

To cite this article: Düzköprü Y, Bilgiç Köylü E, Koçanoğlu A, Doğan Ö, Yazılıtaş D, Altınbaş M. Neoadjuvan tedavi alan rektum kanseri hastalarında tedavi yanıtını predikte eden parametreler var mı?. Turk J Clin Lab 2023; 1: 66-69

## ■ Orjinal Makale

# Neoadjuvan tedavi alan rektum kanseri hastalarında tedavi yanıtını predikte eden parametreler var mı?

*Is there any parameter for predicting tumour response following neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with rectal cancer?*

Yakup Düzköprü, Ece Bilgiç Köylü, Abdulkadir Koçanoğlu, Özlem Doğan\*, Doğan Yazılıtaş, Mustafa Altınbaş

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Lokal ileri rektum kanserlerinde neoadjuvan kemoradyoterapi(NAKRT) standart hale gelmiş olup patolojik tam yanıt (pCR) alınan hastalarda cerrahi yapılmadan izlem seçeneği tartışılmaktadır. Bu çalışmada NAKRT'ye yanıtı predikte edecek faktörleri araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** 2011-2021 yılları arasındaki 18 yaş üstü rektum kanseri tanılı 184 hasta retrospektif olarak tarandı. Histopatolojik olarak rektum kanseri olduğu konfirme edilen ve lokal ileri evre olup neoadjuvan tedavi alan 79 hasta mevcuttu. 18 hasta çalışma dışı bırakıldı, çalışmaya 61 hasta dahil edildi. TNM evrelemesi pelvik MRG (manyetik rezonans görüntüleme) ile yapıldı. Prediktif faktörleri belirlemek için SPSS'de lojistik regresyon modeli kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 61 hasta dahil edildi. Median yaş 45 (44-89) idi. Hastaların 42(%68.9) si erkek idi. Klinik T evresi 34 (%55.7) hastada T3 ve 23 (%37.7) hastada T4 idi. Klinik N evresi 0, 1 ve 2 olan hastaların sayısı sırasıyla 5(%8.2), 28(%45.9) ve 28(%45.9) idi. Ortalama CEA(karsinoembriyjenik antijen) ve CA 19-9 değerleri sırasıyla 9.69 (std. Deviation:14.95) ve 12.32 (std. Deviation:12.61) idi. 49 (%80.3) hasta kapesitabin eşliğinde, 12 hasta 5-FU(5-Fluorourasil) eşliğinde RT(Radyoterapi) aldı. 40 (%65.6) hastaya LAR(Low anterior rezeksiyon) yapılmıştı. 57 (%93.4) hastanın patolojisi adenokarsinom idi. Patolojik yanıt durumuna bakıldığında 8 (%13.1) hastada tam yanıt ve 48 (%78.7) hastada kısmi yanıt varken 5 (%8.2) hasta tedaviye yanıtı olarak görüldü.

**Sonuç:** Bazı çalışmalarda NAKRT ile tedavi yanıtını predikte edecek birtakım faktörler olduğu belirtilmiş olsa da henüz kılavuzlara yansımış ortak kabul edilmiş parametreler yoktur. Bizim çalışmamızda değerlendirilen parametreler arasında patolojik tam yanıtı predikte eden bağımsız bir faktör bulunamadı. 'Neoadjuvan tedavi alan rektum kanseri hastalarında tedavi yanıtını predikte eden parametreler var mı?' sorusuna cevap verecek daha çok sayıda ileri araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Kanser, kemoradyoterapi, neoadjuvan tedavi, prediktif faktörler, rektum

Sorumlu Yazar\*: Özlem Doğan, Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi onkoloji kliniği, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: drozlemdogan@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-1023-8410

Doi: 10.18663/tjcl.1218737

Geliş Tarihi: 26.12.2022 Kabul Tarihi: 18.01.2023

## Abstract

**Aim:** Nonoperative management of rectal cancer is an emerging treatment approach; neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) has become the standard treatment for locally advanced rectal cancer. The aim of the present research was to examine the parameters that could better understand the response to nCRT for patients with rectal cancer.

**Material and Methods:** This is a retrospective study which enrolled 184 patients diagnosed with rectal cancer 2011-2021; only 79 of them received nCRT and 18 patients were excluded from the analysis. TNM staging of rectal cancer made by pelvic magnetic resonance imaging. Logistic regression models are used to evaluate predictor variables.

