

# Kemoradyoterapi Sonrası Hangi Hastaları İzleyelim?

Dr Emine Canyılmaz

KTÜ Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

11/05/2024

# Sunum Planı



- Genel Bilgi
- Organ koruma stratejisinin rasyoneli
- Organ koruma stratejisi
  - Watch and wait (Bekle ve gör)
  - Lokal eksizyon
- Klinik tümör yanıtını optimize etmeye yönelik stratejiler
  - Dijital rektal muayene (DRM)
  - Endoskopik bulgular
  - Radyolojik değerlendirme
  - Biyopsi
- Takip

# Genel Bilgi



- ✓ Radyoterapi (RT), larenks, hipofarenks gibi baş boyun kanserleri, prostat, mesane, meme ve serviks kanserinin tedavisinde organ koruyucu bir tedavi yaklaşımı olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır.
- ✓ Anal skuamöz hücreli karsinom (ASHK), onkolojik tedavi sonuçlarının kötü ve morbidite oranlarının yüksek olmasına rağmen 1970 yıllara kadar abdominoperineal rezeksiyon (APR) ile tedavi edilmekteydi
- ✓ 1974 yılında Norman Nigro neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) sonrası APR sırasında tam cevap elde ettiği 3 hastanın sonuçlarını yayınladıktan sonra ASHK tedavi yaklaşımı değişmiştir.
- ✓ ASHK tanılı birçok hasta KRT ile tedavi edilerek cerrahinin ve ömür boyu ostomilerin sakıncalarından kurtarılmıştır.

Nigro Nd,et al. Dis. Colon Rectum 1974  
Houlihan OA,et al. Surgeon 2016

# Genel Bilgi



Evre II ve III rektal kanser için 5 yıllık genel sağkalım (OS) oranı %76,

5 yıl içinde lokal ve uzak nüks oranı sırasıyla %6 ve %36'dır,

Rektal kanser cerrahisi sonrası genel morbidite ve mortalite sırasıyla %25-58 ve %0.4-3.3 arasında değişmektedir.

Anastomotik sızıntı (%2.4-11), cerrahi bölge enfeksiyonu (%1.8-30), geçici (%60-74) ve kalıcı (%7-11) ostomi yanında kardiyorespiratuvar, trombotik ve ürogenital komplikasyonlar yan etki olarak karşımıza çıkmaktadır.

Uzun dönme yan etkilere baktığımızda, cinsel işlev bozukluğu, erkek ve kadın hastaların yaklaşık üçte biri için önemli bir sorun olarak kalmaktadır.

Uriner disfonksiyon %12

Hur H,et al. J. Surg. Oncol. 2013  
Hendren SK,et al. Ann.Surg. 2005

# Genel Bilgi



- ✓ 1980'den günümüze kolorektal kanser insidansı, 55 yaş ve üstü yetişkinlerde düşüş eğiliminde,
- ✓ Ancak, 55 yaş altındaki yetişkinlerde insidansın yılda %2 arttığı ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 55 yaş altı nüfusta mortalite oranının yılda %1 arttığı bildirilmektedir.
- ✓ 2030 yılında tanı konulan tüm rektal kanserlerin dörtte birinden fazlasının 50 yaşın altındaki hastalarda olacağı tahmin edilmektedir.
- ✓ Bu genç yetişkin hastaların tedavi öncelikleri, yaşlı hasta grupları ile tam olarak örtüşmeyebilir.
- ✓ Rektal rezeksiyonun OS ve kanser sonuçları önemli öncelik taşımakla birlikte özellikle uzun dönem komplikasyonları arasında yer alan **bağırsak, idrar ve cinsel fonksiyon** bozuklukları hastaların yaşam kalitelerini önemli oranda etkilemektedir.



# Organ koruma stratejisinin rasyoneli

- ✓ Rektal kanserli hastalarda organ koruma stratejisinin temel amacı onkolojik ve fonksiyonel sonuçları dengelemektir.
- ✓ Onkolojik rezeksiyonla ilişkilendirilen morbiditeyi önlemek veya en aza indirmek ve aynı zamanda onkolojik sonuçları tehlikeye atmamaktır



- ✓ NKRT sonrası patolojik tam yanıt (pTY) oranı %10- %30.
- ✓ NKRT klinik tam yanıt oranları (kTY) % 10-40
- ✓ pTY lokal ve metastatik risk belirlenmesi için iyi bir prognostik belirteçtir.

Habr-Gama A, et al. Ann. Surg. 2004  
Habr-Gama A, et al. Dis. Colon Rectum 2013



# Organ koruma stratejisinin rasyoneli



Anthony Loria, et al. J Clin Onco, 2024



## Operative Versus Nonoperative Treatment for Stage 0 Distal Rectal Cancer Following Chemoradiation Therapy *Long-term Results*

*Angelita Habr-Gama, MD,\* Rodrigo Oliva Perez, MD,\* Wladimir Nadalin, MD,†  
Jorge Sabbaga, MD,† Ulysses Ribeiro Jr, MD,‡ Afonso Henrique Silva e Sousa Jr, MD,\*  
Fábio Guilherme Campos, MD,\* Desidério Roberto Kiss, MD,\* and Joaquim Gama-Rodrigues, MD‡*

- ✓ "Bekle-ve-gör" stratejisi ilk kez 2004 yılında Brezilya ekibi tarafından tanımlanmıştır.
- ✓ Alt ve orta rektum yerleşimli (anal kenardan 0-7 cm) rezektabl adenokarsinomu olan 265 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş
- ✓ KRT 50.4 Gy/ 5-FU/Leukovorin
- ✓ KRT tamamlanmasından 8 hafta sonra klinik, radyolojik ve endoskopik değerlendirmeler yapılmıştır.
- ✓ Tüm hastalara histolojik yanıtı değerlendirmek için biyopsi yapılmış, rektoskopi sırasında tümör yatağından basit bir biyopsi alınmıştır



## Operative Versus Nonoperative Treatment for Stage 0 Distal Rectal Cancer Following Chemoradiation Therapy *Long-term Results*

