

**T2N+ VE T3 ORTA REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİDEN  
KAÇINILABİLİR Mİ: PROSPEKTİF, GÖZLEMSEL, EŞDEĞERLİK ÇALIŞMASI**

25.12.2024

**ÇALIŞMA PROTOKOLÜ**



**TÜRK KOLON VE REKTUM CERRAHİSİ DERNEĞİ  
KLİNİK ARAŞTIRMA ÇALIŞMA GRUBU ADINA  
ÇALIŞMA YÖNETİM EKİBİ**

<b>FEZA KARAKAYALI</b>	Prof. Dr, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı	fezaykar@gmail.com
<b>ARAS EMRE CANDA</b>	Prof. Dr, Serbest Hekim Acıbadem İzmir Kent Hastanesi (Konuk Hekim)	araseemrecanda@gmail.com
<b>İLKNUR ERENLER BAYRAKTAR</b>	Prof. Dr, Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı	ilknurerenler@hotmail.com
<b>ONUR BAYRAKTAR</b>	Prof. Dr, Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı	dronurbayraktar@gmail.com
<b>ÇİĞDEM ARSLAN</b>	Doç. Dr, Edirne Uzunköprü Devlet Hastanesi	cigdemarslan@hotmail.it
<b>TAYFUN BİŞGİN</b>	Doç. Dr, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı	tayfun.bisgin@gmail.com

# T2N+ VE T3 ORTA REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİDEN KAÇINILABİLİR Mİ: PROSPEKTİF, GÖZLEMSEL, EŞDEĞERLİK ÇALIŞMASI

25.12.2024

## 1. Giriş ve Genel Bilgiler

Neoadjuvan kemoradyoterapi (nKRT) sonrası total mezorektal eksizyon (TME), lokal ileri rektum kanseri olan hastalar için standart tedavi yöntemidir. Bu yaklaşımın lokal kontrolü ve sağkalımı artırdığı ve nüks oranlarını azalttığı gösterilmiştir. Ancak, mezorektal fasya (MRF) tutulumu olmayan üst ve orta rektum tümörlerinde nKRT'nin onkolojik avantajını gösteren net bir kanıt yoktur. MERCURY çalışması, preoperatif manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tahmin edilen pozitif çevresel rezeksiyon sınırının (ÇRS) lokal nüks için bağımsız bir faktör olduğunu göstermiştir [1]. Bu çalışmanın ardından, nKRT'nin lokal nüks riski yüksek olan seçilmiş hastalarda kullanımını gündeme gelmiştir.

Avrupa Medikal Onkoloji Derneği (ESMO) kılavuzları, levator kaslarının üzerinde bulunan T3a/b rektum tümörlerinde eğer ÇRS tutulumu ya da ektramural venöz invazyon (EMVI) eşlik etmiyorsa lokal nüks riskinin çok düşük olduğunu vurgulamaktadır [2]. Dolayısıyla, bu hasta alt grubu için neoadjuvan tedavi verilmeksizin TME'nin uygun bir tedavi seçeneği olabileceğini önermektedir [2]. Bu öneri, aynı grup içinde lenf nodu tutulumu varlığında da değişmemektedir. Tedavi öncesinde MRG ile evrelenen üst ya da cT3a/b orta rektum tümörlerinde, net CRM ve EMVI kanıtı olmadan rutin nKRT kullanımını tartışma konusu olmaya devam etmektedir. ESMO kılavuzu eğer cerrah rutin olarak yüksek kalitede bir TME yapabiliyorsa nKRT verilmeksizin TME'nin bu hasta alt grubu için uygun bir tedavi seçeneği olabileceğini belirtmiştir [2].

Bu önerilere paralel olarak, bazı cerrahlar MRF tutulumu olmayan T2-3N+ orta rektum kanseri olan hastalar için nKRT vermeksizin TME uygulamaktadır. Bu yaklaşımdaki amaç nKRT uygulamasının faydasının belirsiz olduğu bu grupta nKRT'nin komplikasyonlarından ve yaşam kalitesi üzerine olan negatif etkilerinden kaçınmaktır. Ancak bu hastalar için yaygın ve standart kabul edilen tedavi nKRT uygulamaktır.

**T2N+ VE T3 ORTA REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİDEN  
KAÇINILABİLİR Mİ: PROSPEKTİF, GÖZLEMSEL, EŞDEĞERLİK ÇALIŞMASI**

**25.12.2024**

**Amaç**

Bu proje lokal nüks riski düşük olan (MRF tutulumu olmayan) orta rektum kanseri hastalarında, nKRT'den kaçınmanın standart yaklaşımla eşdeğer onkolojik sonuçlar verip vermeyeceğini araştırmayı amaçlamaktadır.

