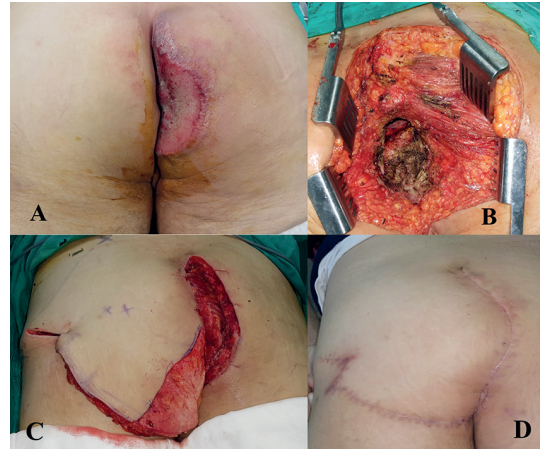


Resim 2: onkolojik rezeksiyon sonrası rektovezikal fistül hastasında grasilis kas flebi kullanımı (A) Rektum ve mesane arasındaki potansiyel boşluk (B) grasilis kası hazırlandıktan sonra subkutan tünelden pelvis içine geçirilmiş (C) grasilis kası rektum ve mesane arasına interpozisyonel olarak yerleştirilmiştir.

Gluteal bölge farklı flep içerikleri (deri, kas, kas-deri, fasyakutan) ve çok çeşitli flep dizaynlarına (rotas-

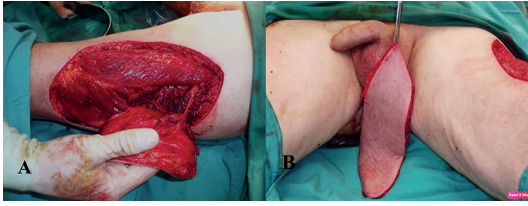
yoni iletme, transpozisyon, perforatör ada flepleri) olarak sağlayan geniş bir verici alandır. (*Resim 3*) Gluteus maksimus kası superior ve inferior gluteal arter tarafından beslenir, femoral sistem ve medial femoral sirkümfleks arterlerin perforan dalları ile kalça çevresinde zengin anastomozlar yapar. Bu zengin kanlanma sayesinde gluteus maksimus kası defekt onarımları için kullanışlı bir seçenek oluşturur. Geniş hacim gerektiren olgularda kas-deri flepleri ya da dezepitelize adipofasyal flepler şeklinde kullanımı tercih edilebilir. Gluteus maksimus kası kalça eklemine primer ekstan-sör kası olduğu için fonksiyonunun korunmasına dikkat edilmelidir^(2, 3, 7, 13).

Abdominal bölge daha önceden laparatomiler geçirilmişse, herni gibi durumlar mevcutsa ya da fekal/üriner diversiyon yöntemleri gerektiriyorsa VRAM gibi abdominal bölge fleplerinin kullanımı problemli olabilir. Bu gibi durumlarda diğer bir verici alan uyluk bölgesi olabilir^(1, 4, 5). Özellikle Anterolateral uyluk flebi deri, adipöz doku, fasya ve değişik miktarlarda kas içeriği sağlayabilmesi ve perineal bölgeye uzanımına izin veren uzun pedikülü sayesinde alternatif bir seçenek olabilir. (*Resim 4*) Pedikülü lateral sirkümfleks femoral arterin desendan dalıdır ve lateral femoral kutanöz sinirin flebe dahil edilmesiyle duyulu hale getirilebilir.



Resim 3: (A) İleri evre anal karsinom olgusu (B) rezeksiyon sonrası defektin görünümü (C) gluteal bölgeden hazırlanan fasyakutan rotasyon flebi, flebin distal kısmen dezepitelize edilmiştir. Dezepitelize kısım ölü boşluğun doldurulması için kullanılacaktır (D) postoperatif yara iyileşmesi sonrası görünüm.

Posterior uyluk fasyakutan flebi uyluk ve kalça kaslarına zarar vermeden hazırlanabilecek bir seçenektir. Çok hacimli bir flep olmaması nedeniyle daha çok yüzeysel perineal defektlerin onarımı amacıyla kullanılabilir.



Resim 4: Anterolateral uyluk flebi (A) vastus lateralis kasının bir kısmını da içeren flebin görünümü (B) pediküllü ALT flebin perineal uzanımı.

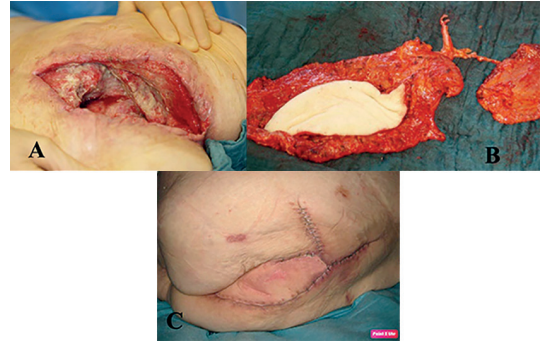
Aynı şekilde medial uyluk bölgesinden planlanan flepler, ör: Singapur flebi (pudental uyluk flebi) kullanışlı fasyakutan flep alternatifleridir⁽¹⁾. Yüzeysel perineal arter bazlı, duyu aksiyal bir fleptir. Pudental sinir ve posterior kutanöz uyluk siniri tarafından inerve edilir seksüel fonksiyon açısından önemli vajina gibi bölgeleri içeren defeklerin onarımında tercih edilebilir. Perine defektinin tipine göre Singapur flebi V-Y tarzında veya vajina rekonstrüksiyonunda bilateral fleplerin birbirine dikilmesi şeklinde kullanılabilir.

Uyluk bölgesinin verici olarak tercih edildiği durumlarda bacak hareketlerinin kısıtlanması postoperatif ambulasyonun gecikmesine neden olabilir.

Mikrovasküler serbest flepler özellikle radikal pelvik onkolojik rezeksiyonlar sonrasındaki ekstsansif defeklerin onarımı için lokal ve bölgesel fleplerin yetersiz kalabileceği, vasküler pediküllerinin zarar gördüğü, ya da bilateral stoma planlanan durumlarda onarım seçeneği olabilir. En sık olarak latissimus dorsi flebi hem yeterli hacim, yeterli deri örtü alanı ve uzun vasküler pedikülü sayesinde nispeten uzaktaki radyoterapi ve önceki cerrahilerden zarar görmemiş alıcı damarlara uzanım sağlayabilmesi nedeniyle tercih edilmektedir⁽²⁾. (Resim 5)

KAYNAKLAR

- (1) Tran H, Lemaine V: *Perine rekonstrüksiyonu*, Çev. ed. Özmen S, Grabbe ve Smith Plastik Cerrahi, Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, 2016, 971-979.
- (2) Brodbeck R, Horch RE, Arkudas A and Beier JP: *Plastic and reconstructive surgery in the treatment of oncological perineal and genital defects* Front. Oncol. 2015, 5: 212.
- (3) John HE, Jessop ZM, Di Candia M, Simcock J, Durrani AJ, Malata CM: *An Algorithmic Approach to Perineal Reconstruction After Cancer Resection Experience From Two International Centers*, Ann Plast Surg, 2013; 71: 96-102.
- (4) Mericli AF, Martin JP, Campbell CA: *An Algorithmic Anatomical Subunit Approach to Pelvic*



Resim 5: (A) Ekstsansif sakral ve pelvik defekt (B) rekonstrüksiyonu amacıyla hazırlanan serbest kombine latissimus dorsi kas-deri flebi ve serratus anterior kas flebi (C) Flebin defekte adapte edilmiş hali. Inferior gluteal arter ve ven alıcı olarak kullanılmıştır.

Sonuç

Pelviperineal onkolojik rezeksiyonlar sonrası anında uygun rekonstrüksiyonun gerçekleştirilmesi daha iyi primer yara iyileşmesi, azalmış postoperatif komplikasyonlar, hızlı iyileşme ve hastalar için daha yüksek hayat kalitesi sağlamaktadır. Bu konuda protokollerin ve algoritmaların yeterli olmaması nedeniyle cerrahi tekniklerin ve güncel gelişmelerin iyi bilinmesi hastalara uygun yaklaşımın seçilebilmesi için önemlidir. Tercih edilen rekonstrüktif yöntem rekonstrüksiyon gereksinimi, verici alan morbiditesi, önceki tedaviler ve hastaların genel durumu arasında denge kurabilmelidir. Rekonstrüksiyon seçeneklerinin avantaj ve dezavantajları gözönüne alınarak, multidisipliner yaklaşımın benimsenmesi ve güvenilir karar algoritmalarının oluşturulması önemlidir.

