

Rektum Kanseri Tedavisinde Radyoterapi Zamanlaması ve Hasta Seçimi

Gürel NEfifiAR

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği, Ankara

Cerrahi tedavi rektum kanseri hastalarının prognozunu belirleyen en önemli faktördür. Modern cerrahi tedavi olarak adlandırılan total mezorektal eksizyon (TME) öncesi dönemde künt disseksiyonla yapılan konvansiyonel teknikle, mezorektal dokunun tam olarak çıkarılmaması ya da yırtılmasına bağlı yüksek lokal nüks oranları (1,2) ve otonom pelvik sinir pleksusuna olan hasar nedeniyle seksüel ve mesane fonksiyonlarında bozulma bildirilmiştir (3,4). TNM sınıflamasına göre lenf nodu negatif Evre 1 (T1-2,N0,M0) hastalarda lokal nüks oranı %5-10 iken, Evre 2'de (T3-4,N0,M0) bu oran %25-30'a çıkmaktaydı. Lenf nodu pozitif Evre 3'te (T1-4,N1-2,M0) ise oran %50 ve üzerinde idi (5). Bu kötü sonuçlar ilave tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir. İlk defa 1935 yılında Gordon ve Watson bazı rektum kanserlerinin radyum ile tedavi edilebileceğini göstermişlerdir (6). O zamandan beri rektum kanserinde endokaviter (7), eksternal ışınlama (8) veya bunların kombine edilerek kullanılması (9) konusunda yayınlar yapılmıştır. Tümörün lokal kontrolünü arttırmaya yönelik preoperatif (neoadjuvan) ve postoperatif (adjuvan) kemoradyoterapi çalışmalarını yaklaşık 30 yıldan beri sürmektedir.

Bin dokuzyüz doksan yılında randomize ve kontrolü iki büyük çalışma sonucunda (10,11), Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (NIH) desteklediği konsensus toplantısında TNM sınıflamasına göre Evre 2-3 rektum kanserinde adjuvan kemoradyoterapi önerilmiştir (5). Adjuvan tedavi ile onkolojik sonuçlarda elde edilen gelişmeler nedeniyle neoadjuvan uygulamalar gündeme gelmiştir. Neoadjuvan tedavinin adjuvan tedaviye üstünlükleri şöyle sıralanabilir:

1. Tedavinin tamamlanma oranının daha yüksek olması,
2. Vasküler yapının bütünlüğünün korunması nedeniyle tedavinin etkinliğinin artması,
3. Patolojik tam cevap olasılığı,
4. Anal sfinkteri koruma şansının artması,
5. Toksik yan etkilerin daha az olması.

Diğer yandan, adjuvan tedavinin de üstünlükleri vardır. En önemlisi patoloji spesimeninin değerlendirilmesi ile daha iyi evreleme yapılarak gereksiz kemoradyoterapi verilmesinin önlenmesidir. Dezavantajları ise cerrahiye bağlı olarak bozulan kanlanma nedeniyle etkinliğinin azalması ve anastomoz hattında oluşabilecek stenozdur.

Radyoterapinin zamanlaması ile ilgili olarak yapılan Alman rektum kanseri çalışması, literatürde neoadjuvan kemoradyoterapiyi adjuvan kemoradyoterapi ile karşılaştıran tek randomize kontrollü çalışmadır (12). Bu çalışmada lokal ileri olarak adlandırılan Evre 2-3 (T3-T4/N+) rektum kanserli hastalar iki gruba ayrılarak bir gruba (n=421) preoperatif dönemde, diğer gruba (n=402) postoperatif dönemde kemoradyoterapi verilmiş ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Buna göre neoadjuvan tedavi ile adjuvan tedaviye göre lokal kontrolün daha iyi (%6-%13), akut ve kronik toksik etkilerin daha az olduğu ve anal sfinkteri koruma oranının arttığı saptanmıştır. Ancak sağ kalım oranında fark saptanmamıştır (%76-%74).

