

# Rektum Kanserinde Adjuvan Kemoradyoterapi: Postoperatif mi, Preoperatif mi?

**Bilgehan KARADAYI, Seyit B. ZİNCİRCİOĞLU, Ahmet DİRİER**

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

## ÖZET

Rektum kanseri her iki cinste de sık izlenen bir kanser türüdür ve primer tedavisi cerrahidir. Günümüzde postoperatif kemoradyoterapi sıklıkla tercih edilen adjuvan tedavi yaklaşımıdır fakat tedavi sonuçları halen ideal değildir. Yakın zamanlı olarak yapılan çalışmalar adjuvan kemoradyoterapinin postoperatif değil de preoperatif uygulanmasının total mezorektal eksizyon cerrahisi ile birlikte daha iyi lokal kontrol oranları sağladığını bildirmektedir. Radyoterapi, kemoterapi ve kemoradyoterapi şeklindeki adjuvan tedavilerin bu açıdan cerrahiye göre zamanlaması nasıl olmalıdır sorusu yeterli hasta sayılarının kullanıldığı randomize klinik çalışmalar ışığında tartışılmıştır. Sonuç olarak preoperatif eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapinin tercih edilmesi önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Rektal neoplasm, Neoadjuvan tedavi, Antineoplastik kombine kemoterapi protokolleri

## ABSTRACT

### **Adjuvant Chemoradiotherapy for Cancer of the Rectum: Postoperative or Preoperative?**

Cancer of the rectum is a frequent malign disease of both sexes and its primary treatment is surgery. Postoperative chemotherapy is the generally preferred adjuvant treatment modality but its results are not still satisfactory. Recent studies have reported that total mesorectal excision technique with preoperative chemoradiotherapy is superior to postoperative adjuvant treatment in terms of local disease control. The question of timing of the adjuvant treatments like radiotherapy, chemotherapy and chemoradiotherapy will be discussed in light of the randomized clinical trials with sufficient patient number. In conclusion, current recommendation is preoperative concomitant chemotherapy plus radiotherapy.

**Key Words:** Rectal neoplasm, Neoadjuvant Therapy, Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols

## GİRİŞ

Kolorektal kanser hem erkeklerde hem de kadınlarda sıklıkla izlenen bir kanser türüdür. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre hem erkeklerde hem de kadınlarda yeni kanser tanısı olarak üçüncü sıklıkta yer alır ve rektum kanseri tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık üçte birini oluşturur (1). Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı'nın 1998 ve 1999 verilerine göre kolorektal kanserler erkeklerde en sık izlenen 4., kadınlarda en sık izlenen 2. kanser türüdür ve rektum kanseri her iki cinstede de kolorektal kanserlerin yarıya yakını oluşturmaktadır (2). Rektum kanserinin temel tedavisi cerrahidir ve hastaların yaklaşık yarısı sadece cerrahi tedavi ile şifa bulabilir. Hastaların diğer yarısı ise yüksek lokal-bölgesel ve sistemik nüks riski nedeniyle adjuvan tedavilere ihtiyaç duyarlar. 1970'li yıllardan günümüze kadar uzanan çalışmaların sonucunda cerrahi sonrası fluorourasil bazlı kemoterapi ve eş zamanlı radyoterapi standart adjuvan tedavi haline gelmiş gibidir. Aslında lokal ileri evre hastalıkta rutin uygulanan bu tedavi şeması çok da yüz güldürücü sonuçlar sağlamaktadır ve bu kalabalık hasta grubu için alınması gereken daha çok yol vardır. Bu makalede rektum kanserinde adjuvan tedavi yaklaşımlarına değinilecek ve yakın zamanlı çalışmalar ışığında adjuvan tedavilerin zamanlaması tartışma konusu yapılacaktır.

