



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

REKTAL KANSERLİ HASTALARDA
NEOADJUVAN TEDAVİYE YANITI ÖNGÖRMEDE
SERUM ADİPOKİNLERİNİN ROLÜ

Dr. Hüsnü şEVİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2022



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

**REKTAL KANSERLİ HASTALARDA
NEOADJUVAN TEDAVİYE YANITI ÖNGÖRMEDE
SERUM ADİPOKİNLERİNİN ROLÜ**

Dr. Hüsnü şEVİK

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Cihad TATAR**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2022

TEŞEKKÜR

Kendilerini emanet edecekleri cerrahlar yetiştirmeyi düstur edinen ve bizleri o ilkeyle yetiştiren hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve kendilerinden çok şey öğrendiğim uzman ağabey ve ablalarım,

Gerek mesleki gerekse sosyal hayatımda her daim yanımda olan, destek ve sabırlarını hiçbir zaman esirgemeyen, gece gündüz demeden bir görev bilinciyle meslek öğreten kıdemlilerime,

Her daim güzel örnek olmaya ve ağabeylik yapmaya çalıştığım, her biri benim için çok kıymetli olan kardeşlerime,

Birlikte mesai yaptığım ve sayısız güzel anı biriktirdiğim çalışma arkadaşlarıma,

Metin içindeki şekilleri çizerek çalışmanın hazırlanmasına katkı sunan kıymetli arkadaşım Ezgi ÜNLÜ' ye,

Beni bugünlere getiren anne ve babama,

Mücadele ettiğim tüm zorluklarda yanımda olan, desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, hayat arkadaşım, sevgili eşim Binnur SÖKMEN ŞEVİK' e

En içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ANOREKTAL EMBRİYOLOJİ	3
2.2. ANOREKTAL HİSTOLOJİ	4
2.3. REKTUM ANATOMİSİ	6
2.3.1. <i>Rektum Komşulukları</i>	6
2.3.2. <i>Rektum- Periton İlişkisi</i>	7
2.3.3. <i>Rektumun Kanlanması</i>	8
2.3.4. <i>Rektumun Lenfatik Drenajı</i>	9
2.3.5. <i>Rektumun İnnervasyonu</i>	9
2.3.6. <i>Anal Kanal</i>	10
2.3.7. <i>Anal Sfinkterler</i>	10
2.3.8. <i>Pelvik Taban</i>	11
2.4. REKTUM KANSERİ	11
2.4.1. <i>Epidemiyoloji</i>	12
2.4.2. <i>Risk Faktörleri</i>	13
2.4.3. <i>Koruyucu Faktörler</i>	18
2.4.4. <i>Moleküler Patogenez</i>	19
2.4.5. <i>Klinik Prezantasyon</i>	23
2.4.6. <i>Tanı ve Evreleme</i>	24

2.4.7. Neoadjuvan Tedavi	29
2.4.8. Cerrahi Tedavi	33
2.4.9. Neoadjuvan Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi	38
2.5. SERUM ADİPOKİNLERİ	40
2.5.1. Adiponektin	41
2.5.2. Leptin	42
2.5.3. Resistin	42
2.5.4. Adipsin	43
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	44
3.1. HASTALAR.....	44
3.2. NEOADJUVAN TEDAVİ REJİMİ	44
3.3. ETİK KURUL ONAYI	44
3.4. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ	45
3.5. FLOW SİTOMETRİK ANALİZ	45
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ	54
KAYNAKLAR.....	55
EK- ETİK KURUL ONAYI	67

SİMGELER ve KISALTMALAR

aFAP	: Atenüe ailesel adenomatöz polipozis
AJCC	: Amerikan ortak kanser komitesi
APC	: Adenomatöz polipozis koli
APR	: Abdominoperineal rezeksiyon
ASA	: Asetilsalisilik asit
ATZ	: Anal transizyonel zon
ÇRS	: Çevresel rezeksiyon sınırı
DCC	: Deleted in colorectal carcinoma
ERUS	: Endoskopik rektal ultrasonografi
ESMO	: Avrupa tıbbi onkoloji derneği
FAP	: Ailesel adenomatöz polipozis
GTP	: Guanozin trifosfat
HNPCC	: Herediter nonpolipozis kolorektal kanser
KRT	: Kemoradyoterapi
MAP	: MUTYH ilişkili polipozis
MEN	: Multipl endokrin neoplazi
MMR	: Mismatch repair
MSİ	: Mikrosatellit instabilitesi
NCCN	: Ulusal kapsamlı kanser ağı
nKRT	: Neoadjuvan kemoradyoterapi
NSAİD	: Non-steroid antiinflatuar ilaç
OD	: Otozomal dominant
OR	: Otozomal resesif
Rb	: Retinoblastom
RPM	: Dakikadaki dönme sayısı
RT	: Radyoterapi
TNM	: Tümör lenf nodu metastaz
UICC	: Uluslararası kanser kontrol birliği
ÜK	: Ülseratif kolit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Kolorektal Kanser Risk Faktörleri

Tablo 2: Kolon Rektum Tümörleri Patolojik Evreleme Sistemi, AJCC, 8. Basım

Tablo 3: T3 Rektum Tümörlerinin Alt Evrelemesi

Tablo 4: Rektum Kanserinde Lokal Eksizyon Kriterleri

Tablo 5: Habr- Gama' nın Klinik Tam Yanıt Kılavuzu

Tablo 6: Tümör Regresyon Derecelendirme Sistemleri

Tablo 7: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik Verileri

Tablo 8: Tedavi Öncesi Evrelemede Tümörlerin Klinik Özellikleri

Tablo 9: Ameliyat Sonrası Patoloji Raporlarının İncelenmesi

Tablo 10: Hastaların Hemogram ve Serum Biyokimya Değerleri

Tablo 11: Hastaların Serum Adipokin Değerleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Embriyonik Gelişim Döneminde Kloaka ve Ürorektal Septum

Şekil 2: Anal Kanal

Şekil 3: Rektum Komşulukları

Şekil 4: Adenom- Karsinom Sekansı

Şekil 5: Herediter Kolorektal Kanserlerde Tümör Gelişimi

Şekil 6: Rektum Tümörü T Evrelemesi

ÖZET

Amaç: Lokal ileri rektum kanserlerinde neoadjuvan tedavi kullanımı giderek yaygınlaşan bir tedavi stratejisidir. Tedaviye alınan yanıt hastalar arasında büyük farklılıklar göstermekte olup; bazı hastalarda patolojik tam yanıt alınabilirken bazı hastalarda hastalığın ilerlediği görülmektedir. Yanıtın öngörülebilir olması tedavi sıralamasını ve şeklini değiştirebilir. Bu çalışmada kolorektal kanser gelişme riskiyle ilişkili olduğu bilinen serum adipokinlerinin lokal ileri rektum kanserli hastalarda neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde prediktif değeri araştırılmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 01.09.2020- 31.12.2021 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran ve neoadjuvan tedavi planlanan tüm evre II-III rektal kanserli hastalar dahil edilmiştir. Hastalardan tedavi öncesi kan örneği alınmış ve serum adipokinleri (adiponektin, leptin, resistin ve adipsin) çalışılmıştır. Hastaların demografik özellikleri ve klinik verileri kaydedilmiştir. Hastaların ameliyat sonrası patoloji raporları incelenmiş, modifiye Ryan skorlamasına göre neoadjuvan tedaviye yanıt değerlendirmesi yapılmış ve yanıt durumuna göre 2 gruba ayrılmıştır (Grup 1: modifiye Ryan skoru 0 olanlar; Grup 2: modifiye Ryan skoru 1,2,3 olanlar).

Bulgular: Çalışmaya 34 hasta dahil edildi. Gruplar arasında hastaların demografik verileri, tümörlerin klinik özellikleri, kreatinin dışında serum biyokimya parametreleri ve hemogram değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ortalama serum kreatinin değerleri Grup 1’de daha düşüktü ($p=0,037$). Serum adiponektin, leptin, resistin ve adipsin değerlerinin her iki grupta benzer olduğu, neoadjuvan tedaviye tam yanıt verenlerle tam yanıt vermeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda lokal ileri rektal kanserli hastalarda neoadjuvan tedaviye yanıtı öngörmede serum adipokinlerinin prediktif bir değerinin olmadığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Rektal kanser, adipokinler, adiponektin, leptin, resistin, neoadjuvan tedavi

ABSTRACT

Aim: Neoadjuvant therapy is becoming more common place in locally advanced rectal cancers. The response to the treatment widely varies between patients; some patients go into total remission. Predictability of the response can change the order and format of the treatment. In this study, the predictive value of serum adipokines, which are known to be associated with the risk of developing colorectal cancer, is investigated in the evaluation of response to neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer.

Materials and Methods: All patients with stage II-III rectal cancer, who were intended to undergo neoadjuvant therapy between the dates of 01.09.2020-31.12.2021 were included. Before the treatment, blood samples were collected from the patients and level of serum adipokines (adiponectin, leptin, resistin, and adipsin) were measured. Demographic features of the patients were recorded. Following surgical resection pathology reports were examined and the response to the neoadjuvant treatment regimen was evaluated according to the modified Ryan scoring system. Patients were then divided into two groups according to the response to the treatment (Group 1: modified Ryan score 0; Group 2: modified Ryan score 1, 2, 3).

Results: A total of 34 patients were included in this study. The statistical analyses showed that there was no significant difference between demographic values of the patients, clinical properties of the tumors, hemogram and other serum biochemistry parameters except serum creatinine. Mean serum creatinine level was lower in Group 1 ($p=0,037$). It was shown that there was no significant difference in levels of serum adiponectin, leptin, resistin, and adipsin between patients who had a complete response to the neoadjuvant treatment and those who did not.

Conclusion: In patients with locally advanced rectal cancer, the predictive value of serum adipokines is not statistically significant.

Keywords: rectal cancer, adipokines, adiponectin, leptin, resistin, neoadjuvant therapy

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Rektum kanseri, dünya çapında her yıl teşhis edilen kanserlerin ve kansere bağlı ölümlerin önemli bir bölümünü oluşturan kolorektal kanserlerin yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. İnsidans ve mortalite oranları tüm dünyada belirgin farklılık göstermektedir. Kolorektal kanser insidansının 2035 yılında yılda 2,5 milyon yeni vakaya yükseleceği ön görülmektedir (1).

Rektum kanseri ön tanısı ile değerlendirilen her hastada ayrıntılı anamnez ve tam bir fizik muayeneden sonra tanıya yönelik ilk yapılması gerekenlerden biri endoskopik görüntülemelerdir. Kesin tanı lezyondan alınan biyopsinin histopatolojik olarak incelenmesiyle konulur. Tanı konulduktan sonra tedavi stratejisini belirlemek için hastalığın lokal invazyon derecesi, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastaz varlığı değerlendirilir. Rektum kanserlerinde cerrahi, küratif tedavinin temelini oluşturur; fakat lokal ileri rektum kanserinde kolon kanserlerinden farklı olarak cerrahi tedavi öncesinde neoadjuvan tedaviler uygulanabilmektedir.

Rektum kanserli her hasta için tanı ve evreleme çalışmaları bittikten sonra verilmesi gereken karar neoadjuvan tedavi gerekli olup olmadığıdır. Günümüzde evre II (T3/4, lenf nodu negatif) veya evre III (herhangi bir T, lenf nodu pozitif) hastalığı olanlarda lokal nüks riskinin daha yüksek olması nedeniyle neoadjuvan tedavi uygulaması geniş kabul görmektedir (2, 3, 4). Yapılan çalışmalarda preoperatif radyoterapinin postoperatif radyoterapiye göre toksisite ve lokal nüks açısından daha olumlu sonuçlarının olduğu görülmüştür. Bu nedenle bu hastalar için rezeksiyon ve sonrasında adjuvan tedavi yerine neoadjuvan kemoradyoterapi veya kısa süreli radyoterapi önerilmektedir. Ayrıca neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası yapılan küratif rezeksiyonlarda daha iyi lokal kontrol sağlandığı ve sfinkterlerin daha yüksek oranda korunduğu bildirilmiştir (2, 3). Bunun haricinde neoadjuvan tedaviye patolojik tam yanıt alınan hastalarda lokal rekürrensin azaldığı ve sağ kalımda uzama olduğu da bildirilmiştir (5, 6). Neoadjuvan tedaviye alınan yanıt hastalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bazı hastalarda tedavi altında bile progresyon görülebilirken, bazı hastalarda patolojik tam yanıt alınabilmektedir. Bu nedenle

patolojik tam yanıt alınabilecek hastaları öngörebilmenin önemi artmıştır. Tam yanıt öngörebilmek için çeşitli çalışmalar yapılmış olsa da bu konu günümüzde hala belirsizliğini korumaktadır (7).

Serum adipokinleri, adipoz dokudan sentezlenen protein yapıdaki çok sayıda sitokinin genel adıdır. Adiponektin, leptin, resistin ve adipsin bunlardan bazılarıdır (8, 9). Obeziteyle ilişkili adipokinlerin kolorektal kanser insidansı ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Aşırı yağlı diyet sonucunda salgılanan adipokin ve sitokinlerin kanser ilerlemesini desteklediği görülmüştür (9). Bunun haricinde serum adipokinlerinin tümör progresyonunda da önemli rol oynadığı gösterilmiştir (8). Adipokin seviyelerindeki değişikliklerin meme, kolorektal, karaciğer ve pankreas kanseri görülme riskini arttırdığı ortaya konulmuştur (8). Ancak serum adipokinlerinin rektum kanserinde neoadjuvan tedaviye olan yanıtı öngörmedeki yeri bilinmemektedir.

Neoadjuvan tedaviye yanıt vermeyecek hastaların önceden bilinebilir olması, bu hastalara öncelikle cerrahi rezeksiyon yapılmasına olanak sağlayabilir. Böylece tanı konulduktan sonra cerrahi tedaviye kadar geçen sürede progresyon ve uzak organ metastaz gelişme riski ortadan kaldırılabilir. Bununla birlikte patolojik tam yanıt alınabilecek hastaları öngörebilmek neoadjuvan tedavi süresi ve seçimini etkileyebilir. Bu çalışmada kolorektal kanser gelişme riskiyle ilişkili olduğu bilinen serum adipokinlerinin lokal ileri rektum kanserlerinde neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde prediktif bir değeri olup olmadığı araştırılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anorektal Embriyoloji

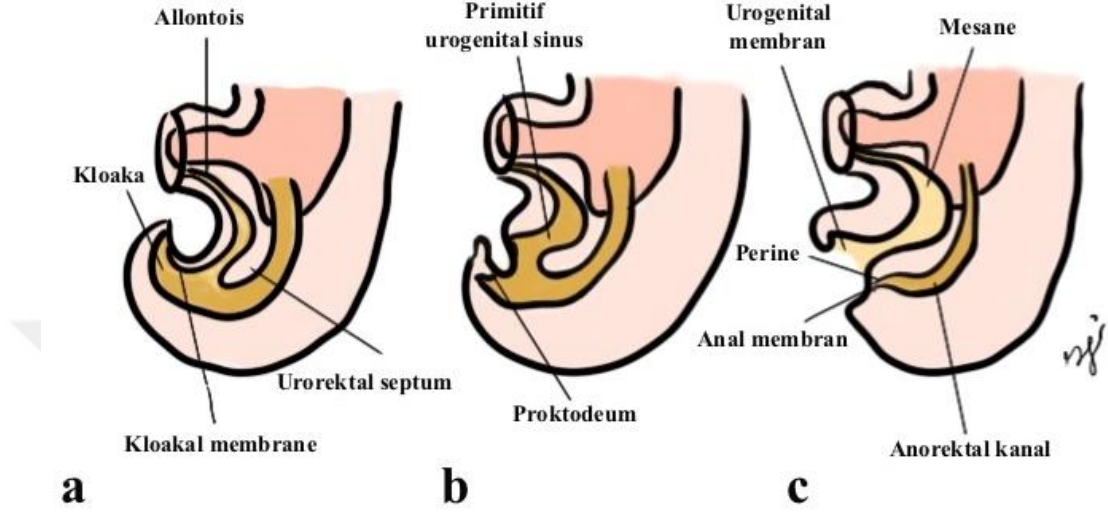
Gastrointestinal sistem embriyonik dönemin dördüncü haftasında gelişmeye başlar. Bu süreçte primitif bağırsak adını alır. Endoderm kökenlidir. Primitif bağırsak; ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut) ve son bağırsaktan (hindgut) oluşur. Ön bağırsak ve son bağırsak; embriyonun sefalik ve kaudal kısmında bulunan, kör sonlanan, tüp şeklindeki yapılardır. Orta bağırsak ise vitellin kanal aracılığıyla yolk kesesine bağlı kısımdır. Transvers kolonun distal 1/3'ü, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anal kanalın üst kısmı son bağırsaktan gelişir. Endoderm; gastrointestinal sistem epitelinin, karaciğer ve pankreas gibi sekretuar organların parankimini oluşturur. Bağırsak duvarının kas ve peritoneal elemanları splanknik mezodermden gelişir. Ayrıca son bağırsağın endodermi, mesane ve üretra mukozasının da kaynağıdır (11).

Embriyonik gelişimin ilerleyen evrelerinde allantois ve son bağırsak arasındaki açıda ürorektal septum adı verilen transvers bir şişlik belirir. Ürorektal septum, yolk kesesi ve allantois çevresindeki mezenşimden köken alır. Embriyo gelişip kaudal katlanma devam ettikçe, bu septum distale doğru büyüyerek kloakayı ikiye ayırır. Kloaka; yüzey ektodermiyle doğrudan ilişkili, ilkel anorektal kanal görevi gören, içi endodermle döşeli kavitedir. Son bağırsağın terminal parçası kloakanın arka bölgesine, allantois ise ilkel ürogenital sinüs olan ön bölgesine açılır (Şekil 1). Ürorektal septumun ucu bu iki açıklığın arasında perineal cismi meydana getirir. Embriyonik dönemin yedinci haftasında ürorektal septum, perinenin olduğu noktada, kloakal membrana ulaşır. Kloakal membran, endoderm ve ektoderm sınırını oluşturan yapıdır. İlerleyen dönemde arkada anal, önde ürogenital membranı oluşturmak üzere ikiye bölünür (11).

Embriyonik gelişimin dokuzuncu haftasında anal membranın kaybolmasıyla rektum anal kanala açılır. Anal kanalın üst kısmı (2/3) son bağırsağın endoderminden, alt kısmı (1/3) proktodeum ektoderminden köken alır. Endoderm ve ektoderm birleşim hattı dentat (pektinat) çizgidir. Bu çizginin üst ve alt bölümleri farklı embriyolojik

katmanlardan köken aldığı için arteriyel kanlanmaları, innervasyonları, venöz ve lenfatik drenajları birbirinden farklıdır (11, 12).

Şekil 1. Embriyonik gelişim döneminde kloaka ve ürorektal septum



2.2. Anorektal Histoloji

Rektum içten dışa doğru sırasıyla; mukoza, submukoza, muskularis propria ve adventisya (perirektal yağ dokusu) olmak üzere dört fonksiyonel tabakadan oluşur.

Mukoza: Epitel, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere üç bölümde incelenen en içteki tabakadır. Mukozanın temel fonksiyonu absorpsiyon ve sekresyondur. Kolon mukozasına göre rektum mukozası daha kalın, venleri daha belirgin, Lieberkühn kriptaları daha uzundur. Rektum mukozasında plika ve villus yapıları izlenmemektedir. Mukoza epitelinde enterositler ve Goblet hücreleri baskın olan hücrelerdir. Enteroendokrin hücreler dağınık yerleşim gösterir. İnce bağırsakta görülen Paneth hücreleri kolonun diğer kısımlarında olduğu gibi rektumda da yoktur. Lamina propriada, submukozaya uzanan lenfositler ve plazma hücreleri görülür. Muskularis mukoza ise ince bir tabaka halindedir.