Neoadjuvan radyoterapi kısa süreli, günlük 500 cGy olarak toplam 2500 cGy veya uzun süreli, günlük 180-200 cGy ve toplam 4500-6000 cGy olmak üzere iki şekilde verilmektedir. Daha çok kuzey Avrupa ülkelerinde tercih edilen kısa süreli radyoterapide kemoterapi uygulanmayıp tedavi bittikten hemen sonra cerrahi yapılmaktadır. Uzun süreli uygulama ise ülkemizde ve Amerika kıtasında tercih edilmekte olup, kemoterapi ile kombine edilmekte ve tedavi bittikten sonra radyoterapinin etkilerinin ortaya çıkması için 4-6 hafta beklenmektedir. İsveç rektal kanser çalışması, kısa süreli neoadjuvan radyoterapi ile daha iyi lokal kontrol sağlandığını ve buna bağlı olarak sağ kalım oranının uzadığını gösteren ilk çalışmadır (13). Bu çalışmada, hastalar randomize edilerek bir gruba radyoterapi verildikten bir hafta sonra cerrahi uygulanmış, diğer grup ise radyoterapi yapılmadan opere edilmiştir. Beş yıllık takip sonunda radyoterapi alan grupta lokal nüks ve sağ kalım sadece cerrahi yapılan gruba göre anlamlı derecede daha iyi olarak bulunmuştur. Ancak kısa süreli ve günlük yüksek dozda uygulanan radyoterapinin kısa ve uzun vadede toksisiteyi artırdığı saptanmıştır (14). Aynı şekilde yapılan Hollanda çalışmasında da kısa süreli neoadjuvan radyoterapi verilen grupta gastrointestinal yan etkiler, radyoterapi verilmeyen gruba göre daha fazla bulunmuştur (15).

Preoperatif uzun süreli kemoradyoterapinin en önemli avantajı patolojik tam cevap olasılığıdır. Bu durumda rektumda ya da lenf bezlerinde canlı tümör yoktur ve "ypTONOM0" şeklinde rapor edilir (Resim 1). Burada kullanılan "yp" harfleri neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası yapılan cerrahi ile çıkarılan piyesin patoloji sonucunu işaret etmektedir. Patolojik tam cevap oranı literatürde %5-33 arasında değişmektedir (16-33). Minnesota Üniversitesi'nden yapılan bir çalışmada preoperatif ke-



Resim 1. Neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası patolojik tam cevap veren bir hastanın rektum spesimeni görülmektedir

moradyoterapi sonrası %58 oranında tümörde evre gerilemesi sağlandığı, patolojik tam cevap oranının ise %13 olduğu bildirilmiştir (34). Bu çalışmada patolojik tam cevap alınan hastalarda lokal kontrol ve sağ kalım oranının daha iyi olduğu gösterilmiş, ayrıca sfinkter koruma oranlarının da arttığı belirtilmiştir. Yine bu çalışmada tümörde evre gerilemesi sağlayabilmek için radyoterapinin preoperatif dönemde, yüksek dozda ve günlük küçük fraksiyonlar halinde verilmesi gerektiği ve radyoterapinin etkilerinin ortaya çıkması için tedavi tamamlandıktan sonra 4-6 hafta beklenmesi gerektiği; cerrahinin bundan sonra planlanması gerektiğine dikkat çekilmiştir. New York Memorial Sloan Kettering çalışmasında preoperatif yüksek doz kemoradyoterapi sonrası 10 yıllık sağ kalım oranı tüm hastalar için %58, hastalısız yaşam oranı %62 olarak bulunmuştur. Bu oran patolojik tam cevap veren hastalarda %89'a çıkmaktadır (35). Ancak rektum kanserli hastaların hala önemli bir kısmı kemoradyoterapiye cevap vermemektedir. Tümör cevabı hasta yaşı, cinsi, tümör büyüklüğü, tümör evresi ve anal kenara yakınlığı gibi klinik parametrelerle ilgili değildir. Berger ve ark. yaptıkları çalışmada iyi ve orta diferansiye tümörlerin kötü diferansiye ya da andiferansiye tümörlere göre kemoradyoterapiye daha iyi cevap verdiğini ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (36). Yapılan çalışmalarda radyasyon öncesi alınan biyopsi örneklerinde bakılan ve hücre siklusu regülasyonu, apoptozis veya DNA tamirini gösteren moleküler biyomarkırların kemoradyoterapiye cevap verme olasılığını gösterdiği öne sürülmüş ancak bugüne kadar kanıtlanamamıştır (37-39).

Son yıllarda cerrahi tekniğin optimize edilmesi ile onkolojik sonuçlarda ilerlemeler elde edilmiştir (40-43). Bugün rektum kanserinde standart cerrahi teknik total mezorektal eksizyondur (44). Ancak Hollanda çalışması bu tekniğin kemoradyoterapi ile kombine edilmesi durumunda lokal nüksü daha

