

# Preoperatif Kemoradyoterapi Uygulanan Rektum Kanserli Olgularda Patolojik Tam Yanıtın Önemi

Diclehan ÜNSAL\*, Evrim TUNÇ\*, B.Bülent MENTEŞ\*\*, Aytuğ ÜNER\*\*\*, Yücel PAK\*

\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

\*\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

\*\*\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, ANKARA

## ÖZET

Rektum kanseri tanısıyla preoperatif adjuvant kemoradyoterapi uygulanan olgularda patolojik tam yanıt (pTY) elde edilmesinin prognostik değerinin araştırılması amaçlanmıştır. Preoperatif kemoradyoterapi sonrası radikal rezeksiyon ile tedavi edilen evre II-III rektum kanserli 65 olgu değerlendirilmiştir. Rekürrens ve sağkalım, tümör özellikleri ve pTY ile kıyaslanmıştır. Tümör evresinin gerilemesi %77 olguda, pTY %20 olguda saptanmıştır. Klinik ve patolojik değişkenlerin hiçbirisi pTY ile ilişkili bulunmamıştır. 5 yıllık lokal rekürrens oranı %14 ve uzak metastaz oranı %26'dır. pTY alınan sadece bir olguda hastalık nüksü gözlenmiştir (uzak metastaz). Patolojik evresi I, II ve III olan olgular arasında hastaliksız sağkalım açısından fark saptanırken genel sağkalım açısından fark saptanmamıştır. Preoperatif kemoradyoterapi ile pTY sağlanması lokal kontrol ve hasta sağkalımında düzelme ile ilişkili bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Rektal kanser, Kemoradyoterapi, Radyoterapi, Adjuvant tedavi, Patolojik tam yanıt

## ABSTRACT

### The Importance of Pathologic Complete Response in Rectal Cancer Patients Treated by Preoperative Chemoradiotherapy

The prognostic value of pathologic complete response (pCR) to preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer patients was aimed to be evaluated. Sixty-five patients with stage II-III rectal cancer treated by preoperative chemoradiation followed by radical resection were evaluated. Recurrence and survival were compared with tumor characteristics and pCR. Tumor downstaging occurred in 77%, including 20% who had a pCR. None of the clinical or pathologic variables were associated with pCR. The estimated 5-year rate of local recurrence was 14%, of distant metastasis, 26%. Only one of the patients with pCR has developed disease recurrence (distant metastasis). A significant difference was found in disease-free survival among patients with pathologic stages I, II or III tumors, but not in overall survival. A pCR to preoperative chemoradiation is found to be associated with improved local control and patient survival.

**Key Words:** Rectal cancer, Chemoradiotherapy, Radiotherapy, Adjuvant treatment, Pathologic complete response

20-24 Nisan 2005'te Antalya'da düzenlenen XVI. Ulusal Kanser Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

Lokal nüks açısından yüksek riskli rektal kanserlerde 5-florourasil (5-FU) ve pelvik radyoterapi (RT)'den oluşan postoperatif kombine tedavi ulusal ve uluslararası konsensüslerde (1) kabul edilen bir rejim olmasına rağmen preoperatif RT gereksesi bulunan olgularda kemoradyoterapi (KRT) günümüzde tavsiye edilen tedavi rejimidir. Preoperatif RT ile primer tümör boyutu ve bölgesel nodal hastalık azaltılarak tümörün başlangıç evresi geri çekilebilmektedir (down-staging). KRT'nin eşzamanlı uygulandığı durumlarda kullanılan kemoterapötik ajanın radyoduyarlılaştırıcı etkisi sayesinde "down-staging" sağlanan olguların oranında artma sağlanmaktadır (2,3).

Başlangıç evresinin gerilemesi, tümör boyutunun küçülmesi ve hatta patolojik tam yanıtın alınması ile rezektabilite oranında artma (4,5), sfinkter koruyucu cerrahi şansında artma (6,7), lokal kontrol ve hatta sağkalım oranlarında artma (8-11) sağlanabilmektedir. Uzun süreli (long term) preoperatif KRT uygulanan rektal kanserlerde patolojik tam yanıt (pTY) oranları %9 ile 29 arası oranlarda bildirilmektedir (12-17). Preoperatif KRT sonucu elde edilen tümör yanıtının klinik önemi ve prognoz üzerindeki potansiyel etkisi konusunda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Preoperatif tedavi ile tümör yanıtı elde edilebilmesinin daha iyi gidişat lehine olacağı belirtilmektedir (17,18). Preoperatif KRT ile pTY elde edilmesinin prognostik önemi ise halen net değildir.

Çalışmamızda preoperatif KRT sonrası radikal cerrahi uygulanan rektum kanserli olgularda elde edilen lokal kontrol ve sağkalım sonuçlarının tümörün patolojik yanıt durumuna göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

1999 ile 2004 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda preoperatif adjuvant KRT uygulanan histopatolojik olarak rektum adenokarsinomu tanılı 65 olgu değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi değerlendirme rektal tuşe, pelvik bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi, karaciğer ultrasonografisi, akciğer filmi, baryum enema, rektoskopi ve biyopsi ile bazı olgularda endorektal ultrasonografiyi (ERus) içer-

mektedir. Tüm değerlendirmeler sonrasında klinik tümör evresi 3 veya 4 (cT3-4) olan olgular preoperatif KRT programına dahil edilmişlerdir. Tümör nedeniyle barsak pasajında sorunu bulunan olgulara KRT öncesi loop ileostomi veya kolostomi uygulanmıştır.

Değerlendirmeye dahil olan hastaların 22 (%34)'si kadın, 43 (%66)'ü erkek, medyan yaş 53 (aralık:27-80) yıldır. Rektoskopik incelemelere göre tümör yerleşimi anal verge'den itibaren ortalama  $6.5 \pm 2.3$  (0-13) cm. uzaklıkta bulunmuştur. Radyolojik incelemeler sonucunda ortalama tümör boyutu  $4.5 \pm 1.7$  cm. olarak tespit edilmiştir.