### Adjuvan Tedaviye Genel Bakış

Ülkemizde kanser bildirimleri ve konuyla ilgili ayrıntılı bilgiler yetersizdir fakat başka ülkelerin verileri konunun aydınlatılmasında yardımcı olabilir. ABD'deki tüm kanser hastalarının yaklaşık yarısını içeren verilerin sonuçlarına göre rektum kanserli hastaların, AJCC evrelemesine göre, %50-60'ı evre I-II ve %20-30'u evre III olarak başvurmaktadır (3). Hastaların %15-17'si ilk tanıda uzak metastaz ile başvurmaktadır. Ülkeler arasındaki sosyokültürel ve etiolojik farklılıklar nedeniyle hastaların ilk tanıdaki evreleri değişiklik gösterebilir ama genel olarak rektum kanserli hastaların çoğunun tedavi edilebilir evrede başvurduğunu söylemek yanlış olmaz.

Rektum kanseri cerrahisinde amaç primer tümörü ve bölgesel lenfatiklerini temiz bir cerrahi sınır ile çıkarmaktır. Burada asıl önemli olan rezeksiyon

sınırı bağırsak duvarının radyal cerrahi sınırır. Tümörün bağırsak duvarı derinliği boyunca yayılımı ne kadar fazlaysa cerrahi rezeksiyon sınırı da o kadar yakın olmaktadır (4). Yakın radyal cerrahi sınır ise lokal nükse oldukça kuvvetli bir şekilde işaret etmektedir (5). Tümöre distal mezenterin de dahil olmak üzere tüm rektum mezenterinin, bir bütün olarak ve hırpalanmadan çıkarıldığı ve vakaların %90'ından fazlasında temiz radyal cerrahi sınırın elde edilebildiği total mezorektal eksizyon cerrahisinde, lokal nüksler, farklı yayınlarda ortak olarak %10'un altında bildirilmektedir (6). Bu durum da temiz radyal cerrahi sınır elde etmenin önemini desteklemektedir. Günümüzde total mezorektal eksizyon tekniği henüz yaygın olarak uygulanmamaktadır. Konvansiyonel rektum kanseri cerrahisinde ise vakaların %25'inde radyal cerrahi sınır tümör için pozitif bulunmaktadır ve cerrahlar arasında mesleki beceriye bağlı olarak nüks oranları %10 ila %50 arasında değişebilmektedir. Sonuç olarak muscullaris propriayı aşarak serozaya doğru yayılan veya bölgesel lenf bezlerine metastaz yapmış, yani evre II (T3-4,N0,M0) ve evre III (Herhangi bir T,N1-2,M0) hastalarda konvansiyonel rektum cerrahisi sonrası adjuvan tedavi gereği doğmaktadır. Adjuvan tedavi seçenekleri ise radyoterapi, kemoterapi ve eşzamanlı kemoterapi ve radyoterapi (kemoradyoterapi) biçiminde sayılabilir ve her bir seçenek postoperatif veya preoperatif olarak uygulanabilir.

### Adjuvan Radyoterapi

Rektum kanserinde adjuvan radyoterapi çalışmaları özellikle 70'li ve 80'li yıllarda yürütülmüştür. Günümüzde radyoterapiyle eşzamanlı kemoterapi rutin standart uygulama olarak yerleştiğinden, radyoterapiyi tek başına içeren bir çalışma kolu artık araştırma etiği açısından uygun olmayacaktır. CCCG (Colorectal Cancer Collaborative Group) 2001 yılında, cerrahi tedavi ile cerrahi artı radyoterapiyi karşılaştıran ve toplamda 8000'in üzerinde hastayı içeren 22 randomize çalışmayı kapsayan bir meta analiz yayınlamıştır (7). Bu meta analizdeki çalışmaların üçte ikisi radyoterapiyi preoperatif, üçte biri postoperatif olarak uygulamıştır. Bütün olarak bakıldığında adjuvan radyoterapi 5 yıllık genel sağkalımda sınırda bir artış sağlamak-