da azalttığını ve sağ kalım oranını artırdığını göstermiştir (15). Sonuç olarak TNM sınıflamasına göre Evre 2-3 rektum kanseri tedavisinde neoadjuvan kemoradyoterapi verildikten sonra cerrahi uygulanması rasyonel bir tedavi yaklaşımı gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kapiteijn E, Marijnen C, Colenbrander AC, et al. Local recurrence in patients with rectal cancer, diagnosed between 1988 and 1992: a population-based study in the west Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 528-35.
2. Philips RK, Hittinger R, Blesovsky L, et al. Local recurrence following 'curative' surgery for large bowel cancer: I. The overall Picture. *Br J Surg* 1984; 71: 12-16.
3. Van Driel MF, Weymar Schultz WC, van de Wiel HB, et al. Female sexual functioning after radical surgical treatment of rectal and bladder cancer. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19: 183-7.
4. Petrelli NJ, Nagel S, Rodriguez-Bigas M, et al. Morbidity and mortality following abdominoperineal resection for rectal adenocarcinoma. *Am Surg* 1993; 59: 400-4.
5. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50.
6. Gordon-Watson C. Discussion on the radium treatment of malignant disease of the rectum and anus. *Proc R Soc Med* 1935; 28: 1251-63.
7. Papillon J, Berard P. Endocavitary irradiation in the conservative treatment of adenocarcinoma of the low rectum. *World J Surg* 1992; 16: 451-7.
8. Brierley JD, Cummings BJ, Wong CS, et al. Adenocarcinoma of the rectum treated by radical external radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 255-9.
9. Kodner IJ, Gilley MT, Shemesh EI, et al. Radiation therapy as definitive treatment for selected invasive rectal cancer. *Surgery* 1993; 114: 850-7.
10. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985; 312: 1465-72.
11. 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.
12. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 17: 1731-40.
13. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997; 336 14: 980-7.
14. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: Long term follow-up of the Swedish rectal cancer trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8697-705.
15. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients. Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 6199-206.
16. Grann A, Minsky BD, Cohen AM, et al. Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 515-22.
17. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, et al. Preoperative 5-FU, low-dose leucovorin, and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 289-95.
18. Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U Jr, et al. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1087-96.
19. Pucciarelli S, Friso ML, Toppan P, et al. Preoperative combined radiotherapy and chemotherapy for middle and lower rectal cancer: preliminary results. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 38-44.
20. Bosset JF, Magnin V, Maingon P, et al. Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: long-term results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 323-27.
21. Mehta VK, Poen J, Ford J, et al. Radiotherapy, concomitant protracted-venous-infusion 5-fluorouracil, and surgery for ultrasound-staged T3 or T4 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 52-58.
22. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1027-38.
23. 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: 75-81.

24. Theodoropoulos G, Wise WE, Padmana bhan A, et al. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 895-903.
25. Burke SJ, Percarpio BA, Knight DC, et al. Combined preoperative radiation and mitomycin/5-fluorouracil treatment for locally advanced rectal adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 164-170.
26. Feliu J, Calvilio J, Escribano A, et al. Neoadjuvant therapy of rectal carcinoma with UFT-leucovorin plus radiotherapy. *Ann Oncol* 2002; 13: 730-36.
27. Bozzetti F, Andreola S, Baratti D, et al. Preoperative chemoradiation in patients with resectable rectal cancer: resultson tumor response. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 444-49.
28. Medich D, McGinty J, Parda D, et al. Preoperative chemoradiotherapy and radical surgery for locally advanced distal rectal adenocarcinoma: pathologic findings and clinical implications. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1123-28.
29. Roh M, Petrelli N, Wieand S, et al. Phase III randomised trial of preoperative versus postoperative multimodality therapy in patients with carcinoma of the rectum (NSABP R-03). *Proc ASCO* 2001; 19: 490.
30. Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H, et al. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and highdose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 169-75.
31. Chan AK, Wong AO, Langevin J, at al. Preoperative chemotherapy and pelvic radiation for tethered or fixed rectal cancer: a phase II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 843-56.
32. Janjan NA, Abbruzzese J, Pazdur R, et al. Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1999; 51: 153-60.
33. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, et al. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 131-6.
34. Garcia-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P, et al. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 298-304.
35. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2005; 241: 829-37.
36. Berger C, De Muret A, Garaud P, et al. Preoperative radiotherapy (RT) for rectal cancer: predictive factors of tumor downstaging and residual tumor cell density (RTCD): prognostic implications. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 37: 619-7.
37. Fu CG, Tominaga O, Nagawa H, et al. The role of p53, p21 WAF1 detection in patient selection for preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 68-74.
38. Palazzo JP, Kafka NJ, Grasso L, et al. The role of p53, p21 WAF1/CIP1, and bcl-2 in radioresistant colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 1997; 28: 1189-95.
39. Qiu H, Sirivongs P, Rothenberger M, et al. Molecular prognostic factors in rectal cancer treated by radiation and surgery. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 451-9.
40. Heald RJ, Karanjia ND. Results of radical surgery for rectal cancer. *World J Surg* 1992; 16: 848-57.
41. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, et al. Rectal cancer-the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133: 894-9.
42. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 335-46.
43. Arbman G, Nilsson E, Hallbrook O, Sjudahl R. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 375-9.
44. Neşşar G, Remzi FH. Rektum kanserinde total mesorektal eksizyon tekniği. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2005; 4.