Wound Reconstruction Plast. Reconstr. Surg., 2016. 137: 1004.

- (5) Pang J, Broyles JM, Berli J, Buretta K, Shridharani SM, Rochlin DH, Efron JE: *Abdominal- Versus Thigh-Based Reconstruction of Perineal Defects in Patients With Cancer Dis Colon Rectum*. 2014 Jun;57 (6): 725-32.
- (6) Johnstone M: *Vertical Rectus Abdominis Myocutaneous Versus Alternative Flaps for Perineal Repair After Abdominoperineal Excision of the Rectum in the Era of Laparoscopic Surgery* Ann Plast Surg 2017; 79: 101-106.
- (7) Paige L, Myers PL, Krasniak PJ, Serena J, Day SJ, Bossert RP *Gluteal Flaps Revisited Technical*

- Modifications for Perineal Wound Reconstruction, Ann Plast Surg 2019 Jun; 82 (6): 667-670.*
- (8) A M Howell O A Jarral, O Faiz, P Ziprin, A Darzi, E Zacharakis: *How should perineal wounds be closed following abdominoperineal resection in patients post radiotherapy--primary closure or flap repair? Best evidence topic Int J Surg 2013; 11 (7): 514-7.*
- (9) Wang ED, Conkling N, Xu X, Chern H, Finlayson E, Varma MG, Hansen SL, Foster RD, Hoffman WY, Sbitany H. *Perineal flap reconstruction following oncologic anorectal extirpation: an outcomes assessment Plast Reconstr Surg. 2015 Jan;135 (1): 176e-184e.*
- (10) Stein MJ, Karir A, Ramji M, Bain J, Avram R, Boushey R, Jarmuske M. *Surgical outcomes of VRAM versus gracilis flaps for the reconstruction of pelvic defects following oncologic resection J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2019 Apr; 72 (4): 565-571.*
- (11) Davidge KM, Raghuram K, Hofer SOP, Ferguson PC, Wunder JS, Swallow CJ, Zhong T: *Impact of Flap Reconstruction on Perineal Wound Complications Following Ablative Surgery for Advanced and Recurrent Rectal Cancers, Ann Surg Oncol, 2014 21: 2068-2073.*
- (12) Weichman KE, Matros E, Disa JJ *Reconstruction of Peripelvic Oncologic Defects Plast. Reconstr. Surg. 2017;140: 601e.*
- (13) Weitaoy, Qiqing C, Songtao G, Jiaqiang W: *Use of gluteus maximus adipomuscular sliding flaps in the reconstruction of sacral defects after tumor resection World Journal of Surgical Oncology 2013, 11: 110.*
- (14) Devulapalli C, Jia Wei AT, DiBiagio JR, Baez ML, Baltodano PA, Seal SM, Sacks JM, Cooney CM, Rosson GD. *Primary versus Flap Closure of Perineal Defects following Oncologic Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plast Reconstr Surg. 2016 May; 137 (5): 1602-13.*
- (15) Singh M, Kinsley S, Huang A, Ricci JA, Clancy TE, Irani J, Goldberg J, Breen E, Bleday R, Talbot SG. *Gracilis Flap Reconstruction of the Perineum: An Outcomes Analysis Am Coll Surg 2016; 223: 602-610.*
- (16) Copeland-Halperin LR, Stewart T, Chen Y, Funderburk CD, Freed GL. *Perineal reconstruction following abdominoperineal resection: Comprehensive review of the literature Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery 2020, 73: 1924-33.*



REKTUM KANSERİNİN LOKOREGİONAL NÜKS VE METASTATİK HASTALIKTA TEDAVİSİ *TREATMENT OF LOCOREGIONAL RECURRENCE AND METASTATIC DISEASE FOR RECTAL CANCER*

Dr. Sezer Sağlam

Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Neoadjuvan kemoradyoterapi, rektal kanserde lokal rekürrensi azaltamak, sfinkteri korumak ve sağ kalımı uzatmak suretiyle son 15 yılın standart tedavisini değiştirmiştir. Neoadjuvan kemoradyoterapiye rağmen, lokal nüksler azalmamakta ve hala rektal kanserde en büyük morbiditeye neden olmaktadır. Neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası lokal nüksün yeniden tedavisi çok zordur ve hasta için en büyük seçenek ikinci cerrahi girişimdir. Hastaya R2 rezeksiyonu yapılması planlanıyorsa, ameliyat hiç yapılmayabilir. Amaç sağ kalımı uzatmaksızın lokal rekürrens olan hastalarda R0 ve R1 tercih edilmelidir

Abstract:

Neoadjuvant chemoradiotherapy has changed the last 15 years' standard treatment by reducing local recurrence in rectal cancer, protecting the sphincters and prolonging survival. Despite this neoadjuvant chemoradiotherapy, local recurrences are not decreasing and still cause the greatest morbidity in rectal cancer. After neoadjuvant chemoradiotherapy, re-treatment of the local recurrence is very difficult and the biggest option of the patient is the second surgical intervention. If a R2 resection is planning to be performed on the patient, the surgery may as well not be performed at all. If the aim is to prolong the survival, R0 and R1 should be preferred for patients with local recurrence.

Rektum kanseri ile yapılan bilimsel mücadele ile sonuçlar 1980 yıllardan beri sürekli iyileşmektedir. Günümüzde ise standart yaklaşım, uzun dönem kemoradyoterapinin (LC-CRT: long course chemoradiotherapy) neoadjuvan olarak rektum kanserinde kullanılması ile hem sağkalım uzamış hem de lokal nüksler azalmıştır. Özellikle lokal ileri rektum kanseri dediğimiz, lenf nodu pozitif; preop radyolojik lateral yan duvarı tutulmuş olan ve T4 olan hastalarda standart hale gelmiştir^(1,2,3).

Kısa dönem neoadjuvan radyoterapi ise (SC-RT: Short course radiotherapy) ise rezektabil rektum kanserlerinde standart bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir^(4,5). Kısa dönem radyoterapi sonrası uygulanan konsolidasyon (pekiştirme) kemoterapisinin ise, LC-CRT'ye üstünlük sağladığı gösterilmiştir⁽⁶⁾.

Neoadjuvan kemoradyoterapi (NACRT: neoadjuvan chemoradiotherapy) sonrası birincil amaç, lokal nüksün azaltılmasıdır. NACRT sonrası patolojik tam yanıt elde edilen rektum kanseri hastalarda bile lokal nüks oranı 4 yıllık takipte % 2,7 olarak görülmüştür. Sonuçta lokal nüks, tam yanıt elde ettiğimiz zaman bile karşımıza önemli bir sorun olarak çıkmaktadır⁽⁷⁾.

NCRT sonrası lokal nüks olan hastalarda sağkalımın metastatik hastalıktan daha kısa sağkalıma sahip olduğunu gösteren ilk çalışma İstanbul R-01 çalışmasıdır⁽⁸⁾. Lokal nüks hastalarında 5 yıllık sağkalım % 37 iken diğer grupta 80. 3%'dir (P<0. 0001). Farkın oldukça çok açık olduğunu görebilmekteyiz. Lokal nüksün ayrıca distal rektum (0-5 cm) kanserlerinde daha fazla olduğu

görülmüştür (16.2% vs 6.3%, p=0.045)⁽⁹⁾. İstanbul R-01 çalışmasında lokal nüks olan toplam 20 hastanın 7'sine nefrostomi (%35) açılmak zorunda kalınmıştır⁽⁸⁾. Lokal nüks olan rektum kanseri hastalarının hem morbiditesinin hem de mortalitesinin yüksek olduğunu görmekteyiz.

Bu iki özellik, lokal nüks rektum kanseri hastalarını tedavisini çok zorlaştırmaktadır.

Rektum kanseri hastaları artık tamamına yakını neoadjuvan kemoradyoterapi almaktadır. Bu hastalarda lokal nüks çoğunlukla ilk 24 ay içinde görülmektedir⁽⁸⁾. Lokal nüks olan hastalarda tekrar radyoterapi ilk 12 ay içinde zaten yapılması mümkün değildir. 12 aydan sonra yapılabilir mi? Bu konuda Greccar-15 çalışmasının sonuçlarını beklemek zorundayız⁽¹⁰⁾.

