

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ  
ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ REKTUM KANSERLİ  
HASTALARDA DİYABETİN NEOADJUVAN  
TEDAVİ YANITINA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

MEHMET CAN YAKUT

İZMİR – 2011

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ  
ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ REKTUM KANSERLİ  
HASTALARDA DİYABETİN NEOADJUVAN  
TEDAVİ YANITINA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

MEHMET CAN YAKUT

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. M. Cem Terzi

Bu çalışma 8.9.2011 tarihli 2011/30-10 karar numaralı girişimsel olmayan bilimsel araştırmalar etik kurul onayı ile yürütüldü.

## İÇİNDEKİLER:

ÖNSÖZ	1
KISALTMALAR	2
ÖZET	3
SUMMARY	4
GİRİŞ – AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER	6
GEREÇ – YÖNTEM	20
BULGULAR	22
TARTIŞMA	29
SONUÇ	30
KAYNAKLAR	31

## ÖNSÖZ

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim boyunca bana emeği geçen, bilgi, görgü ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım; Prof. Dr. İbrahim Astarcioglu, Prof. Dr. Ömer Harmancioğlu, Prof. Dr. Mehmet Füzün, Prof. Dr. Hüseyin Gülay, Prof. Dr. Seymen Bora, Prof. Dr. Serdar Saydam, Prof. Dr. Mustafa Cem Terzi, Prof. Dr. Selman Sökmen, Prof. Dr. Sedat Karademir, Prof. Dr. Mehmet Ali Koçdor, Prof. Dr. Hüseyin Yavuz Astarcioglu, Doç. Dr. Koray Atila, Yrd. Doç. Dr. Tarkan Ünek, Yrd. Doç. Dr. Ali İbrahim Sevinç, Yrd. Doç. Dr. Aras Emre Canda, Yrd. Doç. Dr. Mücahit Özbilgin ve Uzm. Dr. Baki Aydoğan'a teşekkürü borç bilirim.*

*Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, Anabilim Dalımızın tüm sekreter, teknisyen ve personeline ayrıca kliniğimizde görevli sekreter, hemşire ve yardımcı personeline ve tüm ameliyathane hemşire ve personeline desteklerinden dolayı teşekkür ederim.*

*Tez konusunun belirlenmesi ve tezin hazırlanmasında desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen hocam; Prof. Dr. Mustafa Cem Terzi'ye ayrıca teşekkürü borç bilirim.*

*Eğitim sürem boyunca katkı ve yardımlarını her zaman gördüğüm eğitim danışmanım, Yrd. Doç. Dr. Tarkan Ünek'e ayrıca teşekkür ederim.*

*Yine tezin hazırlanmasında katkılarını esirgemeyen değerli Dokuz Eylül Üniversitesi Kolon Rektum Kanseri konseyi üyeleri; Prof. Dr. Mehmet Füzün, Prof. Dr. Selman Sökmen, Prof. Dr. Uğur Yılmaz, Prof. Dr. Sülen Sarioğlu, Prof. Dr. İlknur Bilkay Görken ve Yrd. Doç. Dr. Aras Emre Canda'ya teşekkür ederim.*

*Uzmanlık eğitimim boyunca beni büyük bir özveri ve sabırla destekleyen değerli aileme ve her zaman desteğini gördüğüm biricik eşime teşekkür ederim.*

*Eylül 2011 – İzmir  
Dr. Mehmet Can Yakut*

**Kısaltmalar:**

ÇRS:	çevresel rezeksiyon sınırı
LİRK:	lokal ileri rektum kanseri
ERUS:	endorektal ultrasonografi
MRG:	manyetik rezonans görüntüleme
TME:	total mezorektal eksizyon
HgA1c:	glikolize hemoglobin, hemoglobin A1c
KRK:	kolorektal kanser
KRT:	kemoradyoterapi
BT:	bilgisayarlı tomografi
RT:	radyoterapi
KT:	kemoterapi
SKC:	sfinkter koruyucu cerrahi
APR:	abdominoperineal rezeksiyon
pTY:	patolojik tam yanıt
IGF – 1:	insulin like growth factor – 1
GLP – 1:	glukagon like peptid – 1
CAP:	Collage of American Pathologists
TRG:	tumor regression grade
LAR:	low anterior resektion
VLAR:	very low anterior resektion
OAI:	oral antidiyabetik ilaç
DSÖ:	dünya sağlık örgütü

## **ÖZET:**

### **Amaç:**

Diyabetik kolorektal kanserli hastaların aynı evredeki diyabetik olmayan kolorektal kanserli hastalara oranla kolorektal kanser açısından prognozlarının daha kötü olduğu bilinmesine rağmen çok az sayıda çalışmada bu farkın bir sebebi olarak diyabetik hastaların neoadjuvan kemoradyoterapiye cevabı irdelenmiştir. Bu çalışmada, lokal ileri rektum kanserli, diyabetik ve diyabetik olmayan hastaların neoadjuvan kemoradyoterapiye cevapları karşılaştırılmıştır.

### **Yöntem:**

Bu çalışmada, tek merkezli olarak haziran 1993 – ekim 2009 tarihleri arasında neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası küratif rezeksiyon yapılan lokal ileri rektum kanserli hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Tedavi öncesi TNM (tümör – lenf nodu – metastaz) evrelemesi manyetik rezonans görüntüleme, endorektal ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi kullanılarak yapılmıştır. Tedavi sonrası evreleme patolojik inceleme ile yapılmıştır.

### **Sonuçlar:**

Çalışmaya 141 hasta dahil edildi. Bunların 23 tanesi diyabetik iken 118'i diyabetik değildi. Tedavi öncesi evrelemelere bakıldığında diyabetik grupta 6 (% 26.1) hasta evre 2 ve 17 (%73.9) hasta evre 3 iken diyabetik olmayan grupta 19 (% 16.1) hasta evre 2 ve 99 (% 83.9) hasta evre 3 idi. Çalışmaya alınan tüm hastalar Dokuz Eylül kolon ve rektum kanser konseyinde planlanan neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisini tamamlamıştı. Diyabetik olmayan hastalarda tümör gerileme oranı fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (diyabetiklerde; % 52.2 – diyabetik olmayanlarda; % 63.6, p=0.428). İlginç olarak diyabetik hastalarda nodal gerileme oranı fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (diyabetiklerde; % 60.9 – diyabetik olmayanlarda; % 52.5, p=0.614). Diyabetik grupta patolojik tam yanıt görülmez iken diyabetik olmayan grupta 8 (% 6.8) hastada patolojik tam yanıt mevcuttu. Diyabetik olmayan grupta wheeler tümör regresyon skorlamasına göre neoadjuvan tedaviye cevap oranı daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (diyabetiklerde; % 73.9 – diyabetik olmayanlarda; % 79.7, p=0.736). Her iki grupta lokal progresyon oranları benzerdi (diyabetiklerde: %4.3, diyabetik olmayanlarda: % 4.2).

### **Tartışma:**

Hasta sayısı yeterli olmasa da bu çalışmanın sonuçları; diyabet varlığının lokal ileri rektum kanserli hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapiye cevabı olumsuz yönde etkileyebileceği hipotezini desteklememiştir.

**Anahtar kelimeler:** rektal kanser – kemoterapi – radyoterapi – diyabet

## **SUMMARY:**

### **Purpose:**

Although diabetic patients with rectal cancer have poorer outcomes than their nondiabetic counterparts, only a few studies have looked at diabetics' response to neoadjuvant chemoradiotherapy as an explanation for his disparity. This study compares the neoadjuvant chemoradiotherapy response in diabetic and nondiabetic patients with locally advanced rectal cancers.

### **Methods:**

This is a single institution, retrospective review of locally advanced rectal cancer patients who received neoadjuvant chemoradiotherapy followed by curative resection from June 1993 to October 2009. Pretreatment TNM (tumor – node – metastasis) staging was determined using magnetic resonance imaging, endorectal ultrasound and computed tomography scan. Posttreatment staging was determined by pathological review.

### **Results:**

141 patients were included to this study. 23 of these patients were diabetics and the remaining 118 were nondiabetics. When the pretreatment staging reviewed; in diabetic group, 6 (26.1 %) patients had stage 2, 17 (73.9 %) patients had stage 3 disease and in nondiabetic group, 19 (16.1 %) patients had stage 2, 99 (83.9 %) patients had stage 3 disease. All the patients, who were included to this study, completed the neoadjuvant chemoradiotherapy, that was planned at Dokuz Eylül colon and rectum cancer council. Nondiabetic patients had a higher rate of tumor downstaging although not statistically significant (diabetics; 52.2 % – nondiabetics; 63.6 %,  $p=0.428$ ). As an interesting finding; diabetic patients had a higher rate of nodal downstaging although not statistically significant (diabetics; 60.9 % – nondiabetics; 52.5 %,  $p=0.614$ ). While none of the diabetics patients achieved a pathologic complete response, 8 (6.8 %) of nondiabetics did. Nondiabetic patients had a higher rate of neoadjuvant chemoradiotherapy response according to Wheeler's tumor regression grade, although not statistically significant (diabetics; 73.9 % – nondiabetics; 79.7 %,  $p=0.736$ ). Local progression rates were similar in both groups (diabetics: 4.3%, nondiabetics: 4.2%).

### **Conclusion:**

The size of our study was small, however; our results did not offer rational arguments of, neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer is less effective in diabetic patients than in nondiabetics.

**Key words:** rectal cancer – chemotherapy – radiotherapy – diabetes

## Giriş ve Amaç:

Rektum kanserinin ana tedavi yöntemi cerrahidir. Potansiyel küratif rezeksiyon, lokal nüksün azaltılması ve genel sağ kalımın artırılması için negatif çevresel rezeksiyon sınırı (ÇRS) sağlanması yaşamsal önem taşımaktadır(1, 2).

Lokal ileri rektum kanseri (LİRK); tümörün lokal alana adezyonu veya diğer organlara fiksasyonu nedeniyle geride mikroskobik veya gros (makroskobik) hastalık bırakmadan rezeke edilemeye olası olduğu durum olarak tanımlamak mümkündür. Bir diğer yönü ile endorektal ultrasonografi (ERUS) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları kullanılarak T3/4 veya N1 rektum tümörleri ve / veya klinik olarak büyük ("bulky") tümörler bu kategoride lokal ileri rektum tümörü olarak değerlendirilebilir (3). LİRK tanımı preoperatif dönemde fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile yapılabileceği gibi histopatoloji raporu da temel alınarak yapılabilir.

Lokal ileri tümörler, cerrahi olarak bir şekilde çıkarılabilirler, ancak bu tümörlerde total mezorektal eksizyon (TME) tekniği ile negatif ÇRS sağlama başarısı düşük olduğu, hatta iyi uygulanmış TME tekniği ile bile bu başarısız olduğu için küratif rezektabl değildirler(4). Bu nedenle neoadjuvan tedavi, primer "non-rezektabl" rektum kanserleri için negatif ÇRS sağlayarak rezektabilite şansı yaratmak, lokal nüks riskini azaltmak, sfinkter koruma şansını artırmak, hastalısız ve genel sağ kalımı artırmak için kullanılmaktadır.

Dünya geneline bakıldığında yaşam tarzı değişikliği ve ortalama yaşam süresine bağlı olarak tip 2 diyabet prevalansı artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Tüm yaş grupları göz önüne alındığında 2000 yılında % 2.8 olan tip 2 diyabet prevalansının 2030 yılında yaklaşık 2 katına çıkarak % 4.4'e ulaşması beklenmektedir (5). Diyabet dünya genelinde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan temel kronik hastalıklardan biri haline gelmiştir. Diyabetin yol açtığı mortalite ve morbidite arasında kardiyovasküler hastalık (6, 7), böbrek hastalığı (8), körlük (9) ve enfeksiyonlara yatkınlık sayılabilir. Ayrıca Tip 2 diyabette karakteristik olarak karşımıza çıkan hiperinsülinemi, periferik insülin direncine kompensatuar cevap olarak meydana gelmekte ve hücre kültürlerinde ve hayvan modellerinde prokarsinogenik etki gösterdiği bilinmektedir (10, 11). Tip 2 diyabet ile ilişkili olan kanser türleri arasında; kolorektal kanser (12, 13), over (14), pankreas (15, 16), karaciğer (15), böbrek ve üriner sistem (17), meme (16), melenom (17), mide (18), serviks (18) ve endometrium (18) sayılabilir.