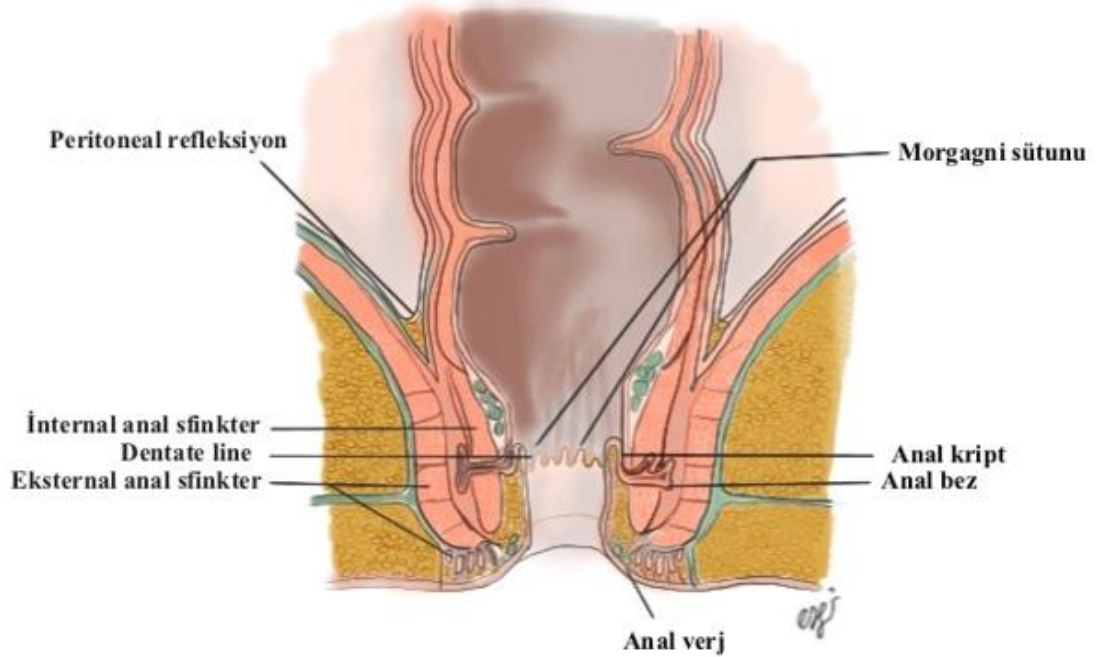
Submukoza: Gevşek kolajen dokudan oluşur ve mukozayı destekler. Vasküler yapıları, lenfatikleri ve sinirleri içerir. İzole veya küçük kümeler halindeki parasempatik ganglionlar bir sinir ağı oluşturup mukozal glandlara ve muskularis mukozaya dallar verir. Bu submukozal sinir ağına Meissner pleksusu denir.

Muskularis propria: İçte sirküler, dışta longitudinal uzanan düz kas liflerinden oluşur. Bu iki tabaka arasında otonom sinirler ve büyük kümeler halinde parasempatik ganglionlar bulunur. Bunların oluşturduğu sinir ağına Auerbach pleksusu denir.

Adventisya: En dış tabaka olup, majör damar ve sinirleri örten yapıdır. Proksimal parçası peritonla, distal parçası ise mezotelle çevrelenmiştir (13, 14).

Anal kanalın proksimali rektumun basit kolumnar epitel ile döşelidir. Bu epitel dentat çizginin yaklaşık 1 cm proksimalinde çok katlı küboid epitele değişim gösterir. Değişim dentat çizgiye kadar devam eder. Epitel yapısının değiştiği bu geçiş bölgesi anal transizyonel zon (ATZ) olarak adlandırılır. Dentat çizgiden itibaren çok katlı skuamöz epitel başlar. Parlak gri-pembe renkli mukozası olan bu bölge anoderm adını alır ve anokütanöz çizgide sonlanır. Burada duyu sinirleri vardır; ancak ter ve yağ bezleri ile kıl follikülleri bulunmaz (12).

Şekil 2. Anal kanal



Rektum mukozası anal kanala doğru sütunlar halinde kabarıklıklar yapar. Sayıları 8-14 arasında değişen bu dikey sütunlara Morgagni kolonları adı verilir (Şekil 2). Bu yapıların dentat çizgi hizasındaki alt kısımlarında oluşan kabarıklıklara anal papilla denir. Bunların arasında kalan çukurluklara da sinus veya kript adı verilir. Kısa bir kanalla bu sinüslere açılan anal bezler, anal kanal etrafında intersfinkterik bölgede

bulunur. Sayıları 3-12 arasında değişmekte olup ortalama 6 tanedir ve çoğunlukla posterior yerleşimlidir. Görevleri tam olarak bilinmemektedir (12, 13).

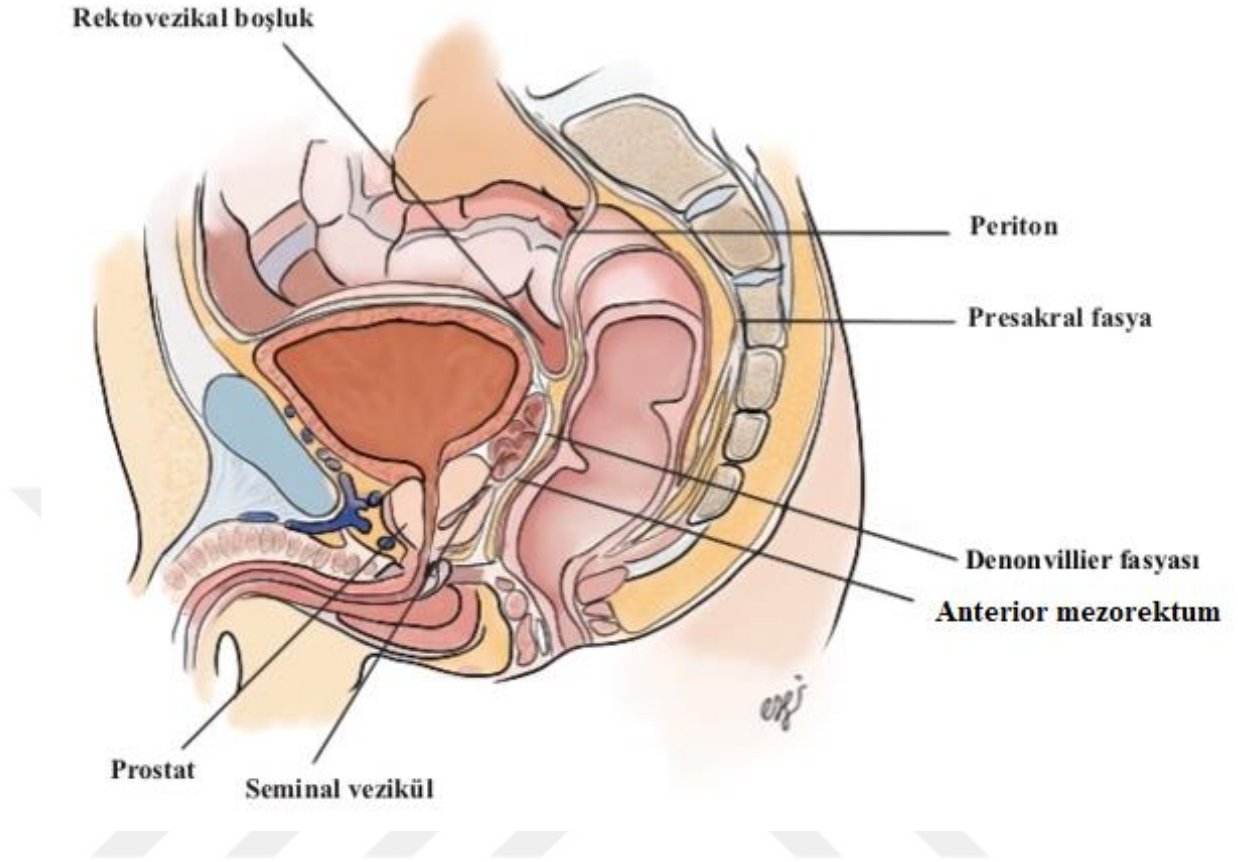
2.3. Rektum Anatomisi

Rektum; üçüncü sakral vertebra düzeyinde, promontoryum hizasında, rektosigmoid köşeden başlar. Sakral konkaviteyi doldurup pelvik diyaframı geçerek, koksiks ucunun 2-3 cm anteroinferiorundaki anal kanalda sonlanır. Proksimal (üst), orta ve distal (alt) olmak üzere üç bölümde incelenir. Uzunluğu 12-15 cm'dir (15, 16). Sakrokoksigeal çukurda önce sakral, sonra pelvik fleksiyon yaparak devam eder. Koronal planda laterale doğru 3 adet kıvrım içerir. Bunlardan üst ve alttaki sağa, ortadaki sola doğrudur. Ortadaki kıvrım peritoneal refleksiyon ile aynı hizadadır. Bu kıvrımların alt sınırlarının intralüminal izdüşümleri Houston valvleri olarak bilinir (15, 16, 17). Rektumun üst kısmı boş olduğu zaman çapı sigmoid kolonunkiyle benzerdir. Geniş olan ve pelvik diyaframın hemen üzerinde bulunan, dilate terminal parçasına ampulla rekti denilmektedir (16). Kolonik segmentlerde görülen taenia coli'ler rektosigmoid köşede birleşerek stratum longitudinale recti'yi oluşturur. Dolayısıyla rektumda taenia coli bulunmaz. Rektumun kolon segmentlerinden bir diğer farkı da haustra ve appendices epiploicae içermemesidir (15, 16, 17).

2.3.1. Rektum Komşulukları

Rektum posteriorunda S3-5 vertebralar, koksiks, süperior rektal arter ve ven, sakral plexus, sempatik trunkus, koksigeal kas, piriformis kası ve levator ani kasları bulunur. Anteriorda rektum komşulukları her iki cinsten farklılık gösterir. Erkeklerde rektum ön duvarı proksimalde mesane tabanının üst parçası, seminal veziküller ve rektovezikal çukur; distalde mesane tabanının alt parçası, seminal veziküller, duktus deferensler, ureterlerin terminal parçaları ve prostat ile komşudur. Kadında ise proksimalde uterus, vajinanın üst kısmı ve rektouterin çukurla; distalde vajinanın alt kısmıyla komşudur. Lateralde proksimal rektum pararektal fossayla; distal rektum ise pelvik plexus, koksigeal kas, levator ani kası ve süperior rektal damarların uç dalları ile komşudur (18).

Şekil 3. Rektum komşulukları



2.3.2. Rektum- Periton İlişkisi

Proksimal rektumda anterior ve lateral kısımlar peritonla çeviriliyken, orta rektumun sadece anterioru peritonla örtülüdür. Periton rektum üzerinden anteriora doğru yönelerek erkekte vezikula seminalisler ve mesaneyi; kadında vajina ve uterusu sarar. Peritonun rektum üzerinden anteriora doğru yöneldiği yere peritoneal refleksiyon adı verilir. Erkekte anal girimden 8-9 cm, kadında ise 5-8 cm yukarıda yer alır. Peritoneal refleksiyonla rektum anteriorunda oluşan peritoneal çıkmaza erkekte rektovezikal boşluk, kadında ise rektouterin boşluk (Douglas boşluğu) denir. Burası diğer intraabdominal organların bazı tümörlerinin batın içi yayılarak drop metastaz yaptığı yerdir (15, 19). Rektumun posterior yüzeyi tamamen ekstraperitonealdir ve kalın bir mezorektum tabakası ile sarılmıştır. Rektumun arkasında ve yanlarında perirektal fasya ile sarılı halde yer alan yağ dokusu, lenf nodları, vasküler ve lenfatik yapılar mezorektumu oluşturur (16, 19).

Endopelvik fasya rektum çevresinde visseral(perirektal) ve parietal olarak iki yaprağa ayrılır. Visseral yaprak anüse kadar inerek rektum, perirektal yağlı doku ve rektal lenfatikleri sarar. Parietal yaprak ise önde hemen hemen hiç yoktur. Arkadan aşağı doğru inip kalınlaşarak Waldeyer fasyasını (presakral fasya) oluşturur. Rektum posterioru ve sakrum arasındadır. Presakral fasya sakrumu, koksiksi, sinirleri ve presakral venleri örter. Presakral fasya S4 vertebra düzeyinde rektuma doğru bir refleksiyon yaparak visseral fasya ile birleşir. Bu yapıya rektosakral fasya (sakrorektal ligament) adı verilir ve içinde vasküler yapılar vardır. Rektum anteriorunda perirektal fasyanın önünde bulunan Denonvillier fasyası; erkekte mesane ve ona hemen arkadan yapışık olan vesikula seminalisler ile rektum ön yüzü arasında, kadında ise vajinayla rektum ön yüzü arasında yer alan periton yaprağıdır (19, 20).

Visseral ve parietal yaprak arasında avasküler bir alan vardır. 1980’li yılların başında Heald RJ ve arkadaşları bu alanı “kutsal plan” olarak tanımlamışlardır. Rektum diseksiyonunun bu alandan yapılması, ameliyat sırasında gerçekleştirilecek komplikasyonların önlenmesi ve onkolojik yeterli diseksiyon yapılması açısından önemlidir (15, 18, 21).

2.3.3. Rektumun Kanlanması

İnferior mezenterik arter (İMA), aortik bifurkasyonun 3-5 cm üstünde, aortanın ön yüzünden çıkar. Devamında parietal peritonun arkasında seyrederek ve sol kolik arter dalını verir. Sonrasında sigmoid kolon mezosu içinde, sayıları 2-6 arasında değişebilen, sigmoidal arter dallarını verir. Sol iliak arteri çaprazladıktan sonra süperior rektal (hemoroidal) arter adını alır. Süperior rektal arter S3 seviyesine kadar sigmoid mezokolon içindedir. Sonrasında rektum posteriorunda kaudale doğru ilerler. Olguların %80’inde sağ ve sol olmak üzere iki dala ayrılır. Bu dallar rektumun submukozası içerisinde aşağıya doğru ilerleyerek alt rektumu ve anal kanalı besler (15, 16).

Rektum ve anal kanalın arteriyel beslenmesinde süperior rektal arter dışında middle rektal, inferior rektal ve mediyen sakral arterler de yer alır. Süperior rektal arter İMA’nın devamıyken, middle rektal arter internal iliak arterin dalıdır. Kadaverik diseksiyon çalışmalarında middle rektal arterin her insanda olmadığı, özellikle

kadınlarda çok az görüldüğü bildirilmiştir. İnförör rektal arter internal pudental arterden köken alır. İskiorektal fossayı geçip anal sfinktere ulaşır. Anal kanal proksimalinden dentat çizgiye kadar olan bölgenin kanlanması sağlar. Bu arterlerin her birinin terminal arteriollerı zengin bir kollateral ağ oluşturur. Bu şekilde rektumu iskemiye dirençli hale getirir. Mediyan sakral arter ise aortik bifurkasyonun hemen üzerinden çıkar. Lomber vertebralar, sakrum ve koksiks önünden aşağı doğru ilerler. Rektum posterior duvarına pek çok ince dal verir (15, 16, 18, 19).

Rektumun venöz drenajı ise arterlere paralellik gösterir. Süperior rektal ven, inferior mezenterik ven yoluyla portal sisteme, middle rektal ven internal iliak vene ve inferior rektal ven internal pudental ven ile internal iliak vene dökölür. Bu nedenle rektum alt 2/3 bölümde yerleşen kanserlerin karaciğer metastazı yapmadan iliak venler aracılığıyla direkt akciğer metastazı yapma potansiyeli mevcuttur. Nitekim kolon kanserinden farklı olarak rektum kanserlerinin akciğere metastaz oranı daha yüksektir (15, 18, 19).

2.3.4. Rektumun Lenfatik Drenajı

Rektum ve anal kanalın lenfatikleri dentat çizginin süperior ve inferiorunda iki farklı ektramural pleksus oluşturur. Dentat çizginin süperiorundaki lenfatik drenaj mezorektumun içine doğru olur. Süperior rektal arter trasesini izleyerek aorta köküne kadar ilerler. Dentat çizginin inferiorundaki anal kanal bölümünün lenf drenajı perianal lenfatik pleksusa, oradan da inguinal lenf nodlarına olur (15, 18, 19).

Peritoneal refleksiyonun üzerinde yerleşmiş (proksimal ve orta) rektum tümörlerinde lenfatik yayılım yalnızca yukarı doğruyken, peritoneal refleksiyon ve altında yerleşmiş rektum tümörlerinde lenfatik yayılım yukarı ve yanlara doğrudur. Yukarı doğru olan lenfatik yayılım sırasıyla pararektal, süperior rektal ve inferior mezenterik lenf nodlarına olur. Yanlara doğru olan lenfatik yayılım ise sırasıyla orta rektal, obturatuvar ve nihayetinde internal iliak lenf nodlarına olur (15, 18, 19).

2.3.5. Rektumun İnnervasyonu

Rektum, parasempatik ve sempatik otonom sinirlerle inerve olur. Sempatik sinirler L1-3'ten köken alıp paravertebral sinirlerle kaudale taşınır. Bu sinirler

abdominal aortanın önünde preaortik plexusları ve aortik bifurkasyonun altında süperior hipogastrik plexusu oluştururlar. Bu bölgede hipogastrik sinirler rektum lateralinde bilateral kaudale doğru ilerler. Parasempatik innervasyon, S2-4'ten çıkan, nervus erigentes olarak isimlendirilen sakral parasempatik sinirlerle gerçekleşir. Bu sinirler aşağıya, öne ve laterale doğru uzanıp hipogastrik sinirlerdeki sempatik liflerle birleşerek inferior hipogastrik plexusu oluşturur (16, 18, 19).

2.3.6. Anal Kanal

Anal kanal, anatomistler ve cerrahlar tarafından farklı şekilde tarif edilmiştir. Cerrahi anal kanal; dentat çizginin yaklaşık 2 cm proksimalindeki puborektal kasın oluşturduğu anorektal halkadan başlayıp, dentat çizginin 1,5-2 cm distalinde bulunan anokütanöz çizgiye kadar olan bölümdür. Uzunluğu ortalama 4 cm olup internal anal sfinkter kadardır. Anatomik anal kanal ise dentat çizgi ile anokütanöz çizgi arasında kalan kısımdır. Cerrahi uygulamalarda, cerrahi anal kanal tanımı kabul görmektedir. Anokütanöz çizgi anatomik olarak internal anal sfinkterin sonlandığı yere denk gelir. Cerrahi pratikte intersfinkterik aralığa girmek için mihenk noktasıdır. Anal girim ise daha distalde, istirahat halinde anal kanal duvarlarının birbirine değdiği yerdir (12, 22).

2.3.7. Anal Sfinkterler

Rektumun longitudinal muskularis propria tabakası, distal rektumda internal anal sfinkterin üzerine doğru uzanarak bağ dokusuna tutunur. Anal kanal etrafında 2-3 mm kalınlığa ulaşan sirküler muskularis propria tabakası ise internal anal sfinkteri oluşturur. Visseral orijinli bu kas otonomik innervasyona ve tonik kontraksiyona sahiptir. Anal kanal dinlenme basıncının %90'ı internal anal sfinkter ile sağlanır.

İnternal anal sfinkter, puborektalis kasının bir uzantısı olan eksternal anal sfinkter ile çevrelenmiştir. Eksternal anal sfinkter subkütan, yüzeysel ve derin olmak üzere üç parçada incelense de fonksiyonel olarak bir bütün kabul edilir. Eksternal anal sfinkter somatik orijinlidir; ancak tonik kontraksiyona sahiptir. Puborektal kas gibi pudental sinirle innerve olur (22).