Lokal nüks hastalarına nasıl yaklaşılacağı konusunda yazılan makalelere baktığımızda, verilerin retrospektif olduğu ve preoperatif radyoterapi alan, almayan grupların aynı makalede değerlendirilmek zorunda kaldığını görüyoruz.

Sorrentino'nun çalışmasında lokal nüks olan 152 hastanın (67. 8%) 103 'nün öncelikle cerrahi ile tedavi edilebildiği ama sadece %32 (49 hasta)'in ise (re)-NAC-RT (re-irradiation neoadjuvat kemoradyoterapi)aldığını görüyoruz. Sonuçta R0 rezeksiyon yapılabilmesi halinde sağkalımın daha iyi olduğunu görmekteyiz⁽¹¹⁾.

Yine Hagemans'ın makalesinde lokal nüks olan 447 olgunun sadece %6'sı sadece (re) SC-RT almış, (re) NACRT alan grup ise %37 olmuştur. Tüm bunlara rağmen lokal nüks cerrahi grupta %32 olarak çok yüksek bir oranda yapılabildiği belirtilmiştir⁽¹²⁾. Nefrostomi oranı nüks olan, olmayan tüm hastalarda toplam %6 olarak açıklanmıştır. Hasta cerrahi olamadıysa sağkalım çok düşmektedir (51% vs. 4%). Eğer R2 rezeksiyon yapılabilir ise 5 yıllık sağkalım ancak %10 olmaktadır. R2 rezeksiyon yapılmak zorunda kalındı ise hiç cerrahi olmayan grup ile bir fark olmadığı görülmektedir.

Median sağkalım kombine neoadjuvan kemoradyoterapi, cerrahi ve sonrası sistemik kemoterapi alanlarda ise en iyi oranda çıkmış.

İlginç olan lokal nüks olan hastaların metastazektomi olan ve olmayan arasındaki sağkalım farkları anlamlı çıkmamış (14 vs. 18 months, p=0.3) Sonuçta lokal nüks sağkalımı, metastazdan daha fazla kısaltan bir durumdur ve İstanbul R-01 çalışması ile sonuçları örtüşmektedir.

Eğer lokal nüks hastasına R2 yerine R1 rezeksiyon yapılabiliriyorsa sonuç, hiç cerrahi olmamış vakalara göre sağkalım avantajı (34% vs. 4%, p <0.001) gösterilmiştir.

Rektum kanserinde neoadjuvan kemoradyoterapi bugün için standarttır. Bu tedaviyi aldıktan sonra eğer nüks olursa yayınlanmış makalelerde neoadjuvan kemoterapi, tekrar radyoterapi almasına rağmen sonuçların çok iyi olmadığını ifade etmektedir. R2 rezeksiyon denenmemelidir. Amaç öncelik eğer olabiliyorsa R0 rezeksiyon olmalıdır. Çok zor olgularda R1 rezeksiyonunda kabul edilebileceğini göstermektedir.

METASTATİK REKTUM KANSERİNDE KEMOTERAPİ

Metastatik rektum kanserinin tedavisinde, kolon kanseri ile aynı kemoterapi şemaları kullanılmaktadır. Randomize çalışmalarda kolon ve rektum kanserleri aynı çalışma grubuna alındığı için alt grup analizlerinde de özel bir fark çıkmamaktadır.

Rektum kanserinin, kolon kanserine göre kemoterapide bazı küçük farkları bulunmaktadır. Rektum kanserinde sağkalım oranları 5-FU'ya daha fazla duyarlı olduğu için kolon kanserine oranla sağkalımları özellikle adjuvan tedavide daha iyidir. Bugün iki temel kemoterapi rejimi son 20 yıla damgasını vurmuş ve ardışık olarak hastalarda kullanılmaktadır. Bu ilaç rejimleri, irinotekan (FOLFIRi veya XELiRi) ile oxaliplatinli (FOLFOX veya XELOX) rejimlerin 5-Fluorouracil ile kombine edilmesine dayanır.

Yeni gelişen tedavi seçenekleri ise tek başına veya kombine olarak gelişmektedir ve şöyle sıralayabiliriz.

Mikrosatellite İnsatabil Yüksek Hastalarda İmmünoterapi

Mikrosatellite instabilitesi (MSI) tümör hücrelerinde immunohistokimyasal olarak ve kandan genetik olarak bakılan bir testtir. Eğer bu sistemde bir genetik mutasyon olur ise neoantijen sayısı arttığı için tümör hücrelerine karşı immun yanıt yüksek olmaktadır. Eğer MSI-H yüksek (MSI-H) olan hastalarda birinci basamakta sadece immünoterapi (pembrolizumab) ile başlama şansımız artık doğmuştur. Kemoterapi seçeneğine karşı progresyonsuz sağkalım (16.5 ay vs. 8. 2 ay P = 0. 0002) da ciddi fark yaratmıştır. Metastatik kolorektal kanserlerde MSI-H oranı %2 civarındadır. Evre II kolon kanserlerinde %20'ye kadar yükselmektedir. Hastalığın evresi arttıkça MSI-H oranı düşmektedir. Bugün patoloji bölümlerinde standart olarak immunohistokimya yöntemi ile bakılmaktadır⁽¹³⁾.

BRAF Mutasyonlu Hastalarda Tedavi

BRAF mutasyonu, kolorektal kanserlerde %6 -8 oranındadır. Kötü prognostik özelliğe sahiptir. Bugüne kadar kemoterapilerle ne yazık ki istenilen oranda bir

yarar elde edilememiştir. İlk defa mutasyona yönelik bir ilaç kombiyasyonu ile (encorafenib+bimetinib+cetuximab) ile median sağkalım 5, 4 aydan 9 aya çıkmıştır (P < 0.001)⁽¹⁴⁾. Yanıt oranı artmış ve bu yanıt oranı ile ileride neoadjuvan tedavi şansı bile bu olgularda doğacaktır.

Karaciğer Metastazektomisi

Metastatik kolorektal kanserlerde tüm retrospektif data metastazektomi olan hastaların sağkalımın daha iyi olduğunu bize göstermiştir. EORTC 40893 randomize çalışması ile karaciğer metatazektomisinin gücü perioperatif kemoterapiye karşı kanıtlanmıştır Karaciğer metastazı rezektabil olan hastalarda cerrahi her zaman ilk seçenektir⁽¹⁵⁾.

Anti-VEGF Tedaviler

VEGF (Vasküler endotelial büyüme faktörü) 'ü tümör endojen olarak sürekli büyümesinde önemli bir

faktördür. Bu faktörün bevacizumab adlı monoklonal antikor ile bloke edilmesi ile ilk defa 2004 yılında metastatik hastalıkta kemoterapilere ek olarak sağkalım avantajı elde edilmiştir⁽¹⁶⁾. Bevacizumabın diğer benzer inhibitörlere (aflibercept, ramirucirumab) göre daha iyi olduğu gösterilmiştir⁽¹⁷⁾. Kemoterapi ile beraber tercih edilir.

Anti-EGFR Tedaviler

Epitelial reseptör büyüme faktörü (EGFR) diye adlandırılan diğer bir sinyal yolağında kolon kanserinde mevcuttur. Bu sinyal yolağını bloke eden monoklonal antikorlar üretilmiştir. Cetuximab ve panitumumab adlı ilaçlar ancak K-Ras mutasyonu olmayan hastalarda kullanılabilir. Daha çok progresyonsuz sağkalıma katkıları olmuştur^(18, 19). Kemoterapi ile beraber tercih edilir.