Yapılan bir çalışmada, hastalarda glisemi kontrolü hakkında fikir veren glikolize hemoglobin (HgA1c) düzeylerine bakılmıştır. HgA1c düzeyleri yüksek, glisemi kontrolü başarısız olan tip 2 diyabetik hastaların kolorektal kanser (KRK) açısından daha agresif (daha erken yaşta oluşma, daha ileri evrede tanı konma, daha düşük 5 yıllık sağ kalım oranı)



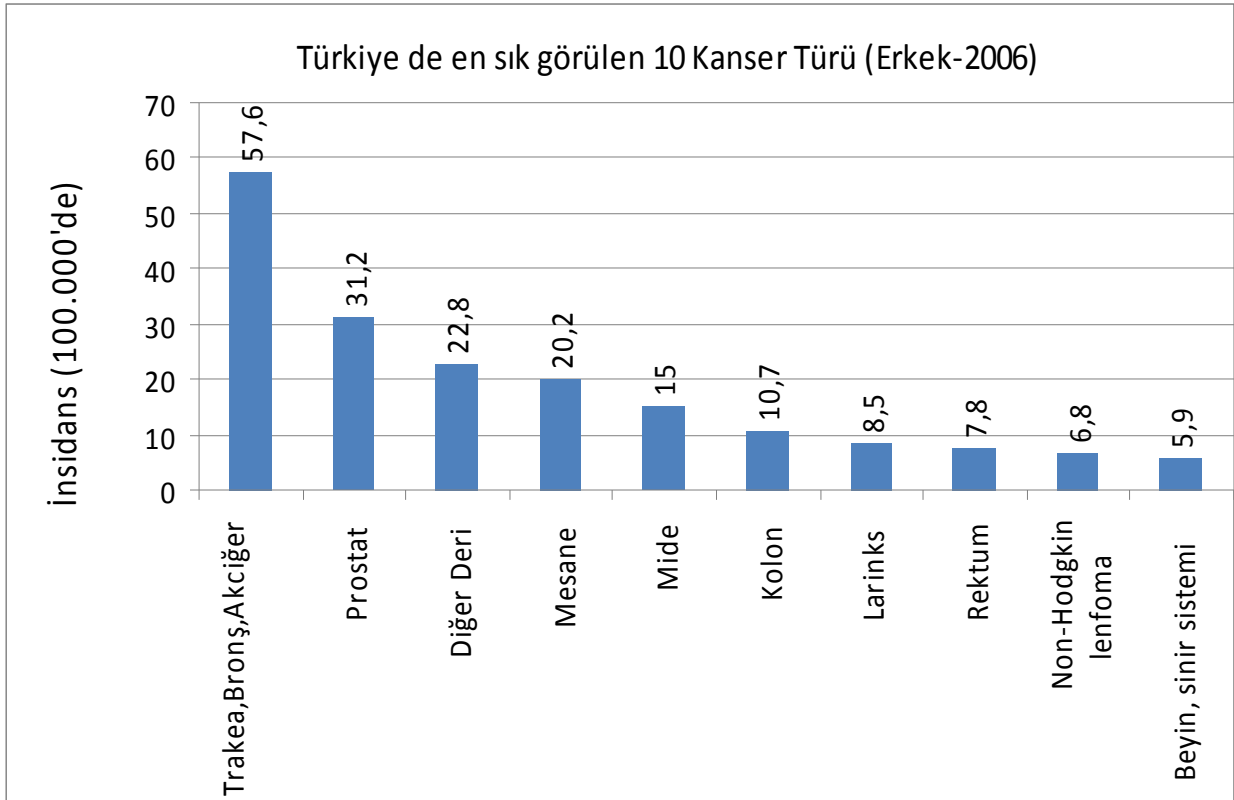
seyrettiği saptanmıştır (19). Ayrıca yapılan bir başka çalışmada ise; tip 2 diyabetik olan KRK'li hastaların neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) tedavisine diyabetik olmayan hastalara göre daha kötü yanıt verdiği gösterilmiştir (20).

Çalışmamızda klinik olarak LİRK tanısı alan ve neoadjuvan tedavi planlanan hastaların diyabetik olan ve olmayan grupları arasında neoadjuvan tedaviye verdikleri yanıtlar karşılaştırılarak diyabetin neoadjuvan tedaviye verilen yanıtta etkisi olup olmadığına bakmak amaçlanmıştır.

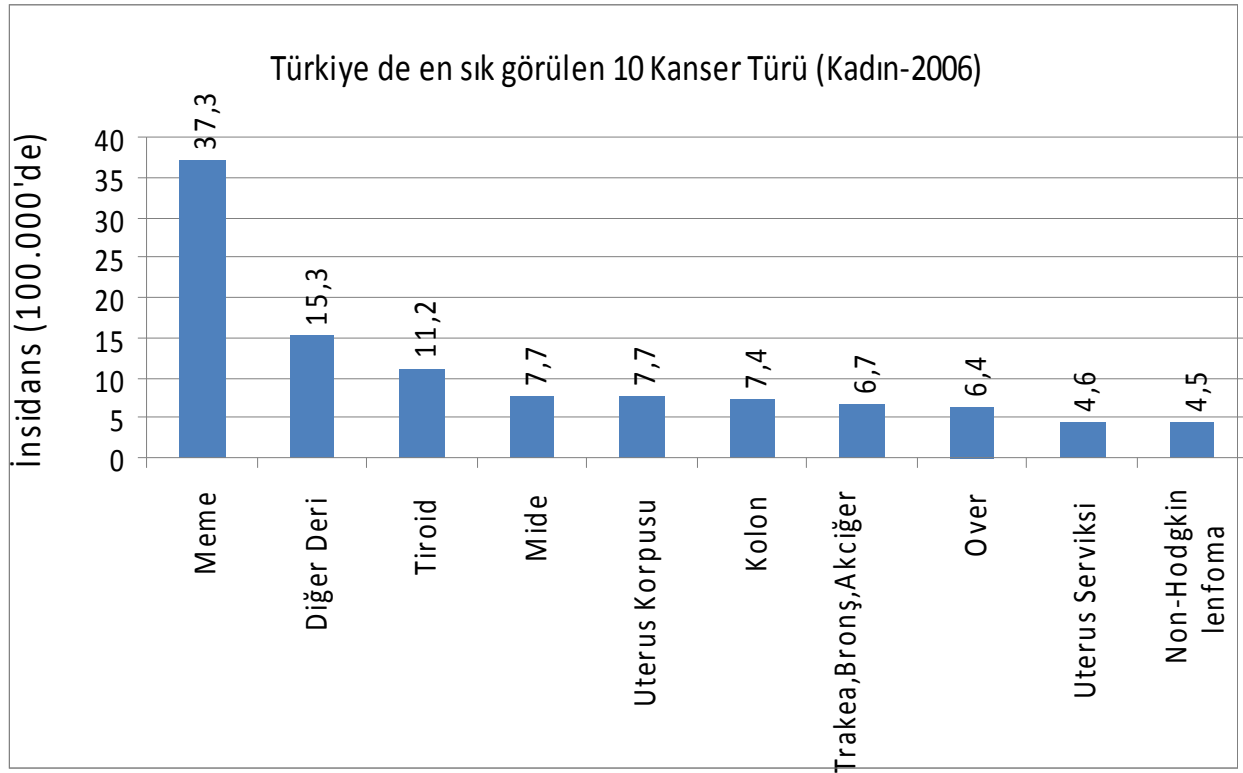
## Genel Bilgiler:

### İnsidans:

KRK, dünyada en sık görülen 3. kanser türüdür. Dünyada yılda bir milyondan fazla kişiye KRK tanısı konulmakta ve bu hastaların %50'sinden fazlasında hastalık metastaz ile seyretmektedir (21). KRK Avrupa'da ikinci sıklıkta görülen kanser türüdür (%13.2). Avrupa'da yılda 212000 kişi kolorektal kanser sebebiyle hayatını kaybetmektedir (21). KRK'lerin yaklaşık 1/3'ü rektum kanseridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 41000 kişi rektum kanseri tanısı almaktadır(22). Ülkemizde KRK insidansı tüm kanserler arasında erkeklerde ve kadınlarda altıncı sıradadır (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1. Türkiye'de kolorektal kanser insidansı, erkekler, 2006



**Şekil 2.** Türkiye’de kolorektal kanser insidansı, kadınlar, 2006

Rektum kanserinde hastalığın evresi tedavi yaklaşımının ciddi biçimde değiştirmektedir. Bu yüzden tanı ve klinik evreleme çalışmaları bittikten sonra her rektum kanseri için verilmesi gereken karar, tümörün lokal ileri olup olmadığı ve neoadjuvan tedavinin gerekli olup olmadığıdır.

Cerrahinin primer amacı primer tümörün bölgesel lenf nodlarını da içerecek biçimde tam olarak çıkarılmasıdır. Barsak devamlılığının sağlanması her hasta için arzu edilen bir durumdur ancak, rektum kanserinde primer amaç onkolojik ilkelere uygun davranmaktır. Sfinkter koruyucu cerrahi ikincil amaç olabilir. Distal ve radial rezeksiyon sınırları cerrahi başarı için yaşamsal önem taşır.

### **Lokal İleri Rektum Kanseri:**

LİRK (cerrah, radyolog, radyasyon onkoloğu, medikal onkolog, ve gastroenterologtan oluşan bir ekibin multidisipliner yaklaşımıyla) tümörün lokal alana adezyonu veya diğer organlara fiksasyonu nedeniyle geride mikroskobik veya gros (makroskobik) hastalık bırakmadan rezeke edilemeye olasılığı olan durum olarak tanımlamak mümkündür.

Yayınlardaki LİRK tanımları değişkendir: kısmi fikse (“tethered”) ya da sınırda rezektabl tümörlerden komşu organları doğrudan invaze etmiş fikse tümörlere kadar aynı başlık altında tanımlanabilmektedirler. Bazıları LİRK tanımı için ERUS ya da MRG

bulgularını kullanarak T3/4 veya N1 rektum tümörleri ve / veya klinik olarak büyük (“bulky”) tümörleri bu kategoriye sokarlar (2)

LİRK tanımı preoperatif dönemde fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile yapılabileceği gibi histopatoloji raporu da temel alınarak yapılabilir. Fizik muayenede LİRK tanımı, klasik olarak rektal tuşede fikse ya da komşu organlara yapışık bulgusu veren tümörlerdir. Radyolojik olarak, MRG’de mezorektal fasyaya en az 5 mm ilerlemiş tümörler ya da çevresel sınır pozitifliği riski taşıyan tümörler (primer tümör mezorektal fasyayı aşmış ya da 1-2 mm yaklaşmış) olarak tanımlanırlar. Radyolojik ya da histopatolojik olarak ise rektum duvarını penetre eden (T3 ve T4) tümörler LİRK’dir.

T3 tümörler, muskularis propriayı aşmış ve perirektal yağ dokusuna ulaşmış tümörlerdir. T3 tümörler, histopatolojik incelemede perirektal yağ dokusunda tümör invazyon derinliğine göre pT3a<1 mm, pT3b>1-5 mm, pT3c>5-15 mm ve pT3d>15 mm olmak üzere dörde ayrılır.

T4 tümörler de pT4a ve pT4b olarak iki gruptur. pT4a, komşu organ invazyonu olan, pT4b, perirektal yağ dokusunu aşmış olmasına rağmen komşu organ invazyonu olmayan tümörler için kullanılır.

