

Evre II-III Rektum Kanserli Hastalarda Adjuvan Kemoradyoterapi Sonuçları: Retrospektif Değerlendirme

Mustafa İZMİRLİ*, Bülent AŞKAROĞLU**, M. Yakup BÜYÜKPOLAT**, M. Halil AKBÖRÜ**, Tayfun HANCILAR**, Fuat YAMAN**, Mustafa ÜNSAL

* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

** Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği

ÖZET

Adjuvan kemoradyoterapi uygulanan evre II-III rektum kanserli hastalarda sağkalım ve nüks oranları üzerine etkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı. Kliniğimize 1 Ocak 1998 – 31 Aralık 2003 tarihleri arasında başvurarak kemoradyoterapi uygulanan 164 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların klinik ve patolojik bulguları ve cerrahi, kemoradyoterapi uygulamaları kaydedildi. Hastaların medyan yaşı 56 (aralık 22-82), 86'sı (%52.4) kadın, 78'i (%47,6) erkekti. TNM evrelemesine göre hastaların 70'i (%42.7) evre II, 94'ü (%57.3) evre III'tü. Tüm hastalara 5-Fluorourasil / Folik asit (FUFA) kemoterapisi ve radyoterapi uygulanmıştı. Takipte 16 (%9.8) hastada lokal nüks, 35 (%21.3) hastada uzak metastaz ve 6 (%3,7) hastada ise lokal nüks ve uzak metastaz birlikte görülmüştü. En sık uzak metastaz yeri karaciğerdi. Lokal nüks üzerinde etkili parametrelerde lenf nodu tutulumu, evre, histolojik grade ve cerrahi tipi istatistiksel olarak anlamlı iken uzak metastaz üzerine yalnızca evre istatistiksel olarak etkili bulundu. Medyan takip 50 ay olup 5 yıllık genel sağkalım %68.34 ve hastalıksız sağkalım %63.82 idi. Genel ve hastalıksız sağkalımı etkileyen parametreler değerlendirildiğinde tek değişkenli analizde lenf nodu tutulumu, evre, cerrahi tipi ve histolojik grad istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çok değişkenli analizde ise genel sağkalımı evre, histolojik grad ve cerrahi tipi etkilerken hastalıksız sağkalımda yalnızca cerrahi tip ve histolojik grad istatistiksel anlamlı bulundu. Sonuç olarak cerrahi tipi ve histolojik grad lokal nüks ve hastalıksız sağkalımı anlamlı olarak etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Rektum kanseri, Adjuvan tedavi, Kemoradyoterapi, Prognoz

ABSTRACT

The Results of Adjuvant Chemoradiotherapy in Patients with Stage II-III Rectum Carcinomas: Retrospective Analysis

We aimed to investigate the factors affecting recurrence and survival rate in patients with stage II-III rectum carcinomas. Between January 1998 and December 2003, 164 patients having chemoradiotherapy with stage II-III rectum carcinomas were retrospectively evaluated in this study. We recorded the clinical/pathological data and surgical and medical therapeutic options. Median age 56 (range 22-82), 86 (52.4%) female and 78 (47.6%) male patients were included in this study. 70 patients (42.7%) were stage II, 94 patients (57.3%) were stage III according to the TNM classification. We carried out the 5-Fluorouracil / Folic acid (FUFA) as chemotherapeutic agents and radiotherapy protocol in all patients. Local recurrence was seen in 16 (9.8%), distant metastases in 35 (21.3%) patients, and both local recurrence and distant metastases were seen in 6 (3.7%) patients. The liver was the most involved organ for distant metastases. While involved lymph nodes, stage, histological grade, and surgical procedures played a statistically significant role on local recurrence, only stage was seen to have an important role on distant metastases. The median follow-up period was 50 month and 5 year overall survival rate was 68.34% and disease free survival rate was 63.82%. When analyzing the parameters effecting the overall and disease free survivals; involved lymph node, stage, histological grade, and surgical therapeutic option were found to be statistically significant in one variable analyses method. Multivariate analysis revealed that stage, histological grade and surgical procedures effects general survival rate. Only histological grade and surgical procedure were found to be effective in disease free survival in multivariate analyses. In considering these results, the type of surgical procedure and histological grade has an important role in local recurrence and disease free survival.

