CERTIFICATE

OF PARTICIPATION

THIS CERTIFICATE IS PROUDLY PRESENTED TO

Assoc. Prof. Dr. Timur KOCA

attended the 3rd International Ege Congress on Scientific Research, held on December 20-22, 2024 / İzmir, Türkiye
organised by Ege University, Faculty of Economics and Administrative Sciences & IKSAD Institute
with an oral presentation entitled

RECENT ADVANCES IN RECTAL CANCER MANAGEMENT:
PAVING THE WAY FOR ORGAN PRESERVATION

Prof. Dr. G. Nazan GÜNAY
Acting Dean, Ege University
HEAD OF ORGANIZING COMMITTEE

www.egekongreleri.org
Certificate of Participation
3rd International Ege Congress on Scientific Research
December 20-22, 2024 / Ege University, Izmir, Türkiye

3rd INTERNETIONAL EGE CONGRESS ON SCIENTIFIC RESEARCH

DECEMBER 20-22, 2024

İzmir, Türkiye









FULL TEXTS BOOK
VOLUME-I

EDITOR
PROF. DR. G. NAZAN GÜNAY

ISBN: 978-625-378-121-7

3rd INTERNATIONAL EGE CONGRESS ON SCIENTIFIC RESEARCH

December 20-22, 2024 / İzmir, Türkiye

EDITOR

Prof. Dr. G. Nazan GÜNAY

All rights of this book belong to

IKSAD Publishing House Authors are responsible both ethically and jurisdically

IKSAD Publications - 2024©

Issued: 30.12.2024

FULL TEXTS BOOK

ISBN: 978-625-378-121-7

CONGRESS ID

CONGRESS TITLE

3rd INTERNATIONAL EGE CONGRESS ON SCIENTIFIC RESEARCH

DATE AND PLACE

December 20-22, 2024 / İzmir, Türkiye

ORGANIZATION

IKSAD INSTITUTE

EGE UNIVERSITY

EGE UNIVERSITY (FACULTY OF ECONOMICS AND ADMINISTRATIVE SCIENCES)

EDITOR

Prof. Dr. G. Nazan GÜNAY

COORDINATOR

Samet KUŞKIRAN

PARTICIPANTS COUNTRY (43 countries)

TÜRKİYE, AZERBAIJAN, CYPRUS, CANADA, ALGERIA, INDIA, SERBIA, NORTH MACEDONIA, RUSSIA, KYRGYZSTAN, NIGERIA, UK, AFGHANISTAN, BOSNIA AND HERZEGOVINA, IRAN, PAKISTAN, BENIN REPUBLIC, VIETNAM, UKRAINE, INDONESIA, IRAQ, MALAYSIA, KAZAKHSTAN, SAUDI ARABIA, BRAZIL, UZBEKISTAN, ITALY, NEPAL, ROMANIA, KOSOVO, SPAIN, TAIWAN, ISRAEL, BANGLADESH, TUNUSIA, MEXICO, BULGARIA, PHILIPPINES, HONG KONG, GEORGIA, MOLDOVA, HUNGARY, LEBANON

Total Accepted Article: 648

Total Rejected Papers: 186

Accepted Article (Türkiye): 309

Accepted Article (Other Countries): 339

ISBN: 978-625-378-121-7

3rd INTERNATIONAL EGE CONGRESS ON SCIENTIFIC RESEARCH

December 20-22, 2024 / Ege University, İzmir, Türkiye

30.12.2024

REF: Akademik Teşvik

İlgili makama;

3. Uluslararası Ege Bilimsel Araştırmalar Kongresi, 20-22 Aralık 2024 tarihleri arasında İzmir'de 43 farklı ülkenin (Türkiye 309 bildiri- Diğer ülkeler 339 bildiri) akademisyen/araştırmacılarının katılımıyla gerçekleşmiştir

Kongre 16 Ocak 2020 Akademik Teşvik Ödeneği Yönetmeliğine getirilen "Tebliğlerin sunulduğu yurt içinde veya yurt dışındaki etkinliğin uluslararası olarak nitelendirilebilmesi için Türkiye dışında en az beş farklı ülkeden sözlü tebliğ sunan konuşmacının katılım sağlaması ve tebliğlerin yarıdan fazlasının Türkiye dışından katılımcılar tarafından sunulması esastır." değişikliğine uygun düzenlenmiştir.

Bilgilerinize arz edilir,

Saygılarımla

Prof. Dr. G. Nazan GÜNAY
Acting Dean, Ege University
HEAD OF ORGANIZING COMMITTEE

Ege Ünv. Evrak Tarih ve Sayısı: 03.12.2024-2177834

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Sekreterliği

Sayı : E-32949219-900-2177834 03.12.2024
Konu : 3. Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Kongresi

DAĞITIM YERLERİNE

20-22 Aralık 2024 tarihleri arasında düzenlenecek olan 3. Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Kongresinde Düzenleme Kuruluna aşağıda isimleri yazılı olan öğretim üyeleri resmi olarak ve üniversitemiz akademisyen temsilcisi olarak görevlendirilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

DÜZENLEME KURULU
Doç. Dr. Haydar YALÇIN Ege University, Türkiye
Dr. Öğr. Üyesi Ali Erhan ZALLUHOĞLU Ege University, Türkiye

Prof. Dr. G. Nazan GÜNAY
Dekan V.

Dağıtım:
Sayın Doç. Dr. Haydar YALÇIN
Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ali Erhan ZALLUHOĞLU
İLGİLİ MAKAMA

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSF36BTB1E0 Belge Takip Adresi : https://www.turkiye.gov.tr/ege-universitesi-ebys
Adres:Ege Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Üniversite Cad. 9/27 35040 Bornova/İzmir
Telefon:+90 (232) 311 40 02 Faks:+90 (232) 311 40 10
Web:http://www.iibf.ege.edu.tr/index.php/tr/
Kep Adresi:egeuniversitesi@egeuniversitesi.hs03.kep.tr
Bilgi için: İlkay DALLAR ÇİÇEK
Unvanı: Fakülte Sekreteri
Tel No: 3114002

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzanlamıştır.

CONGRESS HONORARY PRESIDENTS

Prof. Dr. G. Nazan GÜNAY
Acting Dean, Ege University

MEMBERS OF THE ORGANIZING COMMITTEE

Assoc. Prof. Dr. Haydar YALÇIN
Ege University

Assoc. Prof. Dr. Huseyin ERİŞ
Harran University

Assist. Prof. Dr. Erhan ZALLUHOĞLU
Ege University

Dr. Alina AMANZHOLOVA
Ahmet Yesevi University, Kazakhstan

Dr. Mustafa Latif EMEK
İKSAD Institute

SCIENTIFIC AND ADVISORY BOARD

Prof. Dr. G. Nazan GÜNAY
Ege University, Türkiye

Prof. Dr. Haluk SOYUER
Ege University, Türkiye

Prof. Dr. Ayla Ö. DEDEOĞLU
Ege University, Türkiye

Prof. Dr. Türker SUSMUŞ
Ege University, Türkiye

Prof. Dr. Aykan CANDEMİR
Ege University, Türkiye

Prof. Dr. Dilek DEMİRHAN
Ege University, Türkiye

Prof. Dr. Burak ÇAPRAZ
Ege University, Türkiye

Prof. Dr. Keti VENTURA
Ege University, Türkiye

Prof. Dr. İpek KAZANÇOĞLU
Ege University, Türkiye

Prof. Dr. Murat KOCAMAZ
Ege University, Türkiye

SCIENTIFIC AND ADVISORY BOARD

Prof. Dr. Burcu ARACIOĞLU
Ege University, Türkiye

Prof. Dr. Derya İLİC
Ege University, Türkiye

Prof. Dr. Osman Kubilay GÜL
Sivas Cumhuriyet University, Türkiye

Prof. Dr. Mevhibe SAVAŞ
Çukurova University, Türkiye

Prof. Dr. Ismailov Qanatbay Abdreymovich
Karakalpak State Universitv, Uzbekistan

Prof. Dr. Shakhmurova Gulnara Abdullaevna
Tashkent State Pedagogical University, Uzbekistan