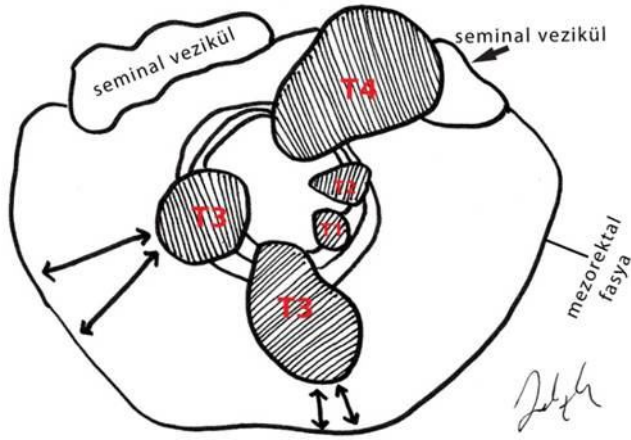
Rektum kanserinin ana tedavi yöntemi cerrahidir. Potansiyel küratif rezeksiyon için negatif ÇRS sağlanması yaşamsal önem taşımaktadır(1, 2).

LİRK’leri, cerrahi olarak bir şekilde çıkarılabilirler, ancak bu tümörlerde TME tekniği ile negatif ÇRS sağlama başarısı düşük olduğu için, hatta iyi uygulanmış TME tekniği ile bile bu başarılamadığı için küratif rezektabl değildirler(4).

Komşu organları içerecek biçimde geniş “*en blok*” rezeksiyon uygulandığında bile tedavi yöntemi yalnızca cerrahi olduğunda başarı oranı çok düşüktür: 5 yıllık sağ kalım % 19-33 arasındadır(23). Bu nedenle neoadjuvan tedavi, primer “non-rezektabl” rektum kanserleri için negatif ÇRS sağlayarak rezektabilite şansı yaratmak üzere kullanılmaktadır.

“Non-rezektabl” rektum kanserlerini ayırt edebilmek çok önemlidir. Bir tümöre “non-rezektabl” diyebilmek için primer tümörün mezorektal fasya ile olan ilişkisini ve bölgesel lenf nodlarının durumunu preoperatif tanısal yöntemlerle araştırmak gerekir. Ancak, preoperatif radyolojik incelemeler her zaman doğru sonuç vermezler. Özellikle T evrelemesi açısından tanısal testler, *sınırlı T3* (T3a ve T3b) ile *ekstensif T3* (T3c ve T3d) tümörlerinin ayırımında başarılı olamamaktadır. Öte yandan primer tümörün mezorektal fasyaya olan uzaklığı lokal nüks açısından büyük önem gösterir ve MRG’de primer tümör ile mezorektal fasya arasındaki mesafe 5 mm’den az ise (daha sonra bu mesafenin 1mm olduğu öne sürülmüş ve 2mm üzerinde uzlaşmıştır) bu durum negatif ÇRS sağlayabilmek açısından riskli olarak kabul edilmektedir(24).

ÇRS, tümör ile mezorektal fasya arasındaki mesafedir. Lokal nüks riski açısından T evrelemesine göre daha iyi bir prognostik faktördür(25) (Şekil 3).



**Şekil 3.** T evresine göre rektum tümörlerinin mezorektal fasyaya uzaklıkları (siyah oklar). Şekilde iki farklı T3 tümöre yer verilmiştir. Sınırlı T3 tümör mezorektal fasya tutulumu için risk oluşturmazken ekstensif T3 tümörde negatif çevresel rezeksiyon sınırı elde edememe riski vardır.

TNM sistemi mezorektal fasya tutulumu hakkında bilgi vermemektedir. Bu nedenle bir tümörün LİRK olup olmadığını belirlemek için ciddi tanısal incelemeler yapılmalı; tümör hem TNM açısından irdelenmeli hem de mezorektal fasya tutulumu olup olmadığı araştırılmalıdır ve sonuçlar kuşkusuz multidisipliner bir ekipte tartışılarak karar verilmelidir.

T4 tümörler için preoperatif evrelemede çok fazla sorun yoktur; bilgisayarlı tomografi (BT), ERUS, “phased array” MRG ve endorektal “coil” MRG benzer sonuçlarla yüksek doğruluk oranları vermektedir(4).

Görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığı komşu organ ve yapılara tümör invazyonu ile normal doku arasındaki ayrımın yapabilmesine bağlıdır. Hiçbir yöntem bu konuda çok iyi değildir. Duyarlılık düşük olduğu için bazı hastalar yanlış olarak “rezektabl” tanısı almaktadır. ERUS ve “coil” MRG yöntemlerini anal kanala yerleştirilmesi gereken problemleri nedeniyle LİRK’li hastalarda uygulamak oldukça zordur. Çoğu hasta ultrasonografi probunu ya da MRG “coil”ini yerleştirmek büyük tümör yüzünden olanaklı olmamaktadır. Bu durumlarda “phased array” MRG, ÇRS tutulumunu saptamak için en iyi yöntem olarak öne çıkmaktadır.

Bu yöntem ile mezorektal fasya lateral ve posteriorda çok iyi değerlendirilir. Önde ise Denonvillier fasyası ile karışabilir. Bu nedenle önde yerleşen tümörlerde daha dikkatli olunmalıdır.

### **LİRK'te adjuvan tedavi gereksinimi:**

Geleneksel olarak LİRK'de radyoterapi (RT) ve/veya kemoterapi (KT), adjuvan stratejide (preoperatif ve/veya postoperatif) kullanılır. LİRK'de adjuvan tedavide amaç lokal kontrolü ve sağ kalımı artırmak için ÇRS'de veya lenf nodlarındaki ya da uzak metastaz alanlarındaki tümör hücrelerini eradike etmektir. "Non-rezektabl" rektum kanserleri mutlaka ameliyattan önce tanınmalıdır. Böyle bir hastada preoperatif RT/KRT vermemek büyük bir hata olacaktır.

Öte yandan klinik olarak "rezektabl" rektum kanserinde cerrahi sonrası rezidü mikroskopik tümör hücrelerinin cerrahi rezeksiyon sınırlarının içinde ya da dışında: lenf nodlarında ya da uzak metastaz olanlarında kalabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle rezektabl rektum kanserlerinde bile adjuvan tedavi (preoperatif ve/veya postoperatif) gereklidir.

Barsak devamlılığının sağlanması her hasta için arzu edilen bir durumdur ancak, rektum kanserinde primer amaç onkolojik ilkelere uygun davranmaktır. Sfinkter koruyucu cerrahi (SKC) ikincil amaç olabilir. Distal ve radial rezeksiyon sınırları cerrahi başarı için yaşamsal önem taşır.

Rektum kanseri en çok lenfatikler aracılığı ile yukarı doğru yayılır. Peritoneal refleksiyonun aşağısında yer alan rektum kanserleri intramural ve ektramural lenfovasküler yollar ile distale doğru da yayılırlar.

Alt rektum kanserlerinde eskiden en az 5 cm temiz distal sınır gerektiğine inanılırdı. Bu hastaların pek çoğuna bu nedenle abdominoperineal rezeksiyon (APR) yapılırdı. Ancak, retrospektif çalışmalarda distal sınırın 1 cm kadar kısa olduğu olgularda lokal nüksün artmadığı gösterildi(26, 27). Distal intramural yayılım, tümör kötü diferansiye ya da yaygın metastatik değilse tümörün 2 cm distali ile sınırlı olmaktadır(28).

Sonuç olarak günümüzde 2 cm distal sınır kabul edilebilir bir mesafedir. Asıl önemli olan çevresel rezeksiyon sınırır.

### **Rektum kanserinde multidisipliner tedavi:**

Erken evre rektum tümörlü hastaların tedavisinde küratif tedavinin köşe taşı cerrahidir. Oysa transmural invazyon ve pozitif perirektal lenf nodu olan hastalarda, hastalığın lokal

kontrolü ve kürü açısından olumlu sonuçlar elde edebilmek için cerrahi tedaviye RT ve KT eklenmesi gerekir.

### **Rektum kanserinde neoadjuvan tedavi:**

Lokal nüks, rektum kanserinin genel prognozunu olumsuz etkiler. Lokal nüks riski, başlıca tümör derinliğinin barsak duvarına olan yayılımı ve lenf nodlarında tümöral tutulum olup olmaması ile ilgilidir. Tümör invazyonunun perirektal yağ dokusuna uzanımı yanında lenfatiklerin, vasküler ya da nöral yapıların tümöral tutulum olup olmaması, tümörün diferansiasyonu, tümörün çevresel rezeksiyon sınırına olan uzaklığı ve tümörün rektumdaki lokalizasyonu gibi anatomik ve biyolojik faktörler de lokal nüks açısından önemlidir (29).

Günümüzde, Doğu Avrupa ülkelerinin çoğunda ve Amerika Birleşik Devletleri'nde, LİRK'de standart tedavi olarak neoadjuvan KRT; ektramural yayılımı olan rektum tümörleri ve/veya bölsel lenf nodu tutulumu olan hastalarda kullanılmaktadır (30). Bizim ülkemizde de benzer bir yaklaşım söz konusudur. Bunun aksine Kuzey Avrupa ülkelerinde, ekstrapitoneal rektal kanserler genellikle preoperatif RT sonrasında cerrahi yaklaşımla tedavi edilmektedir (31).

Mevcut veriler, evre II veya III rektum kanserli hastalar için sürekli 5- FU infüzyonuyla birlikte preoperatif neoadjuvan eş zamanlı RT ve KT'yi izleyen, TME ilkeleri çerçevesinde yapılan radikal rezeksiyon yaklaşımını desteklemektedir. Ektramural penetrasyonu ve/veya rejyonel lenf nodu tutulumu olan rektal tümörler neoadjuvan tedavi için adaydırlar.

### **Neoadjuvan tedavinin avantajları:**

Preoperatif yaklaşımın olası avantajları; T4 lokal ileri evre rektum tümörlerinde küratif radikal rezeksiyona olanak sağlayacak şekilde evre ve boyutsal olarak tümörün gerilemesi ve aşağı yerleşimli tümörlerde sfinkterlerin korunabilmesi olarak özetlenebilir (32). Ayrıca preoperatif RT daha az toksisiteye yol açmakta ve bu sayede daha fazla hasta tam doz RT alabilmektedir.

Neoadjuvan tedavi "rezektabl" rektal kanserler için de kullanılmaktadır. Üstelik RT preoperatif olarak verildiğinde, cerrahi öncesi tümör içindeki oksijen konsantrasyonu daha yüksek olduğundan postoperatif uygulamaya göre daha etkili olmaktadır. Cerrahi rezeksiyon ile bölgesel kan akımı azalmaktadır. Preoperatif uygulama ile radyorezistan hipoksik kısımlar azalarak tümörün radyosensitivitesi artabilmektedir. Preoperatif KRT'den sonra patolojik tam yanıt (pTY) oranları %10-25'lere çıkabilmektedir (33).

Son olarak, preoperatif RT'nin teorik bir avantajından; RT alan rektumun rezeksiyonundan sonra RT'den etkilenmemiş inen kolonun anastomoz için kullanılmasından söz edilebilir.

## **Neoadjuvan tedavinin dezavantajları:**

Preoperatif RT'nin en önemli dezavantajı, erken evre tümörü (pT1-N0) ya da saptanamamış metastatik hastalığı bulunan ileri evre hastalara uygulanabilmesidir. Bu soruna preoperative evrelemedeki yetersizlikler neden olmaktadır. Görüntüleme teknikleri geliştikçe evreleme yanlışları azalmaktadır(32). Ayrıca, preoperatif KRT ve TME gibi cerrahi teknikler, postoperatif komplikasyon oranlarının artmasına ve uzun dönemde üriner sorunlara, dışkılama değişikliklerine ve cinsel işlev bozukluklarına yol açabilmektedir (34, 35).

Rektum kanseri tedavisi sonrası oluşan cinsel işlev bozuklukları aslında sık görülen ve çok önemli bir komplikasyondur (35, 36). Cinsel işlev bozuklukları RT'den kaynaklanabileceği gibi neden cerrahi de olabilir. Cinsel işlev bozukluğunda her bir tedavinin rolünü belirlemek zordur (34, 37).