*Angelita Habr-Gama, MD,\* Rodrigo Oliva Perez, MD,\* Wladimir Nadalin, MD,†  
Jorge Sabbaga, MD,† Ulysses Ribeiro Jr, MD,‡ Afonso Henrique Silva e Sousa Jr, MD,\*  
Fábio Guilherme Campos, MD,\* Desidério Roberto Kiss, MD,\* and Joaquim Gama-Rodrigues, MD‡*

- ✓ İnkomplet yanıt gösteren hastalara radikal cerrahi uygulanmış,
- ✓ Tam bir kTY gösterenler «Bekle ve Gör" stratejisi ile sıkı bir şekilde takip edilmiş,
- ✓ kTY gösteren hastalara 12 ay boyunca her ay klinik ve digital rektal muayene (DRM), rektoskopi ve CEA testi yapılmıştır.
- ✓ Tedaviden sonra ikinci ve üçüncü yıllarda hastalar sırasıyla her 2 ve 6 ayda bir takip edilmiştir.
- ✓ İlk yıl boyunca Batın ve pelvik BT taramaları her 6 ayda bir tekrarlanmıştır.
- ✓ Beş yıllık takipte OS ve hastalıksız sağkalım (HSS) cerrahi grubunda sırasıyla %88 ve %83,
- ✓ «Bekle ve Gör" grubunda ise sırasıyla %100 ve %92 olarak bulunmuştur.



**Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control**

- ✓ 183 NKRT sonrası kTY elde edilen 90 hasta değerlendirilmiş
- ✓ 60 aylık izlem sürecinde 28 hastada (%31) lokal nüks gözlenmiş
- ✓ Bu lokal nükslerin yarısı ilk 12 ay içerisinde meydana gelmiş.
- ✓ Nükslerin %90'nına cerrahi uygulanabilmiş
- ✓ Hastaların %94'ünde lokal hastalık kontrolü ve %78'inde organ koruma sağlanabilmiş

# " Bekle ve Gör " & Cerrahi



Nonsurgical v Surgical						
First Author	No. of Patients	Mean Follow-Up, months	Local Recurrence Rate, %	Distant Recurrence Rate, %	DFS Rate, %	OS Rate, %
Habr-Gama <sup>13</sup>	71 v 22	57.3 v 48	2.8	4.1 v 13.6	92 v 83 (5 year)	100 v 88 (5 year)
Maas <sup>14</sup>	21 v 20	25 v 35	4.7 v 0	0 v 5	89 v 93 (2 year)	100 v 91 (2 year)
Dalton <sup>17*</sup>	6 v 6	25.5 v NA	0 v 33.3	0 v 33.3	100 v NA	100 v NA
Smith <sup>20</sup>	32 v 57	28 v 43	18.7 v 0	9.4 v 5.2	88 v 98 (2 year)	96 v 100 (2 year)
Smith <sup>18</sup>	18 v 30	68.4 v 46.3	5.6 v 0	5.6 v 3.3	NA	NA
Lj <sup>15</sup>	30 v 92	59 v 58	6.7 v 2.2	3.3 v 5.4	90 v 94.3	100 v 95.6
Araujo <sup>21</sup>	42 v 69	47.7	11.9 v 1.4	9.5 v 10.1	60.9 v 82.8	71.6 v 89.9 (5 year)
Lai <sup>16</sup>	18 v 26	49.9	11.1	0 v 3.8	NA	100 v 92.3
van der Valk <sup>22†</sup>	880	39	25.2	8	NA	84.7 (5 year)

Mehmet Akce, et al. J Clin Onco, 2019.

# kTY Hastalarda "Bekle ve gör" & Cerrahi



	Number of patients (% male)	Median age (years; range)	Median follow-up (months)	Median distance from anal verge (cm; range)	Proportion of pCR (%)	Pretreatment TN stage (% T2, T3, N+)	2-year local regrowth (%)	2-year local recurrence (%)	Overall distant metastases (%)
<b>Watch-and-wait vs surgery with pathological complete response</b>									
Araujo et al (2015) <sup>10</sup>									
Watch-and-wait	42 (40.5%)	63.6 (NR)	48	≤5 cm=83.3%	--	NR	9.5%	--	16.7%
Surgery	69 (49.3%)	60.1 (NR)	47	≤5 cm=59.4%	--	NR	--	2.9%	10.1%
Gossedge et al (2012) <sup>11</sup>									
Watch-and-wait	15 (NR)	75 (NR)	48	NR	--	NR, 67%, 67%	6.7%	--	6.7%
Surgery	13 (NR)	65 (NR)	61	NR	--	NR, 92%, 100%	--	7.7%	7.7%
Maas et al (2011) <sup>12</sup>									
Watch-and-wait	21 (67%)	64.5 (49-79)	15	NR	--	24%, 62%, 71%	4.8%†	--	0.0%
Surgery	20 (80%)	66 (37-81)	35	NR	--	5%, 85%, 85%	--	0%	5.0%
Smith et al (2012) <sup>13</sup>									
Watch-and-wait	32 (NR)	70 (NR)	28	6.0 (0.5-12)	--	31%, 69%, 56%	21%	--	8.0%
Surgery	57 (NR)	60 (NR)	42	7.0 (2-12)	--	22%, 78%, 61%	--	0%	2.0%
Smith et al (2015) <sup>14</sup>									
Watch-and-wait	18 (83%)	62.3 (NR)*	68*	4.1 (NR)*	--	6%, 89%, 39%	5.6%†	--	5.6%
Surgery	30 (67%)	60.4 (NR)*	46*	6.0 (NR)*	--	13%, 83%, 40%	--	0%	3.3%
<b>Watch-and-wait vs surgery with clinical complete response</b>									
Lai et al (2016) <sup>15</sup>									
Watch-and-wait	18 (83%)	67.6 (NR)*	50*	3.35 (NR)†‡	--	61%, 39%, NR	11.1%†	--	0.0%
Surgery	26 (46%)	63.8 (NR)*	42*	4.81 (NR)†‡	96.2%	31%, 69%, NR	--	0%†	3.9%
Li et al (2015) <sup>16</sup>									
Watch-and-wait	30 (60%)	62 (NR)	58	3.5 (NR)*	--	17%, 50%, 53%	3.3%	--	3.3%
Surgery	92 (65%)	56 (NR)	58	3.8 (NR)*	88.0%	15%, 52%, 58%	--	2.2%†	6.5%
Seshadri et al (2013) <sup>17</sup>									
Watch-and-wait	23 (61%)	50 (NR)*	72	3.0 (0-6)	--	39%, 61%, NR	30.4%†	--	13.0%
Surgery	10 (60%)	55 (NR)*	37	4.0 (0-7)	30%	40%, 60%, NR	--	0%†	20.0%

