

REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ SONRASI RADYOLOJİK VE PATOLOJİK YANIT PREDİKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF NEOADJUVANT TREATMENT RESPONSE PREDICTOR FACTORS IN RECTUM CARCINOMA

E.Elif ÖZKAN¹, H.Erol EROĞLU², Nermin KARAHAN³, Sevim Süreyya ŞENGÜL⁴

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD,

²Özel Isparta Hastanesi Genel Cerrahi AD,

³Süleyman Demirel Üniversitesi Patoloji AD,

⁴Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD,

Cite this article as: Özkan E.E, Eroğlu H.E, Karahan N, Şengül SS. Evaluation Of Neoadjuvant Treatment Response Predictor Factors In Rectum Carcinoma. Med J SDU 2019; 26(3): 256-262.

Öz

Amaç

Bu çalışmada lokal ileri evre rektum tümörlü olgular-
da preoperatif kemo-radyoterapi (KRT) sonrası klinik,
radyolojik patolojik özelliklerin radyolojik ve patolojik
yanıt ile korelasyonunun araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada Ocak 2012 ve Mayıs 2017 tarihleri arasın-
da endoskopik biyopsi ile rektum kanseri tanısı alan
ve kliniğimizde neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT)
uygulanan 26 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.
Hastaların tedavi öncesi endoskopik bulguları (dentat
çizgiye uzaklık, çevresel tutulum, ülserasyon), radyo-
lojik tümör boyutu, Pozitron Emisyon tomografi (PET)
de görülen kitle boyutu, lenf nodu pozitifliği, standart
uptake değeri (SUV) düzeyi ile tedavi sonrası radyo-
lojik ve patolojik yanıt düzeylerinin ilişkisi araştırıldı.
Patolojik regresyon düzeyi modifiye Ryan skorlaması
ile değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların 19'u erkek 7'si kadın olup median yaşları
61 (40 – 83) idi. Olgularımızın medyan pelvik radyote-

rapı dozu 4500 cGy (3600 – 5040) tümöre yönelik bo-
ost dozu ise median 900 cGy (360 – 900) idi. Biri ileri
yaşta diğeri ise kardiyak morbiditesi olan iki hastanın
dışında tüm hastalara radyoterapi eş zamanlı kapasite-
tabin uygulandı. Kemoterapi sonrası yanıt tüm hasta-
larda RECIST kriterlerine göre değerlendirildiğinde 1
hasta tam yanıt, 10 hasta stabil, kalan 15 hasta ise
parsiyel yanıt olarak değerlendirildi. Tedavi sonrası
opere edilen 22 hastanın 11'ine abdominoperineal
rezeksiyon (APR) 11'ine ise low anterior rezeksiyon
(LAR) uygulandı, 4 hasta ise opere edilmedi. Radyo-
terapi sonrası operasyona kadar geçen süre median
42 gün (15 – 194) olarak hesaplandı. Tedavi öncesi
PET BT de lenf nodu pozitif olan hastaların 11 inde
patolojik lenf nodu saptanmadı. Buna karşın başlan-
gıçta lenf nodu görülmeyen 5 hastanın 1 inde postop
lenf nodu (+) idi. Endoskopide görülen tümörün çev-
reselliği, lokalizasyonunun anal verge'den 5 cm ve
daha fazla olması ve radyolojik yanıt varlığı sfinkter
koruma açısından anlamlı bulunurken (sırasıyla p:
0,03, p:0,019 ve p:0,022), bu faktörlerin hiçbirisinin
radyolojik yanıt üzerinde istatistiksel anlamlı düzeyde
prediktif etkisi saptanmadı. Hastalar risk gruplarına
göre değerlendirildiğinde radyolojik ve patolojik yanıt
üzerinde anlamlı bir etki saptanmadı.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: ozkanelif@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 10.12.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 18.01.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Operasyon sonrası 1 hastada patolojik tam yanıt saptandı. Regresyon skoru değerlendirilen 17 hastanın 2'sinde skor 3, 10'unda 2, 5 hastada ise 1 olarak değerlendirildi.