Birkaç yeni çalışmada, neoadjuvan tedaviyi takiben cerrahi uygulanan hastaların sağlığa ilişkin yaşam kalitesi değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmında, primer rezektabl rektum kanseri nedeniyle yalnızca TME ile tedavi edilen hastalar ile LİRK nedeniyle multimodal tedavi uygulanan hastaliksız sağkalım sağlanmış hastalar karşılaştırıldığında, ikinci grupta sağlığa ilişkin yaşam kalitesinde pek çok ölçütün bozulduğu gösterilmiştir. Özellikle bazal performans durumuna ek olarak özellikle üç faktör; yaş (<65), aşağı rektal anastomoz ve stoma varlığı yaşam kalitesini düşürmektedir (38, 39).

## **Neoadjuvan radyoterapi rejimleri arasındaki farklar ve benzerlikler:**

Teknik olarak neoadjuvan tedavi için iki farklı yaklaşım vardır: İlki 1 hafta içinde büyük fraksiyonlarla (5x5 Gy) yoğun ve kısa süreli RT'yi takiben hemen cerrahi yapılması (kısa süreli preoperatif RT). İkincisi 5-6 haftalık, konvensiyonel fraksiyonasyonlarla RT uygulanırken (1.8-2.0 Gy) eş zamanlı olarak KT verilmesi ve genellikle 4-6 hafta (bezen de 8 hafta) sonra cerrahi uygulanmasıdır (uzun süreli preoperatif KRT).

RT dozu açısından bu iki yaklaşım biyolojik olarak eşit iki tedavidir: 7 günde 5 defa 5.0 Gy vermek ile 5 haftada 5x1.8 Gy toplam 45 Gy RT verilmesi tümör eradikasyonu açısından benzer etkilidir.

Kısa tedavi süresi, erken operasyon, düşük maliyetler ve daha iyi hasta uyumu nedeniyle kısa süreli preoperatif RT yaklaşımı Avrupa'da çoğu kurumda rezektabl rektum kanserleri için tercih edilmektedir. Kısa süreli preoperatif RT (5x5Gy) rejimin etkinliğini kanıtlayan çok sayıda randomize çalışma olmasına rağmen iki nedenle eleştirilmektedir: Geç toksisite oranında yükselmeye neden olması ve tümör boyutunu küçültememesi (33, 40). Kısa süreli preoperatif RT kullanıldığında günlük fraksiyonlardaki büyük radyasyona eş zamanlı KT verilmesinin toksisiteyi artırabileceği endişesi yüzünden bu yaklaşımda KT, RT ile kombine edilememektedir.

Uzun süreli preoperatif RT rejiminde multipl saha teknikleri ve 1.8 Gy/fraksiyonla 45-50.4 Gy toplam doz RT kullanılmaktadır. Çoğu kez uzun süreli RT'ye tümörün radyasyona duyarlılığını artırmak için eş zamanlı KT eklenmektedir. Uzun süreli KRT tamalanmasından 4-8 hafta sonra cerrahi uygulanmaktadır. Her ne kadar bazı seriler desteklemese de (41), çoğu seri uzun süreli preoperatif KRT'yi takiben pTY başarılan hastalarda başlangıçtaki T ve N evrelerinden bağımsız olarak lokal kontrol, metastazsız sağ kalım içeren uzun dönem sonuçlarında iyileşme bildirilmiştir(42). Şu anda bu dozlar rektum kanserinde güncel standart olarak yerleşmiştir, çünkü iyi tümör yanıtı ve daha kabul edilebilir geç morbidite avantajı sunmaktadır.

### **Hollanda Çalışması:**

Bu randomize çalışma sadece TME ile karşılaştırıldığında preoperatif kısa dönem RT'nin lokal nüksü belirgin şekilde azalttığını fakat genel sağ kalımı değiştirmedini göstermiştir.

### **İngiltere (MRC CR07) Çalışması:**

Bu çalışma, preoperatif RT'nin lokal kontrol üzerinde tüm evrelerde ve tüm tümör yerleşim yerlerinde (üst/orta/alt rektum) olumlu etki yaptığını göstermiştir. Preoperatif RT'nin TME kalitesi nasıl olursa olsun (iyi/orta/kötü) tüm hastalarda lokal nüksü azalttığı sonucuna ulaşıldı. Daha ötesi preoperatif RT alan hastalarda TME tekniği mükemmel uygulandığında lokal nüks çok azalmaktadır.

### **Rektum kanseri tedavisinde preoperatif kemoradyoterapinin yeri:**

Güncel 2 büyük randomize klinik çalışma, T3-4 rektum kanseri hastalarında tek başına preoperatif RT'ye kıyasla preoperatif KRT 'nin (eş zamanlı 5-FU ve lökoverin) daha üstün antitümör aktivitesine sahip olduğunu gösterdi.

### **EORTC Çalışması:**

Bu randomize faz 3 çalışma, preoperatif veya postoperatif olarak verilen kombine KRT'nin, genel sağ kalım üzerine etkisinin gösterilmemesine rağmen, belirgin olarak lokal nüks oranlarını düşürüp pTY oranlarını arttırdığını gösterdi.

### **Fransa (FFCD) Çalışması:**

Bu randomize çalışma preoperatif KRT'nin preoperatif RT ile karşılaştırıldığında pTY'ı arttırıp lokal nüks oranını azalttığını, fakat genel sağ kalım ve hastalısız sağ kalımı arttırmadığını göstermiştir.



Tüm bu çalışmalardan çıkan sonuç şöyle özetlenebilir: Neoadjuvan RT'ye eş zamanlı KT eklenmesiyle pTY oranı artmakta ve lokal nüks azalmakta, ancak SKC ve sağ kalım üzerinde bir avantaj oluşup oluşmadığı hala belirsiz kalmaktadır.

## **Rektum kanseri tedavisinde preoperatif kemoradyoterapi ile postoperatif kemoradyoterapi rejimlerinin karşılaştırılması:**

### **Uppsala Çalışması:**

Preoperatif ve postoperatif tedaviler şimdiye kadar 4 randomize çalışmada karşılaştırılmıştır. Uppsala çalışması kısa süreli RT'ye (5.1 Gy X 5) karşı konvensiyonel fraksiyonasyonla postoperatif 60 Gy'lik RT'yi karşılaştırdı(43). Preoperatif RT kolunda sağ kalımda anlamlı bir fark olmaksızın(% 42'ye karşın % 38) lokal nükste anlamlı azalma (% 13'e karşın % 22) olduğu gösterilmiştir.

Diğer üç randomize çalışmada T3-4 hastalar seçilmiş ve eş zamanlı 5-FU bazlı KT ile birlikte konvensiyonel radyasyon dozları kullanılmıştır. Bu çalışmaların ikisi ABD'den (INT 0147, NSABP R0-3 ) ve biri Almanya'dandı(CAO/ARO/AIO 94). Ne yazık ki, hem NSABP R-03 hem de INT 0147 çalışmaları yeterince hasta bulunamadığı için erken sonlandırılmıştır. NSABP R-03 çalışması sadece 1 yıllık ortanca izlem ile bir ön rapor sunabildi. Buna göre preoperatif kolda SKC ve hastalık kanıtı olmayan hastaların oranları postoperatif koldan daha yüksek (%44'e karşın % 34) (44) olarak bulunmuştur.

### **Alman Çalışması:**

Üstün toplam uyum oranı, daha iyi lokal kontrol, azalmış toksisite ve aşağı yerleşimli tümörlerde artmış SKC oranı ile birlikte LİRK'li hastalar için preoperatif KRT bu çalışmadan sonra günümüzde standart neoadjuvan tedavi haline gelmiştir.

### **Kolorektal Kanser ve Diyabet:**

KRK, batı toplumlarında yılda yaklaşık 655.000 ölüme neden olan en sık üçüncü kanser ilişkili ölüm sebebidir (45). Dünya geneline bakıldığında yaşam tarzı değişikliği ve ortalama yaşam süresine bağlı olarak tip 2 diyabet prevalansı artmaktadır. Tüm yaş grupları göz önüne alındığında Amerika Birleşik Devletleri'nde, 2000 yılında % 2.8 olan tip 2 diyabet prevalansının 2030 yılında yaklaşık 2 katına çıkarak % 4.4'e ulaşması beklenmektedir (5). Ayrıca uzmanlar Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 1.5 milyon kişinin diyabet tanısı alacağını ve bunun ışığında 41 milyon Amerikalının şuan için prediyabetik olduğunu ön görmektedir (46). Diyabet dünya genelinde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan temel kronik hastalıklardan biri haline gelmiştir. Diyabetin yol açtığı mortalite ve morbidite

arasında kardiyovasküler hastalık (6, 7), böbrek hastalığı (8), körlük (9) ve enfeksiyonlara yatkınlık sayılabilir.

Tip 2 diyabette karakteristik olarak karşımıza çıkan hiperinsülinemi, periferik insülin direncine kompensatuar cevap olarak meydana gelmektedir. Ayrıca insülin'in hücre kültürlerinde ve hayvan modellerinde prokarsinojenik etki gösterdiği bilinmektedir (10, 11). Bu çerçevede yapılan çalışmalarda serum ya da plazmadaki yüksek insülin düzeyi, artmış kanser gelişim riski ile ilişkili bulunmuştur (47, 48).

Tip 2 diyabet ile ilişkili olan kanser türleri arasında, KRK (12, 13) yanında, over (14), pankreas (15, 16), karaciğer (15), böbrek ve üriner sistem (17), meme (16), melenom (17), mide (18), serviks (18) ve endometrium (18) sayılabilir.

Diyabet ve KRK gelişimi için bazı ortak etyolojik faktörler olması 'bu 2 hastalığın gelişim açısından ilişkili' olduğu hipotezini güçlendirmektedir. Bu ortak etyolojik faktörler; obezite, sedanter yaşam ve liften fakir diyet olarak sıralanabilir.

2006 yılında yayınlanan geniş bir retrospektif çalışmada; tip2 diyabetik kadınlarda anlamlı risk artışı olmamasına rağmen tip 2 diyabetik erkeklerde, proksimal KRK gelişim riskinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada sigara kullanımının, diyabet ile ilişkili KRK gelişim riskini anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir (49). Ayrıca başka çalışmalarda da diyabetin KRK gelişim riskini erkeklerde (49, 50), kadınlarda (51) ve her iki cinsiyette (52) artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalar sonucunda; tip 2 diyabet varlığı, hastalarda proksimal (49) ya da distal (53) KRK gelişimine neden oluyordu.

Tip 2 diyabetik hastaların kan şekeri düzeylerinin kontrolü amacı ile kullanılan insülin tedavisi de hiperinsülinemiye neden olarak KRK gelişim riskini normal popülasyona göre yaklaşık 3 kat artırdığı saptanmıştır (54, 55).

KRK tanısı konan diyabetik hastaların KRK açısından uzun ve kısa dönem sonuçları ile ilgili elimizde çok az veri olması nedeni ile yapılan bir çalışmada, glisemi kontrolü hakkında fikir veren HgA1c düzeylerine bakılmış. HgA1c düzeyleri yüksek yani glisemi kontrolü başarısız olan tip 2 diyabetik hastaların KRK açısından daha agresif (daha erken yaşta oluşma, daha ileri evrede tanı konma, daha düşük 5 yıllık sağ kalım oranı) seyrettiği saptanmıştır (19).

Yapılan bir başka çalışmada ise, tip 2 diyabet olan KRK'li hastaların neoadjuvan KRT tedavisine diyabet olmayan hastalara göre daha kötü yanıt verdiği gösterilmiştir (20).

Diyabet ve KRK arasındaki ilişkiyi açıklamak üzere pek çok patofizyolojik mekanizma kurulmuştur. Bunların en çok kabul göreni ise insülin benzeri büyüme faktörü – 1 (IGF – 1) hiperinsülinemi teorisi dir.

Bu teoriye göre: İnsülin ve IGF – 1 metabolizmada hücre büyümesi, proliferasyonu ve apoptotik süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (17). İnsülin ve IGF – 1 yolağı, hem hücre proliferasyonunu artırırken hem de apoptozu inhibe ederek karsinogenesisi uyarmaktadır. Ayrıca bu yolak ras onkogeninin de aktivasyonunu düzenlemektedir. Periferik insülin direncine sekonder olarak ya da ekzojen insülin tedavisine bağlı olarak diyabetik hastalarda artan insülin ve serbest IGF – 1 düzeyleri, KRK gelişimi ile sonuçlanan, kolon hücre proliferasyonunu artırmaktadır (56). Hiperinsülinemik ortamda (diyabet) ras onkogeni aktivasyonu artarak, kolon epitel hücrelerini büyüme faktörlerinin etkisine daha duyarlı hale getirir. Bu aşama adenomdan karsinom gelişme sürecini, tıbbi literatüre bakıldığında 10 – 15 yıl arasında zaman almakta(17), başlatmaktadır (56).