Khasan Kadirov
(DcS), Professor, Tashkent Institute of Chemical Technology, Uzbekistan

Gulnoz Khakimova
PhD, assistant. Professor, Tashkent Institute of Chemical Technology, Uzbekistan

Prof. Dr. Vefa KURBAN
Ege University, Türkiye

Assoc. Prof. Dr. A. Nazlı A.ÜNNÜ
Ege University, Türkiye

SCIENTIFIC AND ADVISORY BOARD

Assoc. Prof. Dr. Haydar YALÇIN
Ege University, Türkiye

Assoc. Prof. Dr. Aydın KOÇAK
Ege University, Türkiye

Assoc. Prof. Dr. U. Gökay ÇİÇEKLİ
Ege University, Türkiye

Assoc. Prof. Dr. İnanaç KABASAKAL
Ege University, Türkiye

Assoc. Prof. Dr. Alliyarov Ashraf Dauletyarovich
Karakalpak State University

Assoc. Prof. Dr. Embergenov Nauryzbay Janabaevich
Karakalpak State University, Uzbekistan

Assoc. Prof. Dr. Nurymbetov Bakhtiyar Chimbersenovich
Karakalpak State University, Uzbekistan

Assoc. Prof. Dr. Khojanazarov Uktam Eshtemirovich
Tashkent State Pedagogical University, Uzbekistan

Dr. Öğr. Üyesi Ş.Sertaç ÇAKI
Ege University, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Esin GÜRBÜZ
Ege University, Türkiye

SCIENTIFIC AND ADVISORY BOARD

Dr. Öğr. Üyesi A. Erhan ZALLUHOĞLU
Ege University, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Miray BAYBARS
Ege University, Türkiye

Assist. Prof. Dr. Jabborov Ulugbek
Tashkent State Pedagogical University Uzbekistan

Assist. Prof. Dijana Gracin
University of Zagreb, Croatia

Dr. Pulatova Durdona Ravshanovna
Tashkent State Pedagogical University Uzbekistan

Dr. Violla MAKHZOUM
Islamic University of Lebanon, Lebanon

Dr. Elvan CAFAROV
Azerbaijan State Pedagogy University, Azerbaijan

Dr. Nurllan AKHMETOV
Ahmet Yesevi University, Kazakhstan

Dr. Alina AMANZHOLOVA
Ahmet Yesevi University, Kazakhstan

Dr. Arjan ÇURI
Mediterranean University of Albania, Albania

PHOTO GALLERY





RECENT ADVANCES IN RECTAL CANCER MANAGEMENT: PAVING THE WAY FOR ORGAN PRESERVATION

REKTUM KANSERİ YÖNETİMİNDE GÜNCEL GELİŞMELER

Timur Koca
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakultesi, Radyasyon Onkolojisi, Antalya

Meltem Beydilli Şahiner
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakultesi, Radyasyon Onkolojisi, Antalya

Ece Atak
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakultesi, Radyasyon Onkolojisi, Antalya

Aylin Fidan Korcum
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakultesi, Radyasyon Onkolojisi, Antalya

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Rectal cancer constitutes a significant subset of colorectal malignancies and remains one of the leading causes of cancer-related deaths globally. Recent advancements in treatment strategies, such as total neoadjuvant therapy (TNT) and the “watch-and-wait” approach, have shown promise in enhancing organ preservation and reducing the need for surgery. However, the long-term outcomes and optimal criteria for implementing these strategies remain areas of active investigation in the literature. This study aims to evaluate the impact of “watch-and-wait” strategy on organ preservation, local recurrence rates, and quality of life in rectal cancer treatment. By reviewing findings from key clinical trials, the effectiveness and applicability of these approaches will be critically assessed.

Materials and Methods: Key findings from pivotal studies are reviewed. The efficacy of the "watch-and-wait" approach were analyzed.

Results: In patients with complete clinical response, non-surgical monitoring enhances quality of life without compromising overall survival. Approaches such as delaying surgery following short-course radiotherapy offer more flexible treatment strategies. However, successful implementation of organ preservation protocols requires careful patient selection and rigorous follow-up.

Discussion and Conclusion: Personalized approaches in rectal cancer treatment offer promising prospects for organ preservation and avoidance of surgery. Future research should explore the broader applicability of these protocols and the role of biomarkers in optimizing treatment outcomes.

Keywords: Rectal cancer, watch and wait, neoadjuvant therapy, organ preservation

ÖZET

Giriş ve Amaç: Rektum kanseri, kolorektal malignitelerin önemli bir alt grubunu oluşturur ve dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir. Son yıllarda, tedavi yaklaşımlarında belirgin gelişmeler kaydedilmiş; özellikle total neoadjuvan terapi (TNT) ve bekle ve gör gibi stratejiler, organ koruma ve cerrahiden kaçınma açısından umut verici sonuçlar göstermiştir. Ancak bu yaklaşımların uzun dönem sonuçları ve uygulama kriterleri, literatürde hala tartışılmaktadır. Bu çalışmada, rektum kanseri tedavisinde bekle ve gör stratejisinin organ koruma, lokal nüks oranları ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri

değerlendirilecektir. Literatürdeki önemli klinik çalışmalardan elde edilen bulguların ışığında, bu yaklaşımların etkinliği ve uygulanabilirliği tartışılacaktır.
Yöntem: Literatürdeki temel çalışmalardan önemli klinik denemelerin bulguları derlenmiş ve tedavi stratejileri analiz edilmiştir. Bekle ve gör yaklaşımlarının etkinliği incelenmiştir.
Bulgular: Klinik tam yanıt gösteren hastalarda cerrahisiz takip genel sağkalımı olumsuz etkilemeden yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlamaktadır. Kısa süreli radyoterapi sonrası cerrahi müdahaleyi erteleme gibi yaklaşımlar, daha esnek tedavi seçenekleri sunmaktadır. Öte yandan, organ koruma protokollerinin başarılı uygulanabilmesi için dikkatli hasta seçimi ve sıkı takip kritik öneme sahiptir.
Tartışma ve Sonuç: Rektum kanseri tedavisinde bireyselleştirilmiş yaklaşımlar, organ koruma ve cerrahiden kaçınma konularında umut vadetmektedir. Gelecekteki çalışmalar, bu protokollerin daha geniş hasta gruplarına uygulanabilirliğini ve tedavi sonuçlarını iyileştirmek için biyobelirteçlerin rolünü araştırmalıdır.
Anahtar kelimeler: Rektum kanseri, bekle ve gör, neoadjuvan tedavi, organ koruma

Giriş

Rektum kanseri, kolorektal kanserlerin önemli bir alt grubunu oluşturur ve kalın bağırsağın son segmenti olan rektum epitelinden gelişen malign bir hastalıktır (Baidoun et al., 2021). Epidemiyolojik verilere göre, rektum kanseri dünya genelinde en sık görülen dördüncü kanser türüdür (Sung et al., 2021). Rektum kanseri, tüm kanser vakalarının %10'unu ve kolorektal malignitelerin ise %30'unu oluşturmaktadır (Bray et al., 2018; Siegel, Miller, et al., 2023). Son yıllarda, rektum kanseri insidansında belirgin bir artış gözlemlenmiştir (Siegel, Wagle, et al., 2023). Kolorektal kanserin yıllık insidansı 2030 yılına kadar %60 artarak 2,2 milyona ulaşması beklenmektedir (Ferlay et al., 2015).