**Results:** Sixty one patients were included in the final analysis and 68.9% were males with a median age of 45 (44-89) years. T-stage 3 and 4 were: 34 (55.7%) and 23 (37.7%), respectively. The majority of patients had N-stage 1 (45.9%) and N-stage 2 (45.9%) disease at presentation. Median carcinoembryonic antigen level was  $9.69 \pm 14.95$  ng/mL whereas cancer antigen 19-9 level was  $12.32 \pm 12.61$  U/mL. Forty nine (80.3%) patients received concurrent capecitabine with preoperative radiation therapy. Patients undergoing low anterior resection were 40 (65.6%). Eight (13.1%) patients had a pathologic complete response (pCR) while the incomplete response group consisted of 48 (78.7%) patients and no response group had only 5 (8.2%) patients.

**Conclusion:** Although some studies have stated that there are some factors that will predict the treatment response with NACRT, there are no commonly accepted parameters reflected in the guidelines yet. No independent factor predicting pathological complete response was found among the parameters evaluated in our study.. Further research is needed to address the following question; is there any parameter for predicting tumour response following nCRT for patients with rectal cancer?

**Keywords:** Cancer, chemoradiotherapy, neoadjuvant therapy, predictive factors, rectum

## Giriş

Lokal ileri rektum kanserinde neoadjuvan kemoradyoterapi (NAKRT) standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Tedavi altında tümör evresinin gerilemesi, genel sağkalım katkısı ve sfinkter koruyucu cerrahi girişim şansının artırılması NAKRT'nin avantajları arasında yer almaktadır(1). Neoadjuvan tedaviye kötü veya yetersiz yanıtların uzun dönem takiplerde kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir(2). Patolojik tam yanıt (pCR), rezeke edilen dokunun histopatolojik incelemesinde rektum duvarında ve lenf nodlarında canlı tümör hücrelerinin yokluğu olarak tanımlanmaktadır(3). NAKRT ile patolojik tam cevap oranları %10-40 arasında gözlenmektedir(4). Neoadjuvan tedavi yanıtlarının iyi olmadığı hastalar sfinkter koruma, lokal kontrol ve uzun sağkalımlar elde etme açısından kötü prognostik grup olarak değerlendirilir. Bu noktada hangi hastaların neoadjuvan tedaviden fayda görebileceğini belirlemek tedavi planı açısından yol gösterici olacaktır.

Biz de çalışmamızda, Kliniğimizde neoadjuvan tedavi almış olan rektum kanseri tanılı hastaları inceleyerek tedavi yanıtını etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntemler

2011-2021 yılları arasında Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

(EAH) Tıbbi Onkoloji kliniğinde tedavi gören 18 yaş üstü rectum kanseri tanılı 184 hasta retrospektif olarak tarandı. Histopatolojik olarak rektum kanseri olduğu konfirme edilen ve lokal ileri evre olup neoadjuvan tedavi alan 79 hasta mevcuttu. Verileri eksik olan ve 2. primer kanseri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 61 hasta dahil edildi. Hastaların klinik ve laboratuvar verileri hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyaları taranarak kaydedildi. Neoadjuvan tedavi öncesi radyolojik olarak klinik T ve N evreleri, operasyon sonrası pT ve pN evreleri kaydedildi.

İstatistiksel analizler IBM SPSS istatistik programı (IBM SPSS istatistik versiyon 22.0, IBM SPSS, ABD) kullanılarak yapıldı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri deskriptif analizlerle incelendi. Kategorik ve numerik değişkenler sayılar ve yüzdeler(n,%) olarak verildi. Sürekli değişkenler normal dağılım durumunda ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılıma uymadığında ise median ve aralık olarak verildi. P değeri < 0.05 tüm istatistikler için anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya 61 hasta dahil edildi. Median yaş 45 (44-89) idi. Hastaların 42(%68.9) si erkek idi. Klinik T evresi 34 (%55.7) hastada T3 ve 23 (%37.7) hastada T4 idi. Klinik N evresi 0, 1 ve 2 olan hastaların sayısı sırasıyla 5(%8.2), 28(%45.9) ve 28(%45.9) idi. Ortalama CEA (karsinoembriyjenik antijen) ve CA 19-9 de-