Sonuç

Tümörün çevresel yayılımı, lokalizasyonunun anal verge'den 5 cm ve daha yüksek olması ve radyolojik yanıt varlığı sfinkter koruma açısından anlamlı bulunurken (sırasıyla p: 0,03, p:0,019 ve p:0,022), bu faktörlerin hiçbirisinin radyolojik yanıt üzerinde istatistiksel anlamlı düzeyde prediktif etkisi saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Rektum kanseri, neoadjuvan kemoradyoterapi, prediktif faktörler

Abstract

Objective

The aim of this study was to evaluate the clinical, radiologic and pathologic predictive factors of neoadjuvant treatment response in rectum carcinoma patients

Material and Method

Twenty-six rectum carcinoma patients diagnosed with endoscopic biopsy who underwent neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) between January 2012 and May 2017 are enrolled in the study. Pretreatment endoscopic findings, radiologic signs, tumor volume, lymph nodes and max SUV in PET-CT are investigated in terms of correlation with radiologic and pathologic response. Pathologic regression degree is evaluated via modified Ryan scoring system.

Results

Median age of 19 male, 7 female patients was 61 (40 – 83). All of the cases were diagnosed as adenocarcinoma with endoscopic biopsy. Median pelvic radiotherapy dose was 4500 cGy (3600 – 5040) while

median additional boost dose to tumor volume was 900 cGy (360 – 900). Concomitant capecitabine was given to all patients except two cases. Postchemoradiotherapy response investigated via RECIST criteria revealed complete response, stable disease and partial response in 1, 10 and 15 patients respectively. Due to old age, comorbidities and rejection 4 patients were not operated. In 22 patients who underwent surgery 11 had APR where LAR was performed in 15 of them. Time between chemoradiotherapy ending and surgery was median 42 days (15 – 194). No pathologic lymph nodes were observed in the surgical specimen of 11 patients who had lymph nodes in pretreatment evaluation. On the contrary 1 patient revealed postoperative pathologic lymph node although he was node negative in pretreatment staging. Only one patient had pathologic complete response. Regression score was reported in 17 patients and it was 3.2 and 1 in 2,10 and 5 patients respectively. Endoscopic tumor circumferentiality, localization higher than 5 cm from anal verge and radiologic response are found to be statistically significant in terms of sphincter preservation (p: 0,03, p: 0,019 and p: 0,022 respectively). However, none of the factors investigated were predictive on radiologic response.

Conclusion

Tumor circumferentiality, localization higher than 5 cm from anal verge and radiologic response are found to be statistically significant in terms of sphincter preservation (p: 0,03, p: 0,019 and p: 0,022 respectively). However, none of the factors investigated were predictive on radiologic response.

Keywords: Rectum carcinoma, neoadjuvant chemoradiotherapy, treatment response, predictive factors

Giriş

Günümüzde neoadjuvan KRT sonrasında total mezorektal eksizyon (TME) evre II ve III rektal kanser için standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir [1, 2]. Neoadjuvan tedavi yaklaşımı tek başına cerrahi veya postoperatif KRT modalitelerine göre daha iyi lokal kontrol ve daha yüksek sfinkter koruma oranları sağlar [3, 4]. Oranları değiştirmekle birlikte hastaların çoğu neoadjuvan tedaviye yanıt verir. Olguların %10–30'unda neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıt (pTY) rapor edilmiş [5] ve bu hastaların uzun dönem

sağkalım sonuçlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir [5–8]. Buna ek olarak tam yanıt gösteren hastalarda herhangi bir adjuvan tedavi yapılmaksızın izlem güvenli ve uygun bir yaklaşım olarak öne sürülmektedir [9, 10]. Daha iyi prognoz ve farklı tedavi stratejisi neoadjuvan tedavi yanıtının öngörülebilmesinin klinik önemini artırmaktadır. Buna karşın rektum kanserinde neoadjuvan tedaviye yanıtın öngörülmesini sağlayacak faktörler net tanımlanabilmiş değildir. Çeşitli yaygın retrospektif çalışmalarda tümör boyutu, karsinoembriyjenik antijen (CEA) düzeyi, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ve p21 gibi bazı klinik faktörler

ve moleküler belirteçleri tedavi yanıtının prediktörü olarak saptanmıştır [11–13].