KAYNAKLAR

- (1) Bosset, J. F., et al., *Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med*, 2006. 355(11): p. 1114-23.
- (2) Gerard, J. P., 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(28): p. 4620-5.
- (3) Sauer, R., et al., *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. J Clin Oncol*, 2012. 30(16): p. 1926-33.
- (4) Bujko, K., et al., *Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. Br J Surg*, 2006. 93(10): p. 1215-23.
- (5) Ngan, S. Y., et al., *Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01. 04. J Clin Oncol*, 2012. 30(31): p. 3827-33.
- (6) Cisel, B., et al., *Long-course preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. Ann Oncol*, 2019. 30(8): p. 1298-1303.
- (7) Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. *Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: A pooled analysis of individual patient data. Lancet Oncol*. 2010; 11(9): 835-844.
- (8) Saglam S, Bugra D, Saglam EK, et al. *Fourth versus eighth week surgery after neoadjuvant radiochemotherapy in T3-4/N0+ rectal cancer: Istanbul R-01 study. J Gastrointest Oncol*. 2014; 9-17.
- (9) Saglam, S., *Watch-and-wait versus surgical resection for patients with rectal cancer. Lancet Oncol*, 2016. 17(4): p. e132.
- (10) Denost Q, Frison E, Salut C, et al. *Phase III randomized trial evaluating chemotherapy followed by pelvic re-irradiation versus chemotherapy alone as pre-operative treatment for locally recurrent rectal cancer - GRECCAR 15 Trial Protocol. Colorectal Dis*. 2021 Apr 12. doi: 10.1111/codi.15670.
- (11) Sorrentino L, Belli F, Valvo F, et al *Surg Oncol*. 2020 Dec; 35: 89-96.
- (12) Hagemans JAW; van Rees JM, Alberda WJ, et al. *Locally recurrent rectal cancer; long-term outcome of curative surgical and non-surgical treatment of 447 consecutive patients in a ter-*

- tiary referral centre *Eur J Surg Oncol.* 2020; 46: 448-454.
- (13) Andre, T and et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer *N Engl J Med.* 2020; 383: 2207-2218.
- (14) Kopetz, S. et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 381, 1632–1643 (2019).
- (15) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1208-15.
- (16) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2335-42.
- (17) Yamazaki K, Yuki S, Oki E, et al. Real-World Evidence on Second-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Using Fluoropyrimidine, Irinotecan, and Angiogenesis Inhibitor. *Clin Colorectal Cancer.* 2021; S1533-0028.
- (18) Cutsem EV, Lenz HJ, Köhne CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 692-700.
- (19) Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014; 25; 1346-1355.



REKTUM KANSERİNİN LOKOREGİONAL REZİDİVİNDE VE METASTAZLARINDA RADYOTERAPİ

RADIODTHERAPY IN LOCOREGIONAL RESIDIVES AND METASTASES OF RECTAL CANCER

Dr. Evrim Tezcanlı, Dr. Meriç Şengöz

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Altunizade Hastanesi

Özet:

Radyoterapinin rektum kanserinin küratif multimodalite tedavisindeki yeri ve önemi birçok çalışma ile gösterilmiştir. Ancak, lokoregional yinelemesi olan hastalarda ve rektum kanserinin metastazlarında radyoterapinin net olarak yerini belirleyen çalışmalar kısıtlıdır. Bu derlemede rektum kanserinin bölgesel rezidivlerinde ve metastazlarında radyoterapinin yerini tartışmayı hedefledik.

Abstract:

Radiotherapy in curative multimodality treatment of rectal cancer has been shown in many studies. However, studies determining the precise location of radiotherapy in patients with locoregional recurrence and rectal cancer metastases are limited. In this review, we aimed to discuss the place of radiotherapy in regional residues and metastases of rectal cancer.

Radyoterapinin rektum kanserinin küratif tedavisindeki önemli rolü uzun zaman önce randomize çalışmalar ile gösterilmiştir. Evre I ve metastatik evre IV dışındaki geniş hasta grubunda özellikle preoperatif kısa ya da uzun süreli lokoregional radyoterapi (RT) ve uygunsuz eş zamanlı kemoterapi (KT) öncelikle tercih edilen modalite olmuştur. Cerrahi ve KT ilaçlarındaki gelişmeler ile hastalık kontrol oranları ve yaşam süreleri yükselmiştir. Yine de eskiye göre daha düşük oranlarda da olsa %5-15 arasında değişen oranlarda lokal yineleme ihtimali vardır. Bu konuyla ilgili 3 önemli çalışmada neoadjuvan RT gruplarında lokal nüks olasılığı tek başına cerrahiye göre İsveç çalışmasında %27'den %11'e, Hollanda çalışmasında %11'den %5'e ve Medical Research Council (MRC)/National Cancer Institute of Canada (NCIC) çalışmasında %11.5'tan %4.7'e düşmüştür^(1,2,3).

Bu çalışmalarda yineleyen olguların heterojenitesi dikkat çekicidir. Evre II-III tüm rektum kanserleri aynı örneklem içinde incelenmekle beraber, bu lezyonların tümör boyutu, lokalizasyonu, duvar aşımı, eşlik eden lenfatik tutulum yeri, boyutu, sayısı ve diğer histopatolojik özellikleri, grade ve son yıllarda önemi artan moleküler ve genetik özellikleri farklılıklar göstermektedir.

Sonuçta erken evre de olsa tedavi sonrası nüks etmiş sınırlı sayıda hasta eğer RT almadıysa kurtarma tedavisi adayıdır. Ancak, esas önemli grup lokal ileri evre (II-III) olup RT almış olan olgulardır. Bu hasta grubunda tekrar RT uygulanması ciddi yan etki ve komplikasyon riski taşımaktadır.

Yazımızda bu alanda yapılmış çalışma ve bildiri-lerden yararlanılarak lokal-bölgesel yineleme ya da metastaz gelişen hastalarda Radyoterapinin özellikle

de son yıllardaki teknolojik yenilikler ışığında daha da önem kazanan yerini belirlemek istedik.

Lokoregional Rezidiv Bulunan Rektum Kanserinin Tedavisindeki Zorluklar:

Lokoregional rezidiv/yineleme lenf nodu yinelemesinden, sınırlı ya da invaziv anastomoz nüksüne kadar heterojen bir gruptur. Bu yüzden de bu grubun tedavisi aynı şekilde çok yönlü ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşımı içerir. Lokal anastomoz yinelemelerinde cerrahi ile kurtarma ön planda tercih edilebilirken etraftaki yumuşak ve kemik dokuda invazyona neden olan durumlarda multimodalite tedavi ön plana çıkar. Özellikle yaygın lokoregional rezidiv bulunan olgularda hayat kalitesi özellikle ağrıya sekonder düşmekle beraber yaşam beklentisi de daha kısadır ve cerrahinin yeri bu tip yayılımda daha kısıtlıdır⁽⁴⁾.

Özellikle ilk tanıda RT uygulanmış olgularda, tek başına lokoregional rezidiv oranları düşük olup, genelde bu hastalarda uzak metastazlar da eşlik etmektedir⁽⁵⁻⁸⁾. Örneğin hem neoadjuvan kemoradyoterapinin önemini gösteren Alman çalışması, hem de İsveç çalışmasında yinelemelerin yarısı izole lokal iken diğer yarısının da metastazlar ile beraber olduğu saptanmıştır^(2,9).

Daha önceden RT uygulanmış hastalarda kurtarma radyoterapisi pelvik bölgenin düşük yeniden ışınlanma toleransı nedeniyle küratif olarak uygulanamamaktadır ve bu yüzden de daha önce lokal tedavi olarak sadece cerrahi uygulanan olgular ile karşılaştırıldığında bu gruptaki hastaların tedavi sonuçları daha kötüdür^(8,10).

Lokal rezidiv/yineleme olan olgularda tedavi seçimi yapılırken önceki tedaviler ve yinelemenin yaygınlığı gözönünde bulundurulur. Lokal anastomoz nükslerinde tek başına cerrahi iyileştirici olmakla beraber, daha önce RT uygulanmamış hastalar da pelvik radyoterapi ve eşzamanlı KT kombinasyonlarından fayda görebilir.

Daha önce radyoterapi almış, yaygın yayılımı olan hastalarda RT palyatif amaçlı olarak kanama, obstrüksiyon ve ağrı kontrolü sağlamak amacıyla düşük dozda daha geniş alana tedavi uygulanabilir, ancak küçük alana yönelik ise Stereotaktik Vücut Radyoterapisi gibi uygun teknikler kullanılarak da uygulanabilir.

Tedavinin Belirlenmesinde Önemli Noktalar:

Tedaviden önce mutlaka hastanın genel durumu da göz önünde bulundurularak tümörün yayılımı hakkında net bilgi edinilmeli ve multidisipliner onkoloji konusunda görüşülerek en uygun yaklaşım belirlenmelidir. Yineleme şüphesi bulunan hastalar PET/CT, CT, MR

ve gerekli durumlarda kolonoskopi ile yeniden değerlendirilmelidir. Kurtarma tedavileri planlanmadan önce nüks/metastazın biopsi ile konfirme edilmesi esastır. Ancak, gene de biopsi alınmasının mümkün olmadığı durumlarda PET-CT ve aralıklı çekilen görüntülemelerdeki progresyon nüks tanısını koymak için yeterli olabilir⁽¹¹⁾. Birçok lokoregional nüksü olan hasta için tek başına cerrahi yerine multimodalite tedaviler tercih edilebilir. Tedavi kombinasyonları hastanın daha önce RT alıp almamış olmasına göre belirlenir. Bu tedavi yaklaşımlarını karşılaştıran bir randomize çalışma olmamakla beraber retrospektif analizler kombine tedavi yaklaşımının tek başına cerrahiye göre daha üstün olabileceğini göstermektedir⁽¹²⁻¹⁹⁾.