tadır; sadece cerrahi uygulananlarda %42.1 iken adjuvan RT alanlarda %45.0 bulunmuştur. RT ile izlenen 5 yıllık genel sağkalımdaki bu artış preoperatif ve postoperatif uygulamalarda farklılık göstermemiştir fakat preoperatif gruptaki hastaların yarıya yakını 30 Gy'in altında RT dozu almışken, postoperatif çalışmalarda hastaların tamamında RT dozu 30 Gy ve üzerindedir. Beş yıllık herhangi bir nüks oranı preoperatif radyoterapi alan grupta %45.9 iken sadece cerrahi uygulananlarda %52.9 bulunmuştur ( $p<0.00001$ ). Postoperatif RT alanlarda ise beş yıllık herhangi bir nüks oranı sadece cerrahi uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta izlenmemiştir (postoperatif RT grubunda %50.3'e karşılık kontrol grubunda %53.8,  $p=0.10$ ). Beş yıllık izole lokal nüks oranları ise her iki RT seçeneğinde de kontrol gruplarına göre anlamlı olarak azalmıştır. Preoperatif RT grubunda %12.5'e karşın kontrol grubunda %22.2 ( $p<0.00001$ ); postoperatif RT grubunda %15.3'e karşın kontrol grubunda %22.9 ( $p<0.00002$ ) oranında izlenmiştir. Tüm çalışmalar değerlendirmeye katılarak bakıldığında izole lokal nüks oranları açısından iki farklı RT seçeneği arasında anlamlı farklılık izlenmemektedir fakat 30 Gy'den daha az dozların kullanıldığı çalışmalar değerlendirme dışı tutulduğunda preoperatif RT daha etkin gözükmektedir. Postoperatif radyoterapi lokal nüks oranlarında %37'lik bir azalma sağlarken 30 Gy ve üzeri, yani aynı dozlarda preoperatif radyoterapi %57'lik bir azalma sağlamaktadır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.0001$ ). Preoperatif radyoterapinin bu üstünlüğü tümöral kitlede gerileme sağlayarak cerrahi rezeksiyonun kolaylaşmasına bağlanabileceği gibi cerrahi ile bozulmamış bir mikroçevrenin varlığına bağlı olarak tümöral kitlenin radyoterapiye daha duyarlı olmasına da bağlı olabilir. Glimelius ve ark. preoperatif veya postoperatif radyoterapide doz-yanıt ilişkisini inceleyen çalışmalarında preoperatif radyoterapinin postoperatif radyoterapiye göre daha doz-efektif olduğu sonucuna varmışlardır ve aynı lokal kontrol etkinliğinin sağlanması için postoperatif radyoterapide ek 15-20 Gy dozun gerekli olduğunu bildirmişlerdir (8). Bu meta-analizde nedene özgü mortalite sonuçları ise şu şekildedir: Toplam olarak değerlendirildiğinde, radyoterapi alan hastalarda rektum kanserine bağlı ölüm %46 iken kontrol grubunda %50 bulunmuştur