Lineer akseleratör cihazında 10 MV foton enerjisiyle 25-28 fraksiyonda toplam 45-50.4 Gy olacak şekilde tüm pelvise eksternal RT uygulandı. Olgular anterior-posterior:posterior-anterior (AP:PA) olacak şekilde tedavi edildi. AP:PA RT alanlarında üst sınır L5/S1 arasında ve inferior sınır iskiyal rami altından geçmekteydi. Anal verge'den itibaren 5 cm.lik mesafe içerisinde yer alan tümörlerde RT alanı alt sınırına anal verge dahil edildi. Yan sınırlar kemik pelvisin en geniş kısmının 1.5 cm. lateralinde idi. RT supin pozisyonda, ışınlanan hacim içerisinde kalan ince barsak miktarını azaltma amacıyla dolu mesane ile uygulandı. Yarı derinlikte hesaplanan günlük doz 1.8-2 Gy idi.

Tüm olgulara RT sırasında ilk 4 gün (1-4. günler) ve 5. haftanın son 3 gününde (31-33. günler)  $425 \text{ mg/m}^2$ 'den 5-florourasil (5-FU) intravenöz (iv) infüzyon ve infüzyon öncesinde  $25 \text{ mg/m}^2$ 'den folinik asit (FA) iv bolus şeklinde uygulandı. KRT tamamlandıktan ortalama  $6.48 \pm 0.44$  (aralık: 4-8) hafta sonrasında evrelendirme güncelleme işlemleri (restaging) ve total mezorektal eksizyon (TME) tarzında cerrahi uygulandı. KRT sonrası evrelendirme prosedürü fizik muayene, abdomen ve pelvis BT'si, karaciğer usg'si ve kan biyokimyasını içermektedir. Cerrahi tipi 34 (%52) hastada low anterior rezeksiyon ve 31 (%48) hastada abdominoperineal rezeksiyon idi. Cerrahi sınırlar makroskopik ve mikroskopik olarak tümörsüz ise ve gerek ameliyat öncesi yapılan incelemelerde gerekse laparotomi esnasında metastaz tespit edilmeyen olgularda uygulanan cerrahi küratif olarak kabul edilmiştir. Bu kriterlere uyan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Cerrahi sonrasında KT 6 küre tamamlanarak 21 günde bir sıralı 5 gün  $425$

mg/m<sup>2</sup> 5-FU iv infüzyon ve 5-FU öncesinde 25 mg/m<sup>2</sup> FA iv bolus olacak şekilde uygulanmıştır.

Operasyon spesmenleri TNM sınıflandırmasına göre evrelendirilmiştir (19). Tümör büyüklüğü formalinde sabitlenmiş operasyon spesmeninde patolojca belirlenmiştir. Tümör küçülmesi (down-staging) klinik T evresinden daha düşük bir patolojik evrenin tespit edilmesi, patolojik tam yanıt ise operasyon spesmeninde gros ve mikroskopik olarak tümör tespit edilememesi olarak kabul edilmiştir.

### Takip

Hastalar postoperatif KT'nin tamamlanmasını takiben ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir aralıklarla takip edilmişlerdir. Kontrollerde sistematik muayene, biyokimyasal tetkikler ve tümör belirteçlerine ek olarak yılda bir kez akciğer grafisi, abdominal usg ve tüm batın BT istenmiştir. Gerekli görülen durumlarda tetkiklerin sıklığı artırılmış ve ilave tanı yöntemleri kullanılmıştır.

### Sonuçların analizi

Değerlendirme sonucunda elde edilen verilerin analizi, bilgisayarda istatistik paket programı (SPSS 11.5 for Windows, SPSS, Inc. IL) kullanılarak yapıldı. Kalitatif değişkenler arası fark ki-kare testi, aynı grupta tekrarlayan işlemle incelenen kantitatif değişkenler arası fark non-parametrik Wilcoxon testi kullanılarak analiz edildi. Gerekli durumlarda Fisher düzeltmesi yapıldı. Sağkalım eğrilerinin oluşturulmasında Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı ve sağkalım analizlerinde değişkenlerin karşılaştırılmasında log-rank testinden yararlanıldı. Genel sağkalım (GS) süresi tümör rezeksiyonundan kansere bağlı ölüme kadar geçen süre ve hastaliksız sağkalım (HS) süresi tümörün rezeksiyonundan lokal-bölgesel nüks veya uzak metastazın ilk saptandığı zamana kadar geçen süre olarak hesaplandı. Tek ve çok değişkenli analizler "Cox proportional hazard" regresyon modeli ile yapıldı. Sonuçlar medyan  $\pm$  standart sapma (SS) şeklinde %95 güven aralıkları (GA, medyan  $\pm$  2 SS) ile belirtilmektedir. Korelasyon analizleri Spearman Rho testi ile yapıldı. p değeri 0.05'in altında bulunan değerler anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Hasta ve hastalık özellikleri Tablo 1'de sunulmaktadır. KRT öncesi radyolojik yöntemlerle ölçülen ortalama tümör boyutu 4.5 $\pm$ 1.7 cm. iken rezeksiyon spesmeninde tümörün en geniş kısmı ortalama 2.1  $\pm$  0.9 cm. idi (p<0.001). Uygulanan preoperatif KRT ile 37 olguda (% 57) down-staging sağlandığı, 15 olguda (% 23) stabil/progresif hastalık bulunduğu ve 14 olguda (%22) T evresinde (ypT0), 13 olguda (%20) ise hem T hem de N evresinde (ypTON0) patolojik tam yanıt (pTY) sağlandığı tespit edilmiştir. KRT sonrası operasyon spesmeninde pTY alınıp alınmamasına göre yaş, cinsiyet, tümör boyutu, klinik evre, tümör diferansiasyonu, KRT-cerrahi arası süre ve uygulanan cerrahi tipi açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında herhangi bir değişken için istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 2).