Bu çalışmada rektum kanserinde neoadjuvan KRT uygulanmış hastalar retrospektif olarak değerlendirilerek tedavi yanıtında belirleyici rol oynayan klinik, radyolojik ve patolojik faktörlerin saptanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Hastalar

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi etik kurulu tarafından onaylanmış ve protokol 1975 Helsinki deklarasyonu etik önerilerine uyumlu hale getirilmiştir. Çalışmada Ocak 2012 ve Mayıs 2017 tarihleri arasında endoskopik biyopsi sonucu rektum kanseri tanısı alan ve kliniğimizde neoadjuvan KRT uygulanan 26 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Neoadjuvan KRT kriterleri: hastalar ve klinik T3- T4, lokal unrezektabl T1-T2, distal (anal verge'den 10 cm uzaklık içinde) yerleşimli T2 ve / veya lenf nodu pozitifliği nedeni ile kliniğimizde neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan.

Değerlendirme

Tüm hastalara endoskopik biyopsi ile patolojik tanı elde edilmesini takiben evreleme amaçlı pelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve PET-CT yapıldı. Hastaların tedavi öncesi endoskopik bulguları (dentat çizgiye uzaklık, çevresellik, ülserasyon), radyolojik tümör boyutu, PET CT de görülen tümör boyutu, lenf nodu pozitifliği, SUV düzeyi ile KRT sonrası radyolojik ve operasyon sonrası patolojik yanıt düzeylerinin korelasyonu araştırıldı. Patolojik regresyon düzeyi modifiye Ryan skorlaması ile değerlendirildi. Cerrahi spesimende lenf nodları da dahil canlı tümör hücreleri görülmemesi pCR olarak değerlendirildi.

Daha önceki çalışmalarda [14] neoadjuvan yanıt açısından anlamlı oranda prediktif olduğu gösterilmiş olan özellikler dikkate alınarak hastalar 4 risk grubuna ayrıldı: 0 faktör, risksiz grup; 1 faktör, düşük risk grubu; 2 faktör, orta risk grubu; 3 faktör, yüksek risk grubu olarak değerlendirildi. Risk grubunu belirleyen değişkenler olarak, çevresellik içeren tümör, makroskopik ülserasyon, ve tedavi öncesi serum CEA ≥ 5 ng/mL incelendi.

Tedavi

Radyoterapi tüm hastalara tüm pelvis bölgesine 1.8 - 2.0-Gy günlük fraksiyon dozu ile haftada 5 gün median 45 Gy (36 – 50.4) sonrasında tümör lokalizasyonuna median 9 Gy (360 – 900) boost şeklinde uygulandı. Kemoterapi RT eş zamanlı 35 gün 1,650 mg/m²/gün oral kapasitabin olarak verildi. Hastalara preoperatif

KRT tamamlanmasından 6-8 hafta sonra LAR veya APR cerrahisi uygulandı.

İstatistiksel Analiz

Nonparametrik değişkenler max ve min değerleri ile median olarak belirtildi. Kategorik değişkenleri tanımlamak için frekans ve yüzde kullanıldı. Devamlı değişkenler Mann–Whitney U, kategorik değişkenler Chi square test veya Fisher's exact test ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel testler çift taraflı olup p değeri <0.05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Veriler Statistical Package for the Social Science (SPSS) 22.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) ile analiz edildi.