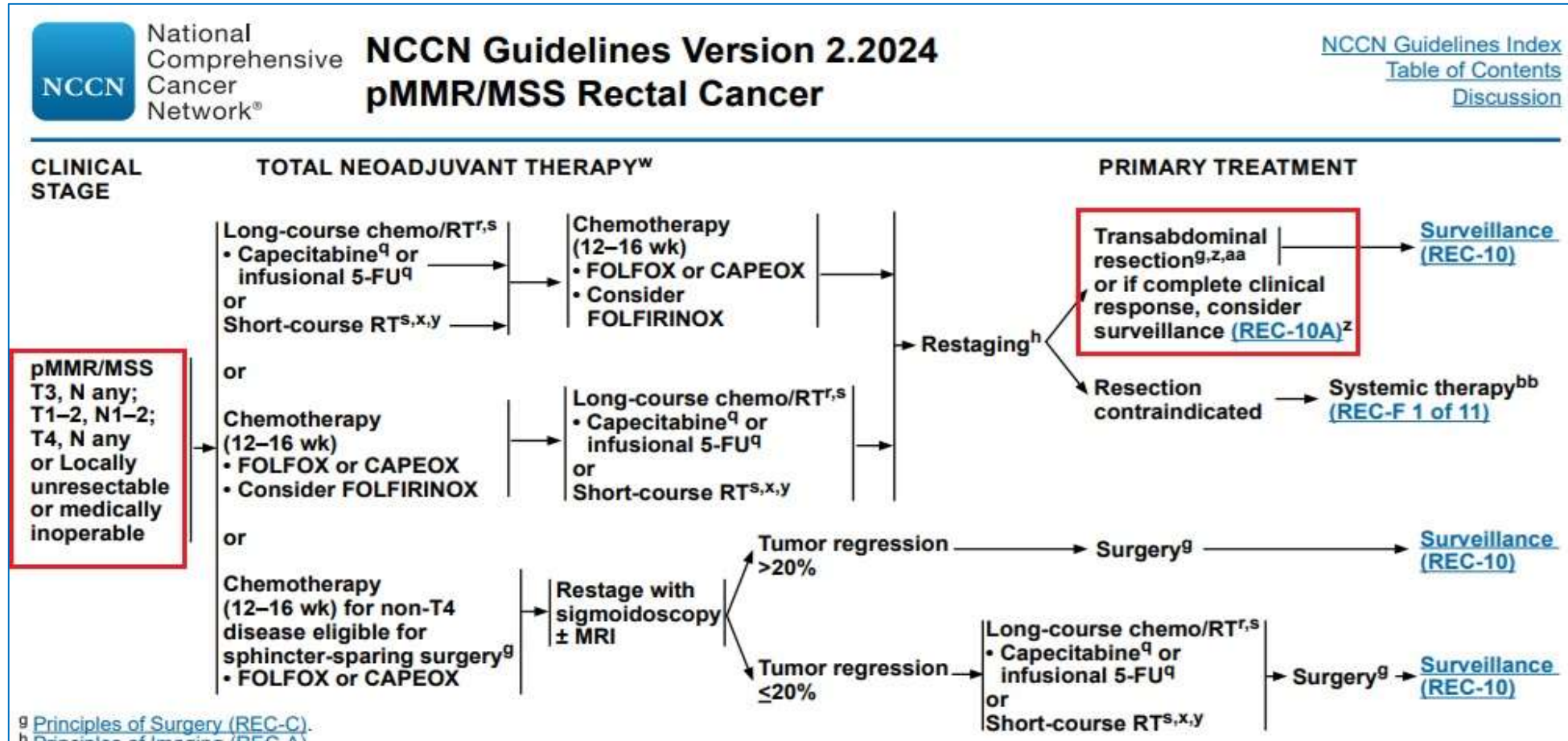
NR=not reported. pCR=pathological complete response. \*Mean (SD). †Crude percentage. ‡Distance from dentate line.

Table 2: Outcomes of comparative studies

Onkolojik sonuçlarda fark yok

- ✓ Kanser spesifik mortalite (RR 0.58, 95% CI 0.06–5.84)
- ✓ HSS (HR 0.56, 95% CI 0.20–1.60)
- ✓ OS (HR 3.91, 95% CI 0.57–26.72)

# Watch and wait (Bekle ve gör)



# Bekle ve Gör



- ✓ Rektal kanserde "Bekle ve gör« strateisinin başarılı bir şekilde uygulanmasında en ön
- ✓ Tam yanıtı değerlendirmenin altın standardı, total mezorektal eksizyon sonrası histopatolojik değerlendirme
- ✓ H
- ✓ Rezeksiyonun yapılmadığı durumlarda ise değerlendirme sınırlıdır:
- ✓ E
  - ✓ Klinik muayene,
  - ✓ DRM,
  - ✓ Endoskopi,
- ✓ K
- ✓ E
- ✓ Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılarak radyolojik değerlendirme ile klinik yanıt hızlı bir
- belirlenmektedir.



# Klinik Değerlendirme ve DRM

- ✓ Klinik değerlendirme, tümör yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan önemli araçlardan biridir.
- ✓ Tümör regresyonu yaşıyan hastalarda genellikle semptomlarda rahatlama olur,
- ✓ DRM kTY için;
- ✓ Herhangi bir düzensizlik, kitle, ülserasyon veya darlık olmaması
- ✓ Yüzeyin düzenli ve düz olması belirlenen kriterler arasında yer alır
- ✓ DRM sırasında hissedilebilir kalınlaşma, mukozal yüzeyin düzenli ve pürüzsüz hissettirdiği durumlara, kTY dışlamaz.