Key Words: Rectal cancer, Adjuvant therapy, Chemoradiotherapy, Prognosis

GİRİŞ

Cerrahi rezeksiyon rektum kanserlerinde küratif tedavinin en önemli komponentidir ve amaç temiz bir cerrahi sınır ile tümörü ve bölgesel lenfatikleri çıkarmaktır. Küratif rezeksiyondan sonra evre I hastalık için 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %80-90, evre II için %50-60, ve evre III tümörler için %30-40 oranındadır (1-3). Bu yüzden tek başına cerrahi yalnızca erken evre tümörler için küratiftir.

Rektum kanserli hastalarda ilk nüks yeri olarak pelvik lokal nüksle uzak metastazlar eşit oranda görülür (2). Küratif rezeksiyon sonrası lokal nüks oranları tümörün rektum duvarındaki yaygınlığına ve nodal yayılım durumuna bağlıdır. Tek risk faktörüne sahip olan, ya rektum duvarını aşmış (T3N0), yada pozitif noda sahip fakat rektum duvarına sınırlı (T1-2/N1-2), hastalarda lokal nüks oranları eski cerrahi serilerinde %20-40 olarak yayınlanmıştır (1-5). Pozitif nod ve rektum duvarını aşmış (T3-4/N1-2) hastalığa sahip hastalarda pelvik nüks riski neredeyse additif etkilidir ve %40-70 oranlarında bildirilmiştir (1-5). Lezyon muskularis propriayı aştığı zaman,

lokal nüks riskini tanımlamada mikroskopik incelemede tutulan perirektal dokunun miktarı T ve N evresi kadar önemlidir (6). Barsak duvarı radyal cerrahi sınırı önemlidir ve lokal rekürreslerin ana sebebi anatomik yapıdan dolayı cerrahi sınırların yeterli temizlenmesinin zorluğuna bağlıdır (7). Total mesorektal eksizyonun kullanıldığı çalışmalarda lokal nüks oranları %10'dan daha düşük bildirilmekle birlikte yaygın olarak kullanılmamaktadır (8,9). Lokal nüks görüldüğü zaman tedavisinde başarı sınırlıdır ve birçok morbiditeyle birlikte. Lokal nüks oranlarının azaltılması adjuvan radyoterapinin en önemli sonucudur. Tümör subserozayı yada nonperitonealize perirektal dokuları invaze etmişse (T3) ve doğrudan çevre yapılara invaze olmuşsa (T4) ve/veya bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmışsa (N1-2) lokal-bölgesel nüks oranlarının yüksek olmasından dolayı adjuvan tedavi endikasyonu vardır ve 5-Fluorourasil (5-FU) temelli kemoterapi ve pelvik radyoterapi uygulanması ulusal ve uluslar arası konsensuoslarda tavsiye edilen tedavi yaklaşımıdır (10,11).

Tablo 1. Hasta ve tümör özellikleri

Özellik	sayı	%
Yaş		
Medyan	56	
Aralık	22-82	
Küçük 55	74	45,1
55 ve büyük	90	54,9
Cins		
Kadın	86	52,4
Erkek	78	47,6
Patoloji		
Adenokarsinom	127	77,4
Müsinöz adenokarsinom	31	18,9
Diğer (papiller vs) adenokarsinom	6	3,7
Grade		
İyi	20	12,2
Orta	106	64,6
Kötü	8	4,9
Bilinmeyen	30	18,3
Tümör		
T1-2	14	8,5
T3	145	88,5
T4	5	3,0
Lenf Nodu		
N0	70	42,7
N1	70	42,7
N2	24	14,6
TNM Evresi		
II	70	42,7
III	94	57,3
Tümör mesafesi		
5 cm ve altında	26	15,9
5 cm'den fazla	49	29,9
Bilinmeyen	89	54,2
Cerrahi		
Low anterior rezeksiyon	99	60,4
Abdominoperineal rezeksiyon	65	39,6

Tablo 2. Nükslerin evrelere göre dağılımı ve tümör, lenf nodu tutulum durumu ve evreye göre değerlendirme sonuçları

	NÜKS				Toplam Nüks
	Yok	Lokal	Metastaz	Lokal ve metastaz	
Evre II	55 (%78.6)	3 (%4.3)	12 (%17.1)		15/70 (%21.4)
Evre III	52 (%55.3)	13 (%13.8)	23 (%24.5)	6 (%6.4)	42/94 (%44.7)
Toplam	107 (%65.2)	16 (%9.8)	35 (%21.3)	6 (%3.7)	57/164 (%34.8)
Pearson					
Ki kare	T 1-2/T3/T4	0.171	0.440		0.296
	N0/N1/N2	0.011	0.092		0.004
	Evre II/III	0.003	0.045		0.006
	HG iyi/orta/kötü	0.017	0.255		0.018
	Cerrahi LAR/APR	0.013	0.311		0.069

Bu çalışmada adjuvan kemoradyoterapi uygulanan opere evre II-III rektum kanserli hastalarda sağkalım ve nüks oranları üzerine etkili faktörler değerlendirilmiştir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine 1 Ocak 1998 – 31 Aralık 2003 tarihleri arasında başvurarak kemoradyoterapi uygulanan ve takipleri yapılan opere evre II-III rektum kanserli 164 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların yaş, cins ve patolojik değerlendirmeleri kaydedilmiştir.