Multimodaliter preoperatif tedavi (KRT) sonrasında elde edilen cerrahi evrelendirmede ypT0 olan 1 olguda (%7) lenf nodu pozitifliği (N+) mevcut iken ypT1, 2, 3 ve 4'te bu oranlar sırasıyla %0, %25, %78 ve %100 olarak bulunmuştur. ypT0-1 evresindeki 16 olgunun sadece 1 tanesinde (%6) metastatik lenf nodu varlığı mevcut iken bu oran ypT2-4 evresindeki 49 olgunun 31'inde (%63) tespit edilmiştir. ypT evresi arttıkça metastatik lenf nodu oranının arttığı ve ypT0-1 ile ypT2-4 olgular arasında lenf nodu metastaz yapma oranı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunduğu tespit edilmiştir (p<0.0001).

Değerlendirmeye dahil edilen olguların medyan takip süresi 27.58  $\pm$  16.81 (aralık:13-69) ay olup tüm hastaların ortalama genel sağkalım süresi 50.61  $\pm$  3.49 ay (%95 GA: 43.77-57.44 ay) ve 12, 24, 36, 48 aylık genel sağkalım oranları sırasıyla %94, 81, 65, 59 olarak bulundu. Tüm hastaların ortalama hastaliksız sağkalım süresi 42.48  $\pm$  3.76 ay ( %95 GA: 35.11-49.85 ay) ve 12, 24, 36 ve 48 aylık hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla %81, 62, 53 ve 49'dur.

Preoperatif KRT sonrası pTY sağlanan (ypTON0) 13 olgunun ortalama genel sağkalım süresi 62.76  $\pm$  4.25 ay (%95 GA: 54.43-71.09 ay) iken pTY alınmayan olgularda bu süre 42.52  $\pm$  3.58 ay (%95 GA: 35.51-49.54 ay) olarak bulunmuştur. 12, 24, 36, 48 aylık genel sağkalım oranları pTY alınan ve alınmayan olgularda sırasıyla %100, 90, 90, 90 ve

**Tablo 1.** Hasta ve tümör karakteristikleri

Özellik	N (%)
Cinsiyet	
Kadın	22 (34)
Erkek	43 (66)
Yaş (yıl)	53 ± 12.37 (aralık 27-80)
Yaş	
≤50 yaş	26 (%40)
>50 yaş	39 (%60)
Tümör yerleşimi (anal vergeden uzaklık)	6.5 ± 2.3 (aralık 0-13 cm)
Tümör boyutu	4.5 ± 1.7 cm
Tümör diferansiasyonu	
Grade 1	19 (%29)
Grade 2	23 (%36)
Grade 3	15 (%23)
Bilinmiyor	8 (%12)
Cerrahi tipi	
LAR	34 (%52)
APR	31 (%48)
İncelenen lenf nodu sayısı	8.77 ± 0.63 (aralık 1-27)
KRT-cerrahi arası süre (hafta)	6.48 ± 0.44 (aralık 5-8)
Takip süresi	27.58 ± 16.81 (aralık 13-69)

LAR: low anterior rezeksiyon    APR: abdominoperneal rezeksiyon    KRT: kemoradyoterapi

%93, 77, 54, 45'dir. pTY alınan ve alınmayan olgulara ait genel sağkalım süre ve oranları arasındaki fark pTY alınanlar lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.03) (Şekil 1A). pTY alınan sadece bir olguda teşhisten 18.8 ay sonra soliter kemik metastazı tespit edilmiştir. pTY alınmayan 52 olgunun 38'i (%73) yaşamakta, 29'u (%56) halen hastalıksız ve 9'u (%17) hastalıklı olarak takip edilmektedir. pTY alınmayan 52 olgunun 23'ünde (%44) nüks (lokal nüks ± bölgesel nüks ± uzak metastaz ) gelişmiştir. Bir olguda (%2) lokal-bölgesel nüks (kommon iliak ayırım noktasında bölgesel nüks + perineal nüks), 20'sinde (%38) uzak metastaz (karaciğer, akciğer, kemik metastazı) ve 2'sinde (%4) lokal nüks (anastomoz hattı nüksü) ve uzak metastaz (karaciğer metastazı) bir arada tespit edilmiştir. En sık uzak metastaz

yerleşim yeri karaciğer olarak saptanmıştır. Anastomoz hattı nüksü gelişen 2 olgudaki tümör-distal cerrahi sınır arası mesafenin 0-3 cm. arasında olduğu, perineal nüks gelişen olgunun preoperatif RT tedavi alanına anal bölgenin payla dahil edilmesine rağmen postoperatif takipte nüks geliştiği belirlenmiştir. Preoperatif KRT sonrasında pTY sağlanan 13 olgunun ortalama hastalıksız sağkalım süresi 62.46±4.55 ay (%95 GA: 53.53-71.38 ay) iken pTY alınmayan olgularda bu süre 33.32±3.72 ay (%95 GA: 26.03-40.60 ay) olarak bulunmuştur. 12, 24, 36 ve 48 aylık hastalıksız sağkalım oranları pTY alınan ve alınmayan olgularda sırasıyla %91, 91, 91, 91 ve %79, 53, 40, 34'tür. Aradaki fark pTY lehine anlamlı bulunmuştur (p=0.0056) (Şekil 1B).

**Tablo 2.** Preoperatif KRT ile patolojik tam yanıt alınan ve alınmayan olgularda hasta ve tümör özellikleri

	Patolojik tam yanıt		p değeri
	Var (%)	Yok (%)	
N	13 (20)	52 (80)	
Yaş (yıl)	53 ± 11.63	54 ± 12.47	0.23
Cinsiyet			
Kadın	3 (14)	19 (86)	
Erkek	10 (23)	33 (77)	0.51
Tümör boyutu	4.4 ± 2.07	1.5 ± 1.4	0.89
Evre			
II	7 (54)	32 (62)	
III	6 (46)	20 (38)	0.61
Tümör diferansiasyonu			
Gr 1-2	10 (24)	32 (76)	
Gr 3-4	2 (13)	13 (87)	0.43
KRT-cerrahi arası süre (hafta)	6.03 ± 1.8	6.6 ± 2.4	0.80
Cerrahi tipi			
LAR	7 (21)	27 (79)	
APR	6 (19)	25 (81)	0.90