Histolojik olarak, kolorektal kanserlerin %90'ından fazlası adenokarsinomlardan oluşmaktadır (Gunderson, 2021). Daha nadir görülen histolojik alt tipler arasında karsinoid tümörler, leiomiyosarkomlar, lenfomalar ve skuamöz hücreli karsinomlar yer almaktadır (Gunderson, 2021). Erken tanıda, dışkıda gizli kan testi ve endoskopik yöntemler (kolonoskopi, rektosigmoidoskopi) önemli tarama araçlarıdır. Tanı sonrası hastalık progresyonunun takibinde ise, karsinoembriyonik antijen (CEA) ve Ca 19-9 gibi biyobelirteçler sıklıkla kullanılmaktadır (Bretthauer et al., 2022).

Rektum kanseri tedavisinde Tarihsel Gelişmeler ve Dönüm Noktaları

Rektum kanseri tedavisinde son 40 yılda, cerrahi tekniklerde, kemoterapi ve radyoterapi tedavilerinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir (Smith et al., 2024). 1985 yılında, Gastrointestinal Tümör Çalışma Grubu, adjuvan kemoradyoterapinin (KRT) lokal nüksü azalttığını ve hastalıksız sağkalımı (DFS) iyileştirdiğini göstermiştir. Bundan bir yıl sonra ise total mezorektal eksizyon (TME), rektum kanseri tedavisinde bir dönüm noktası olarak tanıtılmıştır; TME'nin amacı, mezorektumun fasyal yüzeyinin tamamen çıkarılmasıdır. Bu yöntem, lokal nüks oranlarını azaltmış ve genel sağkalımı belirgin şekilde iyileştirmiştir (Heald et al., 1982; Heald & Ryall, 1986). İsveç'te 1997'de yapılan çok merkezli randomize bir çalışma, preoperative kemoradyoterapinin lokal nüksü azalttığını ve sağkalımı artırdığını ortaya koymuştur ("NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer," 1990). Aynı çalışma, preoperatif kısa süreli radyoterapinin, postoperatif kemoradyoterapiye kıyasla üstün lokal kontrol sağladığını kanıtlamıştır (Cedermark et al., 1997; Påhlman & Glimelius, 1990). Hollanda Kolorektal Kanser Çalışması, TME ile kombine edilen preoperatif kemoradyoterapinin etkinliğini doğrulamıştır (van Gijn et al., 2011). Bunu takiben 2004'te Alman Rektum Kanseri Çalışması, preoperatif kemoradyoterapinin lokorejyonel kontrol açısından postoperatif kemoradyoterapiden daha üstün olduğunu

göstermiştir (Sauer et al., 2004). Stockholm III çalışması 2010-2017 yılları arasında, kısa süreli radyoterapi sonrası cerrahinin geciktirilmesini incelemiş ve bu stratejinin tedavi yaklaşımlarına esneklik kazandırdığını ortaya koymuştur (Erlandsson et al., 2017). RAPIDO ve PRODIGE 23 çalışmalarının 2020'de yayınlanmasının ardından TNT öne çıkmış, cerrahi öncesinde kısa süreli radyoterapi (SKRT) ve kemoterapiyi içeren total neoadjuvan terapinin etkinliğini kanıtlamış ve bu yaklaşım standart tedavi protokolü olarak önerilmiştir (Conroy et al., 2021; Zwart et al., 2024). 2021'de Alman CAO/ARO/AIO-12 çalışması, indüksiyon ve konsolidasyon TNT protokollerini karşılaştırmış, aynı yıl TREC çalışması düşük evre rektum kanserinde SKRT ile transanal endoskopik mikrocerrahiyi değerlendirmiştir (Fokas et al., 2022).

Rektum Kanserinde Tedavi Seçenekleri ve Radyoterapinin Rolü

Rektum kanserinde tedavi seçenekleri, kanserin evresi, hastanın genel sağlık durumu ve bireysel tercihlere bağlı olarak şekillenir. Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi başlıca tedavi yöntemleridir ve hasta yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir (Biller & Schrag, 2021; Shinji et al., 2022). Lokalize erken evre hastalıkta (T1-2N0) cerrahi temel tedavi seçeneği iken, lokal ileri evre hastalık durumunda cerrahi müdahale yetersiz olabilmektedir (Monson et al., 2013). Hollanda TME çalışmasında, cerrahi rezeksiyon için standardizasyon sağlanarak kısa süreli preoperatif radyoterapi (25 Gy/5 frx) uygulanan hastalarda nüks oranı yalnızca %2.4 bulunurken, yalnızca TME uygulanan hastalarda bu oran %8.2 olarak saptanmıştır ($p<0.001$) (Kapiteijn et al., 2001).

Erken evre rektum kanserinde lokal eksizyon transabdominal rezeksiyona organ koruyucu bir alternatif olsa da, tek başına uygulandığında yüksek lokal nüks ve düşük sağkalım oranları ile ilişkilendirilmektedir. ACOSOG Z6041 çalışmasında, T2N0 distal rektum kanseri olan hastalarda nKRT sonrası hastalar nüks, sağkalım, anorektal fonksiyon (ARF) ve yaşam kalitesi açısından değerlendirilmiştir. Üç yıllık hastalıksız sağkalım %88, genel sağkalım %95 olarak bulunmuş, tedavi sonrası yaşam kalitesi ve anorektal fonksiyon korunması sağlanmış ve nKRT ile lokal eksizyonun, T2N0 hastalar için transabdominal rezeksiyona uygun bir organ koruyucu alternatif olabileceği gösterilmiştir (Garcia-Aguilar et al., 2015).

Total Neoadjuvan Tedavi

Total neoadjuvan tedavi, hastanın radyoterapi ve kemoterapi tedavilerinin tamamını cerrahi öncesi almasını ifade etmektedir. TNT konsepti, özellikle cT4 kanserli hastalar, mezorektal yağ dokusu (MRF) ve/veya lenf nodu tutulumu bulunan hastalar için önemli bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Bu yaklaşımın kabul görmesinde, RAPIDO, PRODIGE 23, STELLAR gibi önemli yer tutmuştur (Bahadoer et al., 2021; Glynne-Jones et al., 2018) (Conroy et al., 2021).

RAPIDO çalışması lokal ileri rektum kanseri hastalarında kısa süreli radyoterapi ile TNT kombinasyonunun etkinliğini incelemiştir. Çalışma, TNT alan grubun standart KRT (50-50,4 Gy ve kapesitabin) ve TME sonrası KT (CAPOX/FOLFOX) alan gruba göre daha yüksek patolojik tam yanıt (pTY) oranlarına sahip olduğunu, bu tedavi stratejisinin lokal nüks oranlarını düşürdüğünü ve daha kısa tedavi alan hastaların günlük yaşamlarına daha hızlı döndüklerini göstermiştir (Bahadoer et al., 2021). Bundan 1 yıl sonra PRODIGE 23 çalışmasının sonuçları yaynlanmış ve lokal ileri rektum kanseri hastalarında standart tedavi (KRT, cerrahi ve ardından 6 ay adjuvan KT) yaklaşımı ile indüksiyon kemoterapi (mFOLFORINOX) tedavisini alan hastaların sonuçları karşılaştırılmıştır. İndüksiyon KT alan grupta genel sağkalım, hastalıksız sağkalım, metastazsız sağkalım ve kanser spesifik sağkalım

daha iyi bulunmuştur (Conroy et al., 2021). Yakın zamanda çalışmanın 7 yıllık sonuçları yayınlanmış ve sağkalım katkısının korunduğu gösterilmiştir. (Conroy et al., 2024).