Daha Önceden Radyoterapi Uygulanmamış Olan Lokal Rezidiv Hastalığa Yaklaşım:

Daha önce radyoterapi uygulanmamış, izole pelvik nüksü olan hastalarda primer hastalık gibi yaklaşılarak preoperatif tedavi planlanabilir. Bu hastaların çoğunda uzun süreli pelvik RT ve eş zamanlı KT ile tedaviye başlanarak, adjuvan KT ve eğer uygunsuzsa cerrahi ile devam edilebilir. Pelvik lenf nodu yinelemelerinde cerrahinin yeri biraz daha kısıtlı olmakla beraber anastomoz nükslerinde tedavinin en önemli komponentidir.

Yinelemenin biraz daha yaygın olduğu olgularda sistemik tedavi ile başlanarak, arkasından pelvik RT ve eşzamanlı KT ve uygunsuzsa cerrahi opsiyonları değerlendirilebilir. Daha agresif bir tedavi modalitesine geçmeden önce uygulanan KT bize hastalığın doğal seyri, metastaza meyilli olması konusunda da bilgi verir. Hem de bu süreçte uygulanan agresif KT rejimlerinin lokal RT ve eşzamanlı KT ile beraber uygulanması ile cerrahi R0 rezeksiyon yapılmasına katkıda bulunabilir.

Braendengen ve arkadaşlarının unrezektabl klinik T4 primer ve daha önce RT uygulanmamış lokal rekürrens saptanan rektum kanseri hastalarının dahil ederek yaptıkları preoperatif kemoradyoterapi ve tek başına radyoterapiyi karşılaştırdıkları randomize çalışmada, R0 rezeksiyon oranlarının kombine tedavi grubunda belirgin olarak daha iyi olduğu saptanmıştır⁽²⁰⁾.

Bu çalışma rekürren hastalıkta kombine tedavinin randomize olarak araştırıldığı tek çalışmadır ancak çalışmadaki 25 nüks hasta sayısı, 182 hasta içeren T4 hasta grubuna göre oldukça sınırlıdır. Sonuçlar primer vs yinelemiş kanser olarak sınıflandırılmamış de olsa tedavi sonuçları primer hastalık nedeniyle tedavi edilenlere göre daha kötüdür ve 5 yıllık sağkalım %37'dir. Bu hastalarda R0 rezeksiyon oranları da aynı şekilde daha düşük bulunmuştur⁽²⁰⁾.

Yineleme gelişmiş olan hastalarda operasyon öncesi kemoradyoterapinin uygulandığı retrospektif serilerde bildirilen 5 yıllık sağkalım oranları R0 rezeksiyon uygulananlarda %37-60 arasında bildirilmiştir⁽²¹⁾.

Intraoperatif RT (IORT) dünyada ve ülkemizde birçok merkezde kullanılmakla beraber rektum kanserinin rezidivlerinde kullanımı çok yaygın değildir, herhangi bir randomize çalışma bulunmamakla beraber retrospektif çalışmalar umut vaat edicidir^(14, 15). Özellikle preoperatif RT uygulanmış olan rekürren tümörlerde eğer lezyon pelvik duvar, sakruma yapışık olduğunda, cerrahi sınırlar pozitif olarak kaldığında ya da lezyon total çıkarılmadığında kombine tedavinin bir parçası olarak tercih edilebilir ancak gene de IORT subtotal ekizasyon sonrası uygulandığında hem lokal kontrol hem de sağkalım oranları daha düşüktür. Preoperative tedavi ve intraoperatif RT'nin kombine edildiği bir retrospektif çalışmanın sonuçlarında sağkalımı etkileyen önemli faktörün tümörün R0 olarak çıkarılması olduğu bildirilmiştir⁽¹⁵⁾.

You ve arkadaşlarının 102 hastalık yineleme görülen rektum kanseri hastalarını dahil ettikleri retrospektif analizde RT ve eşzamanlı KT (FOLFOX) uygulanan hastaların 75'i cerrahiye uygun bulunmuş ve hastaların yarısına R0 rezeksiyon uygulanmıştır ancak bu hastaların da yarısına yakınında cerrahi komplikasyon gelişmiştir⁽¹⁹⁾. Beş yıllık sağkalım oranları %45 ile kısıtlı kalmıştır, ancak tedavi toksisitesi uygulanan yoğun KT rejimine sekonder olduğunu düşündürecek şekilde artmıştır.

Daha Önceden Radyoterapi Almış Lokal Rezidiv ve Yinelemesi Olan Hastalara Yaklaşım:

Daha önceden RT uygulanmış hastalarda multimodalite tedaviye uygun yani yeniden preoperatif tedavi uygulanacak hastalar dikkatle seçilmelidir. Bu tedavi uzun ve hastaliksız sağkalım da sağlayabilir ancak uygun olmayan hastalarda da gereksiz ciddi uzun dönem yan etkilere sekonder toksisite ve hayat kalitesinde bozulmaya neden olabilir.

Reirradiation durumunda gelişmiş RT teknikleri kullanılarak etraftaki normal dokulara giden doz sınırlandırılmalıdır. Bu durumda verilecek tedavi dozu da 30 (BID)-39 Gy olarak kısıtlandırılmalıdır.

Gene randomize çalışmalar olmamakla beraber retrospektif serilerde bu hasta grubunda tek başına cerrahi başarısının düşük olduğu bildirilmiştir. Hem R0 rezeksiyon oranları hem de uzun süreli sağkalım ve yineleme oranları düşüktür, bu hastalara uygulanan adjuvan kemoterapi de sonuçları pek etkilememiştir⁽²²⁻²³⁾.

Pelvik organların 2.seri RT toleransının düşük olabileceği ve ciddi yan etkileri neden olabileceği korkusu ile reRT bu bölgenin nükslerinde aslında klinikte pek tercih edilen bir tedavi değildir. Ancak, 17 çalışmanın dahil edilerek sistematik ve metanalizlerinin yapıldığı 770 hastalık çalışmada ReRT ve cerrahi uygulanan hastalarda 3 yıllık sağkalım oranları %52 olarak bildirilmiş olup tek başına RT uygulanan hastalarda bu oran %24 ile sınırlı kalmıştır. Kombine tedavinin başarısı daha yüksek olmakla beraber yan etkileri de yüksek olarak bildirilmiştir, kombine tedavi uygulanan her 4 hastadan birinde akut ve geç komplikasyonlar yaşamıştır⁽²⁴⁾.

Uzun dönem toksisite ilk RT'den sonra geçen zaman, tedavi doz ve fraksiyonasyon şemalarına ve 2. tedavi uygulanan bölgenin genişliğine bağlı olarak değişebilir. Daha düşük fraksiyon dozlarını daha uzun sürede uygulamak uzun dönem toksisite riskini azaltabilir. Özellikle hiperfraksiyone RT denilen standard fraksiyona göre farklı olarak günde 2 kez düşük dozlar halinde uygulanan yöntemlerle toksisiteyi azaltmayı hedefleyen çalışmalar vardır. 59 hastanın dahil edildiği Faz II bir çalışmada günde 2 kez olmak üzere (BID) 1.2 Gy fraksiyon dozuyla toplam 30Gy RT eşzamanlı 5-FU ile beraber uygulanmıştır⁽²⁵⁾. Bu tedavi protokolü iyi tolere edilmiş olmakla beraber rezeksiyon uygulanan hasta %50 civarında olmakla beraber %36 hastaya R0 rezeksiyon uygulanmıştır. R0 rezeksiyon uygulanan grupta 5 yıllık sağkalım %67'dir. Hem akut hem de kronik toksisiteler bu tedavi şemasında kısıtlı kalmıştır. Günde iki kez uygulanan tedaviler her ne kadar RT merkezleri için zorlayıcı olsa da özellikle seçilmiş hasta grubunda hem kısıtlı toksisite hem de R0 rezeksiyon hastalarındaki üstün tedavi başarısı nedeniyle tercih edilebilir. Bu hastalardaki toksisite bir veya 2 hastada görülen hafif cilt fibrozu, disüri, ileus, impotans ile kısıtlı kalmıştır.