Glynn-Jones R, et al. Ann Oncol 2017  
Habr-Gama A, et al. Hematol. Oncol. Clin.  
NorthAm. 2015



> J Am Coll Surg. 2002 Feb;194(2):131-5; discussion 135-6. doi: 10.1016/s1072-7515(01)01159-0.

## Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients

- ✓ 488 NKRT sonrası cerrahi yapılan hastalar prospektif olarak değerlendirilmiş
- ✓ Cerrahi sonrası patolojik veriler ile cerrahi öncesi klinik değerlendirme verileri karşılaştırılmış
- ✓ kTY'a sahip olanların yalnızca %25'inin rezeksiyon sırasında pTY
- ✓ Bu da klinik değerlendirmenin tek başına kalan hastalık yükünü değerlendirmede yetersiz olduğunu göstermektedir.

# Endoskopik bulgular



- ✓ T
- bil
- ✓ D
- ✓ D
- ✓ E
- be
- se



Fig. 2 Maintained complete response of a rectal tumour, 4 years following chemoradiation. A typical appearance scar is visible, with no evidence of tumour recurrence

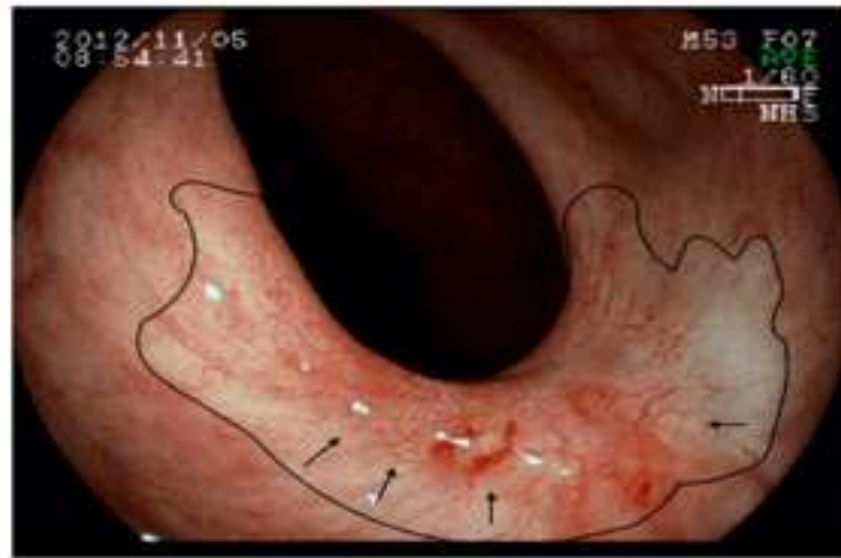


FIGURE 4. Endoscopic View After Chemotherapy and Chemoradiation  
Endoscopic view of an area consistent with a complete clinical response showing whitening of the mucosal scar (line) and multiple areas with submucosal telangiectasia (arrows)

lan temel

ulgulardır.

eya değil),

eya kalıcı

Glynn-Jones R, et al. Ann Oncol 2017  
Habr-Gama A, et al. Dis. Colon Rectum  
2010

# Biyopsi



- ✓ DRM ve proktoskopi ile kTY varlığında, endoskopik biyopsiler önerilmez.
- ✓ Hatta subklinik yanıt durumunda bile, endoskopik biyopsi sonuçları dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır.

> [Colorectal Dis. 2012 Jun;14\(6\):714-20. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02761.x.](#)

**Role of biopsies in patients with residual rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation after downsizing: can they rule out persisting cancer?**

R O Perez <sup>1</sup>, A Habr-Gama, G V Pereira, P B Lynn, P A Alves, I Proscurshim, V Rawet, J Gama-Rodrigues

- ✓ NKRT uygulanan 172 hastadan kTY elde edilen 39 hasta değerlendirilmiş
- ✓ Başlangıç tümör lokalizasyonlarından biyopsiler yapılmış
- ✓ 25 hastada biyopsi sonucu pozitif gelmiş, 14 hastada ise negatif
- ✓ Biyopsi sonucu negatif gelen 14 hastanın sadece 3'ü pTY
- ✓ Negatif prediktif değeri %11

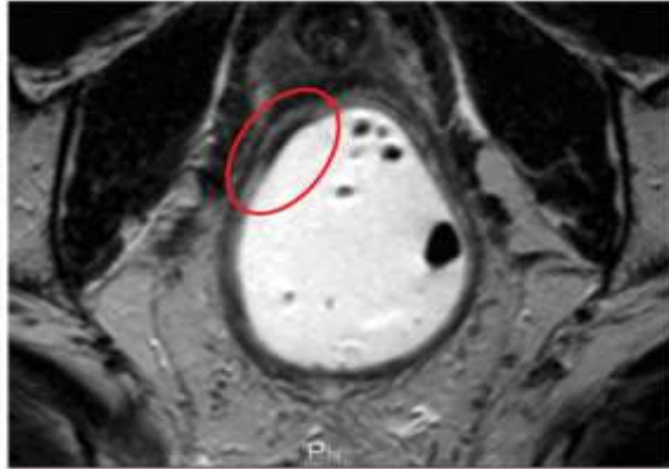
Perez RO, et al. Colorectal Dis. 2012  
Tamara G. Mullaney, et al ANZ J Surg, 2017