Bulgular

Hastaların 19'u erkek 7'si kadın olup median yaş 61 (40 – 83) idi. Tamamı biyopsi ile adenokarsinom tanısı alan olgularda tümörün anal vergeden uzaklığı median 4,75 cm (0.5–11 cm) idi. Pelvik radyoterapi median dozu ortalama 4500 cGy (3600 – 5040) tümöre yönelik boost dozu ise median 900 cGy (360 – 900) olarak uygulandı. Biri ileri yaşta diğeri ise kardiyak morbidite riski taşıyan iki hastanın dışında tüm hastalara radyoterapi eş zamanlı kapasitabin uygulandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Kemoradyoterapi sonrası yanıt tüm hastalarda RECIST kriterlerine göre değerlendirildiğinde 1 hastada tam yanıt, 10'ünde stabil hastalık, kalan 15 hastada ise parsiyel yanıt izlendi. Üç hasta ileri yaş, kardiyak komorbidite, yetersiz solunum kapasitesi nedeni ile opere edilemezken 1 hastanın operasyonu kabul etmemesi üzerine opere edilen 22 hastanın 11'ine APR 15'ine ise LAR uygulandı. Radyoterapi sonrası operasyona kadar geçen süre median 42 gün (15 - 194) olarak hesaplandı. Operasyon sonrası 22 hastanın 1 tanesinde patolojik tam yanıt saptandı. Regresyon skoru; değerlendirilen 17 hastanın 2'sinde skor 3, 10'unda 2, 5 hastada ise 1 olarak saptandı.

Tedavi öncesi PET CT de lenf nodu pozitif olan hastaların 11 inde patolojik lenf nodu saptanmadı. Buna karşın başlangıçta lenf nodu görülmeyen 5 hastanın 1 inde postop lenf nodu (+) idi. Endoskopide görülen tümörün çevresel yayılımı, lokalizasyonunun anal verge'den 5 cm ve daha fazla olması ve radyolojik yanıt varlığı sfinkter koruma açısından anlamlı bulunurken (sırasıyla p: 0,03, p:0,019 ve p:0,022), bu faktörlerin hiçbirisinin radyolojik yanıt üzerinde istatistiksel anlamlı düzeyde prediktif etkisi saptanmadı. Hastalar risk gruplarına göre değerlendirildiğinde radyolojik ve patolojik yanıt üzerinde anlamlı bir etki saptanmadı.

Tablo 1 Hastaların demografik bulguları

Cinsiyet	K	7
	E	19
Tümör Yerleşimi	Üst (0-5 cm)	1
	Orta (5-10 cm)	8
	Alt (> 10 cm)	17
Cerrahi tipi	LAR	11
	APR	11
	Rezeksiyon yok	4
Radyolojik LN	N0	7
	N+	19
Tedavi öncesi CEA	<5	14
	>5	7
	Bilinmeyen	5
Postoperatif Kemoterapi	Var	14
	Yok	12

Tablo 2 Patolojik ve radyolojik yanıt değerlendirme

Postop Patolojik T evresi	T1	1	
	T2	9	
	T3	11	
	Bilinmeyen	1	
Postop N evresi	N0	12	
	N1	9	
	Bilinmeyen	1	
Sfinkter koruma	Sağlanan	11	
	Sağlanamayan	11	
Tümör Yanıt	Radyolojik	Parsiyel Yanıt	15
		Stabil Hastalık	11
	Patolojik TY	Var	1
		Yok	21
Nodal yanıt	Radyolojik Yanıt	Var	7
		Yok	14
		Belirsiz	5
	Patolojik	Var	7
		Yok	15
Regresyon Skoru	1	5	
	2	10	
	3	2	
	Bilinmeyen	9	

Tartışma

Günümüzde lokal ileri evre rektum kanserinde preoperatif kemoradyoterapi standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Preoperatif kemoradyoterapiye iyi yanıt veren hastaların uzun dönem sonuçlarının çok iyi olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir 4–9. Bu nedenle tedavi yanıtında belirleyici faktörleri saptamak önem kazanmıştır. Neoadjuvan tedavi yanıtında prediktif faktörlerinin daha iyi anlaşılması ve belirlenmesi yanıt verme olasılığı düşük olan hastalarda daha agresif preoperatif tedavi rejimleri kullanmak gibi riske göre belirlenmiş tedavi yaklaşımlarının seçilmesini gündeme getirebilir. Bunun aksine iyi patolojik yanıt olasılığının cerrahi öncesi doğrulukla saptanabildiği olgularda lokal eksizyon hatta cerrahisiz izlem gibi daha az radikal stratejiler tercih edilebilir [9,10,15,16]