Gr: grad

KRT : kemoradyoterapi

LAR : low anterior rezeksiyon

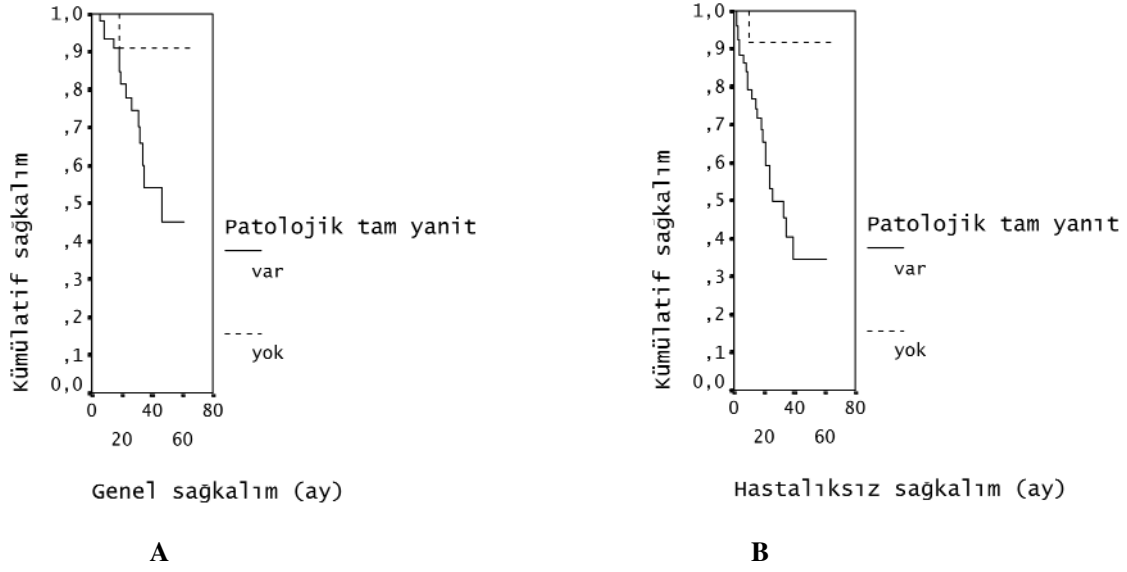
APR : abdominoperineal rezeksiyon

pTY alınan olgular hariç tutularak diğer olgular multimodaliter tedavi sonrası elde edilen patolojik evrelerine (ypT1-3N0-3) göre genel sağkalım açısından kıyaslandığında evre 1, 2 ve 3 olgular arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.63). Hastaliksız sağkalım süreleri açısından patolojik evre 1, 2 ve 3 kıyaslandığında evre 1 olgular lehine istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.0034). Ortalama hastaliksız sağkalım süresi evre 1 olgular için 56.42 ± 3.85 ay (%95 GA: 48.88-63.96 ay), evre 2 için 19.82 ± 4.62 ay (%95 GA: 10.76-28.87 ay) ve evre 3 olgular için 20.68 ± 2.05 ay (%95 GA: 16.65-24.70 ay)'dır (Şekil 2).

Postoperatif patolojik evre ve pTY durumuna göre nüks (lokal nüks, bölgesel nüks, uzak metastaz) gelişen hastaların oranları incelendiğinde ypevre 0-1 olguların %7'sinde ypevre II-III olguların %58'inde nüks saptanmıştır (p<0.00001). pTY

alınan olguların %7'sinde, alınamayanların %44'ünde nüks saptanmıştır (p=0.015) (Tablo 3). pTY alınan olgularda nüks olmama ihtimali pTY alınamayan olgulara kıyasla 11 kat fazla bulunmuştur (Odds Oranı). pTY alınan olgularda nüks gelişme riski (Rölatif risk) %15 olarak saptanmıştır.

Rektum kanserli olgularda önemli olabilecek prognostik faktörler olarak cinsiyet (erkek-kadın), yaş (50 yaş altı ile 50 yaş ve üzeri), KRT'ye pTY (var-yok), tümör diferansiasyonu (Grade 1 ile 2-3), anjiolenfatik invazyon (ALİ) durumu (var-yok) ve ypN evresi (0 ile 1 ve üzeri) incelenmiştir. Tek değişkenli analizlerde tümör diferansiasyonu, ALİ durumu ve ypN evresi hem genel sağkalım hem de hastaliksız sağkalım üzerinde etkili istatistiksel olarak anlamlı prognostik faktörler olarak bulunmuştur. KRT'ye pTY durumu hastaliksız sağkalım



**Şekil 1.** Preoperatif kemoradyoterapi sonrası elde edilen patolojik yanıt durumuna göre genel sağkalım (A) ve hastaliksız sağkalım (B) eğrileri

üzerinde etkili anlamlı prognostik faktör olarak tespit edilirken ( $p=0.02$ ) aynı değişken genel sağkalım üzerinde anlamlılığa yakın prognostik faktör olarak tespit edilmiştir ( $p=0.07$ ). Ortalama genel sağkalım süresi ile 12, 24, 36 ve 48 aylık genel sağkalım oranları grade 1 tümöre sahip olgular için  $57.91 \pm 3.38$  ay (%95 GA: 51.29-64.53 ay) ve %97, 94, 81 ve 73 iken grade 2-3 tümöre sahip olgularda  $26.35 \pm 4.06$  ay (%95 GA: 18.40-34.30 ay) ve %87, 42, 21 ve 21'dir ( $p<0.00001$ ). ALİ bulunan tümöre sahip olgulardaki ortalama genel sağkalım süresi  $22.0 \pm 2.79$  ay (%95 GA: 16.53-27.47 ay) ve ALİ bulunmayan olgularda  $53.80 \pm 3.40$  ay (%95 GA: 47.15-60.46 ay)'dır ( $p<0.0001$ ). Ortalama genel sağkalım süresi ypN0 tümörlü olgularda  $64.88 \pm 2.28$  ay (%95 GA: 60.41-69.35 ay) iken ypN+ tümörlü olgularda  $31.69 \pm 3.14$  ay (%95 GA: 25.54-37.84 ay)'dır ( $p<0.00001$ ).