- **Ana Soru:** MRF tutulumu olmayan cT2N+ ve cT3Nx orta rektum kanserinde, direkt TME, nKRT sonrası TME ile karşılaştırıldığında eşdeğer 3 yıl hastalıksız sağkalım sağlamakta mıdır?
- **Birincil sonlanım noktası:** 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranı
  - Cerrahi müdahale sonrası 3 yıl içinde hastalık nüksü (lokal veya uzak) yaşamayan hasta oranı.
  - Rutin takip aralıklarında klinik değerlendirmeler, görüntüleme çalışmaları ve patoloji raporları ile değerlendirilecektir.
  - Zaman çerçevesi: 3 yıl
- **İkincil sonlanım noktaları**
  - a. Genel Sağkalım
    - Tedavi sonrası 3 yıl ve 5 yıl içinde, hastalık durumundan bağımsız olarak hayatta kalan hasta oranı.
    - Zaman Çerçevesi: 3 yıl ve 5 yıl
  - b. Lokal Nüks Oranı
    - Primer alanda (anastomoz veya pelvis) tümör nüksü yaşayan hasta yüzdesi.
    - Zaman Çerçevesi: 3 yıl ve 5 yıl
  - c. Yaşam Kalitesi (QoL)
    - EORTC QLQ-CR29, LARS skoru ve Yeni Cleveland Klinik Kolorektal Kanser Yaşam Kalitesi Anketi kullanılarak değerlendirilen hasta bildirimli sonuçlar.
    - Zaman Çerçevesi: 1 yıl, 3 yıl ve 5 yıl

**T2N+ VE T3 ORTA REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİDEN  
KAÇINILABİLİR Mİ: PROSPEKTİF, GÖZLEMSEL, EŞDEĞERLİK ÇALIŞMASI**

**25.12.2024**

**2. Gereç ve Yöntem**

**Çalışma tasarımı:** Gözlemsel kohort

**Zaman perspektifi:** Prospektif

**Çalışma örnekleme:** Histolojik olarak kanıtlanmış lokal ileri orta rektum kanserli hastalardan uzak metastazı, mezorektal fasya tutulumu ve komşu organ invazyonu olmayanlar (cT2N0-T3N0-N+, MRF-).

**Yaş:** 18 yaşından büyük hastalar

**Cinsiyet:** Kadın ve erkek

**Dahil Etme Kriterleri:**

- Patolojik olarak kanıtlanmış rektum kanseri
- Anal girimden itibaren 6-12 cm yükseklikte uzaklıkta bulunan rektum kanserleri (sigmoidoskopi ve/veya MRI ile saptanmış)
- MRG ve torakobdominal bilgisayarlı tomografi ile evrelemesi yapılmış hastalar
- MRG evrelemesi cT2N+, cT3N0 ve cT3N+
- MRG ile değerlendirilen MRF tutulumu ( $\leq 1$  mm) olmayan hastalar

**Dışlanma kriterleri:**

- MRG evrelemesi cT4 tümörler
- Evre IV (metastatik) hastalık
- Eşlik eden başka primer tümörü olan hastalar
- Acil cerrahi
- Pelvik radyoterapi geçmişi olan hastalar
- Multidisipliner konsey kararı olmadan tedavi uygulanan hastalar

**T2N+ VE T3 ORTA REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİDEN  
KAÇINILABİLİR Mİ: PROSPEKTİF, GÖZLEMSEL, EŞDEĞERLİK ÇALIŞMASI**

25.12.2024

- İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (Crohn, Ülseratif kolit)
- Familial adenomatöz polipozis koli (FAP), atenu FAP ve diğer polipozis koli sendromları
- Herediter non-polipozis koli (Lynch) sendromu
- Senkron kolon tm

**Çalışma grupları:**

**Direkt TME grubu:** Neoadjuvan tedavi almadan direkt ameliyat edilen hastalar

**nKRT grubu:** TME öncesinde nKRT alan hastalar

Her iki müdahaleyi de rektum kanseri için düzenli tıbbi bakımının bir parçası olarak alan hastaların verileri, 5 yıl boyunca prospektif bir veri tabanına kaydedilecektir. Normal bakımlarından farklı bir girişim ya da müdahale uygulanmayacaktır. Çalışma sonunda iki grup birincil ve ikincil sonlanım noktaları açısından karşılaştırılacaktır.

**Örneklem büyüklüğü:** Literatürde çalışmaya dahil edilecek örneklem için bildirilen ortalama 3 yıllık hastalısız sağ kalım %85'tir [4]. Eşdeğerlik (non-inferiority) analizi için belirlenen eşik  $\Delta$  değeri %5,  $\alpha=0.05$  (güven aralığı 95%),  $\beta=0.2$  (%80 güç) için her iki grupta 905'er hasta olması gerekmektedir. Hastalardan %10'unun takip dışı kalma nedeniyle dışlanacağı öngörüldüğünde her iki grupta 996'şar hasta ve toplam 1992 hastanın dahil edilmesi planlanmıştır (Resim 1).

Sample Size	
Group 1	905
Group 2	905
<b>Total</b>	<b>1810</b>

Study Parameters	
Incidence, group 1	85%
Incidence, group 2	80%
Alpha	0.05
Beta	0.2
Power	0.8

**Resim 1.** Örneklem büyüklüğü hesaplanması

**T2N+ VE T3 ORTA REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİDEN  
KAÇINILABİLİR Mİ: PROSPEKTİF, GÖZLEMSEL, EŞDEĞERLİK ÇALIŞMASI**

**25.12.2024**

**Çalışmaya dahil olacak merkezler:**

Etik kurul onayı alındıktan sonra rektum kanserinde multidisipliner yaklaşım uygulayan tüm merkezler Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği (TKRCD) tarafından çalışmaya davet edilecektir. Çalışma hakkında bilgi almak isteyen cerrahlara araştırma protokolü yazılı olarak verilecektir. Ayrıca çalışmayı planlayan TKRCD tarafından sözlü bir sunum ya da bir webinar aracılığıyla çalışmanın detayları davet edilen cerrahlara aktarılacaktır.

Her klinikten bir süpervizör/öğretim üyesi/uzman doktor ve iki kişilik veri toplama ekibi (hekim, tıpta uzmanlık öğrencisi, tıp fakültesi öğrencisi) olmak üzere toplam üç kişilik bir takım çalışmaya katılabilir. Takım üyeleri verileri toplamaktan ve çalışma yönetim ekibinin belirlediği koşullarda veri tabanına girmekten, gerekli durumlarda çalışma sekreteri ile iletişime geçmekten. Verilerin güvenliği ve doğruluğundan takımın süpervizörü sorumludur. Her bir merkez takım başına üç kişi ile atıflanabilir yazarlar olarak çalışmadan elde edilecek çıktılarda yer alacaktır.

Çalışmaya dahil olmayı kabul eden merkezler çalışmanın sorumlu araştırmacısı (Feza Karakayalı) adına TKRCD'ye destek mektubu ibraz etmelidir. Bu destek mektubunda süpervizör çalışmacı, klinik idari sorumlusu/ana bilim dalı başkanı ve başhekimin imzası olmalıdır. Destek mektupları için belirlenen son tarihe kadar mektupları ileten merkezlere her bir çalışmacı için TKRCD prospektif veri tabanında hali hazırda kullanılmakta olan yazılımda birer kullanıcı adı ve şifre tanımlanacaktır. Çalışmacılar bu yazılım aracılığıyla hasta verilerini sisteme gireceklerdir. Girilen verileri kontrolör araştırmacı (Tayfun Bişgin) ve çalışma sekreteri (TKRCD tarafından istihdam edilecektir) güvenilirlik ve hatalar açısından denetleyerek onaylayacaktır.

**Verilerin toplanması ve depolanması**

Çalışmada veri toplanmasından, depolanmasından ve saklanmasından TKRCD sorumludur. Veri toplama ve izlem aşamasında sekreteryaya işlerini yapmak üzere giderleri TKRCD tarafından karşılanacak bir araştırma sekreteri görevlendirilmesi planlanmaktadır. Çalışmacılardan Tayfun Bişgin verilerin ve çalışma sekterlerinin denetlenmesinden sorumludur. Verilerin işlenmesi ve analizini çalışma yönetim ekibi yapacaktır.

**T2N+ VE T3 ORTA REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİDEN  
KAÇINILABİLİR Mİ: PROSPEKTİF, GÖZLEMSEL, EŞDEĞERLİK ÇALIŞMASI**

**25.12.2024**

Takım süpervizörlerinin veri tabanına girdiği veriler çalışma sekreterinin dolduracağı SPSS veri kayıt formunda aktarılacak, yalnızca çalışmacılar ve çalışma sekreterinin erişimine açık bir dijital bulut sisteminde (Microsoft OneDrive) depolanacaktır. Onam formları süpervizörler tarafından çalışma sekreterine iletilecek ve çalışma sekreteri tarafından bulutta depolanacaktır. Çalışma kapsamında toplanan tüm fiziksel ve dijital veriler çalışma bitiminden sonra 3 yıl daha (çalışma başlangıcından itibaren toplam 8 yıl) saklandıktan sonra kalıcı olarak imha edilecektir.