Rektum Kanseri Metastazlarında Radyoterapi:

Neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan hastalarda cerrahi sonrası yineleme oranları %4-8 arasındadır, bu hastalarda yinelemelerin çoğunu uzak metastazlar oluşturmaktadır. Metastazlar çoğunlukla karaciğer ve akciğerde lokalize olmakla beraber kemik ve beyin metastazlarına da rastlanır. Cerrahi Rezeksiyon seçilmiş, sınırlı hastalık bulunan hastalarda sağ kalım faydası sağlasa bile çoğu metastatik hasta cerrahi için uygun değildir ya da sağlayacakları fayda hastalığın yaygınlığı nedeniyle kısıtlıdır. Ancak, kolorektal kanserlerin radyorezistan biyolojisi nedeniyle oligometastatik hastalıkta cerrahi ilk tedavi seçeneği olabilir. Beyin ve ke-

mik metastazları diğer organ metastazları ile aynı prensiplerle tedavi edilmektedir.

Karaciğer ve Akciğer Metastazlarında SBRT:

Comito ve arkadaşları rezeksiyona uygun olmayan 1-3 akciğer ve karaciğer metastazı bulunan 82 hastada SBRT'nin güvenilirliğini ve etkinliğini araştırmışlardır⁽²⁶⁾. Tedavi dozu 48-75 Gy, 3-4 fraksiyonda Volumetrik Ark tekniğiyle uygulanmıştır. Üç yıllık sonuçlar, %43 sağkalım ve %70 lokal kontrol ile beraber sınırlı toksisite ile umut vericidir. Gene Jung ve arkadaşlarının çalışmasında da 1-3 akciğer metastazı bulunan 50

metastatik kolorektal kanseri hastası dahil edilmiştir, 3 yıllık sonuçlarda sağkalım %64 ve lokal kontrol %70 iken, toksisite kısıtlıdır.

Bu iki çalışmanın sonucunda, metastatik hastalıkta lokal ablatif tedavilerin rolünün ve sistemik tedavinin etkinliğine katkısının daha ayrıntılı prospektif çalışmalarla incelenmesi gerektiğini söyleyebiliriz. Ancak diğer bir önemli nokta da hem sistemik hem de lokal ablatif tedavilerdeki gelişmelerden önce yaşam süresi kısıtlı olan metastatik hastaların, daha uzun süre yaşadıkları ve uzun dönem tedavi toksisitesinin de akıldaki tutulması gerektiğidir.

KAYNAKLAR

- (1) Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, 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. *Ann Surg* 2007; 246: 693.
- (2) Swedish Rectal Cancer Trial, Cedermark B, Dahlberg M, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980.
- (3) Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, 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.
- (4) Camilleri-Brennan J, Steele RJ. The impact of recurrent rectal cancer on quality of life. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 349.
- (5) Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, 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. *Ann Surg* 2007; 246: 693.
- (6) Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5644.
- (7) Holm T, Cedermark B, Rutqvist LE. Local recurrence of rectal adenocarcinoma after 'curative' surgery with and without preoperative radiotherapy. *Br J Surg* 1994; 81: 452.
- (8) van den Brink M, Stiggelbout AM, van den Hout WB, et al. Clinical nature and prognosis of locally recurrent rectal cancer after total mesorectal excision with or without preoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3958.
- (9) Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1926.
- (10) Kusters M, Marijnen CA, van de Velde CJ, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 470.
- (11) Bouchard P, Efron J. Management of recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1343.
- (12) Henry LR, Sigurdson E, Ross EA, et al. Resection of isolated pelvic recurrences after colorectal surgery: long-term results and predictors of improved clinical outcome. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1081.
- (13) Kishan AU, Voog JC, Wiseman J, et al. Standard fractionation external beam radiotherapy with and without intraoperative radiotherapy for locally recurrent rectal cancer: the role of local therapy in patients with a high competing risk of death from distant disease. *Br J Radiol* 2017; 90: 20170134.
- (14) Holman FA, Bosman SJ, Haddock MG, et al. Results of a pooled analysis of IOERT containing multimodality treatment for locally recurrent rectal cancer: Results of 565 patients of two major treatment centres. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 107.
- (15) Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H, et al. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for

- outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1937.
- (16) Rahbari NN, Ulrich AB, Bruckner T, et al. Surgery for locally recurrent rectal cancer in the era of total mesorectal excision: is there still a chance for cure? *Ann Surg* 2011; 253: 522.
- (17) Harris CA, Solomon MJ, Heriot AG, et al. The Outcomes and Patterns of Treatment Failure After Surgery for Locally Recurrent Rectal Cancer. *Ann Surg* 2016; 264: 323.
- (18) Saito N, Koda K, Takiguchi N, et al. Curative surgery for local pelvic recurrence of rectal cancer. *Dig Surg* 2003; 20: 192.
- (19) You YN, Skibber JM, Hu CY, et al. Impact of multimodal therapy in locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2016; 103: 753.
- (20) Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3687.
- (21) Palmer G, Martling A, Cedermark B, Holm T. A population-based study on the management and outcome in patients with locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 447.
- (22) Ikoma N, You YN, Bednarski BK, et al. Impact of Recurrence and Salvage Surgery on Survival After Multidisciplinary Treatment of Rectal Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2631.
- (23) Asoglu O, Karanlik H, Muslumanoglu M, et al. Prognostic and predictive factors after surgical treatment for locally recurrent rectal cancer: a single institute experience. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 1199.
- (24) Lee J, Kim CY, Koom WS, Rim CH. Practical effectiveness of re-irradiation with or without surgery for locoregional recurrence of rectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *Radiother Oncol* 2019; 140: 10.
- (25) Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA, et al. Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: A multicentric phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1129.
- (26) Comito T, Cozzi L, Clerici E, Campisi MC, Liardo RL, Navarria P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) in inoperable oligometastatic disease from colorectal cancer: a safe and effective approach. *BMC Cancer*. (2014) 14: 619.



REKTUM KANSERİ AMELİYATINDAN SONRA TAKİP NASIL OLMALI

HOW TO BE FOLLOW-UP AFTER RECTUM CANCER SURGERY

Dr. Ahmet Rencüzoğulları

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kolorektal Cerrahi Birimi

Özet:

Rektum kanserinin potansiyel küratif rezeksiyonu sonrası takip protokolleri ile ilgili hekimler arasında önemli miktarda varyasyon söz konusudur. Sıkı ve düzenli postoperatif takip protokolleri, asemptomatik rekürenslerin erken tespit edilmesi suretiyle küratif rezeksiyona uygun hasta sayısını arttırmayı ve onkolojik sonuçları potansiyel olarak iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Bu bölüm küratif rektum cerrahisi sonrası sıkı takip protokollerinin gerekçelerini ve uluslararası klavuzlara dayalı olarak spesifik takip stratejisini sunmaktadır.

Abstract:

Considerable variability among physicians in the use of follow-up protocols after potentially curative resection of rectal cancer is present. Intensive and regular postoperative surveillance programs have been justified with the aim of early detection of asymptomatic recurrences that will increase the proportion of patients who are potentially eligible for curative therapy and potential improvement in oncological outcomes. This topic review presents the rationale for intensive surveillance after curative resection for rectal cancer and highlights specific follow-up strategy based on international guidelines.

Takip protokollerinde amaç: Kür amaçlı rektum kanseri cerrahisi sonrası uygulanan takip protokollerinde temel amaç olası teröpatik komplikasyonları tespit etmek, olası nüksleri küratif cerrahiye uygun ve erken safhada ve metakron neoplazmaları ise invaziv aşamaya geçmeden önce tespit edebilmektir. Meta-analizler düzenli takip protokollerinin sağkalım avantajı sunduğunu ortaya koymuştur. Periyodik görüntülemeler sayesinde asemptomatik hastalarda potansiyel rezektabl rekürenslerin tespiti mümkündür.

Yoğun takip protokollerine karşın daha seyrek takip veya takipsizlik arasındaki farklar:

Küratif rezeksiyon sonrası yoğun takip protokollerinin daha az yoğun protokollere kıyasla ortalama sağkalım avantajı sağladığı ile ilgili tartışmalar devam etmektedir⁽¹⁾. Randomize kontrollü çalışmaların yaklaşık yarısı KRK küratif rezeksiyon sonrası sıkı takip

protokollerinin anlamlı sağkalım avantajı sunduğunu ortaya koymuştur⁽²⁻⁵⁾.