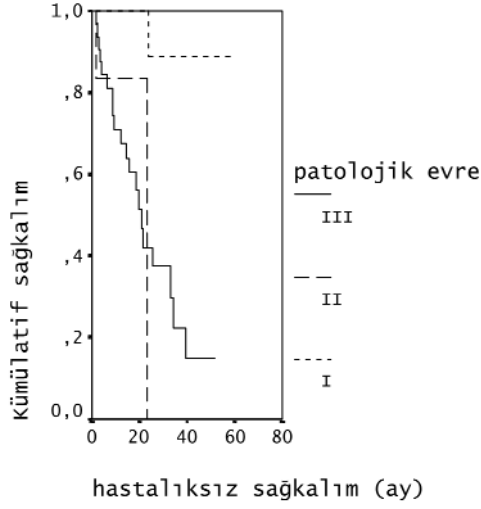
Tek değişkenli analizlerde hastaliksız sağkalım üzerine etkili anlamlı prognostik faktör olarak saptanan tümör diferansiyasyonu, ALİ durumu, ypN evresi ve KRT'ye pTY durumuna ait ortalama hastaliksız sağkalım süreleri incelendiğinde: Grade 1 tümöre sahip olgularda  $50.53 \pm 4.02$  ay (%95 GA: 42.65-58.40 ay) iken Grade 2-3 tümörlü olgularda  $18.98 \pm 3.89$  ay (%95 GA: 11.36-26.60 ay)

( $p<0.00001$ ), ALİ bulunan tümörlü olgularda  $12.19 \pm 2.48$  ay (%95 GA: 7.32-17.05 ay) iken ALİ bulunmayanlarda  $44.51 \pm 4.44$  ay (%95 GA: 35.80-53.22 ay) ( $p<0.00001$ ); ypN0 evresindeki olgularda  $58.96 \pm 3.81$  ay (%95 GA: 51.49-66.43 ay) iken ypN+ olgularda  $23.60 \pm 3.24$  ay (%95 GA: 17.25-29.95 ay)'dır ( $p<0.00001$ ). Tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 4'te sunulmaktadır. Çok değişkenli analizde aynı prognostik faktörler incelendiğinde sadece ALİ durumu hem genel hem de hastaliksız sağkalım üzerinde etkili prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (sırasıyla  $p=0.01$  ve  $p=0.0008$ ).

Korelasyon analizlerinde pTY ile yaş, cinsiyet, klinik evre, tümör diferansiyasyonu, tümör boyutu ve anal verge-tümör arası mesafe arasında ilişki tespit edilmemiştir.

## TARTIŞMA

Küratif cerrahi rezeksiyon, rektum kanserinin altın standart tedavisi olmasına rağmen özellikle barsak duvarı boyunca ilerleyerek serozayı aşmış (T3), çevre yapıları tutmuş (T4) veya bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmış tümörlerde (N1-2) loko-rejyonel nüks oranları %40'ın üzerindedir. Tüm bu veriler lokal ileri evre rektum kanserlerinde (T3-4



**Şekil 2.** Preoperatif kemoradyoterapi sonrası elde edilen evreye göre (ypTN) hastaliksız sağkalım süreleri

ve/veya N+) standart tedavi olan cerrahi tedaviye ilave adjuvant tedavilerin (RT, KT) önemini vurgulamaktadır.

Postoperatif adjuvant tedavinin en önemli avantajı kesin patolojik evrenin bilinmesi, dolayısıyla adjuvant tedaviye gereksinimi olan hasta grubunun belirlenebilmesidir. Bu durum aynı zamanda preoperatif adjuvant tedavinin de en önemli dezavantajı olmaktadır. Preoperatif dönemde radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki tüm ilerlemelere rağmen kesin patolojik evrenin yapılamaması nedeniyle bazı hastalarda gereksiz tedavi uygulanması riski mevcuttur (3). Uzak metastazın bulunmadığı durumlarda tümörün rektum duvarı boyunca uzanımı ve bölgesel lenf nodu metastazı gelişmesi rektal kanserli olgularda prognozu tahmin etme ve sonucu belirlemedeki ana kriterlerdir. Preoperatif KRT lokal ileri evre rektum kanserli olgularda tümörün küçülmesini sağlayarak anrezektabl veya sınırda rezektabl olan tümörlerin rezektabilite oranlarını ve distal yerleşimli tümörlerde küçülme ile sfinkter koruyucu cerrahi girişim şansını artırmakta, aynı zamanda lokal kontrol ve sağkalım oranlarında düzleme sağlamaktadır. Preoperatif KRT tümörün küçülmesi ve hatta kaybolmasını sağlayarak orijinal patolojik evrenin değişmesine

neden olmaktadır. Kısa süreli (short-term) preoperatif RT uygulanan tümörlerde minimal değişiklik olmasına karşın konvansiyonel fraksiyonasyonla daha yüksek dozlarda RT'nin uzun sürede (long-term) uygulandığı olgularda bu etki çok daha belirgin olmaktadır. Bu nedenle Amerikan Kanser Komitesi/ Uluslararası Kanserle Savaş Birliği (American Joint Committee on Cancer/ International Union Against Cancer) tarafından preoperatif adjuvant RT veya KRT uygulanmış rektum kanserli olguların cerrahi sonrası elde edilen patolojik evrelerinin başına cerrahi öncesi multimodaliter tedavi uygulandığını belirten "y" kısaltmasının kullanılmasını önermektedir (19).

Preoperatif KRT öncesi tümörün klinik evrelemesi genellikle rektal tuşe, ERusg, rektoskopi, pelvik BT'yi içermektedir. Rektum kanserinin evrelemede kabul edilen en doğru teknik ERusg'dir (20). Preoperatif RT veya KRT sonrasında preoperatif ERusg bulgularıyla tespit edilen klinik evreye göre patolojik evrenin gerilemiş olması (down-staging) KRT'ye cevabı değerlendirmede tercih edilen bir yöntemdir. Ancak yapılan çalışmalar ERusg'nin rektal duvar invazyonunu değerlendirmede %69-92 ve lenf nodu metastazını belirlemede %61-83 doğruluğa sahip olduğunu göstermektedir (20,21). Patolojik değerlendirmeler sonrasında tümör evresinin gerilemesinden (down-staging) ziyade daha ileri evrede tespit edilmesine (up-staging) sıklıkla rastlanmaktadır. Teşhiste klinik evrelemede doğruluk oranı en yüksek teknikler bile kullanılsa bilinen hata payları, preoperatif tedavi sonrası tümörün yanıtını değerlendirmede bazı sorunlara yol açabilmektedir. Preoperatif tedavilerle tümörün gerilemesinin önemini araştıran çalışmaların birbiriyle çelişen sonuçlarının bu tür klinik sorunların yansımaları olduğu düşünülmektedir. Literatürde lokal ileri evre rektum kanserli olgularda preoperatif KRT sonrası tümörde gerileme sağlanan olgularda sağlanamayan olgulara kıyasla lokal kontrol ve sağkalımda belirgin farklılık olduğunu bildiren çalışmalar (9,17) yanısıra multimodaliter tedavi sonrası elde edilen patolojik evreler (ypT0-4N0-2) arasında fark tespit edilmediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (22,23).