STELLAR çalışması, lokal ileri evre rektum kanseri olan hastalarda, kısa süreli radyoterapi ve kemoterapi ile uzun süreli kemoradyoterapiyi (KRT) karşılaştıran, çok merkezli, randomize, faz III bir çalışmadır. TNT (25 Gy/5 RT, ardından KT) veya KRT (50 Gy/25 frx, eşzamanlı kapesitabin) alan hasta grupları karşılaştırıldığında 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranları her iki grupta benzer bulunurken, genel sağkalım TNT grubunda daha yüksek (%86,5 vs. %75,1) bulunmuştur. TNT grubunda tedavi sırasında akut toksisite oranı (grade 3 ve üzeri) daha yüksek (%26,5 vs. %12,6) görülmesine rağmen kabul edilebilir sınırda olarak değerlendirilmiştir. (Jin et al., 2022). STELLAR çalışmasının sonuçları da RAPIDO ve PRODIGE 23 ile benzer olarak, lokal ileri rektum kanseri için etkili bir tedavi yaklaşımı olduğunu göstermiştir ve rezektabl olmayan tümörlerde preoperatif tedaviyi (neoadjuvan tedavi) içeren tedavi yaklaşımlar, rektum kanseri yönetiminde standart hale gelmiştir (Chen et al., 2024; Zwart et al., 2024).

Bu sonuçlar ışığında Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği Klinik Uygulama Kılavuzları, neoadjuvan kemoradyoterapi, eşzamanlı 5-FU veya kapesitabin ile kısa süreli veya konvansiyonel radyoterapi şeklinde evre 2-3 rektum kanseri hastalarında uygulanmasını önermektedir (Wo et al., 2021). Bu nedenle, NCCN kılavuzu da evre 2-3 rektum kanserinde TNT'yi standart tedavi olarak önermektedir.

Organ Koruma Protokolleri

Rektum kanseri tedavisinde cerrahi yöntemler, yıllardır altın standart olarak kabul edilmektedir. Özellikle total mezorektal eksizyon gibi yaklaşımlar, lokal nüks oranlarını düşürmekte etkili olsa da, hastaların yaşam kalitesinde ciddi düşüşlere yol açabilmektedir (Keller et al., 2020). Cerrahiden kaynaklanan komplikasyonlar, anastomoz kaçakları, sürekli stoma ihtiyacı ve bağırsak fonksiyonlarında bozulma gibi sorunlar, cerrahi müdahalenin gerekliliğini sorgulayan bir bakış açısı yaratmıştır (Mahmood et al., 2024; Tan et al., 2023). Organ koruma stratejileri, özellikle neoadjuvan tedavi sonrası klinik tam yanıt gösteren hastalarda dikkat çekici bir seçenek olarak öne çıkmaya başlamıştır (Slavu et al., 2024). Özellikle ileri yaş, komorbid hastalıklar veya cerrahi sonrası yaşam kalitesinin ciddi şekilde etkilenebileceği hasta gruplarında cerrahiden kaçınmayı amaçlayan "bekle ve gör" stratejisi, yaşam kalitesini korumaya yönelik önemli bir seçenek olarak değerlendirilmiştir (McNair et al., 2017) (Maas et al., 2015).

Organ koruma yaklaşımları, 2004 yılında Habr-Gama ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasıyla dikkat çekmiştir. Bu çalışmada, neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi uygulanmadan takip edilen hastaların belirli bir grubunda lokal nüks oranlarının düşük olduğu ve yaşam kalitesinin korunduğu gösterilmiştir (Habr-Gama et al., 2004). Bunu takip eden yıllarda, organ koruma yaklaşımları, birçok merkezde klinik protokollere dahil edilmiştir. Özellikle OPRA (Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma) çalışması ve ONCORE projesi organ koruma stratejilerinin prospektif değerlendirilmesine olanak sağlamış ve neoadjuvan tedavi sonrası klinik tam yanıt gösteren hastaların cerrahisiz yönetiminin güvenli bir seçenek olduğunu göstermiştir (Fokas et al., 2024). İlerleyen yılarda yayınlanan retrospektif çalışmalar bu bulguları kanıtlar bulgular sunmuştur.

Habr-Gama çalışması 2004 yılında yapılan, kemoradyoterapi sonrası rektum kanseri hastalarında cerrahisiz organ koruma stratejilerini inceleyen ilk çalışmalardan biridir. Çalışmaya dahil edilen 265 distal rektum kanseri hastasının 71'i cerrahisiz takip edilmiş,

%26'sı kemoradyoterapiye klinik tam yanıt göstermiştir. Bu hastalarda beş yıllık hastalıksız sağkalım oranı %92, lokal nüks oranı ise %4 olarak bulunmuş, yaşam kalitesi cerrahi müdahale yapılmayan grupta daha yüksek gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar rektum kanserinde cerrahisiz yaklaşımının temellerini atmıştır (Habr-Gama et al., 2004).

Appelt çalışmasında, distal T2-3 rektum kanseri olan hastalarda yüksek doz kemoradyoterapi ve ardından izlem yöntemi değerlendirilmiştir. Rezektabl, T2-3, N0-1 hastalara 60 Gy RT ve 5 Gy endorektal brakiterapi ve oral tegafur-urasil verilmiştir. Tedavi süresince ve 6 hafta sonrasında endoskopi ve biyopsi yapılmış, klinik tam yanıt ve görüntülemelerde metastaz bulunmayan 40 hasta izlem grubuna alınmıştır, diğer hastalar cerrahiye yönlendirilmiştir. İzlem grubunda 1 yıl içinde lokal nüks oranı %15,5 olarak bulunmuş, sfinkter fonksiyonunun korunduğu ve fekal inkontinans yaşanmadığı bildirilmiştir. Bu çalışma da izlem yönteminin distal rektum kanseri hastaları için abdominoperineal rezeksiyona güvenli bir alternatif olabileceği görülmüştür (Appelt et al., 2015). Ardından İngiltereden OnCoRe çalışmasında preoperatif KRT sonrası klinik tam yanıtlı olup cerrahisiz izlenen 129 hastada 3 yıllık nüks oranı %38 saptanmış ve opere edilen ve edilmeyen gruplar karşılaştırıldığında 3 yıllık nükssüz hastalıksız sağkalım ve genel sağ kalım açısından anlamlı bir fark bulunmazken nonoperatif izlem grubundaki hastaların 3 yıllık kolostomisiz sağkalımı, cerrahi gruba kıyasla anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur (%74'e karşı %47; $p<0.0001$) (Renehan et al., 2016). Holladada çok merkezli yürütülen STAR-TREC çalışması da MR ile T3b ve daha erken evre olarak değerlendirilen ve lenf nodu tutulumu olmayan) rektum kanserli hastaların tedavisinde organ koruma yaklaşımlarında uzun süreli ve kısa süreli KRT yöntemlerini karşılaştırmayı amaçlamakatadır (Bach, 2022). Üç yüz seksen hastaya ulaşması beklenen çalışmada organ koruma oranları primer sonuç olarak değerlendirilmesi planlanmaktadır (Bach et al., 2021).