2.3.8. Pelvik Taban

Pelvik taban, pelvisle perineyi birbirinden ayıran diyaframdır. Anorektal fizyolojide aktif, dinamik bir yapıdır. Pelvik diyafram olarak da adlandırılan bu yapıyı levator ani kası meydana getirir. Pelvik diyafram yapısı içinde, orta hatta, ürogenital ve anorektal hiatuslar yer alır.

Levator ani kası; puborektalis, iliokoksigeus ve pubokoksigeus kaslarının birleşimiyle oluşur. Puborektalis kası hem levator ani hem de eksternal anal sfinkter yapısına katılır. İnferior pubik ramustan başlayan lifler anorektumun posteriorundan dolanır ve U şeklinde bir askı oluşturur. Böylece anorektal halka oluşur. Bu halka internal ve eksternal anal sfinkterlerin proksimal sınırına denk gelir. Anal kanalı rektumdan ayırır. Çizgili kas yapısında olmasına rağmen tonik kontraksiyona sahip olan puborektalis kası, anal kanal ile rektum arasındaki dar açığı oluşturur. Digital rektal muayeneye palpe edilebilir. Pubokoksigeus ve iliokoksigeus kasları pelvik tabanın majör komponentleridir. Bazen posteriordaki koksigeus kası da pelvik taban yapısına dahil edilebilmektedir (16).

2.4. Rektum Kanseri

Rektum kanseri, rektum mukozasından köken alan adenokarsinomdur. Kolon ve rektum kanserleri birçok benzer yanları olması nedeniyle kolorektal kanserler olarak birlikte ele alınır; fakat anatomileri, komşulukları ve tedavi farklılıkları rektum kanserini kolon kanserlerinden ayırır. Rektum kanserinin farklı etiyolojiler ve risk faktörleri ile kolon kanserlerinden ayrıldığına dair kanıtlar her geçen gün artmaktadır (23).

Kolorektal kanserler; sporadik, ailesel ve kalıtsal olmak üzere üç grupta incelenir. Günümüzde kolorektal kanserlerin mutasyonlar sonucu geliştiği bilinmektedir. Kalıtsal formda bireyler mutant genlerle doğmaktadır. Bunlara germline mutasyon adı verilir. Doğumdan sonra çevresel faktörlerin etkisiyle oluşan mutasyonlara ise somatik mutasyon denir. Kolorektal kanserlerin çoğunda kalıtsal bozukluk veya aile öyküsü yoktur ve bu olgular sporadik kanserler olarak adlandırılır. Sporadik olgular, kolorektal kanserlerin büyük bir çoğunluğunu (~%60) oluşturur ve genellikle 50 yaş üzerinde ortaya çıkar. Ailesel kolorektal kanserler toplam vakaların

%25-30'unu oluşturur. Ailesel olgularda bazı genetik değişikliklerin ve/veya ortak çevresel faktörlerin bu gelişime yol açmış olabileceği düşünülmektedir. Kolorektal kanser gelişmiş olan aile fertlerinde kansere neden olan herhangi bir kalıtsal mutasyon tespit edilememiştir. Ailesel kolorektal kanserler, sporadik olgularda olduğu gibi somatik mutasyonlara bağlı olarak gelişmektedir. Kalıtsal kolorektal kanserler ise tüm kolorektal kanser vakalarının yalnızca %5-10'unu oluşturmaktadır (1, 2, 24).

2.4.1. Epidemiyoloji

Cilt kanserleri hariç tüm kanserler içinde; kadınlarda en sık ikinci, erkeklerde en sık üçüncü görülen kanser türü kolorektal kanserlerdir. Dünya çapında her yıl teşhis edilen kanserlerin ve kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %10'unu oluşturur. Kadınlarda insidans ve mortalite erkeklere göre yaklaşık %25 daha düşüktür (25). Avrupa Birliği verilerine göre rektum kanseri yıllık 125.000 yeni vakayla kolorektal kanserlerin yaklaşık %35'ini oluşturmaktadır (3). Amerika'da 2020 yılında tanı konulmuş kanser vakaları içinde kolorektal kanserler kadınlarda %8, erkeklerde %9 ile her iki cinsten de üçüncü sırada yer almıştır. Ölüme sebebiyet veren kanserler içinde kadınlarda ve erkeklerde %9 ile üçüncü sıradadır (26). Rektum kanserleri, kolorektal kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturur.

Kolon kanserlerinde genelde cins ve ırk farkı görülmezken, rektum kanserinin beyaz ırkta daha yaygın olduğu bildirilmiştir (27). İnsidans ve mortalite oranları tüm dünyada belirgin farklılıklar gösterir. Gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı daha fazladır; fakat bu oran giderek azalmaktadır. Yaşam tarzı ve diyet değişikliklerinin katkısı olsa da bu azalma öncelikle ülke çapındaki tarama programlarına ve endoskopik muayene sayısındaki artışa bağlanmıştır. Buna karşılık tarama kapsamında olmayan 50 yaş altındaki insanlarda özellikle sol kolon ve rektum kanserlerinde endişe verici bir artış görülmektedir. Yazarlar 20- 30 yaş arası kolorektal kanser insidansının 2030 yılı itibarıyla %90- 124,2 oranında artacağını tahmin etmektedir (2). Bu artışın genetik, yaşam tarzı, obezite ve çevresel faktörlerle ilişkili olduğu bilinse de kesin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Gelişmekte olan ülkelereyse kolorektal kanser insidansı artmaktadır. Dünya çapında kolorektal kanser insidansının 2035 yılında yılda 2,5 milyon yeni vakaya yükseleceği ön görülmektedir (1).

2.4.2. Risk Faktörleri

Kolorektal kanser gelişimde yaş, genetik ve çevresel faktörler başta olmak üzere çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Literatür verileri bazı faktörlerin rektum kanserinden çok kolon kanserleriyle ilişkili olduğunu gösterse de risk faktörleri genellikle birlikte değerlendirilmektedir (28). Kolorektal kanser gelişiminde riski arttıran faktörler Tablo 1’ de gösterilmiştir.

Tablo 1: Kolorektal kanser risk faktörleri

✓ Yaş	✓ Akromegali
✓ Kalıtsal kolorektal kanser sendromları	✓ Renal transplantasyon
✓ Adenomatöz polipozis sendromları	✓ Obezite
✓ Kolorektal kanser veya polip öyküsü	✓ Kırmızı ve işlenmiş et
✓ İnflamatuvar bağırsak hastalıkları	✓ Sigara
✓ Abdominopelvik radyasyon maruziyeti	✓ Alkol
✓ İrk ve cinsiyet	✓ Kolesistektomi
	✓ Kistik fibrozis
	✓ Diğer

Ortalama riske sahip herhangi bir insanda hayat boyu kolorektal kanser gelişme riski yaklaşık %4’tür (29). Bu risk yaşla birlikte artmaktadır. Yaş, sporadik kolorektal kanserlerde majör risk faktörüdür. Kolorektal kanserlerin yaklaşık %90’ı 50 yaş üzerinde görülmektedir. Tanı yaşı ortalama 62’dir. 50 yaş altı kolorektal kanser insidansında artış olsa da vakaların yalnızca %8’i 40 yaş altındadır (30). 50 yaş altı kişilerde görülen kolorektal kanserlerin kalıtsal bir sendromla ilişkili olma ihtimali (~%16) daha yüksektir (31). Bu nedenle genç yaşta tanı alan tüm hastalar için genetik danışmanlık önerilmektedir.

Kalıtsal kolorektal kanser sendromları; genellikle otozomal dominant (OD) kalıtılan, birkaç spesifik genetik bozukluğun olduğu hastalıklardır. Bu hastalıklarda kolorektal kanser gelişme riski genel popülasyona göre artmıştır. Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) ve Lynch sendromları (Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser [HNPCC]) en yaygın olanlarıdır. Bunlar kolorektal kanser vakalarının yaklaşık %5-10’unu oluşturmaktadır (24).

Lynch sendromu veya HNPCC; OD kalıtılan, FAP' den daha sık görülen ve tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık %3'ünü oluşturan bir hastalıktır. Lynch sendromu terimi, genetik olarak DNA onarımıyla ilgili genlerden (MMR: mismatch repair) birinde (en yaygın olarak hMLH1, hMSH2, hMSH6 veya hPMS2'de) hastalığa neden olan mutasyon saptanmış aileler için kullanılmaktadır. Lynch sendromlu hastalarda kolorektal kanserler erken yaşta ve çoğunlukla sağ kolonda görülür. Primer tümörler %70 oranında splenik fleksuranın proksimalinde gelişirken olguların %10'unda senkron veya metakron tümör görülebilmektedir. Ortalama tanı yaşı 48 olmasına rağmen bazı olgular 20'li yaşlardadır. Lynch sendromunda endometriyum kanseri başta olmak üzere over, mide, hepatobiliyer ve üriner sistem kanserleri gibi ekstrakolonik kanserlerin de görülme sıklığı artmaktadır.

Ailesel adenomatöz polipoz (FAP) ve varyantları (Gardner sendromu, Turcot sendromu ve atenüe ailesel adenomatöz polipoz [aFAP]), kolorektal kanserlerin %1'inden daha azını oluşturmaktadır. FAP, 5. kromozomda yer alan adenomatöz polipoz koli (APC) genindeki germ-line mutasyonundan kaynaklanır. Aynı gen atenüe FAP formunda da yer alır; ancak APC gen mutasyonlarının yerleri farklıdır. Bunların yanı sıra Askenazi Yahudilerinin %6-8'inde başka bir APC gen varyantı saptanmış ve ilişkili bir polipozis olmaksızın kolon kanseri riskini 1,5- 2 kat arttırdığı bildirilmiştir (31, 32, 33). FAP' de çocukluk döneminde kolonda çok sayıda adenomatöz polip görülür. Belirtiler ortalama 16 yaşında ortaya çıkar. FAP tedavi edilmezse kolorektal kanser gelişme ihtimali %100'dür (34). Tanı yaşı ortalama 39'dur (34). aFAP da kolon kanseri için yüksek risk taşımaktadır. Risk yüzdesi henüz net tanımlanmamıştır. Kolonda çok daha az (<100) sayıda adenomatöz polip bulunur ve kolorektal kanser görülme yaşı ortalama 54'tür (24).

MUTYH ilişkili polipozis (MAP), baz eksizyon onarım geni mutY homologundaki (MUTYH) iki allelli germ-line mutasyonuna bağlı gelişen otozomal resesif (OR) geçişli bir sendromdur. MAP fenotipi değişkendir ve polipozisle ortaya çıkabilir. Tipik olarak 500'den az kolonik adenomatöz polip görülmektedir. MUTYH genlerinin ailesel kolorektal kanserlerin önemli bir bölümünü açıklayabileceğine dair veriler gün geçtikçe artmaktadır (35, 36, 37).

Kolorektal kanserlerin %90'ından fazlası daha önce gelişmiş olan adenomlardan, geri kalanı ise non-adenomatöz mukozadan gelişmektedir. Adenomatöz kolorektal polipleri veya kolorektal kanser öyküsü olan kişiler gelecekte kolorektal kanser gelişimi açısından risk altındadır. Adenomatöz poliplerin dağılımı kolorektal kanserler ile paralellik göstermektedir. Poliplerin >1 cm olması, fazla sayıda olması, yapısındaki villöz komponentin baskın olması, yüksek dereceli displazi içermesi kolorektal kanser gelişme riskini arttırmaktadır. Tübüler adenomlarda malign transformasyon riski %5 iken tubülovillöz adenomlarda %22, villöz adenomlarda %40 civarındadır. Polip boyutu 2 cm'den büyük olduğunda ise malign transformasyon riski daha da artmakta ve %35-50 düzeyine ulaşmaktadır. Adenomatöz poliplerin predispozan faktör olduğu bugün için kesinleşmiştir (1, 2, 24). Öte yandan 1- 2 adet, 1 cm'den küçük, sadece düşük dereceli displazi içeren tübüler adenomlu hastalarda riskin önemli ölçüde artmadığı görülmüştür. Bu hastaların ortalama riske sahip bireyler gibi değerlendirilmesi önerilmektedir. Kolorektal kanserli hastalarda senkron ya da metakron kolon kanseri görülme olasılığı normal popülasyona göre yaklaşık 3 kat artmıştır ve ortalama %5 civarındadır. Senkron kanserlerin prognozu evresi ileri olan tümöre göre değerlendirilir. Metakron kanserlerin yaklaşık yarısı ilk tümörden 5-7 yıl sonra ortaya çıkar. Kolorektal kanser nedeniyle ameliyat edilmiş hastalarda postoperatif ilk beş yıl içinde %1,5- 3 oranında metakron kanser gelişme ihtimali vardır (37, 38).

Aile öyküsü, ailede tanımlanmış genetik yatkınlık olmasa bile kolorektal kanser gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Ortalama riske sahip bir kişide hayat boyu kolorektal kanser gelişme riski ortalama %4'tür (29). Birinci dereceden akrabalarının (anne, baba, kardeş) en az birinde kolorektal kanser bulunan bireylerde ise risk iki kat artmıştır. İkidenden fazla birinci derece akrabasında kanser mevcutsa bu risk yaklaşık %35'tir (24). Akrabaları arasında 45 yaşından önce kolon kanseri görülen kişilerde kolorektal kanser gelişme riski daha da artmaktadır (24, 39, 40). Adenomatöz kolorektal polipli bir aile üyesi olan bireylerin adenom veya kanser gelişimi için yüksek risk altında olduğuna dair yayınlar artmaktadır (39, 41). Bazı kılavuzlarda yaşı ne olursa olsun 60 yaş altındaki akrabalarında veya birinci derece akrabalarında adenom öyküsü olan kişiler için daha erken tarama yapılması (40 yaş)

önerilmektedir, bazılarında da polipozis sendromları dışında adenomatöz polipli hastaların akrabalarının erken taranması önerilmemektedir (42).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda; hastanın yaşı, hastalığın süresi ve yayılım derecesiyle orantılı olarak kolorektal kanser gelişme riski önemli derecede artmaktadır. Bu durum özellikle Ülseratif Kolit (ÜK) için geçerlidir. Kronik inflamasyonun mukozayı kanser oluşumuna meyilli hale getirdiği düşünülmektedir. Hastalık 7 yılı aştıktan sonra risk artmaya başlamaktadır. Pankolit için 8-10 yıl, sol kolon tutulumu için 15-20 yıl sonra riskin arttığı kabul edilmektedir. 10 yıldan sonra takip eden her dekada risk %10 oranında artmakta, 25 yıl sonunda %30'lara ulaşmaktadır. Sadece proktiti olanlarda kanser gelişme riski 2 kat artmışken, sol kolon tutulumunda 3 kat, pankolit durumundaysa 6 kat artmıştır (24). ÜK' de hastalığın remisyonda olmasının kolorektal kanser gelişme riskini azalttığına, eşlik eden primer sklerozan kolanjit ve psödopoliplerin varlığında kanser riskinin arttığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Crohn hastalarında da ÜK' ye göre daha az oranda olmakla birlikte kolorektal kanser gelişme riskinin arttığı kabul edilmektedir.

Çocukluk çağında veya yetişkin dönemde abdominopelvik radyasyon tedavisi alan kişiler sonraki hayatlarında gastrointestinal neoplaziler açısından önemli ölçüde artmış riske sahiptir. Bu neoplazilerin çoğu kolorektal kanserlerdir (43). Erişkin dönemde prostat kanseri için radyasyon tedavisi almış kişilerde rektum kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir (44). Çocukluk çağında abdominopelvik radyasyon tedavisi almış ve kür sağlanmış yetişkinler için taramaya başlama yaşı konusunda fikir birliği yoktur. Çocuk Onkoloji Grubunun kılavuzunda karın, pelvik, omurga veya tüm vücut ışınlaması almış ve kür sağlanmış bireyler için radyasyon tedavisinden 5 yıl sonra veya 30 yaşında kolonoskopik taramanın başlatılması ve 5 yılda bir tekrarlanması önerilmektedir (45).

İrk ve cinsiyet, kolorektal kanser gelişme riskini etkileyen bir diğer faktördür. Afroamerikalılar tüm etnik gruplar arasında kolorektal kanser insidansı en yüksek olan gruptur. Kanserlerin daha genç yaşta, proksimal kolon ağırlıklı olarak ortaya çıktığı görülmüş, beyaz ırka göre yaklaşık %20 daha mortal seyrettiği bildirilmiştir. Buna istinaden bazı yazarlar Afroamerikalıların kolorektal kanser taramasının 45 yaşından

itibaren başlaması ve taramada kolonoskopinin tercih edilmesi gerektiğini savunmaktadır. Cinsiyetin kolorektal kanserler üzerindeki etkisi ele alındığında kolorektal kanserlerin erkeklerde %25 daha mortal seyrettiği görülmüştür. Hem adenomatöz poliplerin hem de kolorektal kanserlerin özellikle de postmenopozal kadınlarda proksimal yerleşimli olduğu bildirilmiştir. Bazı yazarlar bunun dikkate alınması gerektiğini ve fleksibl sigmoidoskopinin kadınlarda yetersiz bir tarama yöntemi olduğunu iddia etmiştir (46).

Kolonik adenomatöz poliplerin ve kolorektal kanserlerin akromegalide (özellikle de kontrolsüz hastalığı olanlarda) arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle yeni tanı almış hastalarda premalign olan adenomatöz kolon poliplerinin erken tanı ve tedavisi için kolonoskopi önerilmektedir. Uzun süre immünsupresif kullanmış böbrek transplantlı kişilerde de kolorektal kanser riski artmış bulunmuştur (47).

Kolorektal kanser riskini arttıran bir diğer faktör obezitedir. Özellikle yirmili yaşlardan sonra olan kilo alımının risk artışına neden olduğu görülmüştür. Bariyatrik cerrahi geçiren kişilerde ameliyat sonrası 5-6 yıl içinde riskin normal popülasyona yaklaştığı bildirilmiştir (48, 49). Diyabetin kolorektal kanser riskini arttırdığı gösterilmiş ve bu risk artışı hiperinsülinemiyle açıklanmıştır. Diyabet hastaları arasında yapılmış bir çalışmada diyabet olmayanlara göre kolon kanseri riskinin yaklaşık %38, rektum kanseri riskinin yaklaşık %20 arttığı bulunmuştur (50). Veriler tamamen tutarlı olmasa da uzun süreli kırmızı veya işlenmiş et tüketiminin özellikle sol kolon tümörü riskini arttırdığı gösterilmiştir. Yağsız kırmızı et tüketiminde risk daha az bulunmuştur. Günde tüketilen her 50 gram işlenmiş et için kolorektal kanser riskinin yaklaşık %16 arttığı, her 100 gram kırmızı et için yaklaşık %12 arttığı tahmin edilmektedir (23). Sigara kullanımının hem adenomatöz polipleri hem de kolorektal kanser insidans ve mortalitesini artırdığı bildirilmiştir. Alkol tüketiminin kolorektal kanser riskini arttırdığı bildirilmiş, aşırı alkol tüketimiyle (> 50 g / gün) kolorektal kanser mortalitesinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki folat emiliminin alkol tarafından engellenmesi ve alkolik kişilerde folat alımının daha az olmasıyla açıklanmıştır (51, 52, 53). Kistik fibrozisli hastaların kolorektal kanser açısından yüksek riskli olduğu bildirilmiş ve bu hastaların erken yaşta tarama programlarına dahil edilmeleri önerilmiştir (54).

2.4.3. Koruyucu Faktörler

Kolorektal kanser gelişimine karşı koruyucu faktörler arasında düzenli fiziksel aktivite, diyet, aspirin veya nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAID) kullanımı ve postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi yer almaktadır (24). Düzenli fiziksel aktivitenin kolorektal kanserlerden koruduğuna dair çok sayıda çalışma vardır ve etki mekanizması bugün için bilinmemektedir (55).