Bizim çalışmamızın kısıtlayıcı faktörlerinden bir tanesi tanı sırasındaki evreleme işlemlerinde tüm

**Tablo 3.** Preoperatif kemoradyoterapi sonrası elde edilen patolojik evre ve patolojik yanıt durumuna göre nüks (lokal nüks ve uzak metastaz) durumu

		Nüks		p değeri
		yok n (%)	var n (%)	
yp Evre	0	12 (93)	1 (7)	<0.00001
	I	13 (93)	1 (7)	
	II	4 (67)	2 (33)	
	III	12 (38)	20 (62)	
pTY	var	12 (93)	1 (7)	0.015
	yok	29 (56)	23 (44)	

pTY: patolojik tam yanıt

yp Evre: multimodaliter tedavi sonrası elde edilen patolojik evre (19)

olgularında rektoskopi, pelvik usg ve BT standart olmasına rağmen hepsinde ERusg ile değerlendirilmenin yapılmamış olmasıdır. Daha önceden belirtildiği üzere tanı anındaki evreleme işlemlerinin kısıtlayıcı faktörleri (doğruluk oranları vb.) ve KRT sonrası “down-staging” durumunun prognostik önemi ile ilgili literatürde bildirilen çelişkili sonuçlar gözönüne alınarak çalışmamızda klinik olarak tümör gerilemesinin muhtemel belirsiz sonuçlarına kıyasla daha net ifade edilebilen bir parametre olarak pTY’nin prognostik önemi değerlendirilmiştir. Çalışmamızda lokal ileri evre rektum kanserli olgularda KRT ile pTY sağlanmasının iyi prognostik faktör olduğu ve KRT sonrası N evresi arttıkça nüks oranlarında artış olduğu tespit edilmiştir. Lokal ileri evre rektum kanserli olgularda preoperatif KRT ile sağlanan yanıtın önemini değerlendiren diğer çalışmalarda pTY sağlanan hasta alt grubu değerlendirildiğinde bu grupta lokal rekürrens ve kansere bağlı mortalite görülmediği bildirilmektedir (9,24,25). Ancak bu çalışmalarda pTY sağlanan hasta sayısı istatistiksel anlamlılığın saptanamayacağı kadar azdır. Bu konuda yapılmış en fazla sayıda hasta sayısını içeren çalışmada olguların %13’ünde pTY sağlandığı ve ortalama 37 aylık takip sonrasında pTY sağlanan olgularda sağlanamayanlara kıyasla

daha iyi lokal kontrol ve sağkalım sağlandığı bildirilmiştir (26).

Preoperatif RT veya KRT sonrası elde edilen patolojik evre ile tümörün nüks etmesi arasında bağlantı tespit edilmediğini bildiren çalışmalar (26-28) yanısıra anlamlı tümör gerilemesi yerine post-operatif patolojik evrenin sağkalım açısından prognostik değeri olduğunu vurgulayan çalışmalar da mevcuttur (9,12,24). Bizim çalışmamız sonucunda preoperatif KRT sonrasında pTY sağlanan olgularla pTY alınmayan olgular arasında pTY alınması lehine istatistiksel anlamlı fark tespit edildiği belirtilmişti (sırasıyla ortalama 62.76 ay ve 42.52 ay, p=0.03). pTY alınan olgular çıkarıldığında diğer patolojik evreler (evre 1, 2 ve 3) arasında genel sağkalım açısından farklılık saptanmamıştır. Ancak hastalısız sağkalım açısından irdelendiğinde preoperatif KRT sonrası ypevre II olgular ile ypevre III olgular arasında fark saptanmazken, ypevre I olguların hastalısız sağkalım süreleri evre II ve III olgulara kıyasla daha yüksek saptanmıştır (evre I için 56.42 ay, evre II için 19.82 ay ve evre III için 20.68 ay). Preoperatif KRT sonrası elde edilen patolojik yanıtın prognostik önemini değerlendiren çalışmaların sonuçları arasındaki farklılık RT doz ve fraksiyonasyonu, radyoduyarlılaştırıcı olarak KT uygulanan olgu sayısının farklı olması ve



**Tablo 4.** Preoperatif KRT uygulanan rektum kanserli olgularda genel ve hastaliksız sağkalım üzerine etkileyen klinikopatolojik değişkenlerin hazard oranları

Tek değişkenli analiz		Genel sağkalım	
Değişken	Kategori	HR (%95 GA)	p değeri
Yaş	50 yaş ile 50 ve üzeri	0.56 (0.18-1.78)	0.33
Cinsiyet	Kadın ile erkek	1.44 (0.50-4.08)	0.48
pTY durumu	Var ile yok	0.15 (0.02-1.17)	0.07
Tümör diferansiyasyonu	Gr 1 ile Gr 2-3	0.13 (0.04-0.39)	0.0003*
ALİ durumu	Var ile yok	0.05 (0.01-0.23)	0.0001*
ypN evresi	ypN0 ile ypN+	0.04 (0.005-0.32)	0.0023*