ğerleri sırasıyla 9.69 (std. Deviation:14.95) ve 12.32 (std. Deviation:12.61) idi. Kırkdokuz hasta (%80.3) kapesitabin eşliğinde, 12 hasta 5-FU(5-Fluorourasil) eşliğinde RT (Radyoterapi) aldı. Ondokuz hastaya (%31.1) APR (Abdominoperineal rezeksiyon), 40 hastaya (%65.6) LAR (Low anterior rezeksiyon) ve 2 hastaya (%3.3) sol hemikolektomi yapılmıştı. Elliye hastanın (%93.4) patolojisi adenokarsinom iken 4 hastanın (%6.6) patolojisi müsinöz karsinom idi. Patolojik yanıt durumuna bakıldığında 8 hastada (%13.1) tam yanıt ve 48 hastada (%78.7) kısmi yanıt varken 5 hasta (%8.2) tedaviye yanıtı olarak görüldü. Hastaların klinikopatolojik ve demografik verileri tablo 1'de verildi. Patolojik tam yanıtı predikte eden faktörler olarak araştırıldığında yaş, cinsiyet, KRT de kullanılan KT tipi, CEA ve CA 19-9 düzeyleri, klinik T ve N evreleri parametrelerinden hiçbirisi istatistiksel anlamlı bulunmadı (Tablo 2).

**Tablo 1.** Hastaların klinikopatolojik ve demografik verileri

		N	%
cT Evresi	2	4	6,6
	3	34	55,7
	4	23	37,7
cN Evresi	0	5	8,2
	1	28	45,9
	2	28	45,9
Patoloji	adenokarsinom	57	93,4
	müsinöz	4	6,6
Ameliyat tipi	Total	61	100,0
	APR	19	31,1
	LAR	40	65,6
	hemikolektomi	2	3,3
pCR	var	8	13,1
	yok	53	86,9
pT Evresi	0	10	16,4
	1	4	6,6
	2	13	21,3
	3	34	55,7
pN Evresi	0	53	86,9
	1	6	9,8
	2	2	3,3
Cinsiyet	kadın	19	31,1
	erkek	42	68,9
Diferansiyasyon	iyi	6	9,8
	orta	27	44,3
	az	1	1,6
	bilinmiyor	27	44,3
Adjuvan KT	aldı	55	90,2
	almadı	6	9,8

**Tablo 2.** Tam yanıtı etkileyen faktörlerin multivariate analizi

	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
			Lower	Upper
Yaş	,653	1,021	,932	1,119
Cinsiyet	,631	1,646	,216	12,543
CA19.9	,215	1,062	,966	1,167
CEA	,088	,578	,308	1,086
KRT_kt_tipi	,678	,587	,048	7,245
Patoloji	,999	,000	0,000	
cT Evresi	,689	1,501	,205	10,987
cN Evresi	,693	,719	,140	3,690

Nagelkerke R Square:0.29, Hosmer and Lemeshow Test P:0.463

## Tartışma

Rectum kanseri kolorektal kanserlerin üçte birinden fazlasını oluşturmaktadır ve sıklıkla lokal ileri evrede tanı almaktadır(5). Son yıllarda cerrahi, radyoterapi (RT), kemoterapi (KT) ve moleküler tedavideki hızlı gelişmelere rağmen, lokal nüks veya uzak metastaz nedeniyle tedavi sonuçları hala istenen düzeyde değildir. NAKRT ile lokal nüks kontrol oranları ve sağkalımlar artmakta ancak tedavi yanıt oranları kişiler ve çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir(6). Hangi hastaların NAKRT'den fayda göreceğini predikte edecek faktörlerin bilinmesi, gereksiz tedavi ve tedavi ilişkili toksisitelerin önüne geçmek adına yol gösterici olacaktır.

Fischer ve ark. ve Al Sukhni ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmalarda sırasıyla hastaların %71.3'ü ve %62.2'si erkekti ve ortalama yaş 66 ve 60 idi(7, 8). Bizim çalışmamızda erkek hasta oranı %68.9 idi ve ortalama yaş 45 idi. Bizim çalışmada hastaların daha erken yaşta oldukları görüldü. Fischer ve ark. ile Al Sukhni ve ark. yaptıkları çalışmada cT2, cT3 ve cT4 ve N0, N1 ve N2 hasta oranı sırasıyla %16.5/10.6, %59.1/78.7 ve %24.4/6.8 idi. N0, N1 ve N2 hasta oranları ise sırasıyla %19.5/53.2, %39/41.4 ve %41.5/5.3 idi. Bizim çalışmamızda ise cT2, cT3 ve cT4 oranları sırasıyla %6.6/55.7/37.7 idi. N0, N1 ve N2 hasta oranları ise 8.2/45.9 /45.9 olarak bulundu(7, 8). Al Sukhni ve ark. yaptıkları çalışmada iyi diferansiyasyon, orta derece diferansiyasyon ve kötü diferansiyasyon hasta oranları sırasıyla %8.6, %76.8 ve %13.4 iken bizim çalışmamızda %9.8, %44.3 ve %1.6 iken %44.3 hastanın diferansiyasyon bilgisine ulaşamadı (8).