OPRA çalışmasının erken dönem sonuçlarına bakıldığında ise evre 2-3 rektum kanseri hastalarında neoadjuvan kemoradyoterapi ve lokal eksizyonun onkolojik ve fonksiyonel sonuçları umut vaadedici görünmektedir (Garcia-Aguilar et al., 2022). Bu çalışmada, 360 rektum kanseri hastası TNT alacak şekilde iki gruba ayrılmış ve bir grup cerrahiye giderken, klinik tam yanıt izlenen grupta ise organ koruma stratejisi ile izlenmiştir. TNT sonrası organ koruma oranı %50-60 olarak bulunmuştur. Lokal nüks %81'lik hasta kesiminde görülmüş olup, bu vakaların %94'ü tedavinin tamamlanmasından sonraki ilk 2 yıl içinde gerçekleşirken %99'u ise ilk 3 yılda ortaya çıkmıştır. Bu durum, lokal nükslerin büyük çoğunluğunun erken dönemde gerçekleştiğini göstermektedir ve sıkı bir takip protokolünün önemini vurgulanmaktadır. Her iki grupta genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları arasında anlamlı fark izlenmezken organ koruma grubunda yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu gösterilmiştir (Verheij et al., 2024).

Bu ranadomize kontrollü çalışmaların yanısıra, metanalizler ve uluslararası veri tabanı analizlerinde de rektum kanserinde organ koruma stratejisinin değerini vurgular nitlikte sonuçlar elde edilmiştir. Yirmi üç çalışma ve 867 hasta değerlendirildiği bir metaanalizde hastaların %15,7'sinde iki yıl içinde lokal tümör nüksü gözlenirken, bu hastaların %95,4'üne kurtarma tedavisi uygulandığı ve direkt cerrahiye yönlendirilen hastalarla karşılaştırıldığında, "bekle ve gör" stratejisi uygulanan hastalar arasında lokal nüks ve kanserle ilgili mortalitede anlamlı fark bulunmadığı saptanmıştır (Dossa et al., 2017). Uluslararası Veri Tabanına (IWWD) kayıtlı 47 merkezden toplam 1009 rektum kanseri hastasının dahil edildiği bir analizde neoadjuvan tedavi sonrası tam klinik yanıt veren hastaların uzun dönem sonuçları değerlendirilmiştir. Ortalama takip süresi 3,3 yıl olup ilk 2 yıl içinde lokal nüks oranı %25,2 olarak saptanmış, %88'i ilk iki yıl içinde tanımlanan bu nükslerin çoğu endoskopik izlemle tespit edilmiştir. Beş yıllık genel sağkalım oranı %85, hastalığa özgü sağkalım oranı ise %94 saptanmıştır. Özellikle endoskopik izlem, lokal nükslerin erken tespiti ve küratif cerrahinin ertelenmesi açısından kritik öneme sahiptir (van der Valk et al., 2018). Uluslararası veri tabanını kullanarak yapılan 1010 hastanın değerlendirildiği bir başka analizde ilk değerlendirmede

klinik tam yanıt veren ve vermeyen hastalar karşılaştırılmış; ilk yeniden değerlendirmede 608 hastada klinik tam yanıt elde edilmiş, 402 hasta ise sonraki değerlendirmelerde tam yanıt göstermiştir. Her iki grupta da iki yıllık organ koruma, uzak metastazsız sağkalım ve genel sağkalım oranlarında gruplar arasında fark tespit edilmemiştir. Bu çalışma sayesinde ilk değerlendirmede klinik tam yanıt elde eden ve etmeyen hastalar için benzer organ koruma, metastazsız sağkalım ve genel sağkalım oranlarının benzer olduğu görülmüştür (Temmink et al., 2023).

Hasta Seçimi ve Takibi

Neoadjuvan KRT sonrası hastalar klinik olarak tam yanıt gösterse de, lokal nüks riski her zaman vardır. Bazı hastalar, cerrahi müdahale olmadan yıllarca rekürrens göstermeden izlenirken bazı hastlarda erken dönemde nüks gelişebilir. Bu hastaları belirlemede ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde; tümor boyutu, mezorektal fasya ile ilişkisi, lenf nodu tutulumu ve ekstramural venöz invazyon gibi faktörler rol oynamaktadır (Brown et al., 2003; Brown et al., 1999).

Rektum kanserinin cerrahisiz izlem için standartlaştırılmış takip programı henüz oluşturulmamıştır. Kılavuzlar gözetim yöntemleri ve sıklığı konusunda farklı öneriler sunmaktadır. Bu kapsamda dijital rektal muayene, CEA gibi biyokimyasal belirteçler, görüntüleme ve endoskopi gibi farklı yaklaşımları kullanılmaktadır (Emile & Wignakumar, 2024). Habr-Gama çalışmasında önerilen takip protokolü ilk iki yıl boyunca her 6-10 haftada bir dijital rektal muayene, proktoskopi ve CEA ölçümü içerirken, sonrasında takip aralığı artırılmaktadır (Habr-Gama et al., 2014). Neoadjuvan tedavi sonrasında CEA seviyelerinin takibini de önerilmektedir, çünkü tedavi öncesinde yüksek düzeylere sahip hastalarda bu biyobelirtecin normalleşmesinin (< 5 ng/dL), olumlu tedavi yanıtını öngördüğü düşünülmektedir (Gérard et al., 2015; Probst et al., 2016).

Neoadjuvan kemaoradyoterapiye verilen tümör yanıtı, bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET/BT) veya rektal ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Bununla birlikte, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), nKRT sonrası patolojik tam yanıtı değerlendirmek ve tahmin etmek için en hassas yöntem olarak kabul edilmektedir (Nougaret et al., 2016). Rektal MRG, tümörün lokalizasyonunu, evresini, invazyon derinliğini, ekstramural vasküler invazyonu (EMVI) ve çevresel rezeksiyon sınırını doğru bir şekilde değerlendirme yeteneği ile öne çıkmaktadır (Horvat et al., 2019). Klinik tam yanıt gösteren hastalarda yüksek kaliteli MR görüntüleme ve endoskopik takip ile tedaviye yanıt izlenebilmektedir (Beets-Tan et al., 2018; Maas et al., 2015).

Hayat Kalitesi

Erken dönemde yapılan çalışmalar, KRT sonrası klinik tam yanıt gösteren hastalarda cerrahi müdahale yapılmayan grupta organ koruma sağlandığını ve nükslerin cerrahi müdahale ile tedavi edilebildiğini göstermiştir (Maas et al., 2011; Renehan et al., 2016). Yapılan çalışmalarda sağkalım açısından fark izlenmezken yaşam kalitesi belirgin bir iyileşme izlenmiştir (Hupkens et al., 2017; Martens et al., 2016). Postoperatif patolojik tam yanıt elde eden cerrahi hastalara kıyasla, bekle ve gör yaklaşımıyla yönetilen hastalarda yaşam kalitesinin belirgin şekilde iyileştiğini göstermiştir. Bu iyileşme, daha düşük Wexner inkontinans skoru (0,8'e karşı 3,5) ve dışkılama sıklığı gibi parametrelerle ilişkilendirilmiştir (Maas et al., 2011). Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) anketinde karşılaştırmalı hayat kalitesi çalışması, cerrahisiz izlem grubunda daha iyi fiziksel ve duygusal işlevler, daha iyi fonksiyonel kapasite ve bilişsel sonuçlar raporlamıştır (Hupkens et al., 2017).