Çalışmalar KRK rezeksiyon sonrası sıkı takip protokollerinin uygulanmasıyla semptomatik hastalardan ziyade asemptomatik potansiyel küratif rezeksiyon için daha uygun, tekrar eksplorasyon esnasında komplet rezeksiyon oranlarının daha yüksek ve bu hastalarda progresyonsuz ve ortalama sağkalım oranlarının daha iyi olduğunu ortaya koymuştur⁽⁶⁻⁸⁾. 11 çalışmanın dahil edildiği evre I-III kolorektal kanser (KRK) nedeniyle rezeksiyon yapılan 4055 hastanın analizinde ‘yoğun’ takip protokolüne karşın (öykü, fizik muayene, serum, radyolojik ve endoskopik değerlendirme) minimal takip veya takipsiz hastalar karşılaştırılmıştır. Yoğun takip edilen hastalar daha yüksek asemptomatik hastalık rekürens saptama oranı (RR 2. 59, 95% CI 1. 66-4. 06), rekürens anında küratif cerrahiye uygunluk (RR 1. 98, 95% CI 1. 51-2. 60) ve tüm. r relapsı sonrası tüm ne-

denlere bağlı sağkalım (RR 2. 13, 95% CI 1. 24-3. 69) oranları ile ilişkili olarak bulundu⁽⁸⁾.

Evre II ve III rektum kanseri cerrahisinden sonra yoğun takip protokolü uygulanmasının avantajı prospektif çalışmalar ve randomize kontrollü çalışmaları içeren meta-analizlerle desteklenmiştir^(2, 5). Rektum kanseri küratif cerrahisinin beşinci yılından sonra da lokal rekürens oranlarında artış gösterilmesi uzun ve yoğun takip gereksinimini desteklemektedir⁽⁹⁾.

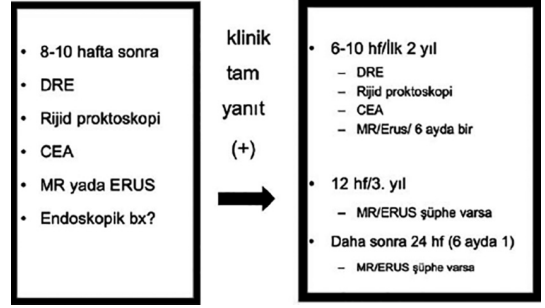
Ancak bu karşılaştırmayı yapan çalışmalarda en önemli kısıtlılık sıkı takip protokollerini oluşturan komponentlerdeki heterojenite ve yapılan tanımlamalardaki farklılıklardır. Bu anlamda en güncel ve NCCN, ASCO (American Society of Clinical Oncology) ve ESMO (European Society for Medical Oncology) klavuzları ile uyumlu öneri, evre II ve III kolorektal kanser küratif cerrahisi sonrası sıkı takip protokollerinin uygulanmasıdır⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Spesifik takip protokolü:

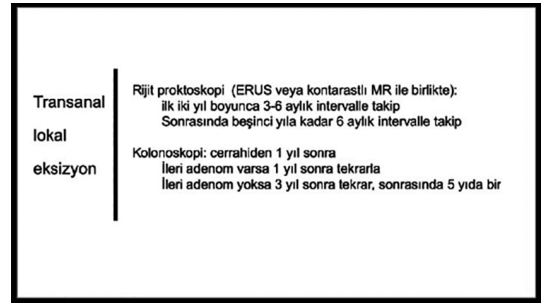
Rektum kanseri cerrahisi takibindeki anamnez ve fizik muayene, preoperatif/postoperatif radyoterapinin de olumsuz etkilediği genitouriner fonksiyonların değerlendirilmesi, erken ve geç toksisitenin araştırılması ve olası rekürenslerin semptomlarının sorgulanmasına yönelik olmalıdır. Rektum kanseri küratif cerrahisi sonrasında takip protokolü uygulanacak hastalar dört ayrı grupta değerlendirilir:

1. Total neoadjuvan tedavi sonrası non-operatif takip edilen hastalarda takip: Total neoadjuvan tedavi sonrası klinik tam yanıt kriterlerini karşılayan ve non-operatif takip edilen hastaların nasıl takip edileceği ilgili standardizasyon yapılamamış olup, genel kabul gören yaklaşım ilk yıl boyunca 6-10 haftalık intervallerle dijital rektal muayene, rijit proktoskopi, CEA düzeyi ile takip edilmelidir. G. rüntüleme 6 ayda bir MR veya endorektal ultrasonografi ile yapılmalıdır. Takip üçüncü yılda 12 hafalık intervallerle, üçüncü yıldan sonra ise 6 aylık intervallerle yapılmalıdır. (Şekil 1)

2. Transanal lokal eksizyon yapılan hastalarda takip: Kolonoskopinin birinci yılda yapılması önerilmektedir. İleri adenom (villöz polip, polip >1 cm, ya da yükdek dereceli displazi varlığı) varsa bir yıl sonra tekrar edilmeli, ileri adenom yoksa 3 yıl sonra tekrar edilmelidir. Bu hastalarda ilk iki yıl boyunca 3-6 aylık intervallerle rijit proktoskopi ile birlikte kontrastlı MR veya ERUS kombine edilmelidir. Sonrasında beşinci yılda kadar 6 aylık intervallerle takip uygundur. (Şekil 2)



Şekil 1: Klinik tam yanıt sonrası nonoperatif takip protokolü (DRE: dijital rektal muayene, CEA: karsinoembriyojenik anti-jen, ERUS: endorektal ultrason)



Şekil 2: Transanal lokal eksizyon sonrası takip protokolü

3. Evre I rektum kanserli hastalarda takip: Bu hastaların nasıl takip edilmesi gerektiği ile ilgili öneriler sınırlı miktardadır. ASCO klavuzu evre I rektum kanserli asemptomatik hastaların sadece interval kolonoskopi ile takibini önermiştir. 10 Evre I kolorektal kanserin küratif cerrahisi sonrası periyodik CEA ölçümü ve kesitsel görüntüleme ile takipten fayda görebilecek hasta oranının %1'in altında olduğu gösterilmiştir⁽¹³⁾.

4. Evre II-IV rektum kanserli hastalarda takip: İlk 2 yıl her 3-6 aylık intervallerle, daha sonra toplam 5 yıl boyunca 6 ayda bir anamnez ve fizik muayene ve CEA ölçülmesi önerilmektedir⁽¹⁴⁾. Evre II ve III rektum kanserinde torako-abdominal BT (lokal değerlendirme pelvik MR'la da yapılabilir) ile takip ilk 2-3 yıl için 3-6 aylık intervallerle, sonrasında 6-12 aylık intervallerle toplam 5 yıl boyunca önerilmektedir. BT özellikle karaciğer ve akciğerdeki potansiyel rezektabl metastazların tespitinde önerilmektedir⁽¹⁵⁾. Bu bakımdan potansiyel olarak küratif rezeksiyona uygun olmayan hastalarda önerilmemektedir. Obstrüktif lezyona bağlı preoperatif kolonoskopi yapılamaması dışında kolonoskopik değerlendirme birinci yılda yapılmalıdır. İleri adenom varsa kolonoskopi 1 yıl sonra tekrar edilmeli, ileri adenom yoksa 3 yılda bir tekrar edilmelidir. Çevresel cerrahi sınır pozitifliği gibi rekürens açısından daha yüksek risk taşıyan hastalarda daha sıkı takip protokolleri

bireye özgün uygulanmalıdır. Obstrüksiyon nedeniyle peroperatif dönemde kolonoskopinin yapılamaması durumunda cerrahiden 3-6 ay sonra önerilmektedir. (Şekil 3)

Evre II-IV rektum kanseri	Anamnez, fizik muayene İlk iki yıl boyunca 3-6 aylık intervale Sonrasında toplam beş yıla kadar 6 aylık intervale
	Torako-abdominal BT (lokal değerlendirilmede pelvik MR tercih edilebilir. Evre II-III: toplam 5 yıl boyunca 6-12 aylık intervale Evre IV: ilk iki yıl 3-6 aylık intervale, sonrasında toplam 5 yıl boyunca 6-12 aylık intervale
	Kolonoskopi: cerrahiden 1 yıl sonra; İstisnası: obstrüktif lezyon nedeniyle preoperatif kolonoskopi yapılmaması; bu durumda postoperatif 3-6 ay içerisinde İleri adenom varsa 1 yıl sonra tekrarla İleri adenom yoksa 3 yıl sonra tekrar, sonrasında 5 yılda bir tekrarla