# Radyolojik Değerlendirme

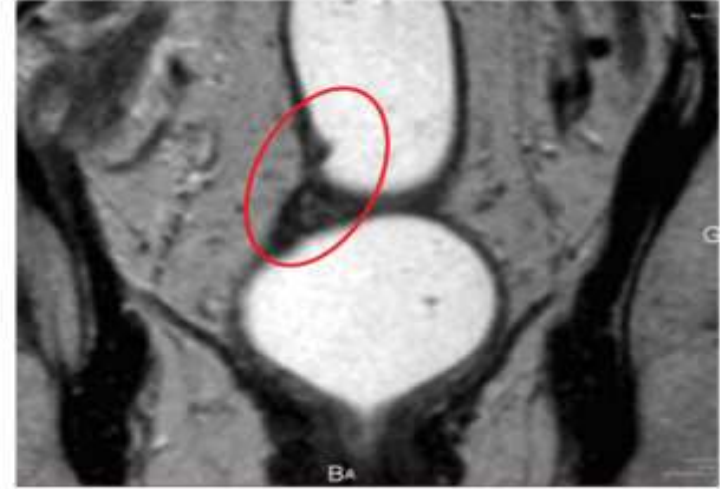


- ✓ "Bekle ve gör" yaklaşımı
- ✓ Cevap değeri düşük rezidüel hastalıklar
- ✓ Bu nedenle tedavi başarısı olabilir.
- ✓ Manyetik rezonans görüntüleme
  - ✓ T2 ağırlıklı
- ✓ Tümör ya da fibroz kalitede olabilir.

**b** Complete radiological response (ymrTRG1)



**d** Subcomplete radiological response (ymrTGR2)



şir.  
bunun  
öntem  
tır  
yüksek

- ✓ Son on yıldır fibroz/rezidüel tümör sinyalini tanımlamak ve hastaları gruplar halinde sınıflandırmak için MRG ile modifiye edilmiş bir Mansard derecelendirme sistemi (mrtg) kullanılmaktadır.

Tamara G. Mullaney, et al ANZ J Surg, 2017  
Laurence Bernier, et Current Colorectal Cancer Reports, 2018

# Radyolojik Değerlendirme



- ✓ Değerlendirme yanıtı yöntemi, bir dizi uluslararası prospektif çalışmada test edilmiştir
- ✓ Bağımsız bir prognostik faktör olması yanında tekrarlanabilir bir görüntüleme aracı olduğunu gösterilmiştir.
- ✓ 2009,2013, 143 hastaya NKRT sonrası cerrahi uygulanmış
- ✓ Tedavi öncesi ve sonrası klinik değerlendirme ve MRG yapılmış
- ✓ Grad1-3 kTY ya da kTYY olarak tanımlanmış
- ✓ Cerrahi sonrası klinik değerlendirme verileri ile MRG verileri karşılaştırılmış
- ✓ Özellikle rezidüel mukozal anormallikleri olan hastalarda klinik değerlendirmeye göre 10 kat daha fazla hastayı tanımlayabilmiştir.

Tamara G. Mullaney,et al ANZ J Surg,2017  
Laurence Bernier,et Current Colorectal Cancer  
Reports,2018

## Rectal Cancer: Assessment of Complete Response to Preoperative Combined Radiation Therapy with Chemotherapy—Conventional MR Volumetry versus Diffusion-weighted MR Imaging

Luís Curvo-Semedo, Doenja M. J. Lambregts, Monique Maas, Thomas Thywissen, Rana T. Mehsen, Guido Lammering, Geerard L. Beets, Filipe Caseiro-Alves, Regina G. H. Beets-Tan ✉



- ✓ NKRT sonrası cerrahi uygulan 50 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş
- ✓ Tedavi öncesi ve sonrası çekilen T2 ağırlıklı MRG ile Difüzyon ağırlıklı MRG iki farklı radyolog tarafından yeniden değerlendirilmiş.
- ✓ Bu çalışmada pTY'ı tahmin etmede duyarlılık %79, özgüllük %100 ve doğruluk %94 olarak difüzyon ağırlıklı MRI lehine bildirilmiştir

# CEA



- ✓ Yüksek serum CEA düzeyi kolorektal tanılı hastaların % 17-47'sinde bulunmaktadır.
- ✓ Tedavi öncesi CEA düzeyinin prognostik etkisi birçok çalışmada incelenmiştir
- ✓ 2006-2011 National Cancer Data Base yer alan 18,113 hasta değerlendirilmiş
- ✓ NKRT öncesi CEA düzeyi %47 hastada yüksek
- ✓ Tedavi öncesi CEA düzeyi yüksekliği;
  - ✓ pTY ,patolojik tümör regresyonu, tümör evre gerilemesi ve OS 'ı azaltan prognostik faktör olarak bulunmuş (p<0.001)
- ✓ Sonuç olarak, CEA düzeyi yüksek hastaların, "Bekle ve Gör" stratejisi için uygun adaylar olmayabileceklerini, bunun prospektif çalışmalarla araştırılması gerektiği bildirmişlerdir

Won Kyung Cho, et al, Oncotarget, 2017.

# CEA

› Dis Colon Rectum. 2009 Jun;52(6):1137-43. doi: 10.1007/DCR.0b013e31819ef76b.

## The role of carcinoembriogenic antigen in predicting response and survival to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer



- ✓ 170 NKRT sonrası cerrahi uygulanmış hasta değerlendirilmiş
- ✓ NKRT öncesi ve sonrası CEA düzeyleri karşılaştırılmış
- ✓ NKRT sonrası CEA <5 ng/ml olan hastalarda
  - ✓ kTY ve pTY oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuş
- ✓ OS ve HSS anlamlı olarak yüksek (p=0.01,p=0.03)
- ✓ Sonuç olarak NKRT sonrası CEA düzeyleri, alternatif tedavi stratejileri için aday olabilecek hastaların karar verme sürecinde faydalı olabileceğini bildirmişlerdir

# Dolaşımdaki tümör hücreleri



- ✓ Meta PFS, O
  - ✓ Meta göster
  - ✓ Cerrah faktör
- 67 hasta NKRT sonrası cerrahi,
- Tedavi öncesi ve sonrasında hastalardan plasma örnekleri alınmış
- Daha sonra PCR ile bu örneklerdeki DTH DNA analizleri yapılmış
- NKRT yanıt veren hastalarda vermeyenlere göre önemli ölçüde daha düşük DTH DNA bütünlük endeksi bulunmuştur (P = 0.0009).
- Çok değişkenli analizde, tedaviye tümör yanıtıyla DTH DNA bütünlük indeksinin anlamlı ve bağımsız olarak ilişkili olduğunu gösterilmiştir
- Plazma düzeyindeki DTH DNA bütünlük endeksi, rektum kanseri için NKRT sonrası tümör yanıtını öngörmek için umut vadeden belirteç olabilir.