Biz de bu anlayışa katkı sağlamak düşüncesi ile neoadjuvan KRT sonrası radyolojik ve patolojik yanıt ile ilişkili daha önceki bazı çalışmalarda incelenen faktörleri [17-21] ve beraberinde farklı bazı klinik özellikleri değerlendirdik. García-Aguilar ve ark. [17] 168 hastayı inceledikleri çalışmalarının sonucunda pTY ile ilişkili hiçbir faktör tanımlayamamışlardır. Bizim çalışmamızda da incelediğimiz hiçbir faktör ile patolojik yanıt arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Bu sonuç total hasta sayısı ve dolayısı ile patolojik yanıtla hasta sayısının az olmasına bağlı olarak yorumlandı. İkiyüzkırkiki hastanın retrospektif değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise yalnızca KRT bitişi ve cerrahi arası sürenin >8 hafta olması pTY açısından anlamlı prediktif faktör olarak raporlanmıştır[19]. Bizim çalışmamızda KRT ve cerrahi arasındaki süre için 50 gün sınır değer olarak belirlenmiş ve patolojik yanıt açısından anlamlı bulunmamıştır. Çevresel tümör yayılımı Das ve ark.[19] 562 üzerinde pTY prediktörlerini değerlendirdiği çalışmasında tek anlamlı faktör olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da çevresel yayılım sfinkter koruma açısından anlamlı prediktif faktör olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi klinik tümör boyutu ve lenf nodu varlığı araştırılan diğer faktörler olup, Garland ve ark. [21] çalışmasında pTY için bağımsız belirleyiciler olarak tanımlanmıştır.

Serum CEA düzeyi kolorektal kanserin tanı ve takibinde kullanılan önemli bir belirteçdir. Tedavi öncesi CEA düzeyi prognozun değerlendirilmesinde önemli iken postoperatif düzeyi ise nüks hastalığın erken saptanmasında yardımcıdır [22]. Neoadjuvan KRT'ye yanıt ile ilişkisi sayılı çalışmada incelenmiştir. Zeng ve ark. nın [23] çalışmasında pTY saptanan grupta CEA düzeyi yanıt alınamayan gruba göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Yine benzer çalışmalarda tedavi

öncesi normal CEA düzeyinin tek değişkenli ve çok değişkenli analizde pTY ile anlamlı ilişkili olduğu rapor edilmiştir [21,24,25]. CEA ile pTY arasındaki istatistiksel anlamlı ilişkinin yüksek CEA yoğunluğuna sahip tümör hücrelerinin radyoterapiye dirençli olmasına bağlı olabileceği öne sürülmüştür [26]. Ancak bu konudaki net mekanizma açıklığa kavuşturulamamıştır. Neoadjuvan KRT bitişi ile operasyon arası süre de bu hastalarda pTY oranını inceleyen çalışmaların alt başlıklarından biridir. Tek merkezli bir çalışmada 323 rektum kanseri olgusu incelenmiş ve KRT cerrahi arası sürenin >7 hafta olan hastalarda istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek pTY oranları görülmüştür. (p = 0.001) [23]. Benzer sonuçlar Kalady ve ark. nın [18] çalışmalarında 8 hafta ve üzeri sürenin pTY ile ilişkili tek bağımsız faktör olarak bulunması (p = 0.020), Wolthuis ve ark.nın [27] çalışmalarında 7 hafta ve üzeri KRT cerrahi arası sürenin pTY oranını (p = 0.030), 5 yıllık DFS oranını (p = 0.046) istatistiksel anlamlı düzeyde arttırdığının gösterilmesi ile desteklenmiştir. Buna karşın pTY ile neoadjuvan tedavi bitişi ile cerrahi arası sürenin ilişkisinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur [28] [29]. Bizim çalışmamızda bu sürenin sınır değeri olarak 50 gün belirlenmiş ve radyolojik ve patolojik yanıt ile ilişkili bulunmamıştır. Bu sürenin yanıtla ilişkisinin yorumu radyoterapiye bağlı nekroz ve bunu izleyen tümör regresyonunun zamana bağlı bir olay olduğu ve daha uzun sürenin pTY oranını arttırabileceği şeklinde yapılmıştır[18]. KRT cerrahi arası süre ile ilişkili tartışmaların sonlandırılması için randomize kontrollü çalışmalara gereksinim olmakla birlikte günümüzde 7-8 hafta optimal kabul edilmektedir.