Şekil 3: Evre II-IV rektum kanseri cerrahisinden sonra takip protokolü

KAYNAKLAR

- (1) Wang T, Cui Y, Huang WS, Deng YH, Gong W, Li CJ, Wang JP. The role of postoperative colonoscopic surveillance after radical surgery for colorectal cancer: a prospective, randomized clinical study. *Gastrointest Endosc.* 2009 Mar; 69 (3 Pt 2): 609-15.
- (2) Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum.* 1998 Sep; 41 (9): 1127-33.
- (3) Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, Ravera G, Derchi L, Ferraris R. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol.* 2002 Jun; 28 (4): 418-23.
- (4) Grossmann EM, Johnson FE, Virgo KS, Longo WE, Fossati R. Follow-up of colorectal cancer patients after resection with curative intent-the GILDA trial. *Surg Oncol.* 2004 Aug-Nov; 13 (2-3): 119-24.
- (5) Rodríguez-Moranta F, Saló J, Arcusa A, Boadas J, Piñol V, Bessa X, Batiste-Alentorn E, Lacy AM, Delgado S, Maurel J, Piqué JM, Castells A. Post-operative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol.* 2006 Jan 20; 24 (3): 386-93.
- (6) Goldberg RM, Fleming TR, Tangen CM, Moertel CG, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA. Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrence and success rates after resection. Eastern Cooperative Oncology Group, the North Central Cancer Treatment Group, and the Southwest Oncology Group. *Ann Intern Med.* 1998 Jul 1; 129 (1): 27-35.
- (7) Quentmeier A, Schlag P, Smok M, Herfarth C. Re-operation for recurrent colorectal cancer: the importance of early diagnosis for resectability and survival. *Eur J Surg Oncol.* 1990 Aug; 16 (4): 319-25.
- (8) Pita-Fernández S, Alhayek-Aí M, González-Martín C, López-Calviño B, Seoane-Pillado T, Pértega-Díaz S. Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015 Apr; 26 (4): 644-656.
- (9) Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1744-1750.
- (10) Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Garrido-Laguna I, Grem JL, Gunn A, Hoffe S, Hubbard J, Hunt S, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Miller ED, Mulcahy MF, Nurkin S, Overman MJ, Parikh A, Patel H, Pedersen K, Saltz L, Schneider C, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Johnson-Chilla A, Gurski LA. NCCN Guidelines Insights: Rectal Cancer, Version 6. 2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020 Jul; 18 (7): 806-815.

- (11) Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L, Loprinzi CL, Minsky BD, Petrelli NJ, Ryan K, Schrag DH, Wong SL, Benson AB 3rd; American Society of Clinical Oncology. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 10; 31 (35): 4465-70.
- (12) Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1; 28 (suppl_4): iv22-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224. Erratum in: *Ann Oncol*. 2018 Oct 1; 29 (Suppl 4): iv263. Erratum in: *Ann Oncol*. 2018 Oct; 29 Suppl 4: iv263. PMID: 28881920.
- (13) Chao M, Gibbs P. Caution is required before recommending routine carcinoembryonic antigen and imaging follow-up for patients with early-stage colon cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20; 27 (36): e279-80; author reply e281
- (14) Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; ASCO. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 20; 24 (33): 5313-27.
- (15) Pfister DG, Benson AB, 3rd, Somerfield MR. Clinical practice. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2375-2382.
- (16) Pugh SA, Shinkins B, Fuller A, Mellor J, Mant D, Primrose JN. Site and Stage of Colorectal Cancer Influence the Likelihood and Distribution of Disease Recurrence and Postrecurrence Survival: Data From the FACS Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2016 Jun; 263 (6): 1143-7.
- (17) Patel K, Hadar N, Lee J, et al. The lack of evidence for PET or PET/CT surveillance of patients with treated lymphoma, colorectal cancer, and head and neck cancer: a systematic review. *J Nucl Med* 2013; 54: 1518-1527.



YAZIM KURALLARI

Kanser Gündemi, Türkiye Kanserele Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 4 ayda bir, yılda 3 kez (Ocak, Mayıs, Eylül) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSv Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayım dili Türkçedir. Yazıların TDK'nin Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler, Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmalıdır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulması istenen makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4000 kelimeyi aşmamalı, sayfanın sağ ve sol yanlarından ikişer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır aralıkla ve her sayfa 200 kelimeyi aşmadan tam blok olarak yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli, metin içinde atıfları yapılmalı ve

gerekiyorsa, altyazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayım içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Resimler, makale haricinde ayrıca, photoshop dosyası olarak (tiff, jpeg veya eps formatında), genişliği en az 7 cm olacak şekilde ve 300 dpi çözünürlükle gönderilmelidir.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı, 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar), aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir.

KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı, In (Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa.

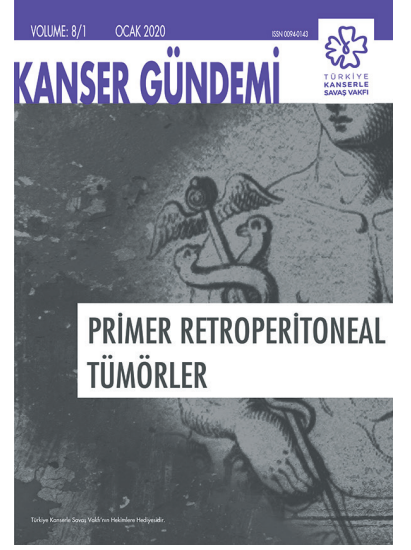
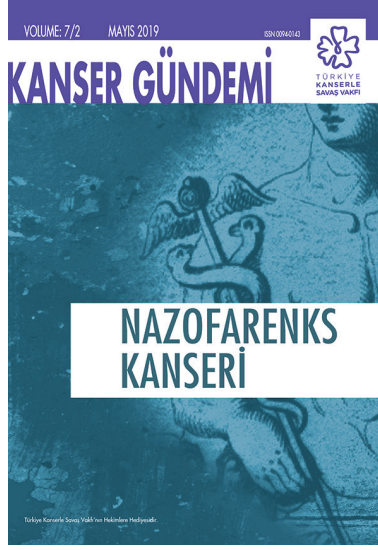
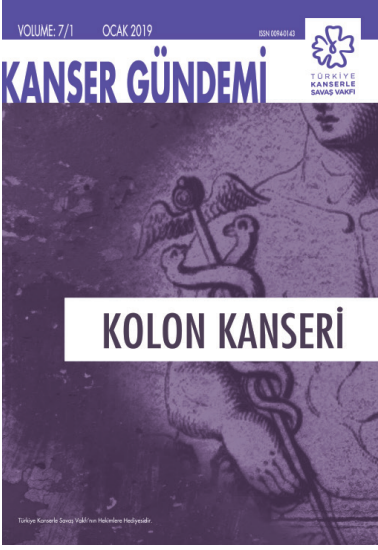
ÇEVİRİ KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa.

MAKALE

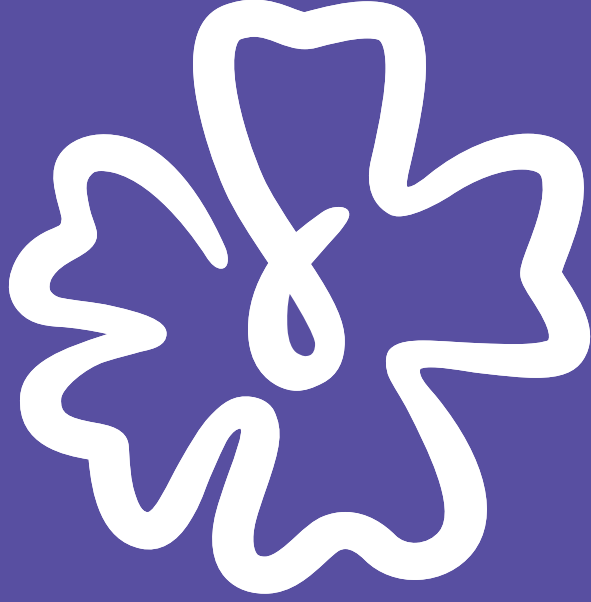
Konu yazarı: makale başlığı, dergi adı, yıl, volume, sayfa.

www.kanservakfi.com



Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI



www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi