

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

23.06.2025

ÇALIŞMA PROTOKOLÜ



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

FEZA KARAKAYALI	Prof. Dr, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı	fezaykar@gmail.com
ÇİĞDEM ARSLAN	Prof. Dr, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı	cigdemarslan@hotmail.it
TAYFUN BİŞGİN	Doç. Dr, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı	tayfun.bisgin@gmail.com
İLKNUR ERENLER BAYRAKTAR	Prof. Dr, Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı	ilknurerenler@hotmail.com
ONUR BAYRAKTAR	Prof. Dr, Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı	dronurbayraktar@gmail.com
ARAS EMRE CANDA	Prof. Dr, Serbest Hekim Acıbadem İzmir Kent Hastanesi (Konuk Hekim)	arasemrecanda@gmail.com

T2N+ VE T3 ORTA REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİDEN KAÇINILABİLİR Mİ: PROSPEKTİF GÖZLEMSEL KOHORT ÇALIŞMASI

23.06.2025

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 kullanımı gündeme gelmiştir.

Avrupa Medikal Onkoloji Derneği (ESMO) kılavuzları, levator kaslarının üzerinde bulunan T3a/b rektum tümörlerinde eğer ÇRS tutulumu, ektramural venöz invazyon (EMVI) ve patolojik lateral pelvik lenf nodları (LPLN) 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 kullanımı 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.

Amaç

Bu proje lokal nüks riski düşük olan (MRF tutulumu, EMVI ve patolojik LPLN olmayan) orta rektum kanseri hastalarında nKRT alan ve almayan hastaların onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarını karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

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

23.06.2025

- **Ana Soru:**

H₀: MRF tutulumu olmayan cT2N+ ve cT3Nx orta rektum kanserinde, direkt TME, nKRT sonrası TME ile karşılaştırıldığında 3 yıllık hastalıksız sağkalım farkı yoktur

H₁: MRF tutulumu olmayan cT2N+ ve cT3Nx orta rektum kanserinde, direkt TME, nKRT sonrası TME ile karşılaştırıldığında daha kötü 3 yıllık hastalıksız sağkalıma sahiptir

- **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)

- LARS skoru ve Yeni Cleveland Klinik Kolorektal Kanser Yaşam Kalitesi Anketi kullanılarak değerlendirilen hasta bildirimli sonuçlar.

- Zaman Çerçevesi: Başlangıç (tedavi öncesi), 1 yıl, 3 yıl ve 5 yıl

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

23.06.2025

2. Gereç ve Yöntem

Çalışma tasarımı: Gözlemsel kohort

Zaman perspektifi: Prospektif

Çalışma Örnekleme: Histolojik olarak kanıtlanmış lokal ileri orta rektum kanserli hastalardan uzak metastazı, lokal nüks açısından yüksek riskli radyolojik bulguları ve komşu organ invazyonu olmayanlar (cT2N0/cT3N0/cT3N+, M0, MRF-, EMVI-, LPLN-).

Yaş: 18 yaşından büyük hastalar

Cinsiyet: Kadın ve erkek

Dahil Etme Kriterleri:

- 18 yaşından büyük hastalar
- Patolojik olarak kanıtlanmış rektum adenokarsinomu
- Orta rektum kanserleri: Sigmoidoskopi ile değerlendirmede anal girimden itibaren 6-12. cm'ler arasında yerleşmiş ya da MRG ile değerlendirmede anorektal bileşke (levatorların üzeri) ile peritoneal refleksiyon arasında yerleşmiş tümörler
- Lokal tümör evrelemesi MRG ile yapılmış hastalar
- MRG evrelemesi cT2N+, cT3N0 ve cT3N+
- MRG'de MRF tutulumu (≤ 1 mm) olmayan hastalar
- MRG'de patolojik (kısa aksı ≥ 7 mm) LPLN olmayan hastalar
- MRG'de EMVI olmayan hastalar
- Açık, laparoskopik ya da robotik TME

Dışlanma kriterleri:

- MRG evrelemesi cT4 tümörler
- Evre IV (metastatik) hastalık

T2N+ VE T3 ORTA REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİDEN KAÇINILABİLİR Mİ: PROSPEKTİF GÖZLEMSEL KOHORT ÇALIŞMASI

23.06.2025

- Ameliyat patolojisinde MSI (+) olan hastalar
- Neoadjuvan immünoterapi almış hastalar
- Eşlik eden başka primer tümörü olan hastalar
- Acil cerrahi
- Klinik obstrüksiyon
- Pelvik radyoterapi geçmişi olan hastalar
- Multidisipliner konsey kararı olmadan tedavi uygulanan hastalar
- İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (Crohn, Ülseratif kolit)
- Familyal denomatöz polipozis koli (FAP), atenüe 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 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 hastalıksız sağ kalım %75-85'tir [4]. MRF tutulumu olmayan cT2N+ ve cT3N0 orta rektum tümörlerinde direk TME ve neoadjuvant KRT sonrası TME yapılan hastalar için iki yaklaşımda da 3 yıllık hastalıksız sağkalım %80 olarak tahmin edildi. Bu şartlarda $\alpha=0.05$ (güven aralığı 95%) ve %80 güç tahmini ile yapılan güç analizinde

T2N+ VE T3 ORTA REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİDEN KAÇINILABİLİR Mİ: PROSPEKTİF GÖZLEMSEL KOHORT ÇALIŞMASI

23.06.2025

1:1 oranında toplam 396 hasta gereklidir. Hastalardan %10'unun takip dışı kalma nedeniyle dışlanacağı öngörüldüğünde her iki grupta 218'er hasta ve toplam 436 hastanın dahil edilmesi planlanmıştır.

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 sekreteryâ işlerini yapmak üzere giderleri TKRCD

T2N+ VE T3 ORTA REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİDEN KAÇINILABİLİR Mİ: PROSPEKTİF GÖZLEMSEL KOHORT ÇALIŞMASI

23.06.2025

tarafından karşılanacak bir araştırma sekreteri görevlendirilmesi planlanmaktadır.

Çalışmacılardan Tayfun Bişgin verilerin ve çalışma sekterlerinin denetlenmesinden sorumludur. Verilerin işlenmesi ve analizini çalışma yönetim ekibi yapacaktır.

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 hastalıksız 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.

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

T2N+ VE T3 ORTA REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİDEN KAÇINILABİLİR Mİ: PROSPEKTİF GÖZLEMSEL KOHORT ÇALIŞMASI

23.06.2025

tarafından biriktirilen veriler çalışmacılar tarafından analiz edilecek; birincil ve ikincil sonlanım noktaları uygun istatistiksel yöntemlerle araştırılacaktır.

İstatistiksel analiz

Tedavi stratejisinin (doğrudan TME'ye karşı nKRT sonrası TME) birincil ve ikincil sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmek için çok değişkenli regresyon analizleri yapılacaktır. Modellerde, klinik önem ve literatür taraması temel alınarak aşağıdaki kovaryatlar dahil edilecektir: yaş, cinsiyet, klinik T evresi (cT2 vs. cT3), klinik N evresi (N0 vs. N+), tümör diferansiasyonu, neoadjuvan tedavi rejimi (uzun süreli KRT, kısa süreli RT, TNT - uzun veya kısa süreli RT ile), neoadjuvan RT ile cerrahi arasındaki süre, eşlik eden hastalıklar (ör. Charlson Komorbidite İndeksi), performans durumu (ASA), postoperatif komplikasyonlar (Clavien-Dindo), tümör histolojisi, patolojik TME kalitesi (mezorektumun patolojik bütünlüğü) ve merkez etkisi (uygun olduğu takdirde random effect olarak). Tüm faktörlerin post-hoc analizine göre bu modellere eklenen ya da çıkarılan faktörler olabilir.

Hastalıksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) gibi zamana bağlı sonuçlar için, hazard oranlarını ve %95 güven aralıklarını tahmin etmek amacıyla Cox orantısız hazard regresyon modelleri kullanılacaktır. Orantısız hazard varsayımı Schoenfeld artık kalıntıları ile test edilecektir.

Randomize olmayan tasarıma bağlı olası seçim yanlılığını azaltmak için eğilim skoru (propensity score) yöntemleri uygulanacaktır. Özellikle, nKRT alma (doğrudan TME'ye karşı) olasılığı yukarıda belirtilen kovaryatları içeren lojistik regresyon ile tahmin edilecektir. Birincil analizde, Cox modelinde eğilim skoru bir kovaryat olarak kullanılacaktır. Sonuçların sağlamlığını sağlamak amacıyla, duyarlılık analizleri eğilim skoru eşleştirmesi (1:1 en yakın komşu eşleştirmesi, yerine koymadan) ve tedavi alma olasılığının ters ağırlıklandırılması (inverse probability of treatment weighting - IPTW) yöntemleri ile yapılacaktır.

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.

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

23.06.2025

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