Sonuç

Lokal ileri evre rektum kanseri tedavisinde cerrahisiz izlem (organ koruma) stratejisinin, özellikle neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası klinik tam yanıt gösteren hastalarda güvenli ve etkili bir tedavi yaklaşımı olduğunu gösterilmektedir. Cerrahi müdahaleye alternatif olarak organ koruma stratejilerinin, yaşam kalitesini belirgin şekilde iyileştirdiği ve cerrahi ile ilişkili komplikasyonları azalttığı ortaya konulmuştur. Yüksek kaliteli manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve endoskopik değerlendirmeler gibi gelişmiş takip yöntemleri, bu hastaların yönetiminde kritik bir rol oynamaktadır. Ayrıca, klinik tam yanıt gösteren hastalarda lokal nüks riski dikkatle takip edilmeli ve bu hastalar için kişiselleştirilmiş izlem protokolleri geliştirilmelidir. Elde edilen bulgular, organ koruma stratejilerinin yalnızca düşük riskli hasta gruplarında değil, daha geniş hasta popülasyonlarında da uygulanabilirliğini incelemek üzere daha büyük ölçekli, çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır. Bu yaklaşımla, cerrahi müdahaleye gerek kalmadan hem hastaların yaşam süresi hem de yaşam kalitesinde kayda değer iyileşmeler sağlanabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

Appelt, A. L., Pløen, J., Harling, H., Jensen, F. S., Jensen, L. H., Jørgensen, J. C., Lindebjerg, J., Rafaelsen, S. R., & Jakobsen, A. (2015). High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol*, *16*(8), 919-927. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00120-5

Bach, S. P. (2022). Can we Save the rectum by watchful waiting or TransAnal surgery following (chemo)Radiotherapy versus Total mesorectal excision for early REctal Cancer (STAR-TREC)? Protocol for the international, multicentre, rolling phase II/III partially randomized patient preference trial evaluating long-course concurrent chemoradiotherapy versus short-course radiotherapy organ preservation approaches. *Colorectal Dis*, *24*(5), 639-651. https://doi.org/10.1111/codi.16056

Bach, S. P., Gilbert, A., Brock, K., Korsgen, S., Geh, I., Hill, J., Gill, T., Hainsworth, P., Tutton, M. G., Khan, J., Robinson, J., Steward, M., Cunningham, C., Levy, B., Beveridge, A., Handley, K., Kaur, M., Marchevsky, N., Magill, L., . . . Sebag-Montefiore, D. (2021). Radical surgery versus organ preservation via short-course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery for early-stage rectal cancer (TREC): a randomised, open-label feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, *6*(2), 92-105. https://doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30333-2

Bahadoer, R. R., Dijkstra, E. A., van Etten, B., Marijnen, C. A. M., Putter, H., Kranenbarg, E. M., Roodvoets, A. G. H., Nagtegaal, I. D., Beets-Tan, R. G. H., Blomqvist, L. K., Fokstuen, T., Ten Tije, A. J., Capdevila, J., Hendriks, M. P., Edhemovic, I., Cervantes, A., Nilsson, P. J., Glimelius, B., van de Velde, C. J. H., & Hospers, G. A. P. (2021). Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, *22*(1), 29-42. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30555-6

Baidoun, F., Elshiwy, K., Elkeraie, Y., Merjaneh, Z., Khoudari, G., Sarmini, M. T., Gad, M., Al-Husseini, M., & Saad, A. (2021). Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets*, *22*(9), 998-1009. https://doi.org/10.2174/1389450121999201117115717

Beets-Tan, R. G. H., Lambregts, D. M. J., Maas, M., Bipat, S., Barbaro, B., Curvo-Semedo, L., Fenlon, H. M., Gollub, M. J., Gourtsoyianni, S., Halligan, S., Hoeffel, C., Kim, S. H., Laghi, A., Maier, A., Rafaelsen, S. R., Stoker, J., Taylor, S. A., Torkzad, M. R., & Blomqvist, L. (2018). Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal

Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol*, *28*(4), 1465-1475. https://doi.org/10.1007/s00330-017-5026-2
Biller, L. H., & Schrag, D. (2021). Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *Jama*, *325*(7), 669-685. https://doi.org/10.1001/jama.2021.0106
Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, *68*(6), 394-424. https://doi.org/10.3322/caac.21492
Bretthauer, M., Løberg, M., Wieszczy, P., Kalager, M., Emilsson, L., Garborg, K., Rupinski, M., Dekker, E., Spaander, M., Bugajski, M., Holme, Ø., Zauber, A. G., Pilonis, N. D., Mroz, A., Kuipers, E. J., Shi, J., Hernán, M. A., Adami, H. O., Regula, J., . . . Kaminski, M. F. (2022). Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. *N Engl J Med*, *387*(17), 1547-1556. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208375
Brown, G., Radcliffe, A. G., Newcombe, R. G., Dallimore, N. S., Bourne, M. W., & Williams, G. T. (2003). Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg*, *90*(3), 355-364. https://doi.org/10.1002/bjs.4034
Brown, G., Richards, C. J., Newcombe, R. G., Dallimore, N. S., Radcliffe, A. G., Carey, D. P., Bourne, M. W., & Williams, G. T. (1999). Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiology*, *211*(1), 215-222. https://doi.org/10.1148/radiology.211.1.r99ap35215
Cedermark, B., Dahlberg, M., Glimelius, B., Påhlman, L., Rutqvist, L. E., & Wilking, N. (1997). Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*, *336*(14), 980-987. https://doi.org/10.1056/nejm199704033361402
Chen, Z., Cao, H., Zhang, J., Zhong, W., & Teng, X. (2024). The impact of preoperative treatment on mismatch repair protein and HER2 expression in colorectal cancer: an analysis of paired samples. *BMC Cancer*, *24*(1), 1407. https://doi.org/10.1186/s12885-024-13120-w
Conroy, T., Bosset, J. F., Etienne, P. L., Rio, E., François, É., Mesgouez-Nebout, N., Vendrely, V., Artignan, X., Bouché, O., Gargot, D., Boige, V., Bonichon-Lamichhane, N., Louvet, C., Morand, C., de la Fouchardière, C., Lamfichekh, N., Juzyna, B., Jouffroy-Zeller, C., Rullier, E., . . . Borg, C. (2021). Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, *22*(5), 702-715. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00079-6
Conroy, T., Castan, F., Etienne, P. L., Rio, E., Mesgouez-Nebout, N., Evesque, L., Vendrely, V., Artignan, X., Bouché, O., Gargot, D., Boige, V., Bonichon-Lamichhane, N., Louvet, C., Morand, C., de la Fouchardière, C., Boilève, A., Delaye, M., Gourgou, S., Pezzella, V., & Borg, C. (2024). Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the UNICANCER-PRODIGE 23 trial. *Ann Oncol*, *35*(10), 873-881. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.06.019
Dossa, F., Chesney, T. R., Acuna, S. A., & Baxter, N. N. (2017). A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, *2*(7), 501-513. https://doi.org/10.1016/s2468-1253(17)30074-2
Emile, S. H., & Wignakumar, A. (2024). Non-operative management of rectal cancer: Highlighting the controversies. *World J Gastrointest Surg*, *16*(6), 1501-1506. https://doi.org/10.4240/wjgs.v16.i6.1501
Erlandsson, J., Holm, T., Pettersson, D., Berglund, Å., Cedermark, B., Radu, C., Johansson, H., Machado, M., Hjern, F., Hallböök, O., Syk, I., Glimelius, B., & Martling, A. (2017). Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm

III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, *18*(3), 336-346. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30086-4

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D., & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, *136*(5), E359-386. https://doi.org/10.1002/ijc.29210

Fokas, E., Schlenska-Lange, A., Polat, B., Klautke, G., Grabenbauer, G. G., Fietkau, R., Kuhnt, T., Staib, L., Brunner, T., Grosu, A. L., Kirste, S., Jacobasch, L., Allgäuer, M., Flentje, M., Germer, C. T., Grützmann, R., Hildebrandt, G., Schwarzbach, M., Bechstein, W. O., . . . Rödel, C. (2022). Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Results of the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, *8*(1), e215445. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.5445

Fokas, E., Williams, H., Diefenhardt, M., Lin, S., Qin, L. X., Piso, P., Dapper, H., Germer, C. T., Grützmann, R., Tim Friede, J., Joshua Smith, J., Saltz, L. B., Wu, A. J., Weiser, M. R., Omer, D., Ghadimi, M., Hofheinz, R. D., Garcia-Aguilar, J., & Rödel, C. (2024). Chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: Pooled analysis of the CAO/ARO/AIO-12 and the OPRA randomized phase 2 trials. *Eur J Cancer*, *210*, 114291. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114291

Garcia-Aguilar, J., Patil, S., Gollub, M. J., Kim, J. K., Yuval, J. B., Thompson, H. M., Verheij, F. S., Omer, D. M., Lee, M., Dunne, R. F., Marcet, J., Cataldo, P., Polite, B., Herzig, D. O., Liska, D., Oommen, S., Friel, C. M., Ternent, C., Coveler, A. L., . . . Saltz, L. B. (2022). Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol*, *40*(23), 2546-2556. https://doi.org/10.1200/jco.22.00032

Garcia-Aguilar, J., Renfro, L. A., Chow, O. S., Shi, Q., Carrero, X. W., Lynn, P. B., Thomas, C. R., Jr., Chan, E., Cataldo, P. A., Marcet, J. E., Medich, D. S., Johnson, C. S., Oommen, S. C., Wolff, B. G., Pigazzi, A., McNevin, S. M., Pons, R. K., & Bleday, R. (2015). Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, *16*(15), 1537-1546. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00215-6

Gérard, J. P., Chamorey, E., Gourgou-Bourgade, S., Benezery, K., de Laroche, G., Mahé, M. A., Boige, V., & Juzyna, B. (2015). Clinical complete response (cCR) after neoadjuvant chemoradiotherapy and conservative treatment in rectal cancer. Findings from the ACCORD 12/PRODIGE 2 randomized trial. *Radiother Oncol*, *115*(2), 246-252. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.04.003

Glynne-Jones, R., Wyrwicz, L., Tiret, E., Brown, G., Rödel, C., Cervantes, A., & Arnold, D. (2018). Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, *29*(Suppl 4), iv263. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy161

Gunderson, L. L. (2021). Clinical Radiation Oncology. 1415.

Habr-Gama, A., Gama-Rodrigues, J., São Julião, G. P., Proscurshim, I., Sabbagh, C., Lynn, P. B., & Perez, R. O. (2014). Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *88*(4), 822-828. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.12.012

Habr-Gama, A., Perez, R. O., Nadalin, W., Sabbaga, J., Ribeiro, U., Jr., Silva e Sousa, A. H., Jr., Campos, F. G., Kiss, D. R., & Gama-Rodrigues, J. (2004). Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results.

Ann Surg, *240*(4), 711-717; discussion 717-718. https://doi.org/10.1097/01.sla.0000141194.27992.32

Heald, R. J., Husband, E. M., & Ryall, R. D. (1982). The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*, *69*(10), 613-616. https://doi.org/10.1002/bjs.1800691019

Heald, R. J., & Ryall, R. D. (1986). Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*, *1*(8496), 1479-1482. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91510-2

Horvat, N., Carlos Tavares Rocha, C., Clemente Oliveira, B., Petkovska, I., & Gollub, M. J. (2019). MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. *Radiographics*, *39*(2), 367-387. https://doi.org/10.1148/rg.2019180114

Hupkens, B. J. P., Martens, M. H., Stoot, J. H., Berbee, M., Melenhorst, J., Beets-Tan, R. G., Beets, G. L., & Breukink, S. O. (2017). Quality of Life in Rectal Cancer Patients After Chemoradiation: Watch-and-Wait Policy Versus Standard Resection - A Matched-Controlled Study. *Dis Colon Rectum*, *60*(10), 1032-1040. https://doi.org/10.1097/dcr.0000000000000862

Jin, J., Tang, Y., Hu, C., Jiang, L. M., Jiang, J., Li, N., Liu, W. Y., Chen, S. L., Li, S., Lu, N. N., Cai, Y., Li, Y. H., Zhu, Y., Cheng, G. H., Zhang, H. Y., Wang, X., Zhu, S. Y., Wang, J., Li, G. F., . . . Li, Y. X. (2022). Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). *J Clin Oncol*, *40*(15), 1681-1692. https://doi.org/10.1200/jco.21.01667

Kapiteijn, E., Marijnen, C. A., Nagtegaal, I. D., Putter, H., Steup, W. H., Wiggers, T., Rutten, H. J., Pahlman, L., Glimelius, B., van Krieken, J. H., Leer, J. W., & van de Velde, C. J. (2001). Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*, *345*(9), 638-646. https://doi.org/10.1056/NEJMoa010580

Keller, D. S., Berho, M., Perez, R. O., Wexner, S. D., & Chand, M. (2020). The multidisciplinary management of rectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, *17*(7), 414-429. https://doi.org/10.1038/s41575-020-0275-y

Maas, M., Beets-Tan, R. G., Lambregts, D. M., Lammering, G., Nelemans, P. J., Engelen, S. M., van Dam, R. M., Jansen, R. L., Sosef, M., Leijtens, J. W., Hulsewé, K. W., Buijsen, J., & Beets, G. L. (2011). Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*, *29*(35), 4633-4640. https://doi.org/10.1200/jco.2011.37.7176

Maas, M., Lambregts, D. M., Nelemans, P. J., Heijnen, L. A., Martens, M. H., Leijtens, J. W., Sosef, M., Hulsewé, K. W., Hoff, C., Breukink, S. O., Stassen, L., Beets-Tan, R. G., & Beets, G. L. (2015). Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment. *Ann Surg Oncol*, *22*(12), 3873-3880. https://doi.org/10.1245/s10434-015-4687-9

Mahmood, A. S., Jalal Fakhir, O., Ahmed, H. A., Abdulelah Alnaqqash, M., Alrubaei, T., Abdulfattah Saleh, W., Alkadir, A. A., Zuhair Alsammarraie, A., Yahya Mohsin, F., Shakir, A. A., Jamal Albadri, Y., & Ismail, M. (2024). Outcomes of Watch-and-Wait Versus Abdominoperineal Resection in Lower Rectal Adenocarcinoma Post Neoadjuvant Therapy: An Iraqi Cohort Study. *Cureus*, *16*(8), e67955. https://doi.org/10.7759/cureus.67955

Martens, M. H., Maas, M., Heijnen, L. A., Lambregts, D. M., Leijtens, J. W., Stassen, L. P., Breukink, S. O., Hoff, C., Belgers, E. J., Melenhorst, J., Jansen, R., Buijsen, J., Hoofwijk, T. G., Beets-Tan, R. G., & Beets, G. L. (2016). Long-term Outcome of an Organ Preservation Program After Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer. *J Natl Cancer Inst*, *108*(12). https://doi.org/10.1093/jnci/djw171

McNair, A. G., Heywood, N., Tiernan, J., Verjee, A., Bach, S. P., & Fearnhead, N. S. (2017). A national patient and public colorectal research agenda: integration of consumer perspectives in bowel disease through early consultation. *Colorectal Dis*, *19*(1), O75-o85. https://doi.org/10.1111/codi.13564

Monson, J. R., Weiser, M. R., Buie, W. D., Chang, G. J., Rafferty, J. F., Buie, W. D., & Rafferty, J. (2013). Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum*, *56*(5), 535-550. https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31828cb66c

NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. (1990). *Jama*, *264*(11), 1444-1450.