Tek değişkenli analiz		Hastaliksız sağkalım	
Değişken	Kategori	HR (%95 GA)	p değeri
Yaş	50 yaş ile 50 ve üzeri	0.74 (0.31-1.73)	0.49
Cinsiyet	Kadın ile erkek	1.58 (0.70-3.58)	0.26
pTY durumu	Var ile yok	0.09 (0.01-0.73)	0.02*
Tümör diferansiyasyonu	Gr 1 ile Gr 2-3	0.21 (0.09-0.47)	0.0002*
ALİ durumu	Var ile yok	0.09 (0.03-0.25)	<0.00001*
ypN evresi	ypN0 ile ypN+	0.12 (0.04-0.38)	0.0002*

HR: Hazard oranı (Hazard Ratio), GA: Güven aralığı, pTY: Patolojik tam yanıt, Gr: Grade

ALİ: Anjiolenfatik invazyon, ypN evresi: Multimodaliter tedavi sonrası elde edilen patolojik nodal evre (19)

\* İstatiksel anlamlı sonuçlar

KRT'ye tümör cevabını değerlendirmede kullanılan kriterlerin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Preoperatif RT uygulanan rektal kanserli olgularda RT uygulanmayan olgulara kıyasla lokal nüks daha geç gelişme eğilimindedir. Daha önceden yapılan bir çalışmada lokal nüks ve uzak metastaz gelişme süresi sırasıyla 34 ve 22 ay olarak bildirilmiştir (29). Başka bir çalışmada lokal nüks gelişme süresi ortalama 31 ay olarak bildirilmiştir (26). Aynı çalışma serisinde preoperatif KRT'den sonraki 9 ay içerisindeki periyotta hiç lokal nüks görülmediği, aynı zamanda bazı nükslerin 7 yıl sonra bile ortaya

çıkacağı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda lokal nüks gelişme süresi ortalama 29 ay, uzak metastaz gelişme süresi ortalama 14 ay olarak tespit edilmiştir. Tüm olgularda tam remisyon sonrası ilk 7 ay içerisinde herhangi bir rekürrens (lokal nüks veya uzak metastaz) saptanmamıştır ve en geç lokal nüks 4. yıl civarında saptanmıştır. Tüm bu sonuçlar preoperatif tedavi sonrası uzun süreli takibin önemini vurgulamaktadır. Çalışmamız sonucunda belirtilen takip sürelerinde her ne kadar pTY alınan olgular lehine lokal kontrol, genel ve hastaliksız sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmişse de pTY'nin prognostik önemi konusunu daha uzun süreli takibin aydınlatacağı aşıkardır.

Çalışmamızda pTY alınması ile yaş, cinsiyet, klinik evre, tümör diferansiyasyonu, tümör boyutu ve anal verge'den uzaklık gibi klinik özellikler arasında bağlantı tespit edilmemiştir. Literatürdeki bir çalışmada lojistik regresyon analizlerinde tümör boyutu ile "down-staging" arasında korelasyon tespit edilmiştir (7).

Preoperatif RT veya KRT'yle aynı klinikopatolojik özelliklere sahip olgularda farklı yanıtlar alınması cevabı önceden belirleyebilmemizi sağlayacak belirteçlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu sayede farklı veya daha yoğun tedavi şemalarına ihtiyacı olan hasta alt gruplarını belirleyerek daha başarılı sonuçların elde edilmesi hedeflenmektedir. Lokal ileri evre rektum kanserli olgularda bazı moleküler belirteçlerin preoperatif KRT ile elde edilen patolojik yanıtı belirleyebildiği farklı çalışmalarla belirlenmiştir (30,31). Eksternal RT, endokaviter RT veya her ikisini de içeren konservatif tedavilerle tam kür sağlanmış rektum kanserli olguları bildiren tarihsel çalışmalar mevcuttur (32). Preoperatif KRT sonrası klinik olarak TY alınmış olgularda tam kür sağlandığı kabul edilerek cerrahisiz takibin önerildiği çalışmanın (33) sonuçları konusunda halen tartışmalar mevcuttur. pTY oranlarının çeşitli çalışmalarda çok farklı oluşu, pTY alınma zamanının net belirlenmemiş olması, pTY alınan olguların prognozunu değerlendiren uzun süre takipli prospektif çalışmaların olmaması ve ayrıca şimdiye kadar preoperatif tedavilerle pTY alınan olgularda gidişatın daha iyi olduğunu belirten çalışmalardaki bu olguların tümünün preoperatif tedavi dışında radikal rezeksiyon ve postoperatif adjuvant tedaviler de aldığı gözönüne alınırsa çalışma dizaynı iyi planlanmış, uzun vadeli prospektif klinik araştırmalar dışında şu aşamada pTY alınan olguları cerrahisiz takip etmeyi destekleyecek yeterli düzeyde kanıtın mevcut olmadığı aşıkardır. Tüm bunların yanısıra, preoperatif tedavi öncesinde klinik evreleme aşamasında yaşanan teknik kısıtlanmaların (radyolojik, endoskopik tanı araçlarının doğruluk yüzdeleri vb.) preoperatif tedavi sonrası tedaviye cevabı değerlendirmede de geçerli olacağı unutulmamalıdır. Çoğu zaman klinik tam yanıt, pTY'nin yeterli bir göstergesi olmamakta ve halen kullanılan görüntüleme işlemleri ile rezidüel tümör ile radyasyon fibrozisini ayırtetmede zorluklar yaşanmaktadır. Bu konuda yeterli veriye ulaşılması

için ileri seviyede, prospektif çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

Çalışmamızda konvansiyonel fraksiyonasyonla uygulanan uzun süreli pelvik RT ile beraber iv 5-FU+lökovorin KT kullanılmıştır. Literatürde farklı fraksiyonasyon şemalı preoperatif RT ile birlikte uzamış infüzyon 5-FU KT'si ve yeni jenerasyon kemoterapötiklerle kombine edilen preoperatif RT'nin tümör cevabı üzerindeki etkilerini değerlendiren ön çalışmalar mevcuttur (34-36). Yapılan Faz I-II çalışmalarla raltitrexed (Tomudex) (37), oral tegafur-urasil (38), CPT-11 (irinotekan) (39), kapesitabin (40) ve oksaliplatin (41) gibi yeni kemoterapötik ajanlarla uygulanan preoperatif adjuvant KRT ile geleneksel tedavi yaklaşımına kıyasla daha yüksek oranda pTY elde edilebildiği bildirilmektedir. Çalışmaların ön sonuçları gelecek için umut vaat edici gözükmektedir.