Evrelemede AJCC-TNM 1997 evreleme sistemi kullanılmıştır.

Cerrahi yöntem olarak Low anterior rezeksiyon (LAR) ve abdominoperineal rezeksiyon (APR) uygulanmıştır.

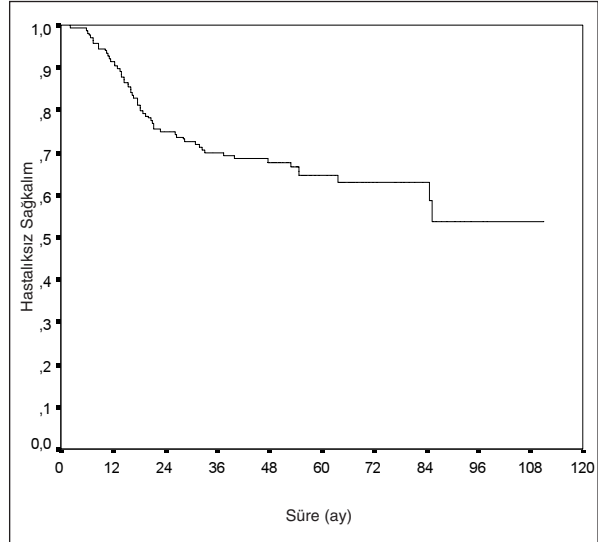
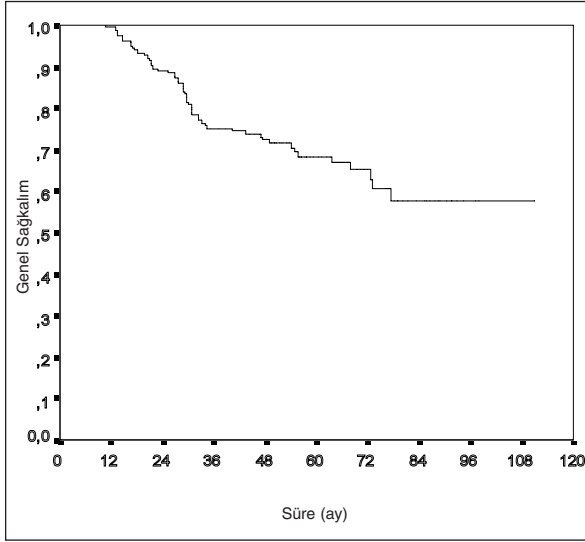
Radyoterapi Kobalt-60 teleterapi (Theratron 780) cihazı veya lineer akseleratörle (Philips SL, 6-18 MeV) ön-arka alanlardan tüm pelvise 4500-5040 cGy dozlarında planlanmıştır. Radyoterapi dozu medyan 5040 cGy (aralık 4120-6000 cGy) ve 9 hastaya ek doz verilmiştir. Simülasyon üst sınırı L5-S1,

yanlarda kemik pelvisi 1,5-2 cm içeren, alt sınır APR yapılanlarda insizyon skarını 2 cm geçecek şekilde, LAR yapılanlarda tümör alt sınırı değerlendirilerek tedavi alanı belirlenmiştir.

Kemoterapi rejimi olarak 5-FU 425 mg/m² bolus ve Ca-Folinat 20 mg/m² bolus (FUFA), 5 gün ve her 28 günde bir planlandı. İki kür kemoterapi sonrası 3. kürle birlikte radyoterapinin konkomitan olarak başlaması ve radyoterapinin uygulandığı 3. ve 4. kürlerde kemoterapi olarak yalnız 5-FU 3 gün 500/mg/m² bolus olarak verilip, kemoradyoterapi tamamlandıktan sonra 5.-6. kür kemoterapilerin uygulanması planlandı.

Kemoradyoterapinin birinci günü sağkalımın başlangıcı kabul edildi ve ölüme kadar geçen süre genel sağkalım, lokal bölgesel nüks veya metastazın ilk saptandığı zamana kadar geçen süre hastalısız sağkalım süresi olarak hesaplandı. Nüks yerleri ve tarihleri kaydedilmiş ve etki eden faktörler değerlendirilmiştir. Ayrıca genel sağkalım ve hastalısız sağkalım süreleri üzerine etki eden faktörler değerlendirilmiştir.