Meyve ve sebze ağırlıklı beslenmenin kolorektal kanser gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Günde 200 g'dan daha az meyve ve sebze tüketilmesine kıyasla 800 g'dan fazla tüketmenin distal kolon ve rektum kanseri riskini azalttığı ancak aynı risk azalmasının proksimal kolon kanserlerinde olmadığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada günlük 100 g üzeri meyve ve sebze tüketiminin riski bariz azalttığı, 200 g üzeri tüketimlerde risk azalmasının benzer olduğu bildirilmiş ve günlük tüketimin makul ölçülerde olması gerektiği savunulmuştur (23, 56). Birçok çalışmada adenomatöz polip ve kolorektal kanser gelişiminde diyet lifinin rolü tartışılmıştır. Çalışma sonuçlarının uyumsuz olması nedeniyle diyet lifinin koruma derecesi bugün için belirsizdir. Konuyla alakalı risk araştırmaları devam etse de özellikle tahıl lifi tüketilmesi hemen her yazar tarafından önerilmektedir (23).

Dirençli nişasta, sindirilmeden kolona geçen ve kolonda fermente edilip kısa zincirli yağ asitlerine dönüşen nişastadır. Bu yağ asitlerinden biri olan bütirat kolon epitelinin majör enerji kaynağıdır ve mukoza üzerinde antineoplastik etki göstermektedir. Geçmiş yıllarda dirençli nişastanın kemopreventif bir ajan olarak kullanılabileceği düşünülmüş ve buna yönelik çalışmalar yapılmıştır fakat sonuçlar yüz güldürücü olmamıştır (23, 57).

Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen veriler, kolon dahil birçok dokuda folatın kanser oluşumunu inhibe ettiğini göstermiştir. Buna rağmen folat ve folik asitin kolorektal kanserlerin önlenmesinde bir rolü olup olmadığı belirsizdir (58). Bununla birlikte diyetle yüksek vitamin B6 (piridoksin) alımı ile düşük kolorektal kanser riski arasında ılımlı bir ilişki olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (59).

Diğer bir olası koruyucu faktör diyetle kalsiyum alımının artmasıdır. Kolorektal adenomların nüksünün önlenmesinde kalsiyum desteğinin etkili olduğu ve nüksü anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir; fakat kalsiyum desteğinin kolorektal kanser riskini azaltıp azaltmadığı kanıtlanamamıştır. Süt ve süt ürünlerinden zengin diyetin kolorektal kanser riskinde ılımlı bir azalmaya neden olduğu, koruyucu etkinin rektum kanserinden ziyade kolon kanserinde sınırlı olduğu gösterilmiştir (23, 60, 61).

Yapılan çalışmalarda dolaşımdaki vitamin D seviyesinin kolorektal kanser gelişimi ile ters ilişkili olduğu gösterilmiş, 10 ng'lık bir artışın kolorektal kanser gelişme riskinde %26 azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. D vitamini reseptörünün koruyucu etkiye aracılık ettiği düşünülmektedir. Bir başka çalışmada ise dolaşımdaki vitamin D seviyesinin yüksek olmasının kadınlarda kolorektal kanser gelişme riskinde istatistiksel olarak anlamlı azalmaya yol açtığı ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada erkeklerde de riskin azaldığı fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Kolorektal kanser gelişim riskinin azalması için gereken ideal vitamin D düzeyinin 75-100 nmol/L olması gerektiği öne sürülmüştür (62, 63, 64).

Bazı hayvan çalışmalarında diyetteki magnezyum miktarıyla kolorektal kanser gelişimi ilişkilendirilmiştir. İsveç'te yapılmış bir çalışmada daha fazla magnezyum tüketen kadınlarda kolorektal kanser gelişiminin daha az olduğu bildirilmiştir. Sarımsak tüketimiyle kolonik adenomatöz polip riskinin azaldığı görülmüş, sarımsak bazı gruplar tarafından kolorektal kanser koruyucu faktörlerine dahil edilmiştir. Balık yağı başta olmak üzere omega 3 yağ asitlerinin kolorektal neoplazi insidansını azalttığı bildirilmiştir (23, 65).

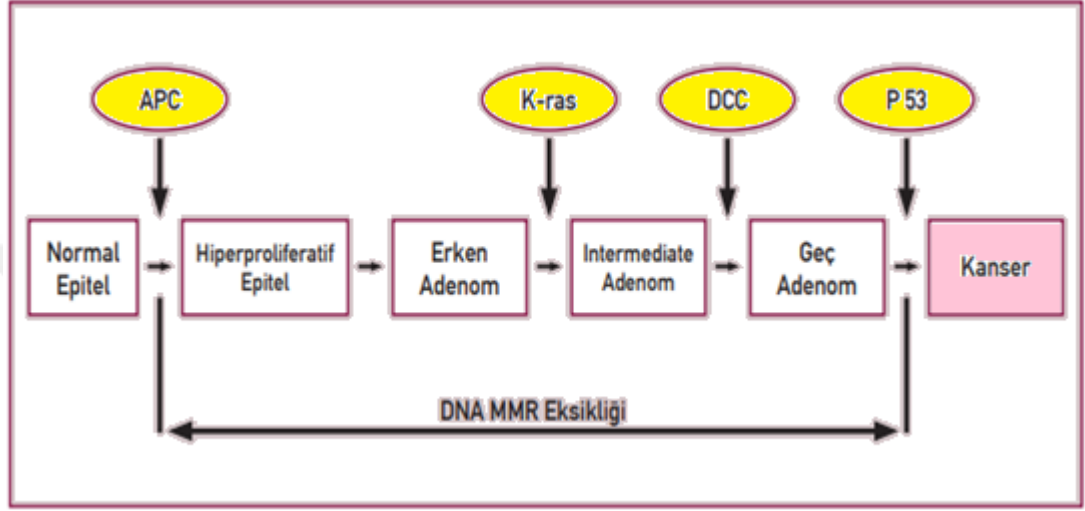
Çok sayıda çalışmada asetilsalisilik asit (ASA) ve nonsteroid antiinflatuar ilaçların (NSAID) kolonik adenomatöz polip ve kolorektal kanser gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Düzenli kullanımda ortalama riske sahip kişilerde riskin %20-40 azaldığı bildirilmiştir. Kadınlarda postmenopozal hormon replasman tedavisinin kolorektal kanser riskini azalttığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda statinlerin kolon kanseri de dahil olmak üzere birçok kansere karşı koruyucu olduğu ileri sürülmüştür (66, 67).

2.4.4. Moleküler Patogeneze

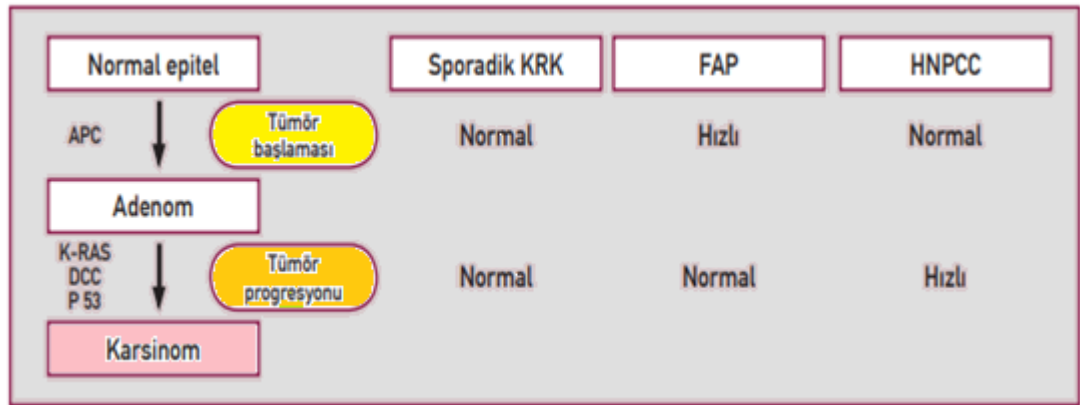
Kolorektal kanserlerin %90'ından fazlası daha önce gelişmiş olan adenomlardan köken alır. Adenomun invaziv kansere dönüşme sürecine “adenom-karsinom sekansı” adı verilir (Şekil 4). Genlerde art arda oluşan mutasyonlar; kolon mukozasında polip oluşumuna, displastik değişikliklere, in situ karsinom ve invaziv kanser gelişimine neden olur. Bu durum nihayetinde metastaz ile sonuçlanır. Sporadik olgularda normal kolon mukozasından invaziv kanser gelişme süresinin ortalama 10 yıl sürdüğü gösterilmiştir. Herediter formlarda bu süre daha kısadır; çünkü bu bireyler bir allellerinde genetik mutasyonla doğmaktadır. Sonrasında normal allelde somatik mutasyon gelişmesi tümör gelişimini başlatmak için yeterli olmaktadır. Adenom

karsinom sekansında; normal mukozadan adenom gelişimi (tümör başlaması) ve adenomdan karsinom gelişimi (tümör progresyonu) olmak üzere iki temel basamak olduğu kabul edilmektedir (Şekil 5). FAP’ de tümör başlaması dönemi, HNPCC’ de tümör progresyon dönemi sporadik olgulara göre daha kısadır (1, 24, 68, 69).

Şekil 4: Adenom- karsinom sekansı



Şekil 5: Herediter kolorektal kanserlerde tümör gelişimi



Kolorektal kanser gelişiminde rol oynayan genetik mutasyonlar, proto-onkojenlerin aktivasyonu, tümör supressör genlerin inaktivasyonu ve MMR genlerindeki bozukluklar olmak üzere üç temel grupta incelenmektedir. Tek bir gende herhangi birinin ortaya çıkması invaziv kanser gelişimi için yeterli değildir. Bunun için birden fazla gende, çok sayıda (en az 4-6 adet), geri dönüşümsüz mutasyonun oluşması ve bunların zaman içinde birikmesi gerekmektedir (1, 24, 68, 69).

Proto-onkogenler; kendileri onkogenik olmayıp, mutasyona uğradıklarında onkogen olan genlerdir. Hücre içi sinyal iletim yollarında ve hücre büyümesinin kontrolünde rol oynayıp, kontrolsüz proliferasyonu başlatma potansiyeline sahiptirler. Onkogenler normalde inaktiftir. Bu genlerin uygun olmayan aktivasyonları anormal hücre proliferasyonuna ve nihayetinde tümör gelişimine neden olur. Normalde genomdaki birçok gende mutasyon olur; fakat bunlar tümör oluşumuyla sonuçlanmaz. Onkogendeki bir mutasyon ise kanser gelişim sürecini başlatabilir. Onkogeni özellikli kılan da budur. Onkogenlerdeki mutasyonlar; nokta mutasyonu (gendeki bir ya da birkaç bazda mutasyon olması), translokasyon (gendeki bir ya da birkaç bazda yer değişimi olması) ve amplifikasyon (genin kendi kendini fazla miktarda kopyalaması) şeklinde olabilir. Cerrahi onkolojide öne çıkan başlıca onkogenler; Ras grubu, Erb grubu ve Ret onkogenleridir. Erb grubu onkogenleri büyüme faktörü mutant genleridir ve özellikle meme ve over kanserlerinin gelişiminde rol almaktadır. Ret onkogeni ise büyüme faktör reseptörü mutant genidir. Medüller tiroid kanseri ve Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) sendromlarının gelişiminde rol alır. Ras grubu onkogenleri, Ras isimli sinyal iletim proteinlerini kodlayan onkogenlerdir. Ras geninin özelliği nokta mutasyonlarının çok farklı lokasyonlarda olabilmesidir. İnsanda hücre içi sinyal yollarını düzenleyen üç farklı Ras geni (K-ras, N-ras, H-ras) mevcuttur. K-ras geni 12. kromozomun kısa kolunda yer alır. Allellerden birindeki mutasyon bu genin aktifleşmesi için yeterli olmaktadır; çünkü onkogenler dominant olarak fonksiyon gösterir. K-ras geni mutasyona uğradığında hücre içinde GTP (guanozin trifosfat) hidrolizi yapılamamakta ve G proteini devamlı olarak aktif formda kalmaktadır. Bu durum kontrolsüz hücre proliferasyonuna yol açmaktadır. Ancak tümör gelişimi için tek başına K-ras mutasyonu yeterli değildir. Kolorektal kanserlerin yaklaşık %65'inde bir Ras geninde (genellikle K-ras) nokta mutasyonu saptanır. Kolon kanserlerinde ve >1 cm adenomların yarısından fazlasında, displastik poliplerin %30-40'ında ve <1 cm adenomların %10' unda Ras mutasyonu saptanmıştır (1, 24, 68, 69).

Tümör supressör genler; spesifik olarak tümör hücresinin değil, her türlü hücrenin proliferasyonunu durduran genlerdir. Bu grupta ilk tanımlanan Rb (Retinoblastom) genidir. Bu genler resesif karakterdedir. Tümör supressör gen mutasyonu sonucu kanser gelişebilmesi için her iki allelin de mutasyona uğraması gerekmektedir. Tümör supressör genlerde ya nokta mutasyonu ya da delesyon (bir ya

da birkaç bazın kopup ayrılması) şeklinde mutasyon olur. Mutasyona uğradığı takdirde kolorektal kanser gelişiminde rol oynayan başlıca tümör supressor genler; APC, DCC (deleted in colorectal carcinoma) ve p53'tür (1, 24, 68, 69).

APC geni; 5. kromozomun uzun kolunda (q21) yer alan, hücre içi sinyal iletim yollarında görev alan proteinlerin bir kısmını kodlayan tümör supressör genidir. Kolorektal mukozal hücrelerde sentez-yıkım döngüsü üzerine etkilidir. APC gen mutasyonu ilk kez FAP' li hastalarda tanımlanmıştır; fakat mutant APC geni sadece FAP' ye özgü değildir. Sporadik kolorektal kanserlerin yaklaşık %80'inde APC gen mutasyonu vardır. FAP' li hastalar APC genlerinin bir allelinde mutasyonlu olarak doğarlar. APC genindeki mutasyonun yeri, FAP olgularının klinik seyri ile yakın ilişkilidir. Genin uç bölümlerinde ortaya çıkan mutasyonlar atenüe FAP varyantının oluşumuna yol açarken, genin orta bölümünde görülen mutasyonlarda ise klasik FAP formlarını ortaya çıkarır. APC geninde oluşan mutasyonların, kolorektal adenom gelişiminde ilk adım olduğu düşünülmektedir. Polip gelişiminin başlaması için her iki APC gen allelinin de mutasyona uğraması gerekmektedir. Polibin invaziv kansere ilerlemesi için ilave genetik mutasyonların olması şarttır (1, 24, 68, 69).

P53 geni 17. kromozomun uzun kolunda (17p) yer alan, nükleus içinde fonksiyon gören tümör supressör genidir. Bu gen hücre içi proteinlerden TP53'ü kodlar. Bu protein sadece DNA'sı hasar görmüş ve tamiri mümkün olmayan genetik değişiklikler oluşmuş hücrelerde apoptozu başlatarak hücre proliferasyonunu önler. Mutasyona uğradığında görevini yerine getiremez ve bu durum birçok kanser türünün gelişimine yol açar. Kolorektal kanserlerin %75'inde p53 mutasyonu görülmekte ve adenom-karsinom sekansının geç dönemlerinde ortaya çıktığı düşünülmektedir (1, 24, 68, 69).

DCC geni 18. kromozomun kısa kolunda (18q21) lokalize olan diğer bir tümör supressör genidir. Hücre farklılaşması üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Mutant DCC, kolorektal kanserlerin %70'inde saptanmaktadır ve prognozu olumsuz etkilemektedir (24).

DNA replikasyonu sürecinde ve hücrelerin dış etkenlere (radyasyon, güneş ışığı vs. gibi) maruz kalması sonucunda ortaya çıkan hataların tanınmasında ve onarımında rol alan çok sayıda gen tanımlanmıştır. Bunlara MMR genleri adı verilir.

Bu genler sayesinde mutasyonlar yeni hücrelere aktarılmadan onarılır. Bugüne kadar tanımlanan MMR genleri arasında hMSH2 (%40-50), hMLH1 (%20 -30), hPMS1, hPMS2, hMSH3 ve hMSH6 sayılabilir. Genomun protein kodlamayan bölümlerinde yer alan, kısa ve tekrarlayan DNA sekanslarından oluşan mikrosatellitler, replikasyon hatalarına çok yatkındır. MMR genlerindeki mutasyonlar, mikrosatellitlerde değişkenliklere yol açar ve bu tabloya mikrosatellit instabilitesi (MSİ) adı verilir. MSİ kolorektal kanser gelişiminde rol alan önemli bir mekanizmadır. MSİ'nin hassas genlerde giderek fazla sayıda mutasyona yol açması, sonuçta malign transformasyona neden olur. MMR gen mutasyonları sporadik kolorektal kanserlerin %15-20'sinde, HNPCC olgularının %85'inde görülmektedir (1, 24, 68, 69).

2.4.5. Klinik Prezantasyon

Klinik prezantasyonuna göre kolorektal kanserli hastalar; tümöre bağlı semptomatik olanlar, asemptomatik olup rutin tarama programlarıyla veya insidental saptananlar ve ileus, perforasyon, kanama gibi acil durumlarla tanı alanlar olarak üç grupta incelenmektedir. Kolorektal kanser taramalarının artması asemptomatik vakalarda artışa yol açmıştır; fakat yine de vakaların büyük çoğunluğu semptomatikken tanı alır. Erken evre kolorektal kanserli hastaların çoğu asemptomatiktir. Semptomlar tipik olarak tümörün lümeni daraltmasına veya bitişik organlara doğru büyümesine bağlıdır. Dolayısıyla bir hastanın semptomatik olması hastalığın nispeten ileri evre olduğunu düşündürmektedir (70, 71, 72)

Kolorektal kanserlerle ilişkili semptomlar arasında rektal kanama, karın ağrısı, kilo kaybı, açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklik olması yer alır. Rektal veya abdominal kitle, şişkinlik, ishal, bulantı ve kusma nispeten daha az görülmektedir. Semptomlar ve klinik belirtiler, hastalar arasında ve tümörün yerine göre farklılık gösterir. Rektum kanserlerinde tenesmus ve rektal ağrı olabilir. Bağırsak alışkanlıklarındaki değişiklik ve rektal kanama, distal kolonu ve rektumu tutan tümörler için daha yaygın bir semptomdur. Proksimal kolonda dışkı içeriği sıvıdır ve lümen çapı daha büyüktür. Bu nedenle buradaki tümörlerin kolik ağrı dahil obstrüktif semptomlarla ilişkili olma ihtimali daha düşüktür. Açıklanamayan demir eksikliği anemisi de proksimal kanserlerde daha sık görülür. Çekum ve çıkan kolon tümörlerinde diğer kolonik bölgelerdeki tümörlere

göre dört kat daha fazla günlük kan kaybı olmaktadır. Yapılan çalışmalarda koyu kırmızı renkte rektal kanama, kilo kaybı, karın ağrısıyla birlikte anemi olması ve palpe edilebilen abdominal kitle varlığı kolorektal kanserler açısından daha spesifik semptomlar olarak bulunmuştur (70, 73, 74)

Kolorektal kanser hastalarının yaklaşık %20'sinde başvuru anında uzak organ metastazı vardır. Tümör yayılımı lenfatik ve hematojen yayılımın yanı sıra komşu organ invazyonu veya transperitoneal yollarla olabilir. En sık metastaz bölgesel lenf nodlarına, karaciğere, akciğerlere ve peritona olmaktadır. Primeri belli olmayan adenokarsinomların yaklaşık %6' sının kolorektal kaynaklı olduğu bilinmektedir. Hastalar metastaz olan organlardan herhangi birine ait olabilecek semptomlarla başvurabilir. Abdominal distansiyon, erken doyma, supraklaviküler lenfadenopati veya periumblikal nodüllerin varlığı genellikle ilerlemiş ve sıklıkla metastatik hastalığa işaret eder. Hematojen yayılımın ilk yeri genellikle karaciğerdir. Bunu akciğerler, kemik ve beyin dahil olmak üzere diğer organlar izler. Günümüzde hastaların daha fazla sistemik tedavi almaları ve metastatik hastalıkta bile yaşam sürelerinin uzun olması nedeniyle kemik ve beyin metastazlarında artış olmuştur (29, 70).