**Ara değerlendirmeler, risk yönetimi ve izlem**

Çalışma sırasında kayıp gözlem analizleri ve veri kalite değerlendirmeleri aktif olarak yapılacak ve veri kaybını önleyici ve veri kalitesini artırıcı adımlar en uygun şekilde planlanacaktır. Projenin tamamlanmasını müteakip son bir veri kalite değerlendirmesi yapılarak, veriler analize hazır hale getirilecektir. İstatistik analizler SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL) paket programları kullanılarak TKRCD Biyoistatistik ve Biyoinformatik Analiz Birimi uzmanlarınca yapılacaktır.

Çalışmanın birincil hedefi olarak 3 yıllık hastalısız sağkalım için çok değişkenli regresyon modelleriyle de demografik ve tedavi öncesi diğer klinik bulguların etkisi araştırılacaktır. Çalışmanın ikincil hedefi olarak genel sağkalım, lokal nüks, perioperatif komplikasyonlar ve tedavi sonrası yaşam kalite skorlarının kullanılan tedavi yöntemleriyle olan ilişkisi de yine çok değişkenli regresyon modelleri kullanılarak araştırılacaktır. Bu ilişkilerin demografik ve diğer klinik bulgularla olan etkileşimleri de modele dahil edilebilecektir.

Çalışmanın beklenen örneklem genişliğinin en az 1992 olması beklenmektedir. Bu örneklem genişliği, 11 değişkenli bir regresyon modelinde, %10 düzeyindeki bir kısmi korelasyonu bile %88 istatistiksel güç ve %5 Tip-1 hata ile tespit etmeye yeterlidir. Planlanan regresyon modellerinin yukarıda belirtildiği kadar geniş olması beklenmediği için, istatistik gücün %88'in çok üstünde olması öngörülmektedir.

Projenin başarısını olumsuz yönde etkileyebilecek riskler, herhangi bir tedavi kolunda kabul edilemez (%10'dan daha fazla fark) hastalısız sağ kalım ya da lokal nüks oranları olması halinde çalışma sonlandırılacaktır. Bu risklerle karşılaşıldığında projenin güvenle

**T2N+ VE T3 ORTA REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİDEN  
KAÇINILABİLİR Mİ: PROSPEKTİF, GÖZLEMSEL, EŞDEĞERLİK ÇALIŞMASI**

**25.12.2024**

yürütülmesini sağlamak için alınacak tedbirler 6 ayda bir bağımsız bir gözlemci tarafından denetlenecektir.

***Sonuçların değerlendirilmesi***

Toplam 5 yıl hasta toplama ve izlem olmak üzere çalışma bitiminde çalışma sekreteri tarafından biriktirilen veriler çalışmacılar tarafından analiz edilecek; birincil ve ikincil sonlanım noktaları uygun istatistiksel yöntemlerle araştırılacaktır.

**Sonuç**

Çalışma bitiminde analiz edilen veriler bilimsel makale haline getirilerek kolorektal cerrahide etki faktörü yüksek bir dergiye gönderilecektir. Çalışmamızın sonucunda orta rektum kanserinde nKRT'nin onkolojik sonuçlar, komplikasyonlar ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini gözlemlemeyi hedefliyoruz. Bu sayede seçici olarak uygulanıp uygulanamayacağını ölçmüş olacağız.

**Kaynaklar:**

1. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, Quirke P, Sebag-Montefiore D, Moran B, Heald R, Guthrie A, Bees N, Swift I, Pennert K, Brown G. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. J Clin Oncol. 2011 Oct 1;29(28):3753-60. doi: 10.1200/JCO.2011.34.9068. Epub 2011 Aug 29. PubMed 21876084
2. Ruppert R, Kube R, Strassburg J, Lewin A, Baral J, Maurer CA, Sauer J, Junginger T, Hermanek P, Merkel S; other members of the OCUM Group. Avoidance of Overtreatment of Rectal Cancer by Selective Chemoradiotherapy: Results of the Optimized Surgery and MRI-Based Multimodal Therapy Trial. J Am Coll Surg. 2020 Oct;231(4):413-425.e2. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2020.06.023. Epub 2020 Jul 19. PubMed 32697965
3. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rodel C, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul. 1;28(suppl\_4):iv22-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224. No abstract available. Erratum In: Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv263. doi: 10.1093/annonc/mdy161. PubMed 28881920
4. Li, Jun et al. Primary Surgery Followed by Selective Chemoradiotherapy Versus Preoperative Chemoradiotherapy Followed by Surgery for Locally Advanced Rectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, Volume 119, Issue 3, 884 - 895