Lokal nüks ve uzak metastaz gelişmesi üzerine etkili prognostik faktörler değerlendirilirken ki-kare testi kullanılmıştır. Sağkalım Kaplan Meier yöntemi



Şekil 1. Evre II-III rektum kanserli 164 hastanın genel ve hastaliksız sağkalım grafikleri

miyle hesaplanmış ve grafikleri çizdirilmiş ve gruplar arası karşılaştırmalar log-rank testi ile yapılmıştır. Çok değişkenli analizler Cox regresyon analizi ile yapılmıştır.

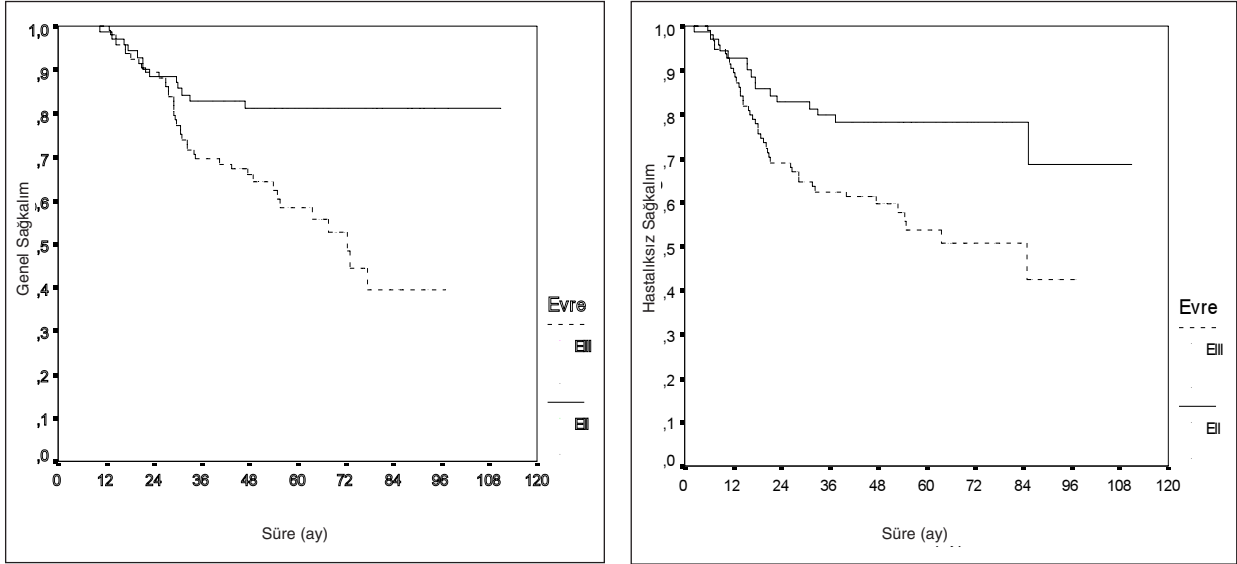
BULGULAR

Medyan yaş 56'dır (aralık 22-82) ve 90 (%54,9) hasta 55 yaşında ve büyük, 74 (%45,1) hasta 55 yaşından küçüktü. Hastaların 86'sı (%52,4) kadın, 78'i (%47,6) erkekti. TNM evrelemesine göre hastaların 70'i (%42,7) evre II, 94'ü (%57,3) evre III'tü. Histopatolojik tip 127 (%77,4) hastada adenokarsinom, 31 (%18,9) hastada müsinöz adenokarsinom ve 6 (%2,4) hastada diğer (papiller vs.) adenokarsinomdu. Cerrahi olarak 99 (%60,4) hastaya LAR, 65 (%39,6) hastaya APR uygulanmıştır. Hasta ve tümör özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Takipte 16 (%9,8) hastada lokal nüks, 35 (%21,3) hastada uzak metastaz ve 6 (%3,7) hastada ise lokal nüks ve uzak metastaz birlikte görülmüştür. Nüksler evrelere göre bakıldığında evre II'de 15 (%21,4) ve evre III'te 42 (%44,7) hastada görüldü ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0.006). Lokal nüksler evrelere göre değerlendirildiğinde evre II'de 3 (%4,3), evre III'te 19 (%20,2) ve toplamda 22 (%13,5) hastada görüldü ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0.003). Metastazlar evrelere göre değerlendirildiğinde ise evre II'de 12 (%17,1), evre