Endoskopik bulguları inceleyen çalışmalar değerlendirildiğinde 562 hastanın dahil edildiği bir çalışmada tümörün çevresel yayılımı pTY açısından anlamlı bulunmuş ancak ülserasyon ile ilişkisi gösterilememiştir [19]. Daha sonraki yıllarda yayınlanan Huh ve ark.'nın çalışmasında ise makroskopik ülserasyon, çevresel yayılım ve CEA düzeyi değerlendirilerek; risksiz, düşük risk, orta risk ve yüksek risk şeklinde bir risk kategorizasyonu yapılmış ve yüksek risk grubuna dahil olan hastaların pTY oranları istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda aynı doğrultuda oluşturduğumuz risk grupları arasında yanıt açısından fark bulunamamış olmakla birlikte tümörün çevresel yayılımının olması, lokalizasyonunun anal verge'den 5 cm ve daha yüksek olması ve radyolojik yanıt varlığının sfinkter koruma açısından istatistiksel anlamlı olduğu görülmüştür (sırasıyla p: 0,03, p:0,019 ve p:0,022). Ülserasyonla yanıt ilişkisinin mekanizması ülserasyon ile başlayıp, enflamasyon, rektal membran hücrelerinin kaybı, oksijenasyonun azalması ve tümörde hipoksiye bağlı radyodirençlilik nedeni ile preoperatif KRT yanıtının düşük olması

şeklinde sonuçlanan olaylar zinciri ile açıklanmıştır tumors [14,30]. Bununla birlikte radyolojik yanıt, endoskopide makroskopik ülserasyon ve çevresel yayılım sunjektif parametreler olduğundan gözlemler arası değişikliklere açıktır ve bu faktörlerin bizim çalışmamız da dahil bugüne kadar bu konuda yapılmış pek çok çalışma gibi retrospektif olarak değerlendirilmesi oldukça zordur.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları olduğunu belirtmek gerekir. Öncelikle tek merkezli ve sınırlı hasta sayısı ile ortaya çıkarılmış bir çalışma olduğundan anlamlı sonuçları doğrulamak için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Retrospektif bir çalışma olmakla birlikte netleşmiş radyolojik raporlar ve endoskopi raporları değerlendirilmiş olduğundan herhangi bir bias söz konusu değildir.

Sonuç

Gelecekte, rektum kanserinde neoadjuvan KRT sonrası yanıtın öngörülmesinde yardımcı olabilecek klinik, patolojik, biyokimyasal ve moleküler faktörlerin ortaya konması ve bunların kombinasyonlar ile risk gruplarının oluşturulması sayesinde kötü yanıt beklenen hasta grubu belirlenerek bu hastalarda daha agresif veya yeni alternatif yaklaşımlar uygulanabilir. Buna karşın düşük riskli ve iyi yanıt vereceği öngörülen olgularda cerrahisiz stratejiler optimal hale gelebilir.