Kolorektal kanserler nadiren atipik şekillerde de prezente olabilir. Mesane invazyonu gelişen hastalar pnömatüriyle başvurabilir, lokalize perforan olan tümörler orijini bilinmeyen ateş; intraabdominal, retroperitoneal veya intrahepatik apselere neden olabilir. Kolonik anaerobik mikroorganizmaların neden olduğu karın dışı enfeksiyonların, *Streptococcus bovis* bakteriyemisi ve *Clostridium septicum* sepsisinin nedeni kolorektal kanserler olabilmektedir (70).

2.4.6. Tanı ve Evreleme

Rektum kanseri ön tanısı ile değerlendirilen her hastadan ayrıntılı anamnez alınmalı ve tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Digital rektal muayeneyle anorektal bölge çepeçevre değerlendirilmelidir. Bu sayede tümörün yaklaşık boyutu, anal girime mesafesi, yerleşim yeri ve sfinkterlerin tutulumu hakkında fikir edinilir. Özellikle alt rektum tümörlerinde inguinal bölge lenf nodlarının değerlendirilmesi çok önemlidir.

Rektum kanserinden şüphelenilen hastalarda tanıya yönelik ilk yapılan endoskopik görüntülemedir. Lezyonların lokalize edilebilmesi, lezyondan biyopsi alınabilmesi, senkronize tümörlerin değerlendirilebilmesi ve varsa poliplerin çıkarılabilmesi nedeniyle pankolonoskopi tercih edilir. Tümörün rektumdaki lokalizasyonu ve lezyonun özellikleri endoskopist tarafından belirtilmelidir. Kesin tanı lezyondan alınan biyopsinin histopatolojik incelenmesi ile konulmaktadır. Evreleme çalışmalarına geçmeden önce endoskopik biyopsi patoloji raporunun dikkatlice incelenmesi çok önemlidir. Örneğin; tamamen çıkarılmış ve riskli histolojik özellikler içermeyen kanserli polipler için polipektomi yeterli olabilmektedir ve bu hastalar için ileri tetkike gerek yoktur (75).

Rektum kanseri tanısı konulduktan sonra tedavi stratejisini belirlemek için hastalığın lokal invazyon derecesi, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastaz varlığı değerlendirilir. Tek ve ideal bir yönetim şablonundan söz etmek mümkün değildir. Cerrahi yaklaşımı seçmek ve neoadjuvan tedavi adayı olan hastaları belirlemek için dijital rektal muayene, endoskopik yöntemler, MR, BT, transrektal ultrasonografi (TRUS) ve transrektal endoskopik ultrasonografi gibi yöntemler kombine kullanılmaktadır.

MR, rektum kanserinin lokal evrelemesinde uluslararası kılavuzlarda en seçkin görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir (76, 77). T ve N evresini belirlemede ve tümörün çevresel rezeksiyon sınırına yakınlığının tespitinde diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha iyi değerlendirilme sağlamaktadır (78). Mezorektal fasya tutulumu, tümör içi müsin varlığı ve ektramural vasküler invazyon gibi kötü prognostik faktörleri ortaya koymada son derece etkindir. Uluslararası kılavuzlarda difüzyon ağırlıklı görüntülemenin gerek ilk evreleme gerek neoadjuvan tedavi sonrası yeniden evrelemede rutin olarak kullanılması önerilmektedir (76, 77). MR raporlarında tümörün yerleşim yeriyle ilgili olarak anal girime uzaklığı, segmental tutulum özelliği, peritoneal refleksiyon ile ilişkisi, saat yönüne göre transvers düzlemdeki lokalizasyonu belirtilmeli ve tümör morfolojisi tanımlanmalıdır. Tümör hacminin %50'den fazlasının müsinöz olduğu lezyonların radyolojik olarak müsinöz tümör olarak raporlanması önerilmektedir (79).

Karaciğerin kontrastlı MR ile görüntülenmesi, BT ile görüntülenenden daha fazla hepatik lezyonu tanımlayabilmekte ve özellikle yağlı karaciğer değişiklikleri olan hastalarda daha fazla bilgi verebilmektedir. Bununla birlikte yeni nesil BT tarayıcılarının kullanılması ve üç fazlı görüntülemelerin elde edilmesi karaciğer metastazlarını saptanmada BT'nin duyarlılığını arttırmıştır. Bu nedenle karaciğer MR

görüntülemesi, potansiyel karaciğer rezeksiyonu hakkında karar vermeye yardımcı olması ve BT taramasında karaciğer metastazı açısından şüpheli olan hastalar için önerilmektedir.

Çoğu klinikteki standart uygulama evre II ve üzeri kolorektal kanserli tüm hastaların ameliyat öncesi toraks, abdomen ve pelvik BT ile incelemesi yönündedir. BT taramalarıyla tümör invazyon derecesi, bölgesel lenf nodu tutulumu, uzak organ metastazı ve tümörle ilgili olası komplikasyonlar (obstrüksiyon, perforasyon, fistül vs.) gösterilebilir. Rektum kanserlerinde BT' nin duyarlılığı nodal tutulum ve transmural invazyon derinliğini saptamaya kıyasla uzak organ metastazlarını saptamada daha yüksektir (80). Proktit, fistül, perirektal apse gibi herhangi bir inflamatuvar süreç yoksa perirektal lenfadenopatinin malign olduğu varsayılır (81). BT' nin peritoneal implantları tespit etme hassasiyeti, implantların konumuna ve boyutuna bağlıdır. Peritoneal yüzeylerdeki düşük hacimli tümör için güvenilir bir tanı testi değildir (82).

Transrektal ultrasonografi tümörün lokal evresinin değerlendirilmesinde deneyimli kişiler tarafından uygulandığı takdirde özellikle invazyon derinliğinin değerlendirilmesinde daha ayrıntılı bilgiler sağlamaktadır. MR' da ayrımı yapılamayan T2 ve erken T3 tümörleri ayırt etmede yararlı olabilmektedir. Lokal tedaviye aday olabilecek T1 tümörlerin ayrıntılı incelenmesine olanak sağlar. Anteriorda yerleşmiş tümörlerin çevresel sınırının değerlendirilmesinde yararlıdır. Distal rektum tümörlerinde mezorektum içindeki lenf nodlarının değerlendirilmesinde oldukça başarılıdır. TRUS' da uzun aksı >9 mm olan, düzensiz kenarlı hipoekojen nodüller pozitif kabul edilir. Tecrübeli ellerde rektum kanserinin lokal evrelemesinde MR ile birbirini tamamlayıcı özelliklere sahiptir (79).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) taramasının, preoperatif evreleme için çekilen rutin BT taramalarına önemli katkılar sağlamadığı görülmüştür. Bu nedenle her kolorektal kanserli hastaya çekilmemesi gerekir. Primer tedaviyi takiben serum CEA düzeyinde artış olan hastalarda konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle ortaya konulamamış hastalık nüksünün lokalize edilmesi gibi özel durumlarda çekilmesi önerilir (83).

Tablo 2: Kolon Rektum Tümörleri Patolojik Evreleme Sistemi, AJCC, 8. Basım	
Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör izlenmedi
TİS	Karsinoma insitu (intramukozal karsinom; lamina propria veya tam kat geçmeksizin muskularis mukoza invazyonu)
T1	Submukoza invazyonu yapmış tümör
T2	Muskularis propria invazyonu yapmış tümör
T3	Tümör muskularis propiayı geçerek perikolorektal yağlı doku invazyonu yapıyor
T4	Tümör visseral periton veya komşu organ veya yapılara yapışık veya invazyon yapıyor
T4a	Tümör visseral periton invazyonu yapıyor (tümör makroskopik perforasyon yapıyor ve inflamasyonla birlikte direkt tümör invazyonu)
T4b	Tümör direkt olarak komşu organ veya yapılara yapışık veya invaze ediyor
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
NX	Değerlendirilemedi
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf nodunda metastaz var (lenf nodu içindeki tümör ≥ 0.2 mm) veya tüm lenf nodlarının negatifliği halinde herhangi sayıda tümör depoziti varlığı
N1a	1 bölgesel lenf nodu pozitif
N1b	2-3 lenf nodu pozitif
N1c	Pozitif lenf nodu yok, ancak aşağıdaki alanlarda tümör depoziti var • Subseroza • Mezenter • Veya peritonla kaplı olmayan perikolik veya perirektal/mezorektal dokular
N2	≥ 4 bölgesel lenf nodunda metastaz var
N2a	4-6 lenf nodu pozitif
N2b	7 ve üzeri lenf nodu pozitif
Uzak Metastaz	
M0	Görüntüleme yöntemleri ile uzak metastaz yok; örn. Uzak bölge veya organlarda metastaz bulgusu yok
M1	Bir veya daha fazla bölge veya organda veya peritonda metastaz varlığı
M1a	Peritoneal metastaz olmaksızın bir bölge veya organda metastaz
M1b	Peritoneal metastaz olmaksızın iki veya daha fazla bölge veya organda metastaz
M1c	Tek başına veya uzak organ metastazıyla birlikte periton metastazı

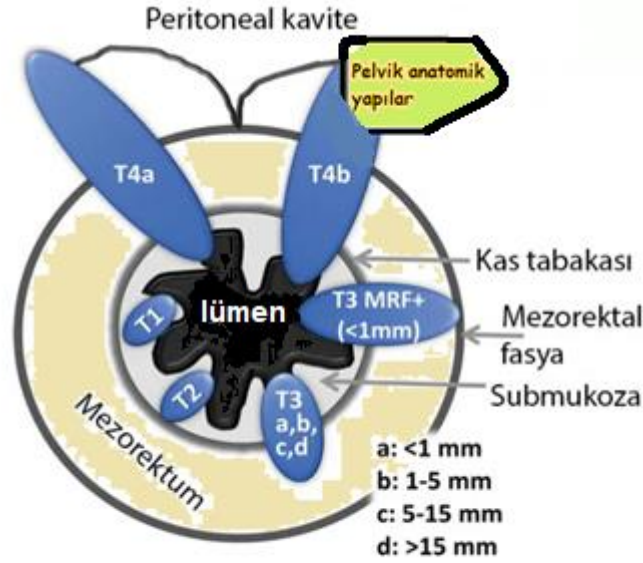
Klinik evreleme yapabilmek için radyolojik, endoskopik (biyopsi dahil) ve intraoperatif bulgular kullanılabilirken, patolojik evre (pT, pN, pM olarak adlandırılır) değerlendirmesi rezeksiyon materyalinin histolojik incelemesini gerektirir. Preoperatif radyoterapi ve/veya kemoterapinin klinik evrelemeyi önemli ölçüde değiştirebilmesi nedeniyle tedavi sonrası patolojik evreleme bir yp öneki (ypT, ypN) almaktadır. Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC)/Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC)'nin Tümör, Lenf Nodu, Metastaz (TNM) evreleme sistemi Dünya Sağlık Örgütü tarafından da kabul gören ve kolorektal kanserler için tercih edilen evreleme sistemidir (84). Kolorektal kanserler için TNM evrelemesi en son 2017 yılında sekizinci basım olarak revize edilmiştir (Tablo 2). 2010 yılında yayınlanmış olan yedinci basımla kıyaslandığında birkaç değişiklik içermektedir. Sekizinci basımda T4a' ya yeni yorum eklenmesi, patolojik N evresine izole tümör hücreleri tanımlamasının getirilmesi ve peritoneal metastaz durumunun M1c olarak sınıflandırılması bu değişikliklerin bazılarıdır. Bunlara ek olarak kolorektal kanserin teşhisi ve tedavisi için kişiselleştirilmiş yaklaşım vurgulanmıştır (85).

T3 tümörlerde tümör kas tabakasını aşp mezorektuma uzanmıştır. T3 tümörlerin, tümörün mezorektumdaki en uzak noktası ile kas tabakasının en dış noktası arasındaki mesafeye göre belirlenen 4 alt tipi bulunmaktadır. NCCN (Ulusal kapsamlı kanser ağı) kılavuzuna göre tüm T3 tümörler neoadjuvan tedavi adayı kabul edilirken (2), ESMO kılavuzunda >T3b tümörler için neoadjuvan tedavi önerilmektedir (3).

Tablo 3: T3 Rektum Tümörlerinin Alt Evrelemesi	
T3a	<1 mm
T3b	1-5 mm
T3c	5-15 mm
T3d	>15 mm

T3 tümörlerde tümörün mezorektumdaki en uzak noktası ile mezorektal fasya arasındaki mesafe <1 mm ise ÇRS (+), >2 mm ise ÇRS (-) kabul edilir. 1-2 mm olması gri zondur (86). ÇRS' nin (+) olması artmış lokal nüks riski, kötü prognoz ve kısa yaşam süresiyle ilişkilidir (87, 88).

Şekil 6. Rektum tümörü T evrelemesi



2.4.7. Neoadjuvan Tedavi

Rektum kanserlerinde cerrahi, küratif tedavinin temelini oluşturur. İndüksiyon tedavisi olarak da adlandırılan neoadjuvan tedavi, kullanımı giderek yaygınlaşan tedavi stratejisidir. Rektum kanserli her hasta için tanı ve evreleme çalışmaları bittikten sonra verilmesi gereken karar neoadjuvan tedavi gerekli olup olmadığıdır. Günümüzde neoadjuvan tedavi için randomize çalışmalarla desteklenmiş tek kesin endikasyon, tedavi öncesi evrelemede saptanmış klinik (c) T3/4 tümör varlığıdır. Bu tümörlere neoadjuvan tedavi verilmeden cerrahi rezeksiyon yapılsa bile postoperatif radyoterapi yapmak gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda preoperatif radyoterapinin postoperatif tedaviye göre uzun vadeli toksisite ve lokal nüks açısından daha olumlu olduğu görülmüştür. Genel sağkalım ise ikisinde de benzerdir. Bu nedenle bu hastalar için rezeksiyon ve sonrasında adjuvan tedavi yerine neoadjuvan kemoradyoterapi veya kısa süreli radyoterapi önerilmektedir. Bunun haricinde MR veya endoskopik rektal ultrason (ERUS) ile değerlendirilip cT1/2N+ olduğu görülen rektal kanserli hastalarda, preoperatif görüntülemelerde saptanan mezorektal fasyayı invaze veya tehdit etmiş (temiz cerrahi sınır <1-2 mm) ve negatif çevresel cerrahi sınırın elde edilemeyeceği düşünülen T3 tümör varlığında, abdominoperineal rezeksiyon (APR) yapılması gereken cT1/2N0 distal rektum kanserli hastalarda kalıcı kolostomi yerine sfinkter koruyucu koloanal anastomoz yapıp bağırsak devamlılığını sağlayabilmek için de neoadjuvan tedavi kullanılabilir. Bu durumlar rektum

kanserinde neoadjuvan tedavi için göreceli endikasyonlardır ve henüz standart haline gelmemiştir (4).

ERUS veya MR ile cT3N0 olarak değerlendirilmiş rektal kanserli tüm hastalara neoadjuvan tedavi önerilmektedir (2); fakat optimal tedavi stratejisi bugün için netlik kazanmamıştır. Bu hastaların bazılarının prognozu çok iyi seyretmektedir ve TME sonrası postoperatif adjuvan tedavinin gerekliliği tartışılmaktadır. Hollanda TME çalışmasında ve retrospektif analizlerde bildirilen tek başına TME sonrası düşük lokal nüks oranları göz önüne alındığında, mezorektal fasyayı tehdit etmeyen cT3N0 tümörlü hastalarda ve özellikle de üst rektum tümörlerinde neoadjuvan kemoradyoterapinin faydası sorgulanmaktadır. Öte yandan bu hastaların yaklaşık beşte birinde ameliyat öncesi evrelemede lenf nodu tutulumu yanlış değerlendirilmektedir. Çünkü metastatik lenf nodlarının %40-50'sinin çapı 5 mm'den küçüktür ve birçoğu ameliyat öncesi görüntülemelerde tespit edilememektedir. Yapılan bir çalışmada cT3N0 olarak evrelendirilip neoadjuvan kemoradyoterapi alan hastaların ameliyat sonrası patoloji piyesleri incelendiğinde %22'sinde mezorektal lenf nodu pozitifliği saptanmıştır. KRT'nin evre geriletme etkisi de hesaba katıldığında başlangıçta bu oranın daha da yüksek olduğu muhtemeldir (89, 90).

Bazı çalışmalarda >5 mm ektramural invazyonu olan T3 tümörlerde lenf nodu tutulum oranının daha yüksek, kanser spesifik sağkalım oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Buna istinaden bazı klinisyenler neoadjuvan tedavi kararının tümörün T2 veya T3 olmasına göre değil, >5 mm derinlikte ektramural tümör invazyonuna sahip olup olmamasına göre belirlenmesi gerektiğini savunmuştur. Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği'nin (ESMO) güncellenmiş rektum kanseri tedavi kılavuzunda, muskularis proprianın ötesinde 5 mm veya daha az invazyon derinliği olan tümörlerde lenf nodu tutulumu olsa bile; ekstra nodal yayılım yoksa, mezorektal fasya temizse ve levator kaslar tehdit altında değilse neoadjuvan kemoradyoterapi yerine cerrahi tedavi önerilmektedir. Bununla birlikte ektramural invazyon derinliği henüz TNM sınıflamasına dahil edilmemiştir ve rektum kanserinde prognostik bir faktör olduğu doğrulanmamıştır (3).

Rektum kanserli hastalar için en iyi neoadjuvan tedavi rejiminin hangisi olduğu bugün için net değildir. Konvansiyonel fraksiyone RT ve eş zamanlı fluoropirimidin kemoterapisi (uzun süreli KRT) ve kısa süreli RT (İsveç protokolü) en çok kullanılan tedavi rejimleridir.

2.4.7.1. Uzun Dönem Kemoradyoterapi

Uzun süreli KRT rektum kanseri tedavisinde en sık kullanılan, neredeyse standart hale gelmiş neoadjuvan tedavidir. Bu yöntemde 5-6 haftalık konvensiyonel fraksiyonlarla radyoterapi uygulanırken (1,8- 2,0 Gy) eş zamanlı olarak kemoterapi verilmektedir. Alman Rektal Kanser Çalışma Grubunun yayınıyla popüler olmuştur. Bu çalışmada klinik olarak T3/T4 veya nod pozitif olarak evrelenmiş 823 rektum kanserli hasta preoperatif veya postoperatif aynı KRT rejimi uygulanarak randomize edilmiştir. Sonrasında tüm hastalara TME uygulanmış ve ek olarak 4 kür adjuvan FU uygulanmıştır. 46 aylık medyan takip süresi sonunda preoperatif KRT’de postoperatif KRT’ye göre anlamlı olarak daha az lokal nüks (%6’ya karşı %13) saptanmıştır. 5 yıllık hastalıksız sağkalım (%68’e %65) ve genel sağkalım (%76’ya karşı %74) arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Distal yerleşimli rektum tümörü olan ve preoperatif değerlendirilmede APR yapılması gerektiği düşünülen 194 hastadan nKRT görenlerin sfinkter koruyucu ameliyat geçirme oranı iki kat fazla (%39’a karşı %19) bulunmuştur. Başka bir çalışmada preoperatif KRT ile postoperatif KRT karşılaştırılmış, 5 yıllık hastalıksız sağkalımın preoperatif tedavi alanlarda daha iyi olduğu (%65’e karşılık %53), genel sağkalımlar arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Aynı çalışmada neoadjuvan tedavi sonrası %15 hastada patolojik tam yanıt (pCR) olduğu görülmüştür. Bu ve benzeri çalışmalardan elde edilen sonuçlarda neoadjuvan tedavi gören rektum kanserli hastalarda sağkalımı belirleyen klinik (c) evreden ziyade tedavi sonrası patolojik (yp) evrenin olduğu anlaşılmıştır (91, 92).