III'te 29 (%30,9) ve toplamda 41 (%25,0) hastada görüldü ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,045). Nüksler tümör (T1-2/T3/T4) ve tutulan lenf noduna (N0/N1/N2) göre de değerlendirilmiş ve T evresine göre lokal nüksler (p:0,171) ve metastaz oranları üzerinde anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,440). Lenf nodu tutulumuna göre lokal nükste (p: 0,011) anlamlı fark varken, metastaz oranları (p: 0,092) üzerinde fark bulunmamıştır. Tablo 2'de T, N, TNM evresi, cerrahi tip ve histolojik gradın lokal nüks, metastaz ve toplam nüks oranları üzerine etkisi özetlenmiştir. Nükslerin çıkış süresi değerlendirildiğinde metastazların %70,7'sinin ilk 24 ayda (median 18,20 ay, aralık 5,87-85,40 ay) lokal nükslerin ise %77,3'ünün ilk 24 ayda (medyan 13,97 ay, aralık 6,27-84,80 ay) çıktığı tesbit edilmiştir. Metastaz lokalizasyonları değerlendirildiğinde en sık lokalizasyon 25 hasta (%60,9) ile karaciğerdir (Tablo 3).

Medyan takip 50 ay (aralık 10,47-110,93) olup, 5 yıllık genel sağkalım %68,34 ve medyan hastaliksız takip 47,6 ay (5,87-110,93) olup 5 yıllık hastaliksız sağkalım %63,82'dir (şekil 1). Beş yıllık genel ve hastaliksız sağkalım evre II'de %80,99 ve %78,28 evre III'te %58,32 ve %52,11'dir. Sağkalımı etkileyen parametreler değerlendirildiğinde genel ve hastaliksız sağkalımı tek değişkenli analizde histolojik grade, lenf nodu tutulumu, cerrahi tipi ve evre (Şekil 2) istatistiksel olarak anlamlı etkilediği bulun-



Şekil 2. Evre II-III rektum kanserli 164 hastanın evreye göre genel ve hastaliksız sağkalım grafikleri

muştur. Çok değişkenli analizlerde evre ve nodal tutulum arasındaki ilişkiden dolayı ayrı ayrı değerlendirmeye alınmıştır. Genel sağkalımı evre, histolojik grade ve cerrahi tipi anlamlı olarak etkilerken hastaliksız sağkalımı yalnızca histolojik grade ve cerrahi tipi anlamlı olarak etkilemiştir (Tablo 4).

TARTIŞMA

Rektum kanserlerinde National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project'in (NSABP) yaptığı (12) postoperatif randomize radyoterapi çalışmasında lokal nüks oranı %16 bulunmuş ve yalnız cerrahi (%25) koluna göre sınırdaki (p: 0.06) anlamlılık göstermiştir. Medical Research Council (13) çalışmasında ise lokal kontrol radyoterapi kolunda %21 cerrahi kolunda ise %34 oranında görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı (p< 0.05) fark bulunmuştur.

Evre II veya III rektum kanserlerinde cerrahi sonrası uygulanan yalnızca radyoterapiye göre kemoradyoterapi ile hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarında iyileşme ve lokal nüks oranlarında gerileme iki çalışmayla (14-17) gösterildi ve adjuvan kemoradyoterapi lokal ileri rektum kanserlerinde standart tedavi olarak kabul edildi (10). Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) protokol 7175 ile küratif cerrahi uygulanmış Dukes B2 ve C rektum karsinomlu 227 hasta 4 kola randomize

edildi. 202 hasta üzerinden yapılan değerlendirmeye göre yalnız cerrahi koluna göre herhangi bir adjuvan tedavi ilavesi hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarını anlamlı derecede iyileştirmişti ve kemoradyoterapi grubu yalnız cerrahi grubuna göre değerlendirildiğinde gerek hastaliksız sağkalım (p: 0.005) ve gerekse genel sağkalım yönünden (p: 0,001) üstün olduğu bulunmuştu. Kemoradyoterapi ile lokal nüks oranı %10'a inerken cerrahiye adjuvan kemoterapi ilavesi lokal nüks oranlarını iyileştirmemişti (%25'e %27) (14-16). Mayo Clinic / North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) 79-47-51 çalışmasında (17) postop radyoterapinin (50.4 Gy, 28 fraksiyon) yalnız veya kemoterapi (5-Fu + Semustine) ile kombine edilerek karşılaştırıldığı çalışmada kombine kolda lokal nüks (%25'e %13.5 p: 0.036) ve metastaz oranları (%46'ya %29 p: 0,011) daha az görülmüştü. Buda hastaliksız sağkalım (%37'ye %59 p: 0,0016) ve genel sağkalım (%48'e %55 p: 0.025) oranlarını iyileştirmişti. Ayrıca boost uygulanan (540 cGy) hastalarda lokal kontrol daha iyiydi. NSABP R02 çalışmasında evre II-III rektal kanserli 741 hasta 4 kola randomize edilmiştir (18). 93 aylık takip sonucu yapılan değerlendirmede postop radyoterapinin hastaliksız sağkalım (p:0,90) ve genel sağkalım (p:0,89) üzerine etkisi yoktu. Kemoradyoterapi ise 5 yıllık lokorejyonel nüksün kümülatif sıklığını anlamlı olarak azaltmıştı (%13'e %8 p: 0.02).