Nougaret, S., Vargas, H. A., Lakhman, Y., Sudre, R., Do, R. K., Bibeau, F., Azria, D., Assenat, E., Molinari, N., Pierredon, M. A., Rouanet, P., & Guiu, B. (2016). Intravoxel Incoherent Motion-derived Histogram Metrics for Assessment of Response after Combined Chemotherapy and Radiation Therapy in Rectal Cancer: Initial Experience and Comparison between Single-Section and Volumetric Analyses. *Radiology*, *280*(2), 446-454. https://doi.org/10.1148/radiol.2016150702

Påhlman, L., & Glimelius, B. (1990). Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg*, *211*(2), 187-195. https://doi.org/10.1097/00000658-199002000-00011

Probst, C. P., Becerra, A. Z., Aquina, C. T., Tejani, M. A., Hensley, B. J., González, M. G., Noyes, K., Monson, J. R., & Fleming, F. J. (2016). Watch and Wait?--Elevated Pretreatment CEA Is Associated with Decreased Pathological Complete Response in Rectal Cancer. *J Gastrointest Surg*, *20*(1), 43-52; discussion 52. https://doi.org/10.1007/s11605-015-2987-9

Renehan, A. G., Malcomson, L., Emsley, R., Gollins, S., Maw, A., Myint, A. S., Rooney, P. S., Susnerwala, S., Blower, A., Saunders, M. P., Wilson, M. S., Scott, N., & O'Dwyer, S. T. (2016). Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol*, *17*(2), 174-183. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00467-2

Sauer, R., Becker, H., Hohenberger, W., Rödel, C., Wittekind, C., Fietkau, R., Martus, P., Tschmelitsch, J., Hager, E., Hess, C. F., Karstens, J. H., Liersch, T., Schmidberger, H., & Raab, R. (2004). Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, *351*(17), 1731-1740. https://doi.org/10.1056/NEJMoa040694

Shinji, S., Yamada, T., Matsuda, A., Sonoda, H., Ohta, R., Iwai, T., Takeda, K., Yonaga, K., Masuda, Y., & Yoshida, H. (2022). Recent Advances in the Treatment of Colorectal Cancer: A Review. *J Nippon Med Sch*, *89*(3), 246-254. https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2022_89-310

Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*, *73*(1), 17-48. https://doi.org/10.3322/caac.21763

Siegel, R. L., Wagle, N. S., Cercek, A., Smith, R. A., & Jemal, A. (2023). Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*, *73*(3), 233-254. https://doi.org/10.3322/caac.21772

Slavu, I. M., Munteanu, O., Filipoiu, F., Tulin, R., Macovei Oprescu, A. M., Dima, I., Dogaru, I. A., & Tulin, A. (2024). A Review of Neoadjuvant Therapy and the Watch-and-Wait Protocol in Rectal Cancer: Current Evidence and Future Directions. *Cureus*, *16*(9), e68461. https://doi.org/10.7759/cureus.68461

Smith, H. G., Nilsson, P. J., Shogan, B. D., Harji, D., Gambacorta, M. A., Romano, A., Brandl, A., & Qvortrup, C. (2024). Neoadjuvant treatment of colorectal cancer: comprehensive review. *BJS Open*, *8*(3). https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrae038

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, *71*(3), 209-249. https://doi.org/10.3322/caac.21660

Tan, S., Gao, Q., Cui, Y., Ou, Y., Huang, S., & Feng, W. (2023). Oncologic outcomes of watch-and-wait strategy or surgery for low to intermediate rectal cancer in clinical complete remission after adjuvant chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*, *38*(1), 246. https://doi.org/10.1007/s00384-023-04534-2

Temmink, S. J. D., Peeters, K., Bahadoer, R. R., Kranenbarg, E. M., Roodvoets, A. G. H., Melenhorst, J., Burger, J. W. A., Wolthuis, A., Renehan, A. G., Figueiredo, N. L., Pares, O., Martling, A., Perez, R. O., Beets, G. L., van de Velde, C. J. H., & Nilsson, P. J. (2023). Watch and wait after neoadjuvant treatment in rectal cancer: comparison of outcomes in patients with and without a complete response at first reassessment in the International Watch & Wait Database (IWWD). *Br J Surg*, *110*(6), 676-684. https://doi.org/10.1093/bjs/znad051

van der Valk, M. J. M., Hilling, D. E., Bastiaannet, E., Meershoek-Klein Kranenbarg, E., Beets, G. L., Figueiredo, N. L., Habr-Gama, A., Perez, R. O., Renehan, A. G., & van de Velde, C. J. H. (2018). Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet*, *391*(10139), 2537-2545. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31078-x

van Gijn, W., Marijnen, C. A., Nagtegaal, I. D., Kranenbarg, E. M., Putter, H., Wiggers, T., Rutten, H. J., Påhlman, L., Glimelius, B., & van de Velde, C. J. (2011). Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*, *12*(6), 575-582. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70097-3

Verheij, F. S., Omer, D. M., Williams, H., Lin, S. T., Qin, L. X., Buckley, J. T., Thompson, H. M., Yuval, J. B., Kim, J. K., Dunne, R. F., Marcet, J., Cataldo, P., Polite, B., Herzig, D. O., Liska, D., Oommen, S., Friel, C. M., Ternent, C., Coveler, A. L., . . . Garcia-Aguilar, J. (2024). Long-Term Results of Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy: The Randomized Phase II OPRA Trial. *J Clin Oncol*, *42*(5), 500-506. https://doi.org/10.1200/jco.23.01208

Wo, J. Y., Anker, C. J., Ashman, J. B., Bhadkamkar, N. A., Bradfield, L., Chang, D. T., Dorth, J., Garcia-Aguilar, J., Goff, D., Jacqmin, D., Kelly, P., Newman, N. B., Olsen, J., Raldow, A. C., Ruiz-Garcia, E., Stitzenberg, K. B., Thomas, C. R., Jr., Wu, Q. J., & Das, P. (2021). Radiation Therapy for Rectal Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*, *11*(1), 13-25. https://doi.org/10.1016/j.prro.2020.08.004

Zwart, W. H., Temmink, S. J. D., Hospers, G. A. P., Marijnen, C. A. M., Putter, H., Nagtegaal, I. D., Blomqvist, L., Kranenbarg, E. M., Roodvoets, A. G. H., Martling, A., van de Velde, C. J. H., Glimelius, B., Peeters, K., van Etten, B., & Nilsson, P. J. (2024). Oncological outcomes after a pathological complete response following total neoadjuvant therapy or chemoradiotherapy for high-risk locally advanced rectal cancer in the RAPIDO trial. *Eur J Cancer*, *204*, 114044. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114044