( $p<0.0003$ ); RT rektum kanserine bağlı ölüm oranını %11.8 oranında azaltmaktadır. Bu etki, yine en belirgin olarak 30 Gy ve üzeri doz alan preoperatif RT grubunda, %22 azalma oranı ile, izlenmektedir. Fakat bu azalmış rektum kanserine bağlı ölüm, artmış rektum kanseri-dışı ölümler ile gölgelemektedir. Tüm gruplar birlikte olmak üzere adjuvan RT alanlarda, kontrol grubuna nispeten, rektum kanseri-dışı ölümler %15 oranında daha fazla izlenmektedir. Yine 30 Gy ve üzeri doz uygulanan preoperatif RT grubunda bu durum en belirgin olarak izlenmektedir ve rektum kanseri-dışı ölüm oranı kontrol grubuna nispeten %37'lik bir artış göstermektedir. Bu artmış rektum kanseri-dışı ölümlerin çoğunluğu vasküler olaylara ve enfeksiyonlara bağlıdır ve ilginç olan durum sadece erken postoperatif dönemde değil sonraki bir yıl boyunca artmış olarak izlenmiş olmalarıdır. Bu durumun nedenleri için farklı teoriler öne sürülebilir. Mekanik olarak bağırsak lümenini daraltarak beslenmeyi ve bağırsak florasını bozan, kronik kan kaybına yol açan ve enfeksiyonlara açık bozulmuş bir lümen epiteli bulunan bir tümöral kitleye hastayı daha uzun süre maruz bırakmak, inflamatuvar yanıtı tetikleyen tümör yıkım ürünlerini RT ile ortaya çıkarmak ve kemik iliği rezervinin önemli bir kısmının bulunduğu pelvik kemikleri radyasyona maruz bırakmak, hastada uzamış damarsal ve immünolojik etkilere yol açıyor olabilir. Zaten yaşa bağlı olarak değerlendirildiğinde görülmektedir ki söz konusu riskler 55 yaş ve altındaki hastalarda daha yaşlı hastalara göre azalmıştır. Preoperatif RT çalışmaları içinde belirgin genel sağkalım avantajı gösteren tek randomize klinik çalışma İsveç ulusal çalışmasıdır ve bu çalışmada RT 3 veya dört alanlardan uygulanarak gereksiz yere ışınlanan normal doku miktarları azaltılmıştır (9). Önceki başka çalışmalarda daha fazla normal doku hacimleri ışınlayan 2 alanlı RT teknikleri, daha eski radyoterapi cihazları ile uygulanmıştır. Buradan da anlaşıldığı gibi, yeni cihazlarla daha özenli RT teknikleri, daha iyi destek ve proflaktik medikal tedaviler eşliğinde toksisitelere bağlı ölümler azaltılabilir.

### **Adjuvan Kemoterapi**

Küratif cerrahi sonrası yüksek riskli lokal ileri evre rektum kanserinde adjuvan olarak tek başına

kemoterapinin yerine işaret eden az sayıda çalışma mevcuttur. NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) R-01 çalışmasında 555 hasta yalnız cerrahi, cerrahi artı kemoterapi ve cerrahi artı radyoterapi kollarına randomize edilmişlerdir (10). Cerrahi artı kemoterapi kolunda hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım yalnız cerrahi uygulanan kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur ama bu üstünlük özellikle genç erkek hastalar için söz konusu olmuştur. Bu çalışmada RT'nin sağkalımı arttırmadığı fakat yerel-bölgesel nüksü azalttığı bulunmuştur. GITSG (Gastrointestinal Tumor Study Group) 7175 çalışmasında hastalar yalnız cerrahi, cerrahi artı kemoterapi, cerrahi artı radyoterapi ve cerrahi artı kemoradyoterapi olmak üzere 4 kola randomize edilmişlerdir (11). Toplam 202 hastanın verilerinin değerlendirildiği çalışmada sadece kemoradyoterapi kolu nükse kadar geçen süre ve genel sağkalım açısından üstün bulunmuştur. Bildiğimiz kadarıyla bu iki çalışma dışında yalnız cerrahi ve cerrahi artı kemoterapiyi karşılaştıran kayda değer büyük bir randomize çalışma literatürde izlenmemektedir. NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) 79-47-51 çalışmasında 204 yüksek riskli hasta cerrahi sonrası yalnız radyoterapi veya radyoterapi artı kemoterapi koluna randomize edilmişlerdir (12). Kemoradyoterapi kolunda, yalnız adjuvan radyoterapi koluna nazaran, özellikle yerel-bölgesel nüksler daha belirgin olmak üzere tüm nükslerde ve kansere bağlı ölüm oranında azalma izlenmiştir. Kemoradyoterapinin diğer seçeneklere üstünlüğünün gösterildiği bu çalışmalar sonrası Amerika'da Ulusal Sağlık Enstitüleri Ortak Konferansı bu tedavi seçeneğini rutin uygulama olarak önermiştir (13). NSABP R-01 sonrasında R-02 çalışmasında araştırmacılar adjuvan tedavide kemoterapiyi asıl seçenek olarak kabul etmişler ve kemoterapiye radyoterapi eklenmesinin tek başına kemoterapiye üstünlük sağlayıp sağlamadığını sorgulamışlardır (14). Cerrahi tedavi sonrası Dukes B ve C evresindeki 700'e yakın hasta adjuvan kemoterapi veya adjuvan kemoradyoterapi kollarına randomize edilmiştir. Adjuvan kemoterapiye radyoterapinin eklenmesi hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım avantajı sağlamamıştır fakat kemoterapi kolunda %13 izlenen 5 yıllık lokal nüks oranı kemoradyoterapi kolunda %8 oranına gerilemiştir. Bahsedilen bu çalışmalar ışığında kemoterapinin adjuvan tedavide asıl ayağı