Neoadjuvan radyoterapiye kemoterapi eklemenin faydalı olup olmadığı birçok kere araştırılmıştır. Bu konuda yapılmış bir çalışmada uzun dönem KRT ile uzun dönem RT karşılaştırılmıştır. Neoadjuvan KRT alan hastalarda anlamlı olarak daha fazla pCR (%14’e karşı %5) ve daha az lokal nüks saptanmıştır. Sağkalımlar arası fark tespit edilmemiştir. Bugün için uzun süreli neoadjuvan tedavide, radyoterapiye kemoterapi eklenmesi standart haline gelmiştir. Kemoterapi rejimi olarak radyoterapi alınan günlerde eş zamanlı olarak infüzyonel FU (225 mg/m²/gün) veya oral kapesitabin (günde iki kez 825mg/m², haftada 5 gün) önerilmektedir. Kapesitabin alanlarda daha çok el-ayak sendromu, halsizlik, proktit gelişirken; FU alanlarda lökopeni daha sık görülür. Bazı klinisyenler tarafından tedaviye oksaliptin, irinotekan ve anjiyogenez veya epidermal büyüme faktörü inhibitörleri de eklenebilmektedir (93, 94).

2.4.7.2. Kısa Dönem Radyoterapi

7 gün içinde büyük fraksiyonlarla (5x5 Gy) yoğun ve kısa süreli radyoterapi verilip erken dönemde cerrahi yapılan tedavi stratejisidir. Kısa süreli RT'nin; uzun süreli KRT'yi tolere edemeyecek, komorbid hastalıkları olan, ECOG performans skoru yüksek, metastatik hastalığı olup cerrahi planlanan seçilmiş hastalarda tercih edilmesi önerilmektedir. Bazı çalışmalarda preoperatif kısa süreli RT ile uzun süreli KRT karşılaştırılmış ve sonuçlarının uzun vadede benzer olduğu görülmüştür. Bu çalışmaların birkaçında uzun süreli KRT alanlarda pCR oranı daha yüksek, çevresel sınır pozitifliği daha az bulunmuştur. Lokal nüks, hastalıksız sağkalım, genel sağkalım ve geç dönem toksisitesi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sebeplerle bazı ülkelerde kısa süreli RT standart hale gelmiştir. Ancak Dünya geneline bakılınca çoğu merkezde tercihin uzun süreli KRT olduğu görülmektedir. Ayrıca ortak görüş olarak cT4 ve büyük tümörlerde kısa süreli RT önerilmemektedir. Kısa süreli neoadjuvan RT alan hastalarla, RT almadan direkt ameliyat edilen hastalar karşılaştırılmış; RT alanlarda genel sağkalımın ve lokal kontrolün daha iyi olduğu görülmüştür. Kısa süreli RT sonrası cerrahi için en uygun zaman konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bazı gruplar RT bitimi sonrası 7 gün beklemeyi önerirken bazı grupların da medyan bekleme süresinin 21 gün olduğu görülmüştür. Kısa süreli RT sonrası erken cerrahi mi (7 gün), gecikmiş cerrahi mi (4-8 hafta) yapmalıyız konusu bugün için netlik kazanmamıştır. Gecikmiş cerrahi savunucularının arttığı görülse de ESMO kılavuzları iki yaklaşımın da kabul edilebilir olduğunu söylemektedir (2, 3, 95).

2.4.7.3. Total Neoadjuvan Tedavi

Preoperatif tedavide RT veya KRT' ye ek olarak 4 ay sistemik kemoterapinin (oksaliptin içeren) kullanıldığı strateji ise total neoadjuvan tedavi yöntemidir. Bu yöntem T4 hastalık veya mezorektal fasya tutulumu olan lokal ileri hastalıklarda, lenf nodu tutulumu olan hastalarda ve distal rektum tümörlerinde tercih edilebilmektedir (2, 3, 95). TNT ile adjuvan kemoterapi uyumsuzluğunu gidermek, mikrometastazlara erken müdahale edebilmek, R0 rezeksiyon ve patolojik tam yanıt oranlarını yükselterek sağkalım oranını arttırmak amaçlanmıştır. Seçilmiş hastalarda lokal kontrolün ve preoperatif kemoterapi uyumunun daha iyi olduğu bildirilmiştir. Lokal ileri olmayan tümörler için önerilmemektedir. Kılavuzlara ve çalışmalara rağmen TNT' de RT KT sıralaması, uygulanacak KT rejimi ve kür sayısı halen netlik kazanmamıştır. Bununla birlikte indüksiyon kemoterapisiyle başlanan olguların iki aylık tedavi sonrası radyolojik incelemesinin yeniden yapılması ve yanıt görülmemesi veya progresyon durumunda doğrudan kemoradyoterapiye geçilmesi, floropirimidin ve oksaliptin

bazlı kemoterapi kombinasyonunun 4 aydan uzun süreli kullanılmaması önerilmektedir (96).

2.4.7.4. Bekle ve Gör

Rektum kanserinde organ koruyucu tedavilere gün geçtikçe ilgi artmaktadır. Neoadjuvan tedavi sonrası TME yapılan hastaların patoloji piyeslerinin %10- 25' inde canlı rezidüel tümör hücrelerinin bulunmaması rektum kanserinde ameliyatsız tedavi olarak popüler olan “Bekle ve Gör” yaklaşımının temellerini oluşturmuştur. Habr-Gama'nın 2004 yılındaki çalışmasında neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası klinik ve radyolojik tam yanıt alan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranını %100 olarak açıklaması bu yöntemin başlangıcı sayılmaktadır. Sonrasında konuyla ilgili birçok çalışma yapılmış; fakat klinik tam yanıt kararının nasıl verileceği, hangi tanısal yöntemlerin ne zaman yapılacağı, hasta seçimi ve takip protokollerinin nasıl olacağı konusunda fikir birliği sağlanamamıştır (97). Neoadjuvan tedaviye klinik tam yanıt alınsa bile cerrahi rezeksiyon bugün için standarttır (96).

2.4.8. Cerrahi Tedavi

Rektum kanser cerrahisinde amaç; lokal kontrolün sağlanması, sağkalım süresinin uzatılması, ürogenital fonksiyonları koruyup bağırsak bütünlüğünü sağlayarak yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Rektum kanseri tümörün evresine, yerleşim yerine ve boyutuna göre lokal veya radikal eksizyonla tedavi edilebilmektedir. Cerrahi tedavi seçiminde tümörün boyutu, anal girime uzaklığı, pelvik yan duvarlara veya batin içi diğer organlara invazyon durumu, bölgesel lenf nodlarına metastaz varlığı, hastanın pelvik anatomisi, ameliyat öncesi anorektal sfinkter fonksiyonları, transabdominal cerrahiye tolere edip edemeyeceği oldukça önemlidir. Cerrahinin primer amacı tümörün bölgesel lenf nodlarını da içerecek şekilde bütün olarak çıkarılmasıdır. Onkolojik kurallar çerçevesinde, genitoüriner ve anorektal fonksiyonları koruyarak, mümkün olduğunca da bağırsak bütünlüğünü yeniden sağlayarak rektum kanser cerrahisi yapmak tedavisinin temelini oluşturmaktadır (18, 98).

1920 yılında Ernest Miles tarafından APR'nin tanımlanmasıyla rektum kanser cerrahisinde evrim süreci başlamıştır. APR ile nüks oranları dramatik olarak azalmış, %30'lara kadar düşmüştür. Günümüzde lokal eksizyon veya sfinkter koruyucu cerrahiye uygun olmayan vakalarda ve nüks rektum kanserlerinde kurtarma prosedürü olarak uygulanmaktadır. 1950'lerde staplerin kullanıma girmesiyle birlikte LAR popüler hale gelmiştir; fakat yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılması ve cerrahi

sınırların sıklıkla ihmal edilmesi nedeniyle lokal nüks oranları yüksek seyretmeye devam etmiştir. 1979 yılında İngiltere'de Heald tarafından TME tekniği tanımlanmıştır. Bu teknikle eksiksiz lenf nodu diseksiyonu yapıp güvenli çevresel rezeksiyon sınırları elde edilerek lokal nüks oranları dramatik biçimde azaltılmıştır. Cerrahi diseksiyon sırasındaki sinir yaralanmalarına bağlı gelişen ürogenital komplikasyonların önlenmesi amacıyla 1970'lerin ortalarında Japon cerrahlar tarafından otonom sinir koruyucu cerrahi teknik geliştirilmiştir. 1991 yılında ABD'de Enker'in TME ile sinir koruyucu tekniğini birleştirmesiyle TME tekniği son halini almıştır. Günümüzde bu teknik rektum kanser cerrahisinde altın standart haline gelmiştir. Açık, laparoskopik ve robotik olarak yapılabilir. Deneyimli merkezlerde, özellikle dar pelvisli, obez hastalardaki distal rektum tümörlerinde, transanal olarak da TME (TaTME) yapılabilir. Tümörün mezorektumla birlikte bütün olarak çıkarılması, kutsal planın gözle görülerek keskin diseksiyonunun yapılması ve otonom sinir pleksuslarının korunması TME'nin temel ilkeleridir (18, 87, 88).

Metastatik hastalık açısından düşük riskli, klinik evrelemede lenf nodu metastazı saptanmayan erken evre rektum kanserinde (cT0/T1) ve radikal cerrahiye tolere edemeyecek ileri evre rektum kanserli hastalarda lokal eksizyon uygulanabilmektedir. Lokal eksizyon tedavisi uygulayabilmek için tümörün tanımlanmış tüm kriterlere uygun olması gerekmektedir. Bu kriterler Tablo 4' te gösterilmiştir (99, 100).

Tablo 4: Rektum Kanserinde Lokal Eksizyon Kriterleri

- ✓ Tümörün cT0/T1 olması
- ✓ Klinik olarak saptanmış metastatik lenf nodu olmaması
- ✓ Tümör çapının <3 cm olması
- ✓ Bağırsak lümeninin <%30'unu sarması
- ✓ Tümörün etraf dokuya fiks olmaması
- ✓ Lokal eksizyon ile sağlam cerrahi sınır elde edilebiliyor olması
- ✓ Endoskopik biyopsi sonucunda kötü histolojik grade ve lenfovasküler veya perinöral invazyon olmaması

Transabdominal radikal cerrahiye engelleyen komorbid hastalıkları olan, ameliyat olmayı reddeden veya metastatik hastalık nedeniyle beklenen yaşam süresi kısa olan rektum kanserli hastalarda yeterli bilgilendirme ve tıbbi danışmanlık sonrası lokal eksizyon yapılabilir. Neoadjuvan tedaviye iyi yanıt veren cT1/2N0 distal rektum kanserli hastalarda da lokal eksizyon TME'ye alternatif olarak

uygulanabilmektedir. Ancak bu tedavi özellikle sfinkter invazyonu olan hastalar için standart yaklaşım değildir. Hasta, yaşı ve komorbid hastalıkları nedeniyle yüksek cerrahi riske sahip değilse ve transabdominal tedaviyi reddetmiyorsa tercihin standart cerrahiden yana olması önerilmektedir. Transanal olarak gerçekleştirilen bu işlemde tümör sağlam cerrahi sınırlarla geride tümör depozitleri kalmayacak şekilde çıkarılmalıdır. Patoloji piyesinde cerrahi sınırlar, histolojik grade, vasküler tutulum ve invazyon derinliği incelenebilmektedir. Bu yöntemle mezorektal lenf nodları çıkarılmadığı için patolojik evreleme yapılamamaktadır. Lokal eksizyonda ≥ 10 mm'lik çevresel sınırla, perirektal yağlı dokuya kadar inilip minimum 2 mm temiz derin cerrahi sınırla tam kat eksizyon yapılması önerilmektedir. Anal kanala yakın tümörlerde konvansiyonel transanal eksizyon yapılması önerilirken, orta ve üst rektum tümörlerinde transanal endoskopik cerrahi önerilmektedir. Geçmiş yıllarda bu tümörlerde posterior yaklaşımlı teknikler (York-Mason prosedürü, Kraske prosedürü) kullanılmış ancak morbidite oranlarının yüksek olması nedeniyle günümüzde yerlerini transanal endoskopik cerrahi almıştır (99, 100, 101).

Lokal eksizyon için uygun olmayan invaziv rektal kanserli hastalara radikal transabdominal cerrahi uygulanmaktadır. Hastanın anorektal sfinkter fonksiyonları normale ve negatif distal cerrahi sınır elde edilebiliyorsa low anterior rezeksiyon (LAR) gibi sfinkter koruyucu cerrahiler tercih edilmektedir. Yeterli distal cerrahi sınır elde edilemiyorsa APR yapmak gerekmektedir. Rektum kanseri cerrahi tedavisinde primer amaç onkolojik prensiplere uygun rezeksiyon yapmaktır. Sfinkter koruyucu cerrahi yapıp bağırsak bütünlüğünün korunması her hasta için arzu edilen durumdur; ancak öncelikli değildir. Rektum kanserlerinin yayılımı en sık lenfatikler aracılığıyla kraniyale doğru olmaktadır. Orta ve distal rektum kanserleri intramural ve ektramural lenfovasküler yollarla distale doğru da yayılabilmektedir. Proksimal, distal ve çevresel rezeksiyon sınırları (ÇRS) cerrahi başarı için hayati önem taşımaktadır. Onkolojik sonuçların iyi olabilmesi için cerrahi sınırların makroskopik ve mikroskopik olarak temiz olması gerekmektedir (18, 98).

Rektum tümörlerinin en az 5 cm temiz proksimal sınırla rezeke edilmesi önerilmektedir. Lenfovasküler pedikülün hazırlanması ve anastomoz edilecek kolonik ansın arteriyel beslenmesi dikkate alındığında, çoğu zaman minimum 10 cm temiz proksimal sınırla rezeksiyon yapılmaktadır. Splenik fleksura mobilizasyonu ile geniş temiz cerrahi sınır elde etmek daha kolaydır (18, 88).

Onkolojik sonuçların iyi olabilmesi için nihai patoloji raporlarında distal cerrahi sınırın temiz olması gerekmektedir. TME yapıp adjuvan RT verilse bile distal

sınırın pozitif olması durumunda lokal nüks oranları %40'lara çıkmakta, beş yıllık sağkalım oranları düşmektedir. Önceden alt rektum kanserlerinin en az 5 cm temiz distal sınırla rezeke edilmesi gerektiğine inanılmış ve buna istinaden hastaların çoğuna APR yapılmıştır. Ancak yapılan retrospektif çalışmalarda distal sınırın 1 cm olduğu vakalarda bile lokal nüksün anlamlı olarak artmadığı görülmüştür. Kötü diferansiye, agresif seyirli ya da yaygın metastatik olmayan tümörlerde distal intramural yayılımın 2 cm'yi geçmediği görülmüştür. Distal sınırın 2 cm olmasıyla 3 cm olması arasında sağkalım ve lokal nüks açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Sonuç olarak günümüzde neoadjuvan tedavi alan hastalarda 1 cm, genelde de 2 cm distal sınır güvenli cerrahi için yeterli kabul edilmektedir (18, 88).

Rektum spesmenleri üzerinde yapılan çalışmalarda tümör hücrelerinin intramural yayılım haricinde mezorektum içinde lenf nodlarından bağımsız olarak satellit lezyonlar şeklinde distale doğru yayıldığı görülmüştür. Birçok çalışmada bu yayılımın mezorektum içinde tümörün alt ucundan en fazla 3- 4 cm distale kadar olduğu gösterilmiştir. Bu sayede üst rektum tümörlerinde TME yapıp bütün mezorektumu çıkarmanın gereksiz olduğu vurgulanmış ve parsiyel mezorektal eksizyon (PME) tekniği tanımlanmıştır. Sonuç olarak günümüzde üst rektum tümörlerinde, rektum ve mezorektumda lezyonun 5 cm altına inilmesi yeterli kabul edilmektedir (18, 88).

Rektum kanseri cerrahisinde çevresel rezeksiyon sınırı (ÇRS) en az distal sınır kadar önemlidir. Çıkarılan piyeslerde histolojik olarak 1 mm'den büyük ÇRS olması önerilmektedir. ÇRS'nin pozitif olması artmış lokal nükslerin ve düşük sağkalımın bağımsız göstergesidir. Rektum kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastaların yaklaşık %17'sinde ÇRS'nin pozitif olduğu bildirilmiştir. Lokal ileri tümörlerde pozitif ÇRS olma riski artmaktadır. Bu nedenle cerrahi öncesi değerlendirmede mezorektal fasyaya 2 mm'den daha yakın olan tümörlerde, pozitif ÇRS riskini azaltmak için neoadjuvan tedavi uygulanmaktadır. Diseksiyonun uygun planlarda yapılması pozitif ÇRS'lerin önlenmesinde oldukça önemlidir (18, 87, 88).

Standart LAR' ın yeterli temiz distal cerrahi sınır sağlayamadığı alt rektum kanserli hastalarda intersfinkterik rezeksiyonlu proktectomi APR'ye alternatif bir tedavidir. İntersfinkterik rezeksiyonda anal sfinkterler ayrıştırılarak iç sfinkter kısmen veya tamamen eksize edilir ve böylece distal cerrahi sınır genişletilmiş olur. Anorektal bileşkeye <1 cm mesafedeki, iç sfinkteri invaze etmiş ancak intersfinkterik düzleme veya dış sfinktere invaze olmamış tümörlerde uygulanmaktadır. İntersfinkterik rezeksiyonda dış anal sfinkter korunmaktadır. Bu sayede ameliyat sonrası dönemde

fekal kontinans sağlanır. Anal sfinkter kuvveti ve bağırsak fonksiyonu normal olan genç hastalara yapılması önerilmektedir. Buna rağmen intersfinkterik rezeksiyon uygulanan hastalarda kontinans TME yapılan hastalara göre daha kötüdür (18). Bu hastaların büyük bir kısmında low anterior rezeksiyon sendromu gelişmektedir (88).

Kolorektal kanserli hastalarda lenf nodu diseksiyonu evreleme, lokal kontrolü sağlama ve metastatik hastalığı önleme amacıyla yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda rektum kanserli hastalarda metastatik lenf nodlarının %40-50'sinin <5mm olduğu görülmüştür. Bu durum ameliyat öncesi evrelemede ve lokal eksizyon için uygun hasta seçiminde önem arz etmektedir. Bir hastanın metastatik lenf noduna sahip olup olmadığı kesin olarak patoloji piyesinin incelenmesiyle anlaşılmaktadır. Rektum kanserlerinde cerrahi rezeksiyon piyesinin en az 12 adet lenf nodu içermesi önerilmektedir. İdeal rezeksiyon yapılsa bile neoadjuvan tedavi alan hastalarda 12 adet lenf nodu çıkarılamayabilir ve bu kabul edilebilir bir durumdur. Yapılan çalışmalarda alt rektum kanserlerinin yaklaşık %40'ında, orta rektum kanserlerinin ise yaklaşık %17'sinde lateral pelvik lenf nodu metastazı olduğu görülmüştür. Japonya başta olmak üzere Asya ülkelerinde peritoneal refleksiyonun altındaki T3/T4 tümörlerde profilaktik lateral pelvik lenf nodu diseksiyonu rutin önerilirken, neoadjuvan tedavinin yaygın kullanıldığı batı ülkelerinde önerilmemektedir. Klinik olarak nod pozitif hastalığa sahip olanlarda ise terapötik lateral pelvik lenf nodu diseksiyonu multidisipliner yönetim bağlamında önerilmektedir (18, 88).