Diyabet ve KRK arasındaki ilişkiyi açıklamak üzere kurulmuş bir diğer kabul gören teori ise; intestinal endokrin L – hücrelerinden salınan, c – myc ve siklin D1 onkogenleri ile birlikte wnt sinyal yolağına katılarak söz konusu onkogenleri negatif geri bildirim ile baskılayan, glukagon like peptid 1 (GLP1) molekülüne dayalı olan teoridir. Özellikle tip 2 diyabetik hastalarda insülin direncine sekonder gelişen hiperinsülinemik ortamda GLP1 sekresyonu azalır. Bu azalma sonucunda negatif geri bildirim ortadan kalkarak , c – myc ve siklin D1 protoonkogenlerinin ekspresyonunda artışa neden olan wnt yolağı aktive olur. Bu süreç KRK gelişimi ile sonuçlanabilecek kolon hücre proliferasyonunu uyarır (57).

Söz konusu olan bu iki hastalığın ilişkisini açıklamada kabul gören bir diğer hipotez ise; barsak pasaj zamanının, diyabetik hastalarda muhtemel diyabetik nöropatinin gastrointestinal sistemi etkilemesi sonucu, uzamasıdır. Bu sayede kanserojen etkisi bilinen fekal içerik (safra asitleri, amonyum asetat, fekapentaene) kolon epitelyum hücresi ile daha uzun süre temas etmektedir (17). Ancak bu hipotezi destekleyecek konstipasyon ile KRK arasındaki ilişkiyi gösteren epidemiyolojik çalışma yoktur.

## Neoadjuvan Kemoradyoterapiye Cevap ve Diyabet:

Preoperatif KRT sonrası TME prensipleri çerçevesinde cerrahi rezeksiyon, düşük lokal rekürens riski ve postoperatif KRT rejimlerine göre daha az toksik olması nedeni ile LİRK tedavisinde standart uygulama haline gelmiştir (58). Pek çok retrospektif ve prospektif çalışmada neoadjuvan KRT'ye pTY veren hastaların lokal hastalık kontrolü, hastaliksız sağ kalım ve genel sağ kalım oranlarının arttığı gösterilmiştir (59 – 61). Bu çalışmalarda ayrıca yandaş hastalıkların da çeşitli mekanizmalar ile neoadjuvan KRT'ye verilen cevabı etkileyebileceğinden de söz edilmiştir (61).

Diyabetik hastaların diyabetik olmayanlara göre KRK'e yakalanma oranlarının yüksek olmasının yanında KRK'e yakalanan diyabetik hastaların diyabetik olmayan KRK'li hastalara oranla daha kötü sonuçlara sahip olduğunun bilinmesine rağmen özellikle bu ilişkiyi aydınlatmak için pek fazla çalışma yapılmamıştır (62, 63). Bu konuda yapılan ilk değerli çalışma Caudle ve ark.'na (20) aittir. Söz konusu çalışmada LİRK'li hastalarda, diyabetik olan ve diyabetik olmayan hastaların, neoadjuvan KRT'ye verdikleri cevap karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya, tek merkezli olarak 1995 ile 2006 yılları arasında, LİRK tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. Tanı konan hastalara; cerrah, medikal onkolog ve radyasyon okoloğunun bulunduğu multidisipliner gastrointestinal tümör konseyinde değerlendirilerek neoadjuvan KRT tedavisi planlanmıştır. Hastalara neoadjuvan KRT sonrası TME ilkeleri ışığında rezeksiyon yapılmıştır. Hasta bilgilerine bilgisayar ortamındaki klinik notları, operasyon notları, laboratuvar sonuçları, radyoloji raporları ve patoloji raporları incelenerek, retrospektif olarak ulaşılmıştır. Çalışmaya alınan hastalar 'diyabetik olan' ve 'diyabetik olmayan' olarak iki gruba ayrılmış ve bu iki grup, neoadjuvan KRT tedavisi sonrası yapılan operasyon tipi (APR ya da SKC), evre gerilemesi, lokal progresyon ve pTY açısından karşılaştırılmıştır.

Caudle ve ark.'nın yaptığı çalışmada; neoadjuvan KRT'ye pTY verme oranlarında diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar karşılaştırılmıştır (20). Söz konusu olan çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri, istatistiksel olarak benzer olup, Tablo 1' de özetlenmiştir. Her iki grup arasında neoadjuvan tedaviye yanıt açısından diyabetik olmayan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Yine aynı çalışmanın sonuçları diyabetik hastalarda diyabetik olmayan hastalara oranla daha fazla APR yapıldığını göstermiştir (sırası ile %65'e %31). Aynı seride diyabetik hastaların neoadjuvan KRT tedavisi sırasında KRK'in lokal progresyon hızının yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca diyabetik olmayan grupta 21 hastada pTY görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tüm bulgular ele alındığında sonuçların yaş, cinsiyet ve vücut kitle endeksi gibi diğer prognostik faktörlerden bağımsız olduğu saptanmıştır. Bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Hastaların genel özellikleri

	Diyabetik	Diyabetik olmayan
Toplam sayı	17	93
Cinsiyet		
Erkek	15 (%88)	56 (%60)
Kadın	2 (%12)	37 (%40)
Median yaş (yıl)	56 (41 – 77)	56 (27 – 68)
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	29.3 (23 – 48)	25.5 (16 – 45)
Neoadjuvan tedaviyi tamamlama oranları	16 (%94)	86 (%92)
Tümör lokalizasyonları		
Üst rektum	5 (%29)	27 (%29)
Orta rektum	4 (%24)	27 (%29)
Alt rektum	8 (%47)	39 (%42)
Cerrahi prosedür		
APR	11 (%65)	29 (%31)
SKC	6 (%35)	64 (%69)
Tedavi öncesi evreler		
T1	0	0
T2	0	4 (%4)
T3	16 (%94)	78 (%84)
T4	1 (%6)	11 (%12)
Nx	2 (%12)	12 (%13)
N0	8 (%47)	27 (%29)
N1	8 (%47)	51 (%55)
N2	0	3 (%3)
M1	2 (%12)	10 (%11)

Tablo 2: Neoadjuvan tedaviye yanıt

	Diyabetik (n=17)	Diyabetik olmayan (n=93)	P değeri
Evre gerilemesi	11/17 (%65)	61/93 (%66)	NS
T gerilemesi	9/17 (%53)	46/93 (%52)	NS
N gerilemesi	6/17 (%37.5)	62/93 (%67)	NS
Lokal progresyon	4/17 (%24)	5/93 (%5)	0.046
Patolojik tam yanıt	0/17	21/93 (%23)	<0.039

Bu sonuçların; insülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin tümör biyolojisindeki etkilerinden ya da diyabetin verdiği hasara bağlı olarak, tümör yatağına neoadjuvan KRT'de kullanılan radyosensitizan ajanların geçişinin azalması gibi pek çok muhtemel nedeni olabilir.

İnsülin'in tümör fizyolojisini etkilediğine dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Çalışılan fare modellerinde insülin infüzyonu süresince tümör kan akımının ve oksijen tüketiminin düştüğü ve buna bağlı olarak rölatif hipoksik doku koşullarının oluştuğu saptanmıştır. Bu dokuda oluşan rölatif hipoksik ortam tümör hücrelerinin radyasyona duyarlılığını azaltmaktadır (64 – 66).

Bütün bu bilgilerin ışığında, neoadjuvan KRT'ye cevap açısından, diyabetin kısa ve/veya uzun dönem sonuçları bir faktör olarak düşünülebilir. Özetle; diyabetik hastalarda görülen mikrovasküler hastalık ve hipoksik doku koşulları sinerjistik etki ile radyosensitizan ajanın, hem tümör yatağına geçişini, hem de tümör yatağındaki etkinliğini azaltarak neoadjuvan KRT'nin yararını düşürebilir. (67, 68).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER:

Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kolorektal Cerrahi Birimi tarafından Haziran 1993 – Ekim 2009 tarihleri arasında LİRK nedeni ile neoadjuvan KRT sonrası TME prensipleri çerçevesinde küratif rezeksiyon (APR ya da SKC) yapılan ve kayıtlarına eksiksiz ulaşılabilen toplam 141 hastanın prospektif toplanmış verileri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan etik kurul 8.9.2011 tarihli, 2011/30-10 karar numaralı izni ile retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya üst, orta ve alt rektum yerleşimli neoadjuvan KRT sonrası küratif rezeksiyon yapılan evre 2 ve 3 (lokal ileri) hastalar alındı. Veri tabanından hastaların klinik notları, operasyon notları, laboratuvar sonuçları, radyoloji raporları ve patoloji raporlarını içeren tıbbi kayıtlar incelendi. Hastalar özgeçmişlerine ve tıbbi kayıtlara dayanılarak diabetes mellitus var ya da yok olarak sınıflandırıldı. Tedavi planlaması öncesi serideki tüm olgulara genel fizik bakı, rektal tuşe, tam kan sayımı, rutin kan biyokimyası, rijit rektosigmoidoskopi, kolonoskopi, tümör biyopsisi, torakoabdominopelvik BT, endorektal koil ve/veya pelvik phased – array MRG ile inceleme yapılmıştı. Hastaların klinik evrelemesi torakoabdominopelvik BT, endorektal koil ve/veya pelvik phased – array MRG ile yapıldı ve TNM (Tablo 3) evreleme sistemi kullanıldı.

Tablo. 3: TNM sınıflama sistemi (69)

Evre	T (tümör)	N (lenf nodu)	M (metastaz)
0	Tis	N0	M0
1	T1/2	N0	M0
2A	T3	N0	M0
2B	T4	N0	M0
3A	T1/2	N1	M0
3B	T3/4	N1	M0
3C	Herhangi T	N2	M0
4	Herhangi T	Herhangi N	M1

Hastaların operasyon materyalleri ‘Collage of American Pathologists (CAP)’ kriterlerine uygun olarak Dokuz Eylül Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı’nda değerlendirildi. Hastaların tümör regresyon dereceleri değerlendirilirken üç evreli bir sınıflama sistemi olan Wheeler regresyon sınıflama sistemi (70) kullanıldı.

Tablo. 4 Wheeler regresyon skorlaması

TRG1	Sterilizasyon veya sadece küçük bir mikroskopik alanda adenokarsinom odağı ve artmış fibrozis
TRG2	Artmış fibrozis ve makroskopik hastalık izlenmesi
TRG3	Fibrozis’in az olması ya da hiç olmaması ve belirgin makroskopik hastalık

TRG: tumor regration grade

Olguların tedavisi multidisipliner olarak (Cerrahi, Patoloji, Radyasyon Onkolojisi, Tıbbi Onkoloji, Gastroenteroloji ve Radyoloji) Dokuz Eylül Kolon ve Rektum Kanseri konseyinde tümörün yerleşimi, evresi, hastanın yaşı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) performans durumu ve yandaş hastalıkları ile birlikte değerlendirilerek planlandı.

Rektum anal vergeden itibaren 0 – 15 cm arası olarak tanımlandı. 0 – 5 cm alt rektum, 6 – 10 cm orta rektum ve 11 – 15 cm üst rektum olarak sınıflandırıldı.