oluşturduğu ve radyoterapinin esas olarak, cerrahinin yetersiz kalabildiği lokal kontrolde katkı sağladığı söylenebilir.

### **Adjuvan Kemoradyoterapi: Postoperatif mi, Preoperatif mi?**

NCCTG ve GITSG çalışmaları adjuvan olarak kemoradyoterapinin tek başına kemoterapi veya tek başına radyoterapiden üstün olduğunu göstermiştir. NSABP R-02 çalışması da bunu doğrulamıştır. Fakat bu tedavi seçeneğinin en iyi zamanlaması ve en etkin uygulama şeması nasıl olmalıdır sorusu henüz net olarak cevaplanmamıştır. ABD ekolünde postoperatif kemoradyoterapi tercih edilirken preoperatif radyoterapi daha çok Avrupa'da tercih edilmektedir. Adjuvan tedavinin postoperatif mi, preoperatif mi uygulanması daha iyidir sorusuna cevap arayan ve ABD'de yürütülen 2 çalışma yetersiz hasta alımı nedeniyle hedeflendiği şekilde tamamlanamamıştır (15). NSABP R-03 olarak adlandırılan çalışmalardan birinin ön sonuçlarında preoperatif kemoradyoterapi en az postoperatif kemoradyoterapi kadar güvenli ve uygulanabilir bulunmuş ve bunun yanında preoperatif tedavi kolunda tümörün evresinde gerilemeye ve sfinkter koruyucu cerrahide artışa eğilim olduğu izlenmiştir (16). İsveç'te yürütülen daha eski bir çalışmada hastalar kısa süreli yüksek doz preoperatif radyoterapi veya konvansiyonel fraksiyonlarla postoperatif uzun süreli radyoterapi koluna randomize edilmişlerdir (17). Kemoterapinin kullanılmadığı çalışmanın en az 5 yıllık takip süresi sonrası sonuçlarında preoperatif RT grubunda lokal nüksler postoperatif RT grubuna göre daha düşük oranda izlenmiştir (%13'e karşılık %22; p=0.02). Genel sağkalımda iki grup arasında fark izlenmemiştir. Geç dönem yan etkilere bakıldığında ise postoperatif RT alan grupta bağırsak tıkanıklığı riski artmış izlenmektedir. Yakın zamanlı olarak yayınlanan bir çalışma ile konunun aydınlatılmasında büyük bir aşama kaydedilmiştir (18). Sauer ve ark.'nın yürüttüğü GRCSG (German Rectal Cancer Study Group) çalışmasında 800'ün üzerinde klinik olarak evre II ve evre III hasta preoperatif veya postoperatif kemoradyoterapi koluna randomize edilmişlerdir. Total mezorektal eksizyon tekniği tüm hastalarda uygulanan cerrahi teknik olmuştur ve hastalar cerraha göre tabakalanmışlardır (strati-