Gelecekte yeni kemoterapötik ajanların beklenen faz III-IV çalışma sonuçlarıyla lokal tümör kontrolü ve sağkalımda düzelenin yanısıra artmış sfinkter kontrolü ve yaşam kalitesini sağlayacak yeni preoperatif tedavi protokollerinin geliştirilebilmesi umut edilmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA 264: 1444-1450, 1990.
2. Ünsal D, Akmansu M. Kolorektal kanserlerde adjuvant radyoterapi. Hematoloji Onkoloji Güncel Derleme Dergisi 5: 181-192, 2003.
3. Yıldız F. Rektum kanserlerinde preoperatif adjuvan tedavi. Hematoloji Onkoloji Güncel Derleme Dergisi 6: 99-103, 2004.
4. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al. Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. J Clin Oncol 10: 79-87, 1992.
5. Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H, et al. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 3: 169-175, 1994.
6. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Paty P. Sphincter preservation with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31: 553-559, 1995.

7. 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* 44: 1027-1038, 1999.
8. 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* 37: 289-295, 1997.
9. Kaminsky-Forrett MC, Conroy T, Luporsi E, et al. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3-T4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 935-941, 1998.
10. Chan AK, Wong AO, Langevin J, et al. Preoperative chemotherapy and pelvic radiation for tethered or fixed rectal cancer: A phase II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 843-856, 2000.
11. Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan 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* 45: 895-903, 2002.
12. Rich TA, Skibber JM, Ajani J, et al. Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 1025-1029, 1995.
13. Chari RS, Tyler DS, Anscher MS, et al. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 221: 778-786, 1995.
14. 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* 40: 515-522, 1997.
15. Valentini V, Coco C, Cellini N, et al. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: Acute toxicity, tumor response and sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 1067-1075, 1998.
16. Valentini V, Coco C, Picciocchi A, et al. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long term analysis of 165 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 664-674, 2002.
17. Wheeler JMD, Dodds E, Warren BF, et al. Preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision surgery for locally advanced rectal cancer: Correlation with rectal cancer regression grade. *Dis Colon Rectum* 47: 2025-2031, 2004.
18. Glynne-Jones R. Colorectal cancer synchronous preoperative chemoradiation in rectal cancer. *Colorectal Cancer* 4: 29-35, 2000.
19. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Raven Publishers, 2002.
20. Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, et al. Endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 45: 10-15, 2002.
21. Adams DR, Blatchford GJ, Lin KM, et al. Use of preoperative ultrasound staging for treatment of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 42: 159-166, 1999.
22. Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, et al. Complete pathologic response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome. *Dis Colon Rectum* 47: 1798-1807, 2004.
23. Chan AKP, 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* 61: 665-677, 2005.
24. 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 Radiat Oncol Biol Phys* 37: 619-627, 1997.
25. 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* 46: 323-327, 2000.
26. Garcia-Aguilar J, Anda EH, Sirivongs OP, 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* 46: 298-304, 2003.
27. Kodner IJ, Shemesh EI, Fry RD, et al. Preoperative irradiation for rectal cancer: Improved local control and long-term survival. *Ann Surg* 209: 194-199, 1989.
28. Janjan NA, Abbruzzese J, Pazdur R, et al. Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 51: 153-160, 1999.
29. Ahmad NR, Nagle D. Long-term results of preoperative radiation therapy alone for stage T3 and T4 rectal cancer. *Br J Surg* 84: 1445-1448, 1997.

30. Giralt J, Eraso A, Armengo M, et al. Epidermal growth factor receptor is a predictor of tumor response in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 1460-1465, 2002.
31. Unsal D, Uner A, Akyurek N, et al. MMP-9 expression as a predictor of tumor response in patients with locally advanced rectal cancer undergoing preoperative chemoradiotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23: abstract 9606.
32. Papillon J, Berard F. Endocavitary irradiation in the conservative treatment of adenocarcinoma of the low rectum. *World J Surg* 16: 451-457, 1992.
33. Habr-Gama A, de Souza PM, Riberio U Jr, et al. Low rectal cancer: Impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 41: 1087-1096, 1998.
34. 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* 46: 883-888, 2000.
35. Janjan NA, Crane CN, Feig BW, et al. Prospective trial of preoperative concomitant boost radiotherapy with continuous 5-fluorouracil for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 713-718, 2000.
36. Myerson RJ, Valentini V, Birbbaum EH, et al. A joint U.S.-Italian phase I/II trial of three dimensionally planned concurrent boost radiotherapy and protracted venous infusion of 5-FU chemotherapy for locally advanced rectal carcinoma: Response to treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 1299-1308, 2001.
37. Gambacorta MA, Valentini V, Moganti AG, et al. Chemoradiation with raltitrexed (tomudex) in preoperative treatment of stage II-III resectable rectal cancer: A phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 130-138, 2004.
38. Uzcudun AE, Batlle JF, Velasco JC, et al. Efficacy of preoperative radiation therapy for resectable rectal adenocarcinoma when combined with oral tegafur-uracil modulated with leucovorin. *Dis Colon Rectum* 45: 1349-1358, 2002.
39. Mehta VK, Cho C, Ford JM, et al. Phase II trial of preoperative 3D conformal radiotherapy protracted venous infusion 5-fluorouracil, and weekly CPT 11, followed by surgery for ultrasound staged T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 132-137, 2003.
40. Kim JS, Kim JS, Cho MJ, et al. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 403-408, 2002.
41. Gambacorta MA, Valentini V, Coco C, et al. Chemoradiation with raltitrexed and oxaliplatin in preoperative treatment of stage II-III resectable rectal cancer: Phase I and II studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 139-148, 2004.

**Yazışma Adresi:**

Dr. Diclehan Ünsal  
Platin Sokak No: 16/4  
06540 Çankaya  
ANKARA

Tel: (0.312) 202 65 90  
Faks: (0.312) 212 90 02  
E-Posta: diclehan@yahoo.com  
diclehan@gazi.edu.tr