**receiving preoperative chemoradiotherapy**

# Dolaşımdaki tümör hücreleri



www.impactjournals.com/oncotarget/

Oncotarget, Vol. 7, No. 43

Research Paper

**Circulating tumor cells: A promising marker of predicting tumor response in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemoradiation therapy**

**Wenjie Sun<sup>1,2</sup>, Guichao Li<sup>1,2</sup>, Juefeng Wan<sup>1,2</sup>, Ji Zhu<sup>1,2</sup>, Weiqi Shen<sup>2,3</sup>, Zhen Zhang<sup>1,2</sup>**

115 NKRT'den 6-8 hafta sonra cerrahi uygulanan hastalar değerlendirilmiş

Ted

25

Hastaların "Gözlem ve Bekle" sürecinde DTH DNA'sının klinik yanıtı belirlemede kanıtlanmış bir rolü yoktur.

pTY elde edilenlerde başlangıç DTH anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, tedavi sonrası düşük DTH olanlarda pTY daha yüksek bulunmuş

Çok değişkenli analiz sonuçlarında NKRT sonrası DTH düzeyi tedavi cevabını bağımsız belirlemede prognostik faktör olarak bulunmuş

DTH, NKRT'ye verilen yanıtları değerlendirmek ve tahmin etmek için güçlü ve umut verici bir araçtır.

# kTY Değerlendirme Kriterleri



**TABLE 2.** Proposed cCR Criteria by Various Studies and Clinical Guidelines

First Author or Guideline	Proposed cCR Criteria by Select Studies
Habr-Gama <sup>13</sup>	Normal DRE No disease per CT of the abdomen and pelvis and chest x-ray No residual ulcer and negative biopsy finding per proctoscopy
Maas <sup>14</sup>	No palpable tumor if initially palpable by DRE Substantial downsizing with no residual tumor or fibrosis only, residual wall thickening as a result of edema only, no suspicious lymph nodes on MRI No residual tumor or only a small residual erythematous ulcer or scar, negative biopsy findings from the scar, ulcer, or former tumor location by endoscopy
Dalton <sup>17</sup>	No residual mucosal ulcer even if biopsy finding negative Normal PET scan in patients with no mucosal ulcer and negative biopsy findings
Smith <sup>20</sup>	No palpable tumor by DRE No visible pathology other than flat scar by endoscopy
Li <sup>25</sup>	No palpable tumor by DRE No visible lesion other than flat scar by endoscopy No residual tumor by pelvic CT, MRI, or transrectal ultrasound
Lai <sup>16</sup>	No mass, mucosal irregularity, or ulceration by DRE and endoscopic examination Mucosal whitening and telangiectasia No residual disease or extrarectal disease by CT or MRI or transrectal ultrasonography
van der Valk <sup>22</sup>	No signs of residual tumor by DRE, endoscopy, or imaging modality per participating institutional policy*
ESMO <sup>4</sup>	No palpable tumor or irregularity by DRE No visible lesion by rectoscopy except flat scar, telangiectasia, or mucosal whitening Negative biopsy findings from the scar No residual tumor at primary site or lymph nodes by MRI or ERUS Normalized CEA level (< 5 ng/mL) after chemoradiotherapy if initially elevated
NCCN <sup>2</sup>	No evidence of residual disease on DRE, rectal MRI, and direct endoscopic examination

Mehmet Akce, et al. J Clin Onco,2019.

# kTY Değerlendirme Kriterleri



## Clinical complete response (cCR)\*

- Digital rectal examination (DRE) and rectoscopy: no palpable tumour material present, no residual tumour material or only a small residual erythematous ulcer or scar.
- MRI: substantial downsizing with no observable residual tumour material, or residual fibrosis only (with limited signal on diffusion-weighted imaging), sometimes associated with residual wall thickening owing to oedema, no suspicious lymph nodes.
- Endoscopic biopsy: not mandatory to define cCR, biopsy should not be performed, especially if the DRE, rectoscopy and MRI criteria for cCR are all fulfilled.

## Near cCR (ncCR)

- DRE and rectoscopy: the presence of small and smooth regular irregularities including residual ulcer, or small mucosal nodules or minor mucosal abnormalities, with mild persisting erythema of the scar.
- MRI: obvious downstaging with residual fibrosis but heterogeneous or irregular aspects and signal or regression of lymph nodes with no malignant enhancement features, but with a size of >5 mm.
- Endoscopic biopsy: not mandatory to define ncCR.

## Poor response

- The presence of a palpable tumour mass and visible macroscopic tumour and/or lack of regression of involved lymph nodes (patients who do not fulfill the criteria for either a cCR or ncCR).

Inter  
reco  
meas  
(cher  
recta

SUS  
ENT

check for updates

e  
after  
with

# kTY Değerlendirme Kriterleri



## Criteria for Complete Clinical Response

- H
- ▶ Near Complete Response<sup>6,7</sup>
- ▶ • If the patient has had a near complete response and wishes to avoid surgery, then an additional 8 weeks of observation followed by reassessment can be considered.
- D
- ▶ ▶ An nCR is defined by:
- ▶ ◊ Smooth induration or superficial minor mucosal irregularity on DRE
- D
- ▶ ◊ Endoscopic appearance with irregular small mucosal nodules, superficial ulceration, or mild persistent erythema
- ▶ ◊ T2-weighted MRI with downstaging with or without residual fibrosis, small area of residual signal, and complete or partial regression of lymph nodes
- A
- ▶ ◊ Diffusion-weighted MRI with small area of residual high signal intensity
- E
- C
- patients