fication). Radyoterapi konvansiyonel fraksiyonlarla uzun süreli olarak verilmiş ve eşzamanlı kemoterapi sürekli fluorourasil infüzyonu şeklinde uygulanmıştır. Yeterli istatistiksel güvenilirliği olan çalışmanın sonuçlarında genel sağkalım açısından iki grup arasında fark izlenmemiştir. Fakat preoperatif kemoradyoterapi alan grupta beş yıllık lokal nüks oranı %6 olarak izlenirken postoperatif kemoradyoterapi alan grupta %13 olarak izlenmiştir. Grup özelliklerinin karşılaştırılmasında preoperatif tedavi kolunda daha fazla distal yerleşimli tümör izlenmiş olmasına rağmen her iki kolda da aynı sfinkter koruyucu cerrahi oranları elde edilmiştir. Operasyona bağlı morbidite ve mortalite rakamları iki grupta benzer iken bunun yanında kemoradyoterapiye bağlı şiddetli akut ve geç dönem yan etkiler preoperatif kolda daha az izlenmiştir. Preoperatif kemoradyoterapinin hem tedavideki üstünlüğü hem de bunun yanında daha az yan etki profili bildirilmiş olmasına rağmen dikkate alınması gereken dezavantajları da vardır. Operasyon öncesi endorektal ultrasonografi (ERUSG) ile hastalar klinik olarak evre II ve III olarak bildirilmiş olmasına rağmen daha düşük bir evrede olabilmektedir. Sauer ve ark.'nın çalışmasında postoperatif kemoradyoterapi grubuna dahil edilen klinik olarak evre II ve III hastaların %18'i operasyon sonrasında patolojik olarak evre I bulunmuşlardır. Başka yayınlarda da rektum kanseri evrelemesinde ERUSG'nin duyarlılığı bağırsak duvarı invazyonu için %50 ila %90, lenf metastazı varlığı için %63 ila %88 arasında bildirilmiştir (19-21). Sonuç olarak preoperatif tedavilerde bir grup gerçekte erken evre hasta fazladan kemoterapi ve radyoterapi alıyor olabilir. Diğer önemli bir konu kemoradyoterapi almış bir hastada cerrahi komplikasyonlardır. Bazı cerrahlar radyoterapi sonrası dokuların ödem yada fibrozis nedeniyle cerrahi manipülasyonunun zor olduğunu sözel olarak ifade etmektedirler. Bu durum aslında objektif kriterlerle kanıtlanmış bir durum değildir. Aksine lokal kontrol oranlarının daha iyi olması uygun bir rezeksiyonun başarılabilmesinin göstergesi sayılabilir. Pahlman ve Glimelius preoperatif RT alan hastalarda perineal bölgede artmış yara yeri enfeksiyonu bildirseler de (22) yayınların çoğunluğunda perioperatif komplikasyon oranlarında kemoterapi veya radyoterapiye bağlı olarak anlamlı bir artış izlenmemektedir. Yine de

cerrahların teknik pratiklerindeki tercihleri göz önüne alınmalıdır. Nathanson ve ark. düz koloanal anastomozda geç dönem fonksiyonel sonuçların preoperatif radyoterapide daha iyi olduğunu bildirmektedirler (23). Yeni oluşturulan rektumun postoperatif dönemde radyoterapiye maruz kalması strüktür riskini arttırmaktadır. Pelvik radyoterapi sonrası cerrahide ise hekim sağlam dokuları daha kolay seçebilmekte ve mevcut fibrozise göre tavır alabilmektedir.

Lokal ileri evre rektum kanserlerinde preoperatif uygulanan 45-50.4 Gy dozlarında radyoterapi ve eşzamanlı fluorourasil bazlı kemoterapi sonrası patolojik tam yanıt oranları çeşitli çalışmalarda %10 ila %29 arasında bildirilmiştir (24-26). Sauer ve ark.'nın referans çalışmasında bu oran %8 olarak bildirilmektedir (18). Yeni kemoterapi ajanlarıyla yapılan Faz I-II çalışmalarda bu oran %31 hatta mikroskobik kalıntı hastalıkla beraber %58 olarak bildirilmektedir (27,28). Preoperatif kemoradyoterapi ile evrenin gerilemesi (downstaging) ise %60-80 oranlarında izlenmektedir. Ünsal ve ark. lokal ileri evre özellikleri nedeniyle kemoradyoterapi uygulanmış hastalarda cerrahi sonrası %20 oranında patolojik tam yanıt izlemişler ve bu bulguyu prognostik bir faktör olarak göstermişlerdir (29). Literatürde benzer çalışmalara paralel olarak preoperatif kemoradyoterapi sonrası patolojik tam yanıt artmış lokal kontrol ve sağkalım ile birliktelik göstermektedir.