### **Neoadjuvan kemoradyoterapi:**

Tüm hastalara eş zamanlı KRT protokolü doğrultusunda RT ile beraber santral damar yolundan 5 – FU 225 mg/m<sup>2</sup>/gün (haftada 5 gün) sürekli infüzyon şeklinde uygulandı. Hastalar haftalık olarak fizik bakı, Karnofski performans durumu, hematolojik ve biyokimyasal ölçümlerle değerlendirildi. Olgular KT süresince toksisite yönünden DSÖ toksisite derecelendirme kriterlerine göre değerlendirildi. RT planlaması çekilen BT’ de elde edilen 3 boyutlu görüntülere paralel olarak tümör dokusuna maksimum dozu verirken çevre sağlam dokuya olabilecek en düşük dozu verecek şekilde bilgisayar programı yardımı ile yapıldı. Ameliyat öncesi RT yüksek enerjili (6 – 23 mV) X ışınları kullanılarak dört alan foton tekniği ile toplam 45 – 50 Gy doz, 1.8 – 2.0 Gy’lik fraksiyonlar halinde 20 – 25 günde uygulandı. Planlanan hedef alanın sınırları, ön arka alanların lateral kenarları kemik pelvisi 2 cm güvenlikle geçecek şekilde, üst sınır sakral promontoryum’un 1,5 cm üzerine, alt sınır tümörün 5 cm aşağısını, lateral alanlarda arka sınır tüm sakrumu, ön sınır T3 hastalıkta simfisis pubis’in arkasından, T4 hastalıkta eksternal iliak lenf düğümlerini de içererek simfisis pubis’in önünden geçecek şekilde planlandı.

### **Cerrahi tedavi:**

Hastalarda cerrahi tedavi neoadjuvan KRT tedavisi sonrası 6 – 10 hafta arasında yapıldı. Tüm hastalara küratif, TME tekniğine uygun radikal rezeksiyon yapıldı. Cerrahi sırasında diseksiyon’un, tümörün en distal ucundan en az 2 cm daha distale, ilerletilemediği durumlarda negatif cerrahi sınırı sağlayabilmek için hastalara APR uygulandı. Diseksiyonun tümörün en distal ucundan en az 2 cm daha distale ilerletilebildiği ve negatif cerrahi sınırın güvenle sağlanabildiği hastalarda SKC işlemleri (low anterior rezeksiyon – LAR, very low anterior rezeksiyon – VLAR, kolorektal / koloanal anastomoz) uygulandı. Anastomoz yapılan hastalarda koruyucu ileostomi açıldı.

### **Neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi:**

Bu basamakta hastalar diyabetik olan ve diyabetik olmayan olarak 2 gruba ayrılarak, klinik ve patolojik evreleri karşılaştırıldı. Patoloji spesmeninde tümör hücrelerine rastlanmaması – ypT0N0 – tam yanıt, T ve/veya N evresinde gerileme görülmesi (TG / NG); kısmi yanıt, herhangi bir gerilemenin görülmemesi ise ‘yanıt yok’ olarak değerlendirildi. Ayrıca hastaların patoloji spesmenlerinde Wheeler regresyon skorlaması (70) ‘na bakıldı.

### **İstatistiksel analiz:**

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS (statistical package for social sciences, Inc., Chicago, IL, ABD) for Windows 15.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken; her iki grubun yaş ortalamaları karşılaştırılırken Mann whitney U testi, kadın ya da erkek olmanın diyabetik olmaya etkisine bakılırken Ki – kare testi, diyabetin tümör yerleşimine etkisine bakılırken Ki – kare testi, diyabetin yapılan ameliyat türüne etkisine bakılırken Ki – kare testi, neoadjuvan KRT’ ye cevap ve wheeler skorları açısından iki grup karşılaştırılırken yine Ki – kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık p < 0.05 düzeyinde değerlendirilmiştir.



## **BULGULAR:**

Bulgular, tanımlayıcı ve istatistiksel karşılaştırmalı tablolar halinde sunulmuştur. Buna göre; tablo 5, tablo 6, tablo 7, tablo 8 ve tablo 9 tanımlayıcı özellikte tablo 10 ve tablo 11 ise istatistiksel karşılaştırmalı özelliktedir.

Çalışmaya alınan 141 hastanın %64.5'i erkek (91/141), %35.5'i (50/141) kadındır. Araştırma kapsamındaki hastaların %16.3'ünün (23/141) diyabet hastası olduğu saptanmıştır. Diyabetik olduğu saptanan hastaların %56.5'i (13/23), diyabetik olmayan grubun %66.1'i (78/118) erkektir (Tablo 5).

Tüm hasta grubunun yaş ortalaması  $57.57 \pm 12.68$  (min 21- max 87) yıl iken, diyabetik hastaların yaş ortalaması  $62.30 \pm 9.42$  (min 44- max 80) yıl ve diyabetik olmayan hastaların yaş ortalaması  $56.65 \pm 13.05$  (min 21- max 87) yıl olarak saptanmıştır (Tablo 5).

Hasta grubunun tümör lokalizasyonlarına göre dağılımlarına bakıldığında tüm hastaların %64.5'inde (91/141) tümör lokalizasyonunun alt rektum bölgesinde olduğu, %22.7'inde (32/141) orta, %12.8'inde (18/141) üst rektum bölgesi lokalizasyonu olduğu saptanmıştır. Diyabetik hasta grubunda en yüksek oranda %73.9 ile (17/23) alt rektum yerleşimli tümör tespit edilirken orta rektum yerleşimli tümör hiç saptanmamıştır. Diyabetik olmayan hasta grubunda %62.7 (74/118) ile en yüksek oranda alt rektum yerleşimli tümörler tespit edilirken bunu %27.1 ile (32/118) orta rektum yerleşimli tümörler izlemektedir (Tablo 5).

Araştırma kapsamındaki 141 hastanın tamamına planlanmış olan neoadjuvan KRT programı uygulanarak tamamlanmıştır. Tüm hastalar, neoadjuvan KRT tedavisinden 6 – 10 hafta sonra opere edilerek, TME prensiplerine uygun küratif cerrahi rezeksiyon (SKC ya da APR) uygulanmıştır. Yapılan cerrahi uygulamada diyabetik hastaların 9 (% 39.1) tanesine APR, 14 (% 60.9) tanesine SKC yapılmıştır. Bu oranlar diyabetik olmayan grupta, 44 (% 37.3) APR ve 74 (% 62.7) SKC şeklindedir. (Tablo 5)

**Tablo 5. hastaların genel özellikleri**

	<b>Diyabetik</b>	<b>Diyabetik olmayan</b>	<b>Toplam</b>
	<b>n (%)*</b>	<b>n (%)*</b>	<b>n (%)*</b>
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	13 (56.5)	78 (66.1)	91 (64.5)
Kadın	10 (43.5)	40 (33.9)	50 (35.5)
<b>Yaş ortalaması ±SS</b>	62.30±9.42	56.65±13.05	57.57±12.68
<b>(yaş aralığı)</b>	(44 – 80)	(21 – 87)	(21-87)
<b>Tümör yerleşimi</b>			
Üst rektum	6 ( 26.1)	12 (10.2)	18 (12.8)
Orta rektum	0 (0.0)	32 (27.1)	32 (22.7)
Alt rektum	17 (73.9)	74 (62.7)	91 (64.5)
<b>Yapılan ameliyat</b>			
APR	9 (39.1)	44 (37.3)	53 (37.6)
SKC	14 (60.9)	74 (62.7)	88 (62.4)
<b>Toplam</b>	23	118	141
	(% 100.0)	(% 100.0)	(% 100.0)
	(% 16.3)	(% 87.3)	(% 100.0)

\* Sütun yüzdesi

Diyabetik hasta grubunu oluşturan 23 hastanın tamamı tip 2 diyabet hastasıdır. Diyabet hastalarının %65.2'si (15/23) glisemi kontrolü için oral antidiyabetik ilaç (OAI), %17.4'ü (4/23) insülin , 1 hasta ise OAI – insülin kombinasyonu kullanmaktadır. Diyabetik hastaların %13.0'ı (3/23) tedavi öncesi rutin bakı sırasında diyabet tanısı almıştır. (Tablo 6)

**Tablo 6. Diyabet hastalarının glisemi kontrolü amacıyla uygulanan tedavi protokollerine göre dağılımları**

	<b>Yeni tanı</b>	<b>OAI</b>	<b>İnsulin</b>	<b>OAI ve İnsulin</b>	<b>Toplam</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Diyabetik hastalar</b>	3 (% 13.0)	15 (% 65.2)	4 (% 17.4)	1 (% 4.3)	23 (% 100.0)

Tedavi sırasında hastaların alınan örneklerde açlık kan şekeri düzeyleri değişiklik göstermekle birlikte 7 hastanın normoglisemik (KŞ<120 mg/dl), 8 hastanın ılımlı hiperglisemik (KŞ: 120 – 200 mg/dl) ve 8 hastanın hiperglisemik (KŞ: > 200 mg/dl) sınırlarında seyrettiği saptanmıştır. (Tablo 7)

**Tablo 7. Diyabetik hastaların kan şekeri düzeylerine göre dağılımları**

	<b>Normoglisemik</b>	<b>İlımlı hiperglisemik</b>	<b>Hiperglisemik</b>	<b>Toplam</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Diyabetik hastalar</b>	7 (% 30.4)	8 (% 34.8)	8 (% 34.8)	23 (% 100.0)

Tedavi öncesi yapılan klinik evrelemede, diyabetik hasta grubunda primer tümör için hastaların %4.3'ünün (1/23) T<sub>2</sub>, %56.5'inin (13/23) T<sub>3</sub>, % 39.2'sinin (9/23) T<sub>4</sub>; aynı serilerde değerlendirilen lenf nodu tutulumu için % 26.1'inin (6/23) N<sub>0</sub>, % 39.1'inin (9/23) N<sub>1</sub> ve % 34.8'inin (8/23) N<sub>2</sub> olarak değerlendirilmiştir. Diyabetik hasta grubunda T<sub>1</sub> olarak sınıflandırılan hiç hasta olmamıştır (Tablo 8).

Diyabetik olmayan hasta grubunda ise primer tümör için hastaların % 0.8'i (1/118) T<sub>1</sub>, % 5.9'u (7/118) T<sub>2</sub>, % 49.2'si (58/118) T<sub>3</sub> ve % 44.1'i (52/118) T<sub>4</sub>; aynı serilerde değerlendirilen lenf nodu tutulumu için % 16.1'i (19/118) N<sub>0</sub>, % 46.6'sı (55/118) N<sub>1</sub> ve % 37.3'ü (44/118) N<sub>2</sub> olarak değerlendirilmiştir (Tablo 8).

Genel hastalık evrelemede diyabetik hasta grubunda hastaların %26.1'i (6/23) evre 2, %73.9'u (17/23) evre 3 olarak değerlendirilir iken diyabetik olmayan hasta grubunda

hastaların %16.1'i (19/118) evre 2, %83.9'u (99/118) evre 3 olarak değerlendirilmiştir (Tablo 8).

**Tablo 8. Primer tümör, lenf nodu tutulumu ve genel hastalık evrelerine göre hastaların diyabetik olma durumları**

	Diyabetik		Diyabetik olmayan		Toplam	
	n	%*	n	%*	n	%*
<b>T evresi (n=141)</b>						
T <sub>1</sub>	0	0.0	1	0.8	1	0.7
T <sub>2</sub>	1	4.3	7	5.9	8	5.7
T <sub>3</sub>	13	56.5	58	49.2	71	50.4
T <sub>4</sub>	9	39.2	52	44.1	61	43.3
<b>N evresi (n=141)</b>						
N <sub>0</sub>	6	26.1	19	16.1	25	17.7
N <sub>1</sub>	9	39.1	55	46.6	64	45.4
N <sub>2</sub>	8	34.8	44	37.3	52	36.9
<b>Hastalık evresi (n=141)</b>						
Evre 2	6	26.1	19	16.1	25	17.7
Evre 3	17	73.9	99	83.9	116	82.3

\*sütun yüzdesi

Operasyon sonrası, hastaların cerrahi spesmenlerinin patolojik incelemeleri gerçekleştirilmiştir. Yapılan değerlendirmelerde diyabetik hasta grubunda yer alan hastaların %13.0'ında (3/23) neoadjuvan KRT'ye herhangi bir yanıt vermediği, % 82.6'sının (19/23) kısmi yanıt (T ve/veya N'de gerileme) vermiş olduğu, neoadjuvan KRT'ye tam patolojik yanıt veren hastanın olmadığı ve 1 (% 4.3) hastanın tedavi sonrası hastalığında ilerleme olduğu saptanmıştır (Tablo 9).