# Yanıt değerlendirme zamanı



- ✓ Tedavi tamamlanması ile yanıt değerlendirmesi arasındaki süre konusunda hala devam eden bir tartışma var.
- ✓ Tümör regresyonunun en iyi olduğu zamanı bulmak hastaların "Bekle ve Gör" yaklaşımı için uygun olma şansını artıracaktır
- ✓ NKRT sonrası hastalar 2 hafta ile 6-8 hafta sonra cerrahi kollarına randomize edilmişler
- ✓ Tam cevap oranı 6-8 hafta sonra cerrahi yapılan kolda daha yüksek bulunmuş ( $p=0.007$ )
- ✓ Sfinkter koruma, OS, morbidite ve lokal kontrol açısından bir fark yok

**Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial**

# Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-analysis of Published Studies

Fausto Petrelli<sup>1</sup>, Giovanni Sgroi, Enrico Sarti, Sandro Barni



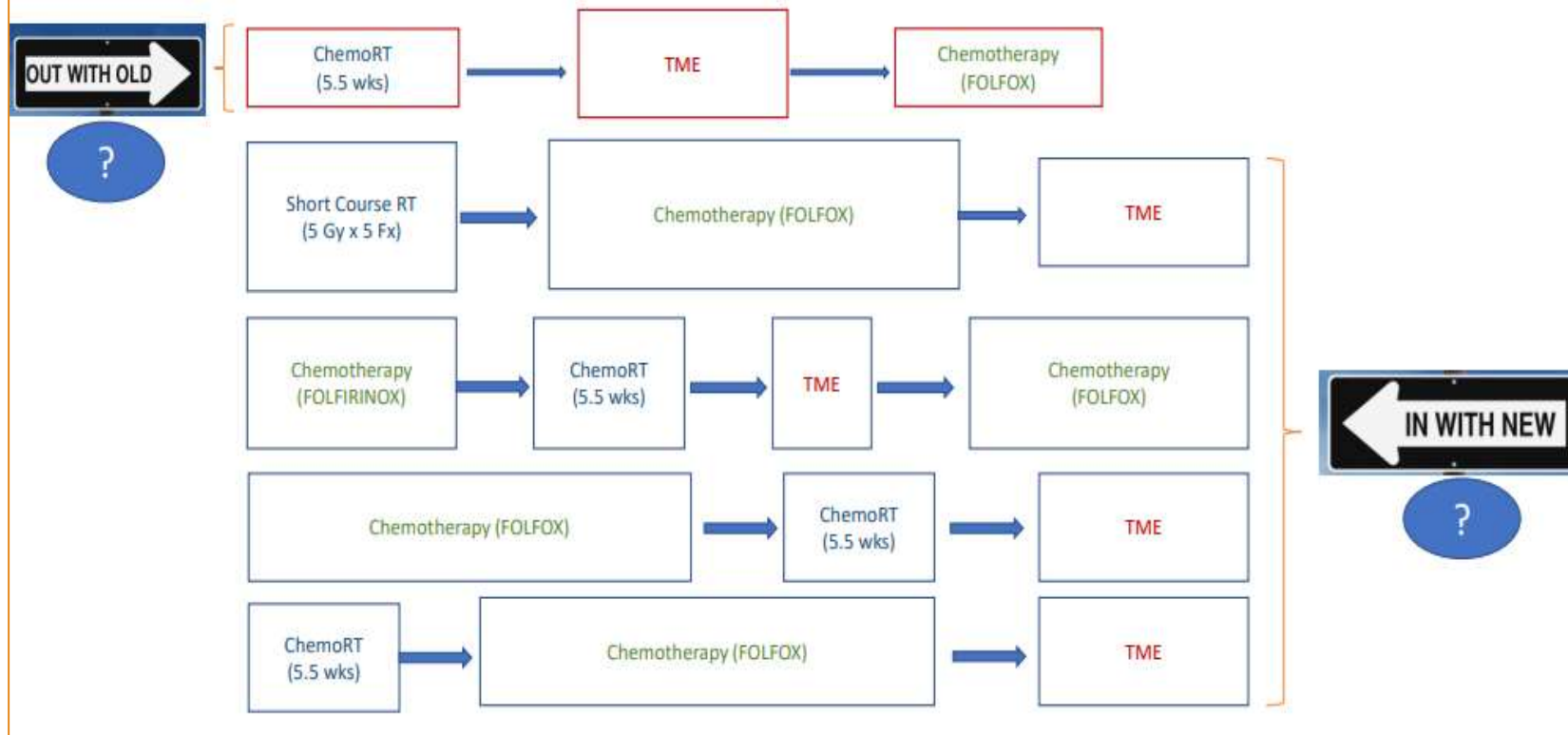
- ✓ 13 çalışma, 3584 hasta dahil edilmiş
- ✓ NKRT sonrası 6-8 hafta ve daha kısa sürede yapılan değerlendirme karşılaştırılmış
- ✓ Patolojik tam yanıt oranı 6-8 hafta olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuş (%6 ) (p<0.0001)
- ✓ Onkolojik sonuçlar açısından iki grup arasında fark yok

## Extended Intervals after Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: The Key to Improved Tumor Response and Potential Organ Preservation

- ✓ 2006-2011, 17255 hasta <6,6-8,>8 haftada yapılan cevap değerlendirmeleri karşılaştırılmış
- ✓ Patolojik tam yanıt >8 haftada anlamlı



# Total Neoadjuvant Therapy Approaches



# Yanıt değerlendirme zamanı



## Box 2 | Consensus recommendations on the optimal RA time points for cCR determination

- Standard short-course radiotherapy (duration of 5 days) or chemoradiotherapy (CRT; duration of about 6 weeks) for patients with early-stage tumours.

### Timing of Assessment for Complete Clinical Response

- For patients treated with chemotherapy first followed by radiation (induction chemotherapy), assessment should be performed no earlier than 8 weeks after completion of radiotherapy to allow time for delayed response to radiation.<sup>5</sup>
- For patients treated with radiation first followed by chemotherapy (consolidation chemotherapy), assessment should be completed within a month of completion of chemotherapy.

earlier detection of patients with a poor response before the recommended time point cannot be provided because there is insufficient evidence. Nevertheless, caution is needed, especially in patients with tumours featuring certain high-risk characteristics (such as advanced cT stage<sup>24</sup>), and selective earlier imaging could be advocated to enable the identification of poor responders who might have disease progression during preoperative treatment in order to offer immediate surgery.