Türkiye'de postoperatif adjuvan tedavi daha sık izlenen bir uygulamadır. Avrupa'nın preoperatif kemoradyoterapi tecrübesi son çalışmalarla Kuzey Amerika pratiğini etkileyebilecek güçtedir. Lokal kontrol oranlarındaki çeşitli çalışmalarla gösterilmiş üstünlüğüne, bununla beraber daha iyi yan etki profiline bağlı olarak preoperatif adjuvan tedavi rektum kanserinde tercih edilen bir yaklaşım olarak klinik pratikte yaygınlaşmalıdır. Fakat bunun için de perioperatif komplikasyonlarla ilgili yersiz korkuların bertaraf edilmesi ve medikal onkologlar ve radyasyon onkologlarının destekleyici yaklaşımları ile cerrahların ikna edilmesi gereklidir. Yeni ilaçlar ve uygulama şemaları ve buna eşlik edebilecek yeni radyoterapi uygulamaları ile rektum kanserinde tedavi sonuçlarımız daha da gelişecektir.

#### KAYNAKLAR

1. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000, National Cancer Institute. Bethesda, MD. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2000](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000), 2003.).
2. Kanser istatistikleri. 29 Kasım 2004. <http://www.saglik.gov.tr/extras/istatistikler/apk2001/092.htm>.
3. Jessup JM, Menck HR, Fremgen A, Winchester DP. Diagnosing Colorectal Carcinoma: Clinical and Molecular Approaches. *CA Cancer J Clin* 47: 70-92, 1997.
4. Chan KW, Boey J, Wong SK. A method of reporting radial invasion and surgical clearance of rectal carcinoma. *Histopathology* 9: 1319-27, 1985.
5. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 2: 996-9, 1986.
6. Guillem JG, Paty PB, Cohen AM. Surgical treatment of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 47: 113-128, 1997.
7. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. Colorectal Cancer Collaborative Group. *Lancet* 358: 1291-304, 2001.
8. Glimelius B, Isacson U, Jung B, Pahlman L. Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer: evidence for a dose-response effect favoring preoperative treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 281-7, 1997.
9. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 336: 980-7, 1997.
10. 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: 21-9, 1988.
11. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *N Engl J Med* 312: 1465-72, 1985.
12. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 324: 709-15, 1991.
13. NIH Consensus Development Conference: adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 264: 1444-50, 1990.
14. 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: 388-96, 2000.
15. Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer--when, why, and how? *N Engl J Med* 351: 1790-2, 2004.
16. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 40: 131-9, 1997.
17. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 36: 564-72, 1993.
18. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351: 1731-40, 2004.
19. Saitoh N, Okui K, Sarashina H, et al. Evaluation of echographic diagnosis of rectal cancer using intrarectal ultrasonic examination. *Dis Colon Rectum* 29: 234-42, 1986.
20. Dershaw DD, Enker WE, Cohen AM, et al. Transrectal ultrasonography of rectal carcinoma. *Cancer* 66: 2336-40, 1990.
21. Orrom WJ, Wong WD, Rothenberger DA, et al. Endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal tumors. A learning experience. *Dis Colon Rectum* 33: 654-9, 1990.
22. Pahlman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 211: 187-95, 1990.
23. Nathanson DR, Espat NJ, Nash GM, et al. Evaluation of preoperative and postoperative radiotherapy on long-term functional results of straight coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 46: 888-94, 2003.
24. 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* 30: 169-175, 1994.
25. 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.

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Ünsal D, Tunç E, Menteş B, et al. Preoperatif Kemoradyoterapi Uygulanan Rektum Kanserli Olgularda Patolojik Tam Yanıtın Önemi. *UHOD* 15: 120-31, 2005.

**Yazışma Adresi:**

Dr. Bilgehan Karadayı  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı  
21280 Yeniköprü  
DİYARBAKIR

Tel: (0.412) 248 80 01 / 5602  
Faks: (0.412) 248 84 40  
Email: bilgehankaradayi@hotmail.com