Tablo 3. Metastaz lokalizasyonları

Lokalizasyon	Sayı	%	Metastaz %
Karaciğer	18	9.8	39.0
Akciğer	8	4.9	19.5
Beyin	4	2.4	9.8
Kemik	3	1.8	7.3
Lenfadenopati (Uzak)	3	1.8	7.3
KC+Kemik	3	1.8	7.3
KC+AC	3	1.8	7.3
KC+AC+Beyin	1	0.6	2.4
Total	41	25.0	100.0

Özetle evre II-III rektum kanserlerinde lokal nüks yalnız cerrahi (1-5) ile tedavi edilenlerde %20-70 oranlarında, postop radyoterapi (12,13) uygulamalarında %16-25 oranlarında ve postop kemoradyoterapi (14-18) çalışmalarında ise %8-13 oranlarında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda lokal nüks oranı evre II de %4.3 evre III te %20.2 ve toplamda %13.5 oranındadır. Bu oranlar postop kemoradyoterapi çalışmalarıyla benzerdir.

Konvansiyonel rektum kanseri cerrahisinde vakaların %25'inde radyal cerrahi sınır tümör için pozitif bulunmaktadır ve cerrahlar arasındaki mesleki beceriye göre nüks oranları %8.5 ile %55 arasında değişebilmektedir (6-9,19). Bizim çalışmamızda APR yapılan hastalarda lokal nüks %21.5 oranında görülürken, LAR yapılan hastalarda %8,1 oranında bulunmuştur (p:0.013). APR yapılan hastalarda muhtemelen yeterli cerrahi sınır sağlanamaması lokal nüksün yüksek çıkmasının sebebi olabilir. Cerrahi tipi ayrıca genel sağkalımı (p:0.0085) ve hastalısız sağkalımı da (p: 0.006) anlamlı olarak etkilemiştir. Multivaryan analizde de bu anlamlılık devam etmiştir (p: 0.010 ve p:0.008).

Lokal nüksler diğer parametrelere göre değerlendirildiğinde T evresine göre istatistiksel anlamsız (T1-2/T3/T4, p:0.171) ama N evresi (N0/N1/N2, p:0.011) ve TNM evresi (II/III, p:0.003) ve histolojik grada (iyi/orta/kötü, p:0.013) göre değerlendirildiğinde istatistiksel fark bulunmuştur (Tablo 2). T evresinin lokal nüks açısından anlamsız olması T1-

2 evresindeki olguların N (+)'liğine bağlı olabileceği de lokal nüks açısından benzer sonuçlar diğer çalışmalarda da rapor edilmiştir. Randomize 5 çalışma (12,17,18,20,21) verilerinin toplanarak değerlendirildiği bir çalışmada (22) T evresi (T1-2/T3/T4) ve N evresi (N0/N1/N2) sağkalım ve nüks üzerine etkilidir ancak her bir T evresi nodal tutulumun miktarı baz alınarak (N0, N1, N2) alt gruplara ayrıldığında TN evresine göre lokal nüksteki değişiklikler, T3/N0-1-2 grubundaki hastalar hariç (%9/%12/%14 p<0.002) istatistiksel öneme ulaşmamıştır ve her bir N evresi tümör büyüklüğü baz alınarak (T1-2, T3, T4) alt gruplara ayrıldığında NT evresine göre lokal nüksteki değişiklikler yalnızca N1/T1-2,T3,T4 grubundaki hastalar hariç (%7/%12/%23 p<0.001) istatistiksel öneme ulaşmamıştır (22).