Kaynaklar

- Fleming FJ, Pählman L, Monson JR. Neoadjuvant therapy in rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(7):901–2.
- Glimelius B. Neo-adjuvant radiotherapy in rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8489–501.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731–40.
- Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1926–33.
- Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg*. 2012;99(7):918–28.
- Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2010;11(9):835–44.
- de Campos-Lobato LF, Stocchi L, da Luz Moreira A, Geisler D, Dietz DW, Lavery IC, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer decreases distant recurrence and could eradicate local recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1590–8.
- Capirci C, Valentini V, Cionini L, De Paoli A, Rodel C, Glynne-Jones R, et al. Prognostic value of pathological complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(1):99–107.
- Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004;240(4):711–7.
- Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(35):4633–40.
- Moureau-Zabotto L, Farnault B, de Chaisemartin C, Esterni B, Lelong B, Viret F, et al. Predictive factors of tumor response after neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(2):483–91.
- Park YA, Sohn SK, Seong J, Baik SH, Lee KY, Kim NK, et al. Serum CEA as a predictor for the response to preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Surg Oncol*. 2006;93(2):145–50.
- Kuremsky JG, Tepper JE, McLeod HL. Biomarkers for response to neo-adjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(3):673–88.
- Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Clinical prediction of pathological complete response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(6):698-703. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182837e5b.
- Huh JW, Jung EJ, Park YA, Lee KY, Sohn SK. Preoperative chemoradiation followed by transanal excision for rectal cancer. *J Surg Res*. 2008;148:244–250.
- Kim CJ, Yeatman TJ, Coppola D, et al. Local excision of T2 and T3 rectal cancers after downstaging chemoradiation. *Ann Surg*. 2001;234:352–358.
- García-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P, Lee SH, Madoff RD, Rothenberger DA. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(3):298–304.
- Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Geisler DP, Dietz D, Lavery IC, et al. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg*. 2009;250(4):582–9.
- Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Wolff RA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer*. 2007;109(9):1750–5.
- Park CH, Kim HC, Cho YB, Yun SH, Lee WY, Park YS, et al. Predicting tumor response after preoperative chemoradiation using clinical parameters in rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2011;17(48):5310–6.
- Garland ML, Vather R, Bunkley N, Pearse M, Bissett IP. Clinical tumour size and nodal status predict pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(3):301–7.
- Berman JM, Cheung RJ, Weinberg DS. Surveillance after colorectal cancer resection. *Lancet*. 2000;355(9201):395–9.
- Zeng WG, Liang JW, Wang Z, Zhang XM, Hu JJ, Hou HR, et al. Clinical parameters predicting pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Chin J Cancer*. 2015;34(10):468-74. doi: 10.1186/s40880-015-0033-7.
- Yoon SM, Kim DY, Kim TH, Jung KH, Chang HJ, Koom WS, et al. Clinical parameters predicting pathologic tumor response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(4):1167–72.
- Park JW, Lim SB, Kim DY, Jung KH, Hong YS, Chang HJ, et al. Carcinoembryonic antigen as a predictor of pathologic response and a prognostic factor in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(3):810–7.
- Riesterer O, Milas L, Ang KK. Use of molecular biomarkers for predicting the response to radiotherapy with or without chemo-

- therapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(26):4075–83.
27. Wolthuis AM, Penninckx F, Haustermans K, De Hertogh G, Fieuws S, Van Cutsem E, et al. Impact of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and TME for locally advanced rectal cancer on pathologic response and oncologic outcome. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(9):2833–41.
 28. Stein DE, Mahmoud NN, Anné PR, Rose DG, Isenberg GA, Goldstein SD, et al. Longer time interval between completion of neoadjuvant chemoradiation and surgical resection does not improve downstaging of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(4):448–53.
 29. Lim SB, Choi HS, Jeong SY, Kim DY, Jung KH, Hong YS, et al. Optimal surgery time after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers. *Ann Surg.* 2008;248(2):243–51.
 30. Bussink J, Kaanders JH, van der Kogel AJ. Tumor hypoxia at the micro-regional level: clinical relevance and predictive value of exogenous and endogenous hypoxic cell markers. *Radiother Oncol.* 2003;67:3–15.