Emmanouil Fokas, et al.  
NATure ReVieWS | CLINicAL ONcoLogY,2021

# izlem



**TABLE 3.** Surveillance Protocols and Local and Distant Recurrence Rates With Nonsurgical Management


First Author	No. of Patients in the Protocol	1st Year	2nd Year	3rd Year	4th Year	5th Year	Mean Follow-Up, months	Local and Distant Recurrence Rates, No. (%)
Habr-Gama <sup>13</sup>	71	DRE once a month Proctoscopy with biopsy (when feasible) once a month CEA once a month CT AP and CXR once every 6 months	DRE once every 2 months Proctoscopy with biopsy (when feasible) once every 2 months CEA once every 2 months CT AP and CXR once every 6 months	DRE once every 6 months Proctoscopy with biopsy (when feasible) once every 6 months CEA once every 6 months CT AP and CXR every 6 months			57.3 (12-156)	2 (2.8) and 3 (4.1)
Maas <sup>14</sup>	21	DRE once every 3 months CEA once every 3 months MRI once every 3 months CT CAP once every 6 months Endoscopy with biopsy once every 3 months	DRE once every 6 months CEA once every 3 months MRI once every 6 months CT CAP once every 12 months Endoscopy with biopsy once every 6 months	DRE once every 6 months CEA once every 3 months MRI once every 6 months CT CAP once every 12 months Endoscopy with biopsy once every 6 months	DRE once every 6 months CEA once every 6 months MRI once every 6 months MRI once every 6 months CT CAP once every 12 months Endoscopy with biopsy once every 6 months	DRE once every 6 months CEA once every 6 months MRI once every 6 months MRI once every 6 months CT CAP once every 12 months Endoscopy with biopsy once every 6 months	25 (5-44)	1 (4.7) and 0 (0)
Dalton <sup>17</sup>	6	Examination under anesthesia at 3 months and 1 year CEA frequency not defined MRI once every 6 months PET/CT once every 6 months	CEA frequency not defined MRI once every 12 months PET/CT once every 12 months				25.5 (12-45)	0 (0) and 0 (0)
Smith <sup>20*</sup>	32	Flexible sigmoidoscopy once every 3 months Cross-sectional imaging† once every 6 months	Flexible sigmoidoscopy once every 4-6 months Cross-sectional imaging once every 6 months				28 (9-70)	6 (18.7) and 3 (9.4)
Smith <sup>18</sup>	18	Proctoscopy once every 3 months CEA once every 3 months PET/CT or CT CAP once every 6 months Colonoscopy once every 6 months	Proctoscopy once every 6 months CEA once every 6 months PET/CT or CT CAP once every 12 months	Proctoscopy once every 6 months CEA once every 6 months PET/CT or CT CAP once every 12 months	Proctoscopy once every 12 months CEA once every 12 months PET/CT or CT CAP once every 12 months	Proctoscopy once every 12 months CEA once every 12 months PET/CT or CT CAP once every 12 months	68.4	1 (5.6) and 1 (5.6)

Mehmet Akce, et al. J Clin Onco, 2019.

# izlem



**Table 2 | Consensus follow-up methods and intervals for organ preservation strategies**

	National Comprehensive Cancer Network®	<b>NCCN Guidelines Version 2.2024</b> <b>Rectal Cancer</b>
<b>SURVEILLANCE FOLLOWING NONOPERATIVE MANAGEMENT</b>		
<ul style="list-style-type: none"><li>• History and physical examination every 3–6 months for 2 years and then every 6 months for a total of 5 years</li><li>• CEA every 3–6 months for 2 years, then every 6 months for a total of 5 years</li><li>• DRE and proctoscopy or flexible sigmoidoscopy every 3–4 months for 2 years, then every 6 months for a total of 5 year</li><li>• MRI rectum every 6 months for up to 3 years</li><li>• CT chest/abdomen every 6–12 months for a total of 5 years, CT pelvis to be included once no longer doing MRI</li><li>• Colonoscopy at 1 year following completion of therapy<ul style="list-style-type: none"><li>▶ If advanced adenoma, repeat in 1 year</li><li>▶ If no advanced adenoma, repeat in 3 years, then every 5 years</li></ul></li><li>• <a href="#">Principles of Nonoperative Management (REC-H)</a></li></ul>		

or definitive treatment. DRE, digital rectal examination.

Emmanouil Fokas, et al.  
NATure ReviEWS | CLINicAL ONcoLogY,2021

# Lokal Yeniden Büyüme



- ✓ kTY elde edildikten sonra primer tümörün rektal duvar, mezorektum veya lateral pelvik duvarda yeniden ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır.
- ✓ kTY elde edilen ve cerrahi olarak müdahale edilmeyen hastaların yaklaşık %25-30'nda bir lokal yeniden büyüme gelişebilmekte
- ✓ Bu risk, kTY elde edilmesinden hemen sonraki ilk 2-3 yıl içinde en yüksektir.
- ✓ Yeniden büyüme, çoğu durumda tedavi edilebilir ve neredeyse vakaların %90'ında R0 rezeksiyonu mümkündür.
- ✓ Lokal yeniden büyüme saptanması durumunda yapılan cerrahi mükemmel lokal hastalık kontrolü sağlar ve sonraki nüks oranı vakaların  $\leq 5$ 'inde gerçekleşir.

# Sonuç Olarak...



- ✓ "Bekle ve Gör " yaklaşımı, rektum kanserli hastalarda güvenilirliği ve etkinliği birçok çalışmada kanıtlanmıştır.
- ✓ Deneyimli ve çok disiplinli ekiplere sahip merkezlerde,
- ✓ Her hastanın tedavi hedefleri ve cerrahi istek ya da isteksizliği, yoğun izlemi kabul edip etmeyeceği dikkate alınarak karar verilmelidir.