Rektum kanser cerrahisinde lenfovasküler pedikül hazırlanırken alçak (İMA'nın sol kolik dalını verdikten sonra bağlanması) veya yüksek (İMA'nın aortadan çıktıktan 1 cm sonra bağlanması) ligasyon yapılmasının sağkalım açısından farksız olduğu gösterilmiştir. Sıklıkla yüksek ligasyon yapılmasının nedeni onkolojik sonuçlar için değil, gerilimsiz kolorektal anastomoz yapabilmek içindir (18, 88).

Rektum kanser cerrahisinde negatif cerrahi sınır elde edilebildiği takdirde anal sfinkterler korumalı ve bağırsak devamlılığı yeniden sağlanmalıdır. LAR sonrasında bağırsak bütünlüğü kolorektal veya koloanal anastomozla sağlanmaktadır. Kolorektal anastomoz yapılanlarda rektal rezervuar genellikle yeterliyken koloanal anastomoz yapılan hastalarda kısıtlıdır. Bu hastalarda ameliyat sonrası en az bir yıl boyunca sık veya parçalanmış dışkı şikâyeti olmaktadır. Proktectomi sonrası rezervuarı artırmak ve potansiyel olarak ameliyat sonrası fonksiyonları iyileştirmek için kolonik J-pouch rezervuar, yan-uç (Baker) anastomoz veya transvers kolooplasti gibi koloanal anastomoz teknikleri geliştirilmiştir. Bu teknikler arasında fonksiyonel anlamlı fark görülmemiştir (18, 88).

Genel olarak anal girime uzaklığı 5-8cm'den daha az olan anastomozlarda, ameliyat öncesi pelvik radyasyon almış hastalarda, komorbid hastalık veya immünoşüpresif tedavi öyküsü olan hastalarda geçici saptırıcı stoma önerilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan yöntem kapatılmasının kolay olması nedeniyle loop ileostomidir (18, 88).

T4 rektum tümörlerinin küratif tedavisi için invaze oldukları organlarla birlikte rezeke edilmeleri gerekmektedir. Multiviseral rezeksiyon olarak adlandırılan bu tedavi stratejisi komşu organları veya kemik yapıları invaze etmiş lokal ileri rektum kanserinde ve bir kurtarma prosedürü olarak nüks rektum kanserlerinde kullanılmaktadır. Günümüzde rektum kanserli hastaların %6-10'u tanı anında metastaz olmaksızın lokal ileri hastalığa sahiptir ve bu tedavi için uygundur. Multiviseral rezeksiyon hastalığın yaygınlığına göre total veya parsiyel (modifiye) pelvik ekzenterasyon şeklinde yapılabilmektedir. Total pelvik ekzenterasyon; rektum, mesane, prostat, seminal veziküller, uterus, overler ve vajina dahil tüm pelvik organların çıkartılmasıdır. Parsiyel pelvik ekzenterasyon ise rezeke edilen organ veya yapılara bağlı olarak anterior, posterior, supralelevator veya kompozit olarak tanımlanmıştır. Rektum kanserleri için posterior veya supralelevator parsiyel pelvik ekzenterasyon en sık yapılan multiviseral rezeksiyon ameliyatıdır (18, 88).

2.4.9. Neoadjuvan Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Uzun süreli KRT tamamlandıktan sonra cerrahiye kadar geçmesi gereken ideal süre net değildir. Yapılan birçok retrospektif çalışmada neoadjuvan tedaviyle cerrahi arasındaki süre artıka tümör gerileme oranının arttığı ve patolojik yanıt oranının iyileştiği görülmüştür. Çalışmalarda neoadjuvan tedavi sonrası 20. haftaya kadar değişen zamanlarda klinik yanıt değerlendirmesi yapılmıştır. Büyük tümörlerde klinik yanıtın tam olabilmesinin daha uzun sürebileceği, değerlendirmenin erken yapılması durumunda tamamlanmamış yanıtın görülebileceği ve neoadjuvan tedaviye cevap vermeyen hastalarda cerrahinin gereksiz yere geciktirebileceği tartışma konusu olmuştur. Öneriler kılavuzlar arası farklılıklar göstermektedir. Alman çalışmasında KRT tamamlandıktan sonra cerrahi için 6 hafta beklenilmesi önerilmektedir. ESMO kılavuzunda önerilen 4-12 hafta, NCCN kılavuzunda önerilen bekleme süresi 5-12 haftadır. Bazı çalışmalarda 6 haftadan fazla beklemenin tümör regresyonuna katkısının olduğu savunulurken, bazı çalışmalarda da faydasının olmadığı gösterilmiştir (2, 3, 95). Sonuç olarak neoadjuvan tedaviye klinik yanıtı değerlendirmede en uygun zaman net olmamakla birlikte 8. haftadan önce değerlendirme yapılmaması konusunda fikir birliği sağlanmıştır (97).

2.4.9.1. Klinik Yanıtın Değerlendirilmesi

Neoadjuvan tedaviyi takiben rezidü tümör varlığını belirlemede standart yöntem yoktur. Çoğu yazar 2010 yılında Habr- Gama' nın tariflediği; rektal muayene, endolüminal değerlendirme, radyolojik görüntüleme ve tümör belirteçlerini kullanmaktadır (102). Bazı çalışmalarda rezidü tümör değerlendirmesine endoskopik biyopsi de eklenmiştir. Deneyimli endoskopistlerce yapılan endolüminal incelemelerin klinik tam yanıtı değerlendirme özgüllüğü %86, duyarlılığı %79 olarak bildirilmiştir (103). Endoskopik değerlendirmede Habr- Gama kriterleri (Tablo 5) kullanılsa da bu bulgular her zaman görülmeyebilir (102).

Tablo 5: Habr- Gama' nın Klinik Tam Yanıt Kılavuzu	
Tam yanıtı destekleyen endoskopik bulgular	Rezidüel hastalık varlığını gösteren bulgular
✓ <i>Rektal mukozanın beyazlaşması</i> ✓ <i>Tümörün yerini telenjektazi alması</i> ✓ <i>Rektum duvarında skar içeren esneklik kaybı</i> ✓ <i>Tümörün görülmemesi veya hissedilmemesi</i>	✓ <i>Nekrozdan bağımsız derin ülser olması</i> ✓ <i>Düzensiz yüzeyel ülserler</i> ✓ <i>Rektal tuşede palpe edilebilen nodül</i> ✓ <i>Endoskopun geçişine engel olan belirgin stenoz</i>

Rektoskopi sırasında yapılan biyopsiler endoskopistin optik incelemesine ekstra yarar sağlamamaktadır (104). Neoadjuvana yanıtı değerlendirmede ERUS'un yeri tartışmalıdır ve doğruluk oranı beklenenin aksine düşük bulunmuştur (104, 105). Neoadjuvant tedaviye klinik yanıtı değerlendirmede en yaygın kullanılan ve standart olarak önerilen pelvik MR'dır. Yapılan çalışmalar rezidü tümör varlığını değerlendirmede diffüzyon MR' ın daha avantajlı olduğunu göstermektedir (97). Rezidü tümör varlığını belirlemede endolüminal yöntemlerle birlikte MR kullanımı doğruluk oranını arttırmaktadır. MR aynı zamanda lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinde de son derece başarılıdır (106). Metastatik lenf nodlarını değerlendirmede sıklıkla boyut, morfoloji ve sinyal yoğunluğu kullanılmakla birlikte optimal kriterler hala belirsizdir. Negatif lenf nodları neoadjuvan tedavi sonrası rezidüel fibrozis veya müsinöz dejenerasyona sekonder irregüler sınırlara sahip olabilmektedir. RT alan hastalarda lenf nodu boyutu küçülebilmekte ve metastatik lenf nodları gözden kaçabilmektedir. Bununla birlikte küçük lenf nodlarında da rezidüel kanser hücrelerinin olabileceği bildirilmiştir. Yine de tedaviye yanıtı değerlendirmede en fazla kullanılan kriter lenf nodu boyutudur ve <5 mm olanlar benign kabul edilmektedir (107).

2.4.9.2. Patolojik Yanıtın Değerlendirilmesi

Neoadjuvan tedavi alan rektal kanserli hastaların rezeksiyon piyesleri incelenmiş, fibrozis derecesi ve canlı tümör hücrelerinin yüzdesi kullanılarak çeşitli tümör regresyon skorları (Mandard, Rögel vs.) geliştirilmiştir. AJCC ve Amerikan Patologlar Koleji (College of American Pathologists) tarafından önerilen ve klinik pratikte en yaygın kullanılan Modifiye Ryan Skorlama sistemidir (Tablo 5, 108). Bu skorlarından bazıları sadece rezidüel tümör varlığını değerlendirirken bazıları ise bununla birlikte tümörün yerini alan fibrozis, inflamasyon, müsin birikimi, kalsifikasyon ve nekroz gibi yeni oluşan dokuyu da değerlendirmektedir. Hepsinin dezavantajı lenf nodlarının olası tutulumunun değerlendirilmeye tabii tutulmamasıdır (109).

Tablo 6: Tümör Regresyon Derecelendirme Sistemleri			
Grade	Modifiye Ryan	Rödel	Mandard
TRG 0	Rezidüel tümör hücresi yok		Regresyon yok
TRG 1	Tek hücreler veya küçük gruplar	Rezidü kanser yok, bağırsak duvarında fibrozis	Tümör kitlesinin <%25'ini fibrozis oluşturur
TRG 2	Desmoplastik yanıt ile rezidü kanser	Fibrozis içinde nadir kanser hücresi	Tümör kitlesinin <%25- 50'sini fibrozis oluşturur
TRG 3	Minimal tümör yanıtı	Artmış rezidü kanser hücreleri, fibrozis baskın	Tümör kitlesinin>%50'sini fibrozis oluşturur
TRG 4		Artmış fibrozis içinde rezidü kanser	Komplete regresyon
TRG 5		Regresyon bulgusu yok	

2.5. Serum Adipokinleri

Serum adipokinleri, yağ dokudan sentezlenen protein yapıdaki çok sayıda sitokinin genel adıdır. Adiponektin, leptin, resistin, adipsin, visfatin, chemerin, retinol bağlayıcı protein 4 ve IL-6 serum adipokinlerinin bazılarıdır (8, 6). Adipokinler; metabolizma, yeme davranışı, yağ depolanması, insülin duyarlılığı, immun sistem ve inflamasyon başta olmak üzere birçok fizyolojik olayda görev alır (9). Obeziteyle ilişkili adipokinlerin kolorektal kanser insidansı ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Aşırı yağlı diyet sonucunda salgılanan adipokin ve sitokinlerin in

vitro ve in vivo olarak kolorektal kanser gelişimi üzerindeki etkileri araştırılmış ve kanserin ilerlemesini desteklediği yönünde sonuçlar elde edilmiştir (9). Obez hastalarda adipokinlerin aşırı salgılanması romatoid artrit, osteoartrit, intervertebral disk dejenerasyonu ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bunun dışında adipokinler tümör progresyonunun düzenlenmesiyle de ilişkilidir (8). Adipokin seviyelerindeki değişiklikler meme, kolorektal, karaciğer ve pankreas kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir (8). Adipoz doku tümör mikroçevresinin bir bileşenidir ve tümörün ilerlemesinde rol almaktadır. Leptin, visfatin ve adiponektinin tümör mikro çevresinde ve karaciğer hastalıklarının ilerlemesinde; adiponektin, leptin ve visfatinin HCV ile ilişkili HCC' nin patogeneğinde önemli role sahip olduğu gösterilmiştir (8). Özellikle adipokinler tarafından uyarılan proinflamatuvar sitokinler obezite ve yukarıda bahsedilen hastalıklar arasında köprü oluşturmaktadır (9).

2.5.1. Adiponektin

Adiponektin esas olarak adipoz dokudan salgılanan, glukoz regülasyonu ve yağ asidi oksidasyonu dahil bir dizi metabolik süreci modüle eden, hepatik ve periferik insülin direncini azaltan adipokindir (8, 110, 111). Anti-inflamatuvar, anti-aterojenik ve hepatosit koruyucu aktivitelere sahiptir. TNF-a, IL-6 ve interferon- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılamaktadır (8). Adiponektin ile leptin kombinasyonunun sıçanlarda insülin direncini tamamen tersine çevirdiği gösterilmiştir (112).

Obezite serum adiponektin seviyelerini azaltmaktadır. Yetişkin kadınlarda serum konsantrasyonları erkeklerden daha yüksektir. Kilo verme dolaşımdaki konsantrasyonunu önemli ölçüde artırır. Düşük adiponektin seviyeleri metabolik sendrom, tip 2 diyabet, insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir (113). Ayrıca düşük serum adiponektin seviyesi kolorektal kanser dahil olmak üzere çeşitli malignite türlerinde risk artışıyla ilişkilidir (114). Kolorektal kanserle ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen sonuçlar adiponektinin anti-kanser etkisi veya kanser gelişimini nasıl etkilediği konusunda çelişkilidir (114). Birkaç çalışmada serum adiponektin düzeyinin tiroid kanser riskiyle ters ilişkili olduğu öne sürülmüş ve tiroid kanserlerinin adiponektin reseptörlerini eksprese ettiği bildirilmiştir (110, 115). Birçok çalışma obezite ile ilişkili hastalıklar ve kanserde adiponektinin koruyucu rolünü göstermiştir (113). Adiponektin, fizyolojik ve

koruyucu işlevlerini uygulamak için çoklu sinyal yollarını modüle etmektedir. Muhtemelen adiponektinin ana rolü bir anti-kanser hormon olarak görev almaktan ziyade homeostazisin sağlanmasıdır (114).

2.5.2. Leptin

Leptin Yunanca yağsız anlamına gelen leptos kökünden gelmektedir (116). Adipoz dokudan sekrete edilen protein yapıda küçük bir hormondur ve reseptörleri esas olarak hipotalamusta bulunur. Açlık hissini azaltır ve enerji tüketimini artırarak vücut ağırlığını ve yağ kütlesini azaltmaya yardımcı olur. Lipid metabolizması ve enerji tüketimi başta olmak üzere sayısız biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol alır. Karaciğerde glukoz metabolizması, yağ asidi ve lipid üretimi için gerekli olan genlerin ekspresyonunu düzenler. Hepatik fibrojenizde anahtar role sahiptir (8).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda özellikle kanserlerde ve tümör mikro çevrelerinde leptin ve leptin reseptör ekspresyonunu içeren spesifik hücre tipleri tanımlanmıştır. Bu hücrelerin ve sinyal iletilerinin kanser ilerlemesindeki rolü karakterize edilmiştir (117). Çeşitli kanser türlerinde leptinin prognostik öneminin olması ve serum leptin düzeylerinin noninvaziv olarak tespit edilebilmesi potansiyel klinik uygulamalar için dikkat çekmiştir. Yapılan çalışmalarda leptinin tümör proliferasyonu, metastaz, anjiyogenez ve kemorezistanstaki biyolojik etkileri gösterilmiştir (117). Leptin reseptör ekspresyonunun kolorektal karsinom proliferasyonunda kritik rolü olduğu, reseptör ekspresyonu olmayan vakaların %94,1' inde tümör proliferasyon indeksinin düşük olduğu görülmüştür (118). Ek olarak leptin stimülasyonunun kültürlenmiş HCT-116 hücrelerinin migrasyon ve invazyonunu arttırdığı, ksenograft modelinde tümör büyümesine neden olduğu bulunmuştur (119).

2.5.3. Resistin

Resistin son yirmi yılda ön plana çıkan önemli bir inflamatuvar sitokindir. Başlangıçta farelerde adipokin olarak tanımlanan resistin insanlarda daha çok makrofajlar tarafından eksprese edilir. Güçlü proinflamatuvar özelliklere sahiptir. Kanser hastalarında serum resistin seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir. Sistemik inflamasyon, kanser gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalarda tümör büyümesini, metastazı ve kemorezistansı desteklediği gösterilmiştir (120).

Resistin reseptörlerinin anormal ekspresyonu birkaç malignitede rapor edilmiş ve klinik seyrinde agresif özelliklerle ilişkili bulunmuştur. Resistin yalnızca kanser hücrelerinin büyümesini uyarıp saldırganlığını arttırmamakta aynı zamanda çeşitli anti-kanser ilaçların terapötik etkinliğini de azaltmaktadır (120).

Obez kişilerde diğer adipokinler ve inflamatuvar sitokinler arasında resistin seviyesinin yüksek olduğu görülmüş ve artmış kolorektal kanser riski ile ilişkili bulunmuştur. Resistin dışında bazı resistin reseptörünün de patojenik sürece dahil olduğu öne sürülmüştür. Bazı resistin reseptörlerinin aşırı ekspresyonu karaciğer metastazı ile ilişkilendirilmiştir ve kolorektal kanser hastalarında düşük sağkalım oranlarının bağımsız bir öngörücüsü olarak kabul edilmiştir (120, 121).

2.5.4. Adipsin

Adipsin ilk olarak kültürlenmiş sıçan adiposit hücrelerinde tanımlanmış ve daha sonra tamamlayıcı faktör D ile özdeş olduğu anlaşılmıştır (122). İlk tanımlanan adipokindir. Serin proteaz gen ailesinin üyesidir. Enerji metabolizmasını modüle etmede önemli görevleri vardır (123). Yağ dokusu homeostazını korur ve glukozaya yanıt olarak insülin sekresyonunu artırır. İncretin sitokinlerden biri olan C3a'nın üretimini katalize etmek için komplemanın alternatif yolunu kontrol etmektedir (124). Yapılan çalışmalarda adipsinin kan şekeri düzeyi ve insülin duyarlılığını kontrol etmede önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Tip 2 diyabetli hastalarda serum konsantrasyonları düşük bulunmuştur (123). Diyabetik farelerde ve insanlarda beta hücrelerinin korunmasında ve tip 2 diyabet gelişiminin engellenmesinde etkili olduğu görülmüştür. Adipsin ve C3a'ya yönelik çalışmalar tip 2 diyabeti tedavi etmek veya önlemek için umut vadetmektedir (124).

Serum adipsin konsantrasyonlarının obez yetişkinlerde artan karotis intima-media kalınlığı ve asemptomatik karotis ateroskleroz risklerinin potansiyel bir belirteci olduğu gösterilmiştir (123). Adipsinin meme kanseri hastalarından alınan ksenograft hücrelerinin proliferasyonunu ve kanser kök hücre özelliklerini geliştirdiği gösterilmiştir. Adipsin ekspresyonunun diğer adiposit spesifik RNA'ların ekspresyonunu modüle ettiği görülmüştür. Adipsin ve hepatosit büyüme faktörünün adiposit- kanser hücre etkileşimlerini arttırdığı bulunmuştur (122).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Hastalar

Çalışmaya 01.09.2020- 31.12.2021 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran 18 yaş üzeri tüm evre II-III rektum kanserli hastalar dahil edildi. Pulmoner, hepatik ve renal fonksiyonları normal olmayan, son 5 yıl içerisinde farklı bir kanser tanısı almış hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik özellikleri ve klinik verileri kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara evreleme yapılmak üzere batin MR, pelvik MR ve toraks BT çekildi. Klinik evreleme sonrası neoadjuvan tedavi kararı alınan hastalardan tedaviye başlanmadan önce 12 saatlik açlığı takiben kan örneği alındı; serum adipokinleri (leptin, adiponektin, resistin ve adipsin), hemogram, üre, kreatinin, albümin, CEA ve CA 19-9 çalışıldı. Hastalardan serum adipokinleri için alınan kanlar biyokimya tüplerinde 4000 RPM’ de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı. Bu serumlar eppendorf tüplere konuldu ve tetkikler çalışılana kadar -80°C’ de muhafaza edildi.