Diyabetik olmayan grupta neoadjuvan KRT'ye herhangi bir yanıt vermeyen hasta oranı %14.4 (17/118) iken kısmi yanıt verme oranı % 74.6'dır (88/118). Diyabetik gruptan farklı olarak bu gruptaki hastaların %6.8'i (8/118) neoadjuvan tedaviye pTY vermiştir. Tedavi sonrası hastalıkta ilerleme oranı grupta %4.2 (5/118) olarak saptanmıştır (Tablo 9).

Diyabetik olan grupta yer alan hastaların % 60.9'unda (14/23) T' de ve %52.2'inde (12/23) N'de gerileme saptanırken diyabetik olmayan grupta bu oranlar % 52.5 (62/118) ve % 63.6 (75/118) olarak saptanmıştır (Tablo 9).

Çalışmaya alınan hastaların patoloji spesmenlerinde Wheeler regresyon skorlaması (70)'na uygun olarak yapılan incelemede; diyabetik hastaların % 21.7'si (5/23) TRG – 1 olarak sınıflandırılırken, % 52.2'si (12/23) TRG – 2 ve %26.1'i (6/23) TRG – 3 olarak sınıflandırılmıştır. Diyabetik olmayan grupta ise hastaların % 27.7'si (39/118) TRG – 1, % 51.1'i (72/118) TRG – 2 ve % 21.2'si (30/118) TRG – 3 olarak sınıflandırılmıştır. (Tablo 9)

**Tablo 9. Hasta gruplarında neoadjuvan kemoradyoterapiye yanıt, T / N evrelerinde gerileme durumlarının ve Wheeler regresyon skorlaması değerlendirilmesi**

	Diyabetik		Diyabetik olmayan		Toplam	
	n	%*	n	%*	n	%*
<b>Neoadjuvan kemoradyoterapiye yanıt (n=114)</b>						
Yanıt yok	3	13.0	17	14.4	20	14.2
Kısmi yanıt	19	82.6	88	74.6	107	75.9
Lokal progresyon	1	4.3	5	4.2	6	4.3
Tam patolojik yanıt	0	0.0	8	6.8	8	5.7
<b>T gerilemesi (n=114)</b>	14	60.9	62	52.5	76	53.9
<b>N gerilemesi (n=114)</b>	12	52.2	75	63.6	87	61.7
<b>Wheeler Regresyon Skorlaması (n=114)</b>						
TRG – 1	5	21.7	34	28.8	39	27.7
TRG – 2	12	52.2	60	50.8	72	51.1
TRG – 3	6	26.1	24	20.4	30	21.2

\*sütun yüzdesi

Diyabetik hastalar ile diyabetik olmayan hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (M-W U=1006.0, p=0.05) (Tablo 10).

Kadın ve erkek hastalar arasında diyabetli olma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $\chi^2_{\text{Yates}}=0.410$ , SD=1, p=0.522) (Tablo 10).

Tümör yerleşimine ait verilerde alt ve orta rektum yerleşimli tümörler bir grup, üst rektum yerleşimli tümörler bir grup olarak yeniden kodlama yapılarak tümör lokalizasyonuna göre diyabetli olma durumu açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında diyabetli olma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $\chi^2_{\text{Yates}}=0.623$ , SD=1, p=0.430) (Tablo 10).

Yapılan ameliyat türüne göre diyabetli olma durumu açısından APR ve SKC uygulanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $\chi^2_{\text{Yates}}=0.0$ , SD=1, p=1.00) (Tablo 10).

**Tablo 10. Hastaların genel özelliklerinin karşılaştırılması**

	Sayı	Diyabetik %	$\chi^2_{\text{Yates}}$	p
<b>Cins (n=141)</b>				
Kadın	50	20.0	0.410	0.522
Erkek	91	14.3		
<b>Tümör yerleşimi (n=141)</b>				
Alt rektum	91	18.7	0.623	0.430
Üst+orta rektum	50	12.0		
<b>Yapılan ameliyat (n=141)</b>				
APR	53	17.0	0.000	1.000
SKC	88	15.9		

Diyabetik olan hastalar ve olmayan hastalar arasında neoadjuvan KRT'ye yanıt verme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $\chi^2_{\text{Yates}}=0.0$ , SD=1, p=1.00) (Tablo 11).

Diyabetik olan hastalar ve olmayan hastalar arasında T ve N evrelemelerine göre evre gerileme durumu görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0.428$ ,  $p=0.614$ ) (Tablo 11).

Diyabetik olan hastalar ve olmayan hastalar arasında X Wheeler Regresyon Skorlamasına göre yanıt verme durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $\chi^2_{\text{Yates}}=0.114$ ,  $SD=1$ ,  $p=0.736$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11. Hastaların neoadjuvan tedaviye verdikleri cevapların karşılaştırılması**

	Sayı	Yanıt var %	$\chi^2_{\text{Yates}}$	p
<b>Neoadjuvan kemoradyoterapiye yanıt (n=114)</b>				
Diyabetik hastalar	23	82.6	0.00	1.000
Diyabetik olmayan hastalar	118	81.4		
<b>T gerilemesi (n=114)</b>				
Diyabetik hastalar	23	52.2	0.629	0.428
Diyabetik olmayan hastalar	118	63.6		
<b>N gerilemesi (n=114)</b>				
Diyabetik hastalar	23	60.9	0.254	0.614
Diyabetik olmayan hastalar	118	52.5		
<b>Wheeler Regresyon Skorlaması (n=114)</b>				
Diyabetik hastalar	23	73.9	0.114	0.736
Diyabetik olmayan hastalar	118	79.7		

## Tartışma:

LİRK'li hastalarda, preoperatif RT ve/veya preoperatif KRT ile, sadece cerrahi ya da cerrahi sonrası adjuvan RT ve/veya KT karşılaştırıldığında preoperatif tedavi alan grupta lokal kontrolün daha iyi olduğu ve düşük lokal nüks riskine sahip olduğu görülmektedir (58). Ayrıca neoadjuvan tedavi protokolleri adjuvan tedavi protokollerine oranla daha az toksik olarak değerlendirilmiştir (58). Bu avantajları ile neoadjuvan KRT, LİRK'li hastaların multidisipliner tedavisinin standart parçası haline gelmiştir. Bunun yanında neoadjuvan KRT'nin yaşam süresi üzerine yararlı etkisi olup olmadığı hala tartışma konusudur (58). Ayrıca her hastada aynı ölçüde yanıt görülmemektedir. Hastaların bir kısmında tümör tamamen ortadan kalkarken (% 4 – 30), bir grup hastada evre gerilemesi görülmekte ve bir kısmında da evre gerilemesi olmamakta ya da evre artışı saptanmaktadır (71). Görüntüleme yöntemleri tümörün neoadjuvan tedaviye yanıtını değerlendirmede kullanılabilir. Ancak patolojik incelemeye kıyasla doğruluk derecesi sınırlıdır, çünkü neoadjuvan tedaviye bağlı fibrosiz ya da tümörün kendisine bağlı desmoplastik yanıt kesin değerlendirmeyi engellemektedir (72). Buna paralel olarak, pek çok retrospektif ve prospektif çalışmada neoadjuvan tedaviye yanıt veren hastalarda hastalık kontrolü, hastalısız sağ kalım oranları ve genel sağ kalım oranlarında artış gösterilmiştir (59 – 61).

Caudle ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada (20), yandaş hastalıkların, özellikle diyabetin, neoadjuvan tedaviye verilen cevabı çeşitli mekanizmalar ile etkileyebileceğinden söz edilmiştir.

Ek hastalığı, özellikle diyabeti olan hastaların neoadjuvan tedavi protokollerine vereceği cevabı öngörmek tedavi planında değişikliğe yol açabilir. Neoadjuvan tedaviden fayda görmeyecek hastalara gereksiz neoadjuvan tedavi verilmesinin önüne geçilebilmesi, hastaların cerrahi tedavisinin gecikmemesi ve neoadjuvan tedavinin istenmeyen etkilerinden kaçınılması çok önemlidir.

Özellikle diyabetik hastaların neoadjuvan tedavi protokollerine verdiği yanıtları inceleme açısından ilk ve tek çalışma olması nedeni ile Caudle ve ark.'nın çalışması (20) oldukça önemlidir.

Söz konusu çalışmaya; tek merkezli olarak, 1995 ile 2006 yılları arasında LİRK tanısı alan ve cerrah, medikal onkolog ve radyasyon okoloğunun bulunduğu multidisipliner gastrointestinal tümör konseyinde değerlendirilerek tedavisi planlanan hastalar dahil edilmiştir. Hastalara neoadjuvan KRT sonrası TME ilkeleri ışığında rezeksiyon yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların bilgisayar ortamında klinik notları, operasyon notları, laboratuvar sonuçları, radyoloji raporları ve patoloji raporları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya alınan hastalar 'diyabetik olan' ve 'diyabetik olmayan' olarak iki gruba ayrılmış ve bu iki grup, diyabet varlığı ile neoadjuvan sonrası, yapılan operasyon tipi (APR ya da SKC), evre gerilemesi, lokal progresyon ve pTY arasındaki ilişki açısından karşılaştırılmıştır.

Söz konusu çalışmada; neoadjuvan KRT'ye pTY verme oranlarında diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında neoadjuvan tedaviye yanıt açısından diyabetik olmayanlar lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Yine aynı çalışmanın sonuçları diyabetik hastalarda diyabetik olmayan hastalara oranla daha fazla APR yapıldığını göstermiştir (sırası ile %65'e %31). Aynı seride diyabetik hastaların neoadjuvan KRT tedavisi sırasında KTK'in lokal progresyon hızının yüksek olduğu görülmüştür. Tüm



bulgular ele alındığında sonuçların yaş, cinsiyet ve vücut kitle endeksi gibi diğer prognostik faktörlerden bağımsız olduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamız yukarıda söz konusu edilen çalışmaya metodolojik olarak paralel biçimde, neoadjuvan tedaviye yanıt değerlendirmesinde, evre gerilemesi (T ve/veya N evresinde gerileme) ve Wheeler tümör regresyon skorlaması kullanıldı. Wheeler tümör regresyon skorlamasının, neoadjuvan tedavi yanıtını değerlendirmede, lokal rekürens ve hastaliksız sağ kalım üzerine olan prognostik etkilerinden bahseden çalışmalar mevcuttur (73, 74). Çalışmamızda diyabetik olmak ya da diyabetik olmamak arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark toktu. Diyabetik olan grup ile diyabetik olmayan grup arasında tümör yerleşimi ve yapılan ameliyat tipi açısından anlamlı bir fark yoktu. Evre gerilemesi ve Wheeler tümör regresyon skorlaması açılarından bakıldığında ise yine her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Yapılan çalışmalarda neoadjuvan tedavi sonrası pTY oranı % 4 – 30 arasında bildirilmiştir (71). Bizim çalışmamızda ise 8 (%5.7) hastada pTY mevcuttu ve literatür ile uyumlu idi. Bu olguların tamamı diyabetik olmayan grupta yer almakta idi.

### **Sonuç:**

Neoadjuvan tedavinin LİRK’i olan her hastaya uygulanması ile bazı hastalarda aşırı tedaviye yol açılması konusunun hala tartışıldığı günümüzde yapılan çalışmalarda hastanın sahip olduğu ek hastalıkların özellikle diyabetin çeşitli mekanizmalar ile neoadjuvan tedaviye verilen yanıtı etkileyebileceği gösterilmiş olmasına rağmen bu kanıtlanmış olmaktan uzaktır.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların genel özellikleri ve klinikopatolojik özellikleri incelendiğinde tamamının literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir. Tanı konulduğu sırada diyabetik olmak çalışmamıza göre neoadjuvan tedaviye verilecek yanıtı etkilememektedir. Çalışmamızda LİRK’li hastalarda neoadjuvan tedavinin diyabetik olmaktan bağımsız olarak tümör evre gerilemesine katkıda bulunduğunu saptadık. Ayrıca neoadjuvan tedavi sonrası tümör rezeksiyonu için seçilecek ameliyat stratejisinde (SKC ya da APR) en önemli faktörün primer tümör yerleşimi ve cerrahın seçimi olduğu görülmektedir.