Metastaz oranları değerlendirildiğinde rektum kanserli T3-4/N0 hastalarda %20-28, T1-2/N1-2 hastalarda %15-31, T3-4/N1-2 hastalarda ise %37-53 oranlarında bildirilmiştir (22). Sistemik tedavi olmadığında metastaz oranları her iki risk faktörlü hastalarda (T3-4/N1-2), yalnızca tek risk faktörüne sahip hastalara göre (T3-4/N0, T1-2/N1) önemli derecede (%40-60 / %20) daha yüksektir (23,24). Çalışmamızda metastaz oranları değerlendirildiğinde ise evre II (T3-4N0) 12 (%17,1) hastada, evre III (T1-2-3-4/N1-2) 29 (%30.9) hastada ve toplamda 41 (%25.0) hastada görüldü ve evreler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.045). Metastaz oranları açısından T evresine göre (T1-2/T3/T4, p:

Tablo 4. Genel ve hastaliksiz sagkalmi etkileyen parametreler.

Parametreler	GS 5 yıl (%)	p	HS 5 yıl (%)	p
Tüm Hastalar				
5 yıllık	68.34		63.82	
Cins		0.9226		0.9310
Kadın	67.24		63.09	
Erkek	69.82		64.68	
Yaş		0.9319		0.6325
Küçük 55	66.84	60.57		
55 ve büyük	69.79	66.73		
Patoloji		0.9788		0.9891
Adenoca	70.10	64.44		
Müsinöz adenoca	64.49	61.75		
Diğer (papiller vs.) adeno Ca	41.67	66.67		
Histolojik Grade (n:134)		0.0055	0.0173	
İyi	90.00	0.001	89.41	0.003*
Orta	68.57	63.72		
Kötü	37.50		37.50	
Tümör		0.6544		0.5083
T1-2	61.54		63.49	
T3	69.59		64.82	
T4	60.00		40.00	
Lenf Nodu		0.0047		0.0097
N0	80.99	0.064*	78.28	0.189*
N1	62.18		58.11	
N2	49.12		40.20	
Evre		0.0016		0.0037
II	80.99	0.35*	78.28	0.107*
III	58.32		52.11	
Cerrahi		0.0085		0.0096
LAR	76.26	0.010*	71.00	0.008
APR	56.77		52.97	
Tümör Mesafesi (n: 75)		0.2225		0.4505
5 cm ve altında	56.33		54.03	
5 cm'den fazla	74.57		73.47	

GS: Genel Sağkalm, HS: Hastaliksiz Sağkalm

* Cox Regresyon analiz sonuçları

0.440), N evresine göre (N0/N1/N2, p: 0.092) Histolojik grada göre (iyi/orta/kötü, p: 0.255) ve cerrahi tipine göre (LAR/APR, p: 0.311) istatistiksel fark bulunmamıştır. Metastaz toplamda %25.0 oranıyla literatürdeki kemoradyoterapi çalışmalarıyla uyumludur (14-17).

Sağkalım oranları cerrahi serilerinde evre II-III rektum kanserli hastalar için %30-60 (1-3) oranlarında bildirilmiş, kemoradyoterapi çalışmalarında ise %52-63 oranlarında bildirilmiştir (14-17). Bizim çalışmamızda 5 yıllık genel sağkalım % 68.34 ve hastaliksız sağkalım %63.82 oranlarındadır ve oran biraz yüksek olmasına rağmen literatürle benzerdir. Bizim çalışmamızda genel ve hastaliksız sağkalımı etkileyen parametreler değerlendirildiğinde tek değişkenli analizde lenf nodu tutulumu (p:0.0047 ve 0.0097), evre (p: 0.0016 ve 0.0037), cerrahi tipi (p: 0.0085 ve 0.0096) ve histolojik grad (p: 0.0055 ve 0.0173) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4). Çok değişkenli analizde ise genel sağkalımı evre (p:0.035), histolojik grad (p:0.001) ve cerrahi tipi (p: 0.010) etkilerken hastaliksız sağkalımda evrenin etkisi istatistiksel anlamlı bulunmamış (p: 0.137) yalnızca cerrahi tip (p: 0.008) ve histolojik grad (p: 0.003) istatistiksel anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda lokal nüks üzerine lenf nodu tutulumu, evre, histolojik grad ve cerrahi tipinin etkili olduğu, tümör evresinin etkili olmadığı, uzak metastaz üzerine ise yalnızca evrenin etkili olduğu bulundu. Genel ve hastaliksız sağkalım üzerine lenf nodu tutulumu, evre, histolojik grad ve cerrahi tipi etkili olurken multivaryan analizde genel sağkalım üzerine evre, histolojik grade ve cerrahi tipi etkili iken hastaliksız sağkalım üzerine yalnızca histolojik grad ve cerrahi tipi etkili bulunmuştur. Bu sonuçlarla histolojik grad ve cerrahi tipinin lokal nüksü ve dolayısıyla hastaliksız sağkalımı anlamlı olarak etkilediği sonucuna ulaşıldı.