Yapılan retrospektif çalışmaların bazılarında multivariate analizde CEA, patolojik tam yanıtı predikte eden bağımsız bir faktör olarak bulunmuşken(7, 9), bazı çalışmalarda ise istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (8). Bizim çalışmamızda da CEA ile pCR arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0.088).

Ayrıca çalışmamızda CA 19-9 düzeyleri, radyoterapi ile beraber kul-

lanılan kemoterapotik ilaç, yaş, cinsiyet, klinik T ve N evreleri gibi değerlerle de pCR arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Çalışmamızın en başta retrospektif olmasından ileri gelen hasta seçimleriyle ilgili olabilecek bias başta olmak üzere hasta sayısının yetersizliği gibi birtakım limitasyonları mevcuttur. Bağımsız prediktif faktörlerin tayini için patolojik tam yanıtla beraber tama yakın yanıtın değerlendirildiği, daha çok sayıda hastanın katıldığı ve en önemlisi prospektif dizayn edilmiş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

## Sonuç

Lokal ileri rektum kanserinde neoadjuvan tedavi ve sonrasında cerrahi tedaviyi takiben alınan patolojik tam yanıtların daha iyi lokal kontrol ve daha iyi sağkalımlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bazı çalışmalarda NAKRT ile tedavi yanıtını predikte edecek birtakım faktörler olduğu belirtilmiş olsa da henüz kılavuzlara yansımış ortak kabul görmüş parametreler yoktur(5, 10). Bizim çalışmamızda değerlendirilen parametreler arasında patolojik tam yanıtı predikte eden bağımsız bir faktör bulunamadı. 'Neoadjuvan tedavi alan rektum kanseri hastalarında tedavi yanıtını predikte eden parametreler var mı?' sorusuna cevap verecek daha çok sayıda hastayı kapsayan prospektif ileri araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Yoon WH, Kim HJ, Kim CH, Joo JK, Kim YJ, Kim HR. Oncologic impact of pathologic response on clinical outcome after preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Treat Res.* 2015 Jan;88(1):15-20. PubMed PMID: 25553320. Pubmed Central PMCID: PMC4279989. Epub 20141226.
2. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Beissbarth T, Hess C, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol.* 2014 May 20;32(15):1554-62. PubMed PMID: 24752056. Epub 20140421.
3. Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, Sgroi G, Bruschi L, Rausa E, et al. Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes. *Ann Surg.* 2020 Mar;271(3):440-8. PubMed PMID: 31318794.
4. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2017;28(suppl\_4):iv22-iv40.
5. Li M, Xiao Q, Venkatachalam N, Hofheinz RD, Veldwijk MR, Herskind C, et al. Predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: from biomarkers to tumor models. *Ther Adv Med Oncol.* 2022;14:17588359221077972. PubMed PMID: 35222695. Pubmed Central PMCID: PMC8864271. Epub 20220221.
6. Yılmaz Rakici S, Bedir R, Hatipoglu C. Are there predictors that can determine neoadjuvant treatment responses in rectal cancer? *Turk J Gastroenterol.* 2019 Mar;30(3):220-7. PubMed PMID: 30459135. Pubmed Central PMCID: PMC6428507.
7. Fischer J, Eglinton TW, Frizelle FA. Clinical predictors of response to chemoradiotherapy for rectal cancer as an aid to organ preservation. *ANZ J Surg.* 2021 Jun;91(6):1190-5. PubMed PMID: 33404195. Epub 20210106.
8. Al-Sukhni E, Attwood K, Mattson DM, Gabriel E, Nurkin SJ. Predictors of Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016 Apr;23(4):1177-86. PubMed PMID: 26668083. Pubmed Central PMCID: PMC5295136. Epub 20151214.
9. Shao K, Zheng R, Li A, Li X, Xu B. Clinical predictors of pathological good response in locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol.* 2021 Jan 13;16(1):10. PubMed PMID: 33436026. Pubmed Central PMCID: PMC7805032. Epub 20210113.
10. Malekzadeh Moghani M, Alahyari S, Moradi A, Nasiri M. Pathological Predictors of Response to Neoadjuvant Treatment in Rectal Carcinoma. *J Gastrointest Cancer.* 2021 Jun;52(2):690-5. PubMed PMID: 32643115.