Pek çok çalışma diyabet ve KKK arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Neoadjuvan tedaviye yanıtın diyabet nedeni ile olumsuz olduğunu gösteren literatürde tek bir çalışma vardır. Bu çalışma ile oldukça benzer olan bizim hasta grubumuzda diyabet varlığı ile neoadjuvan tedaviye yanıt arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda, diyabet ve KKK ilişkisi açısından tanımlanan etki ve mekanizmalar ışığında bizim çalışmamızda olan kısıtlılıkların önlemi alınarak yapılacak çok merkezli, hasta sayılarının daha yüksek olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

## Kaynaklar:

1. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH; Pathology Review Committee; Cooperative Clinical Investigators. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-7).
2. Guillem, JG, Chessin, DB, Cohen, AM, et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2005; 241:829.
3. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2:996-9.
4. Reerink O, Mulder NH, Szabo BG, Sluiter WJ, Wiggers T, Bongaerts AH, Hospers GA. Developments in treatment of primary irresectable rectal cancer. *Colorectal Dis* 2004;6:406-17.
5. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
6. Chen K, Lindsey JB, Khera A, De Lemos J A, Ayers CR, Goyal A, et al. Independent associations between metabolic syndrome, diabetes mellitus and atherosclerosis: observations from the Dallas Heart Study. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:96-101.
7. Schindler TH, Facta AD, Prior JO, Cadenas J, Zhang XL, Li Y, et al. Structural alterations of the coronary arterial wall are associated with myocardial flow heterogeneity in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 2008.
8. Fox CS, Muntner P. Trends in diabetes, high cholesterol, and hypertension in chronic kidney disease among U.S. adults: 1988-1994 to 1999-2004. *Diabetes Care* 2008;31:1337-42.
9. Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, Boyle JP, Benjamin SM, Gregg EW, et al. The evolving diabetes burden in the United States. *Ann Intern Med* 2004;140:945-50.
10. Tran TT, Gupta N, Goh T, Naigamwalla D, Chia MC, Koohestani N, et al. Direct measure of insulin sensitivity with the hyperinsulinemic-euglycemic clamp and surrogate measures of insulin sensitivity with the oral glucose tolerance test: correlations with aberrant crypt foci promotion in rats. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;12:47-56.
11. Tran TT, Medline A, Bruce WR. Insulin promotion of colon tumors in rats. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:1013-5.
12. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1679-87.
13. Oba S, Nagata C, Nakamura K, Takatsuka N, Shimizu H. Self-reported diabetes mellitus and risk of mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer in

Takayama: a population-based prospective cohort study in Japan. *J Epidemiol* 2008;18:197–203.

14. Swerdlow AJ, Laing SP, Qiao Z, Slater SD, Burden AC, Botha JL, Waugh NR, Morris AD, Gatling W, Gale EA, Patterson CC, Keen H. Cancer incidence and mortality in patients with insulin-treated diabetes: a UK cohort study. *Br J Cancer* 2005; 92: 2070-2075.
15. Ogunleye AA, Ogston SA, Morris AD, Evans JM. A cohort study of the risk of cancer associated with type 2 diabetes. *Br J Cancer* 2009; 101: 1199-1201.
16. Wideroff L, Gridley G, Møller M, Chow WH, Linet M, Keehn S, Borch-Johnsen K, Olsen JH. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1360-1365.
17. Smith CJ, McKay GA, Fisher M. Diabetes, colorectal cancer and cyclooxygenase 2 inhibition. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 810-815.
18. Zendejdel K, Nyrén O, Ostenson CG, Adami HO, Ekblom A, Ye W. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1797-1800.
19. Siddiqui AA, Spechler SJ, Huerta S, Dredar S, Little BB, Cryer B. Elevated HbA1c is an independent predictor of aggressive clinical behavior in patients with colorectal cancer: a case-control study. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2486-2494.
20. Caudle AS, Kim HJ, Tepper JE, O'Neil BH, Lange LA, Goldberg RM, Bernard SA, Calvo BF, Meyers MO. Diabetes mellitus affects response to neoadjuvant chemoradiotherapy in the management of rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1931-1936.
21. Parkin DM, et al. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108, Boyle P, Ferlay J. *Ann Oncol* 2005;16:481–488
22. Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71.
23. Wexner SD, Rotholtz NA. Surgeon influenced variables in resectional rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:1606-27.
24. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A, von Meyenfildt MF, Baeten CG, van Engelsehoven JM. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet*. 2001;357:497-504.
25. Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology*. 2004;232:335-46.
26. Wolmark, N, Fisher, B. An analysis of survival and treatment failure following abdominoperineal and sphincter-saving resection in Dukes' B and C rectal carcinoma. A report of the NSABP clinical trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *Ann Surg* 1986; 204:480.

27. Vernava AM, 3rd, Moran, M, Rothenberger, DA, Wong, WD. A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175:333.
28. Williams, NS, Dixon, MF, Johnson, D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum; a study of distal intramural spread and of patients'survival. *Br J Surg* 1983; 70:150.
29. Willett CG, Badizadegan K, Ancukiewicz M, et al. Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer: do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy? *Dis Colon Rectum* 1999;42:167-73.
30. Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer – when, why and how? *N Engl J Med* 2004;351:1790-2.
31. Berardi R, Maccaroni E, Onofri A, et al. Multidisciplinary treatment of locally advanced rectal cancer: A literature review. *Expert Opin Pharmacoter.* 2009;10:1-14.
32. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al. Enhancement of radiation – induced downstaging of rectal cancer by fluoruracil and high-dose leucovorin chemorthotherapy. *J Clin Oncol* 1992;10:79-84.
33. Bosset JF, Magnin V, Maingon P, et al. Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: long-term results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:323-7
34. Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H, et al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1847-58.
35. Pollack J, Holm T, Cedermark B, et al. Long term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function. *Dis colon rectum* 2006;49:345-52.
36. Hendren SK, Swallow CJ, Smith A, et al. Prevalence of male and female sexual dysfunction is high following surgery for rectal cancer. *Ann Surg* 2005;242:212-23.
37. Heriot AG, Tekkis PP, Fazio VW et al. Adjuvant radiotherapy is associated with increased sexual dysfunction in male patients undergoing resection for rectal cancer: a predictive model. *Ann Surg* 2005;242:502-10.
38. Palmer G, Martling A, Lagergren P, et al. Quality of life after potentially curative treatment for locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3109-17.
39. Wilson TR, Alexander DJ. Clinical and non-clinical factors influencing postoperative health-related quality of life in patients with colorectal cancer. *Br Surg* 2008;95:1408-15
40. Swedish Rectal Cancer Trial. Local recurrence rate in a randomized multicentre trial of preoperative radiotherapy compared to surgery alone in resectable rectal carcinoma. *Eur J Surg* 1996;162:397-402 (No authors listed).
41. Stein DE, Mahmoud NN, Anne PR, et al. Longer time interval between completion of neoadjuvant chemoradiation and surgical resection does not improve downstaging of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2003;46:448-53.

42. Valentini V, Coco C, Celini N, et al. Preoperative chemoradiation with cisplatin and 5-Fluorouracil for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1175-84 .
43. Bujko K, Kepka L, Michalski W, et al. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol* 2006;80:4-12.
44. Ruo L, Tikoo S, Klimstra D. Long term prognostic significance of extended rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Am Surg* 2002;236:75-81.
45. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 366-378.
46. Cherrington A. Presidential address: diabetes: past, present, and future. *Diabetes Care* 2006; 29:2158-64.
47. Shao L, Huang Q, Luo M, Lai M. Detection of the differentially expressed gene IGF-binding protein-related protein-1 and analysis of its relationship to fasting glucose in Chinese colorectal cancer patients. *Endocr Relat Cancer* 2004;11: 141-8.
48. Palmqvist R, Stattin P, Rinaldi S, Biessy C, Stenling R, Riboli E, et al. Plasma insulin, IGF-binding proteins-1 and -2 and risk of colorectal cancer: a prospective study in northern Sweden. *Int J Cancer* 2003;107:89-93.
49. Limburg PJ, Vierkant RA, Fredericksen ZS, Leibson CL, Rizza RA, Gupta AK, Ahlquist DA, Melton LJ 3rd, Sellers TA, Cerhan JR. Clinically confirmed type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer risk: a population-based, retrospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1872-1879.
50. Ren X, Zhang X, Zhang X, Gu W, Chen K, Le Y, Lai M, Zhu Y. Type 2 diabetes mellitus associated with increased risk for colorectal cancer: evidence from an international ecological study and population-based risk analysis in China. *Public Health* 2009; 123: 540-544.
51. Elwing JE, Gao F, Davidson NO, Early DS. Type 2 diabetes mellitus: the impact on colorectal adenoma risk in women. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1866-1871.
52. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 587-594.
53. Oh SW, Kim YH, Choi YS, Chang DK, Son HJ, Rhee PL, Kim JJ, Rhee JC, Yun SH, Lee WY, Chun HK, Kim DH, Shim SG. The comparison of the risk factors and clinical manifestations of proximal and distal colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 56-61.
54. Chung YW, Han DS, Park KH, Eun CS, Yoo KS, Park CK. Insulin therapy and colorectal adenoma risk among patients with Type 2 diabetes mellitus: a case-control study in Korea. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 593-597.

55. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology* 2004; 127: 1044-1050.
56. Berster JM, Göke B. Type 2 diabetes mellitus as risk factor for colorectal cancer. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 84-98.
57. Jin T. Why diabetes patients are more prone to the development of colon cancer? *Med Hypotheses* 2008; 71: 241-244.
58. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *NEJM* 2004; 351:1731-40.
59. Valentini V, Coco C, Picciocchi A, et al. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:664-74.
60. Garcia-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P, et al. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by a mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:298-304.
61. Stipa F, Chessin D, Shia J, et al. A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1047-53.
62. Hu F, Manson J, Liu S, et al. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:542-7.
63. Will J, Galuska D, Vinicor F, et al. Colorectal cancer: another complication of diabetes mellitus? *Am J Epidemiol* 1998; 147:816-25.
64. Schoen R, Tangen C, Kuller L, et al. Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1147-54.
65. Keku T, Lund P, Galanko J, et al. Insulin resistance, apoptosis, and colorectal adenoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:2076-81.
66. Jordan B, Gregoire V, Demeure R, et al. Insulin increases the sensitivity of tumors to irradiation: involvement of an increase in tumor oxygenation mediated by a nitric oxide-dependent decrease of the tumor cells oxygen consumption. *Cancer Res* 2002; 62:3555-61.
67. Vignali A, Fazio V, Lavery I, et al. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1,014 patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185:105-13.
68. Epanomeritakis E, Koutsoumbi P, Tsiaoussis I, et al. Impairment of anorectal function in diabetes mellitus parallels duration of disease. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:1394-400.
69. *AJCC* 2002

70. Wheeler JM, Warren BF, Mortensen NJ, Ekanyaka N, Kulacoglu H, Jones AC, George BD, Kettlewell MG. Quantification of histologic regression of rectal cancer after irradiation: a proposal for a modified staging system *Dis Colon Rectum*. 2002 Aug; 45(8): 1051 – 1056.
71. Yoon-Ah Park, seung-kook Sohn, Jinsil Seong, Seung-Hyuk Baik, Kang Young Lee, Nam Kyu Kim and Chang Whan Cho. ‘Serum CEA as a predictor for the response to preoperative chemoradiation in rectal cancer’ *journal of surgical oncology* 2006; 93:145-150
72. Kwok H, Bisset IP, Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2000; 15:9-20
73. Rodel C, Martus H, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, Liersch T, Hohenberger W, Raab R, Sauer R, Wittekind C. Prognostic Significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. *J Clin Onkol* 2005; 23:8688-8696.
74. Berho M, Oviedo E, Stone C, Chen J, Nogueras E, Weiss D, Sands S, Wexner S. The correlation between tumor regression grade and lymph node status after chemoradiation in rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2009 Mar; 11(3):254-8