Sonuç olarak elde edilen verilere göre; Yüksek riskli rektum kanserlerinde (Evre II-III) rezeksiyondan sonra 5-FU temelli rejimlerle kombine edildiği zaman postoperatif radyoterapi sağkalım avantajı sağlar (14-21). Ancak lokal ileri hastalıkta rutinde uygulanan bu tedavi ile alınan sonuçlar tatminkar değildir ve henüz optimal rejim tam tanımlanamamıştır. Kemoradyoterapinin cerrahiden önce veya sonra uygulanması, kemoterapötik ajanların verilmiş şekli ve zamanlamasının açıklığa kavuşturulması ve

yeni ilaçların tedavi rejimlerinde kullanılması, cerrahi tekniklerdeki gelişme ve onkolojik tedavilerin (cerrahi-kemoterapi-radyoterapi) yapıldığı merkezlerin artmasıyla sonuçların daha yüz güldürücü olması beklenir.

Not: Bu çalışma Okmeydanı Eğitim ve Araştırma hastanesinde yapılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Rich T, Gunderson LL, Galdabini J, et al. Clinical and pathologic factors influencing local failure after curative resection of carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Cancer* 52:1317-1329, 1983.
2. Minsky, BD, Mies, C, Recht, A, et al. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. I. Patterns of failure and survival. *Cancer* 61:1408-1416, 1988.
3. Willett CG, Lewandrowski K, Donnelly S, et al. Are there patients with stage I rectal carcinoma at risk for failure after abdominoperineal resection?. *Cancer* 69:1651-1655,1992.
4. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the rectum: Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following curative surgery for adenocarcinoma of the rectum: Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer* 34: 1278-1292, 1974.
5. Gilbert SB. The significance of symptomatic local tumor failure following abdominoperineal resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 4: 801-807, 1978.
6. Chan KW, Boey J, Wong SKC. A method of reporting radial invasion and surgical clearance of rectal carcinoma. *Histopathology* 9: 1319-1327, 1983.
7. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin JG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 344: 707-711, 1994.
8. Bolognese A, Cardi M, Muttillio IA, et al. Total mesorectal excision for surgical treatment of rectal cancer. *J Surg Oncol* 74: 21-23, 2000.
9. Havenga K, Enker WE, Norstein J, et al. Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. *Eur J Surg Oncol* 25: 368-374, 1999.

10. NIH Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA 264: 1444-1450, 1990.
11. Aydinler A, Topuz E. Meme, gastrointestinal sistem, akciğer kanserlerinde tanı, tedavi, takip. Antalya konsensusu 2003. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 53-57.
12. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP Protocol R-01. J Natl Cancer Inst 80: 21-29, 1988.
13. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomized trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. Lancet 348: 1610-1614, 1996.
14. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. N Engl J Med 312: 1465-1472, 1985.
15. Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ, et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer [letter]. N Engl J Med 315: 1294-1295, 1986.
16. Thomas PR, Lindblad AS. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: A review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. Radiother Oncol 13: 245-252, 1988.
17. Krook J, Moertel C, Gunderson LL, et al: Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med 324: 709-715, 1991.
18. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. J Natl Cancer Inst 92: 361-362, 2000.
19. McCall JL, Cox MR, Wattoo DA. Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer. Int J Colorectal Dis.10(3):126-32, 1995.
20. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion 5-FU with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med 331: 502-507, 1994.
21. 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 20: 1744-1750, 2002.
22. Gunderson LL, Sargent DJ, Teper JE, et al. Impact of T and N Stage and Treatment on Survival and Relapse in Adjuvant Rectal Cancer: A Pooled Analysis. J Clin Oncol 22: 1785-1796, 2004.
23. Hoskins RB, Gunderson LL, Dosoretz D, et al: Adjuvant postoperative radiotherapy in carcinoma of the rectum and rectosigmoid. Cancer 55: 61-71, 1985.
24. Schild SE, Martenson JA, Gunderson LL, et al: Postoperative adjuvant therapy of rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17: 55-62, 1989.

Yazışma Adresi

Yrd. Doç. Dr. Mustafa İZMİRLİ

Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Araştırma Hastanesi Maraş caddesi

65200 VAN