3.2. Neoadjuvan Tedavi Rejimi

Tüm hastalara neoadjuvan tedavi olarak uzun süreli KRT (5-6 haftalık konvensiyonel fraksiyonlarla radyoterapi (1,8- 2,0 Gy) ve eş zamanlı olarak infüzyonel 5-florourasil kemoterapisi) rejimi uygulandı. Neoadjuvan tedavi sonrası 8-10. haftada tekrar görüntüleme yapılarak hastalığın klinik evresi belirlendi ve tedaviye klinik yanıt değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda operabl olan tüm hastalara 8-10. haftada TME yapıldı. Ameliyat sonrası patoloji raporları incelendi ve modifiye Ryan skorlamasına göre neoadjuvan tedaviye patolojik yanıt değerlendirmesi yapıldı.

3.3. Etik Kurul Onayı

04.09.2020 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan alınan 2506 karar numaralı etik kurul onayı ile çalışmaya başlandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

3.4. Örneklem Büyüklüğü

Yapılan güç analizi sonucunda 5% hata payı, 80% güç ile standart etki büyüklüğü 0,73 olarak belirlenmiş olup çalışmaya 32 hasta dahil edilmesinin yeterli olduğu belirlenmiştir.

3.5. Flow Sitometrik Analiz

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların serumları toplandıktan sonra serumlar - 80°C’ deki dondurucudan çıkartılıp oda sıcaklığında çözünmesi beklendikten sonra akan hücre ölçer cihazı (Cube 8™, Sysmex, Japonya, cat no: CY-S-3068R_V3) ile ve sitokin ölçüm kiti (LEGENDplex™ Human Metabolic Panel 1, Biolegend, USA, cat no: 740212) kullanılarak adiponektin, leptin, resistin ve adipsin değerleri ölçüldü.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 21.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, median, minimum, maksimum olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlayan değişken için Student T test ile normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Gruplarda oranlar Ki Kare testi ile analiz edildi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 48 hasta dahil edildi. Tanı ve evreleme esnasında çalışma kriterlerini karşılamasına rağmen 4 hasta neoadjuvan tedavi sonrası preoperatif dönemde yandaş hastalıkları nedeniyle öldü. 4 hastanın tedavi sonrası bekle ve gör stratejisine alınması ve 6 hastanın da neoadjuvan tedavi sonrası ameliyatı kabul etmemesi üzerine bu hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen 34 hastanın 21'i (%61,8) erkek, 13'ü (%38,2) kadın ve yaş ortalamaları 61 (min- max, 32-86) idi. Vücut kitle indekslerinin ortalaması $25,0 \pm 4,3$ idi. Hastaların 23'ü (%67,6) hiç sigara içmemiş, 11'i (%32,4) ise ya eski içici ya da aktif içiciydi. ASA performans skalaları değerlendirildiğinde 22 (%64,7) hasta ASA 2, 10 (%29,4) hasta ASA 1 ve 2 (%5,9) hasta ASA 3 idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplara göre demografik verileri Tablo 7' de verilmiştir.

Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri				
		Grup 1 (n= 8)	Grup 2 (n= 26)	P
Yaş (min- max)		57 (39- 75)	62,50 (32- 86)	0,191
VKİ (kg/m ²)		26,10 $\pm$ 6,60	24,70 $\pm$ 3,40	0,827
Cinsiyet n (%)	Kadın	5 (62,50)	8 (30,80)	0,211
	Erkek	3 (37,50)	18 (69,20)	
Sigara n (%)	Kullanıyor	1 (12,50)	10 (38,50)	0,277
	Kullanmıyor	7 (87,50)	16 (61,50)	
ASA n (%)	1	3 (37,50)	7 (26,90)	0,813
	2	5 (62,50)	17 (65,40)	
	3	0 (0,00)	2 (7,70)	

Çalışmaya dahil edilen hastaların 16' sının (%47,1) tümörü orta rektumda, 14' ünün (%41,2) distal rektumda, 4' ünün (%11,8) proksimal rektumdaydı. Tümör boyutu ortalaması $5,72 \pm 1,42$ idi. Tümörün anal girime olan uzaklık ortalaması $6,27 \pm 3,11$ idi. 27 (%79,4) hasta cT3 ve 7 (%20,6) hasta cT4 idi. Neoadjuvan tedavi öncesi evrelemede hastaların hepsinde nodal tutulum pozitif ve dolayısıyla tüm hastalar evre III idi. 27 (%79,4) hasta cN2 ve 7 (%20,6) hasta cN1 idi. Gruplara göre tedavi öncesi evrelemede tümörlerin klinik özellikleri Tablo 8' de verilmiştir.

Tablo 8. Tedavi öncesi evrelemede tümörlerin klinik özellikleri				
		Grup 1 (n= 8)	Grup 2 (n= 26)	P
Tümör boyutu (cm)		5,56 $\pm$ 1,90	5,77 $\pm$ 1,28	0,183
Tümörün anal girime uzaklığı (cm)		6,75 $\pm$ 3,37	6,13 $\pm$ 3,08	0,568
T n (%)	c T3	6 (75,00)	21 (80,80)	0,535
	c T4	2 (25,00)	5 (19,20)	
N n (%)	c N1	3 (37,50)	4 (15,40)	0,476
	c N2	5 (62,50)	22 (84,60)	
Lokalizasyon n (%)	Proksimal	1 (12,50)	3 (11,50)	0,631
	Orta	5 (62,50)	11 (42,30)	
	Distal	2 (25,00)	12 (46,20)	

Çalışmaya dahil edilen hastaların ameliyat sonrası patoloji piyesleri incelendi. Modifiye Ryan skorlamasına göre neoadjuvan tedaviye yanıt düzeyleri, ypT ve ypN evreleri, lenfovasküler ve perinöral invazyon durumları, çıkarılan ve metastatik lenf nodu sayıları gibi parametreler incelendi. Bu parametrelerin gruplara göre dağılımı Tablo 9' da gösterilmiştir.

Tablo 9. Ameliyat sonrası patoloji raporlarının incelenmesi					
		Grup 1 (n= 8)		Grup 2 (n= 26)	
		n	%	n	%
Modifiye Ryan skoru	0	8	100	0	0,0
	1	0	0,0	1	3,80
	2	0	0,0	15	57,70
	3	0	0,0	10	38,50
Grade	Bilinmiyor	8	100	0	0,0
	1	0	0,0	6	23,10
	2	0	0,0	19	73,10
	3	0	0,0	1	3,80
ypT	0	8	100	0	0,00
	2	0	0,0	4	15,40
	3	0	0,0	19	73,10
	4	0	0,0	3	11,50
ypN	0	8	100	12	46,2
	1	0	0,0	12	46,2
	2	0	0,0	2	7,7
ypTNM	0	8	100	0	0,0
	1	0	0,0	4	15,4
	2	0	0,0	8	30,8
	3	0	0,0	14	53,8
Lenfovasküler invazyon	Yok	8	100	13	50,00
	Var	0	0	13	50,00
Perinöral invazyon	Yok	8	100	13	50,00
	Var	0	0	13	50,00
Tümör perforasyonu	Yok	8	100	21	80,80
	Var	0	0	5	19,20
Çevresel rezeksiyon sınırı	Negatif	8	100	19	73,10
	Pozitif	0	0	7	26,90
Çıkarılan lenf nodu sayısı		11,5 (min- max, 8- 17)		14,5 (min- max, 2- 31)	
Metastatik lenf nodu sayısı		0		1 (min- max, 0- 5)	

Hastalardan neoadjuvan tedavi öncesi alınan kanlarda çalışılan hemogram ve serum biyokimya değerleri analiz edildi. Serum kreatinin değeri dışındaki parametrelerde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ortalama serum kreatinin değeri Grup1’ de $0,74 \pm 0,19$ iken Grup 2’ de $0,92 \pm 0,21$ saptanmıştır ($p=0,037$). Hastaların kan değerlerinin gruplara göre dağılımı Tablo 10’ da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların hemogram ve serum biyokimya değerleri					
	Grup 1 (n= 8)		Grup 2 (n= 26)		P
	Ortalama ± SD	Medyan (min- max)	Ortalama ± SD	Medyan (min- max)	
Hemoglobin (g/dL)	11,23 ± 2,53	11,95 (7,30- 13,60)	12,42 ± 2,27	12,95 (7,40- 15,70)	0,223
Nötrofil ($10^9/L$)	5,02 ± 1,54	4,72 (2,86- 7,38)	4,76 ± 1,59	4,32 (2,51- 9,12)	0,684
Lenfosit ($10^9/L$)	1,99 ± 1,30	1,96 (0,39- 4,21)	1,77 ± 0,91	1,89 (0,45- 3,85)	0,670
Trombosit ($10^9/L$)	295,00 ± 74,47	305,50 (156,00- 383,00)	252,35 ± 82,02	246,00 (53,00- 449,00)	0,199
Albümin (g/dL)	4,16 ± 0,69	4,41 (3,07- 4,96)	4,16 ± 0,46	4,16 (3,08- 5,21)	0,984
Üre (mg/dL)	29,63 ± 8,24	32,20 (14,5- 40,50)	29,76 ± 10,15	29,50 (16,80- 51,10)	0,745
Kreatinin (mg/dL)	0,74 ± 0,19	0,80 (0,44- 1,00)	0,92 ± 0,21	0,90 (0,60- 1,36)	0,037
CEA ($\mu g/L$)	7,76 ± 11,02	4,20 (0,86- 34,20)	7,04 ± 8,94	4,00 (1,04- 36,90)	0,951
CA 19-9 (kU/L)	18,71 ± 29,61	8,90 (6,39- 91,90)	13,30 ± 16,76	10,15 (0,80- 85,10)	0,823

Hastalardan neoadjuvan tedavi öncesi alınan kanlarda çalışılan serum adipokin düzeyleri analiz edildi. Grup 1’ de adiponektin $26781,22 \pm 20902,33$ ng/mL, leptin $2,33 \pm 5,90$ ng/mL, resistin $2,03 \pm 0,73$ ng/mL, adipsin $1127,29 \pm 973,97$ ng/mL iken; grup 2’ de adiponektin $34192,14 \pm 30556,02$ ng/mL, leptin $1,35 \pm 2,58$ ng/mL, resistin $4,01 \pm 4,33$ ng/mL, adipsin $1348,66 \pm 1271,24$ ng/mL idi. Serum adipokin değerlerinin gruplara göre dağılımı Tablo 11’ de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların serum adipokin değerleri					
	Grup 1 (n= 8)		Grup 2 (n= 26)		P
	Ortalama ± SD	Medyan (min- max)	Ortalama ± SD	Medyan (min- max)	
Adiponektin (ng/mL)	$26781,22 \pm 20902,33$	25241,52 (5642,49-72750,40)	$34192,14 \pm 30556,02$	25238,34 (1427,91-112875,44)	0,685
Leptin (ng/mL)	$2,33 \pm 5,90$	0,22 (0,11-16,95)	$1,35 \pm 2,58$	0,21 (0,09- 10,10)	1,000
Resistin (ng/mL)	$2,03 \pm 0,73$	0,84 (0,17- 6,56)	$4,01 \pm 4,33$	3,63 (0,18- 17,01)	0,231
Adipsin (ng/mL)	$1127,29 \pm 973,97$	35,84 (469,76-3331,47)	$1348,66 \pm 1271,24$	880,61 (250,65-6052,31)	0,503

5. TARTIŞMA

Rektum kanserlerinde neoadjuvan tedaviye yanıtı öngörebilme amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Histolojik, endoskopik, radyolojik ve biyokimyasal pek çok parametre çalışılmış; ancak tedaviye tam yanıtı öngörebilen kesin bir yöntem bulunamamıştır. Hasta ve tümöre ait faktörlerin heterojen olması, farklı neoadjuvan tedavi rejimlerinin kullanılması, cerrahiye kadar geçen sürelerin standart olmaması gibi sebeplerle tedaviye yanıtın değerlendirilmesi daha da karmaşık hale gelmektedir. Bizim çalışmamızda bu gibi farklılıkları en aza indirme amacıyla tüm hastalarda standart neoadjuvan kemoradyoterapi rejimi uygulanıp cerrahiye kadar standart bir süre (8-10 hafta) beklendi. Patoloji piyesleri incelenerek modifiye Ryan skorlamasına göre neoadjuvan tedaviye yanıt düzeyleri gruplandırıldı. Neoadjuvan tedavi öncesi serumlarından elde edilen adiponektin, leptin, resistin ve adipsin değerleriyle karşılaştırıldı. Bu biyokimyasal markerlar ile neoadjuvan tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Rektum kanserinde nKRT' ye yanıtın öngörülmesinde tümör boyutu, tümörün klinik evresi ve anal girime uzaklığı birçok yayında çalışılan parametrelerdir (125). Bazı retrospektif çalışmalarda neoadjuvan öncesi tümör boyutunun tedaviye yanıt ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Lokal ileri T1-2 tümörlü 138 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, tümör boyutunun 3 cm' den küçük olmasının patolojik ve klinik tam yanıtı öngören bağımsız bir prediktör olduğu saptanmıştır (126). Daha geniş çaplı bir çalışmada tedavi öncesi klinik evresinden bağımsız olarak 3 cm' den küçük tümörü olan hastaların patolojik tam yanıt oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (127). Bu bulguları destekleyen fakat spesifik tümör boyutu bildirilmeyen farklı çalışmalarda, tümör boyutunun küçük olması tedaviye yanıtı olumlu etkileyen bir faktör olarak bildirilmiştir (128, 129, 130). Ancak tüm bu çalışmalardaki en önemli kısıtlılık tümör boyutunun farklı görüntüleme yöntemleriyle belirlenmiş olması, radyolojik ya da endoskopik standardizasyonun olmamasıdır. Ayrıca bazı çalışmalarda patolojik tam yanıt alınan ve alınmayan hasta grupları arasında tümör büyüklüğü farkının sadece 0,5-1 cm olması tümör boyutunun neoadjuvan tedaviye yanıtı predikte edebileceği iddiasına gölge düşürmüştür. Bizim çalışmamızda tüm hastalarda tümör boyutu MR ile ölçülmüş olup gruplar arasında tümörün en geniş çapı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Klinik T ve N tümör evresinin nKRT' ye yanıt ile ilişkisini inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır. cT4 tümörlerde patolojik tam yanıt oranının düşük olduğu (131, 132), cT1-2 tümörlerin daha yüksek klinik ve patolojik tam yanıt oranına sahip olduğu bildirilmiştir (127). Bununla birlikte lenf nodu pozitifliği durumunun patolojik tam yanıtı anlamlı bir şekilde azalttığını gösteren çalışmalar vardır (126, 128, 132). Bizim çalışmamızda hastaların 27' sinin (%79,4) T evresi cT3, 7' sinin (%20,6) cT4 idi. cT1-2 hastamız yoktu. Tüm hastalarımızda nodal tutulum olup 27'si (%79,4) cN2 idi. Yapılan istatistiksel analizde gruplar arasında neoadjuvan tedaviye yanıtta klinik T ve N evresi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuçlarımızın literatürden farklı olmasında cT1-2 ve cN0 hastamızın olmamasının etkili olduğunu düşünüyoruz.

Tümörün anal girime olan uzaklığının nKRT'ye yanıt üzerine etkisi tartışmalıdır. Restivo ve ark. (133) tümörün anal girime uzaklığının 5 cm' den fazla olmasının patolojik tam yanıt oranlarını arttırdığını bildirmiştir. Başka bir çalışmada ise Patel ve ark. (134) anal girime uzaklığı 4 cm'den daha yakın veya 8 cm'den daha uzak olan tümörlerin daha az tam yanıt oranlarına sahip olduklarını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda tümörün anal girime uzaklığının patolojik yanıt üzerine etkisi gösterilememiştir.

Rektal kanserlerin histopatolojik özellikleri nKRT'ye yanıtı tahmin etme potansiyeli olması nedeniyle literatürde geniş çapta araştırılmıştır. Çalışmalarda müsinöz rektal kanserlerin neoadjuvan tedaviye daha az yanıt verdikleri bildirilmiştir (132, 135). Bizim çalışmamızda hiçbir hastada müsinöz kanser olmadığı için böyle bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızda sigara kullanımının rektal kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıt ile bir ilişkisinin olmadığı saptanmıştır. Benzer bir sonuç Wallin ve ark.'nın (130) yaptığı çalışmada bildirilmiştir. Bu çalışmada CEA değerinin neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıt için prediktör faktör olduğu ortaya konulmuş ancak sigara kullanımının etkisinin olmadığı vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise CEA değerinin tam yanıt üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Hastalıkların komorbiditesinin neoadjuvan tedaviye tam yanıtı etkileyebilecek bir faktör olduğu düşünülse de yapılan çalışmalarda ek hastalık bulunmasının ve ASA

skorunun tam yanıt üzerine bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (136). Bizim çalışmamızda da hastaların ASA performans skalaları değerlendirilmiş ve gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Obez vücut yapısı ve adipoz doku dağılımının radyasyon dozu ve etkinliği üzerine potansiyel etkileri olabileceği ve bunun nKRT'ye yanıtı etkileyebileceği bildirilmiştir (137, 138, 139). Sun ve ark. (140) yaptığı retrospektif bir çalışmada 522 lokal ileri rektum kanserli hastada neoadjuvan tedaviye yanıt üzerine VKİ' nin etkisini araştırmıştır. Hastalar VKİ' ne göre <25, 25- 29,9 ve >30 kg/m² olarak 3 gruba ayrılmıştır. VKİ >30 kg/m² olan hastalarda T evresinde gerileme ve patolojik tam yanıt oranları diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az saptanmıştır (140). Bizim çalışmamızda ise VKİ ile neoadjuvan tedaviye yanıt arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Serum kreatinin değerinin çeşitli kanserlerde prognostik değerinin olduğu kolorektal kanserlerde de artmış nüks riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (141, 142, 143, 144). Ayrıca kreatinin düzeyi normal aralıkta dahi olsa bozulmuş kreatinin klirensinin metastatik kolorektal kanserli hastalarda progresyon için geçen sürenin ve olumsuz kemoterapi yanıtının öngörülmesinde rolü olabileceği bildirilmiştir (145). Yine hepatektomi de yapılan karaciğer metastazlı kolorektal kanserlerde artmış serum kreatinin değerlerinin erken nüks için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur (146). Ancak serum kreatinin değerinin lokal ileri rektum kanserli hastalarda neoadjuvan tedaviye yanıt ile ilişkisini araştıran bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda her iki grupta da serum kreatin değerleri normal aralıkta olmasına karşın neoadjuvan tedaviye tam yanıt alınan hastaların daha düşük serum kreatinin değerine sahip olduğu saptanmıştır (p=0,037).

Obeziteyle ilişkili adipokinlerin birçok hastalıkla olduğu gibi kolorektal kanser insidansı ile de yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (10, 141). Obezitenin kolorektal kanserlerle ilişkili mortaliteyi yaklaşık 2 kat arttırdığı bilinmektedir (142). Normal kolon mukozası ile karşılaştırıldığında kolorektal adenom veya adenokarsinomda leptin ekspresyonunun önemli ölçüde arttığı gösterilmiş ve buna istinaden leptin ekspresyonunun kolorektal kanser gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayabileceği iddia

edilmiştir (143). Ayrıca adiponektinin TNF-a ile homolog olduğu (144), serum konsantrasyonlarının kolorektal kanserli hastalarda hastalık durumunu belirleyebileceği (144) ve kolorektal kanser nüks riskini belirlemede prognostik bir parametre olabileceği bildirilmiştir (145). Tüm bu bilgiler ışığında serum adipokin seviyelerinin rektum kanserli hastalarda nKRT' ye yanıtı öngörmede prediktör bir marker olabileceği düşünüldü; ancak çalışmamızın istatistiksel analiz sonuçlarına göre neoadjuvan tedaviye yanıt ile aralarında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı hasta sayısının az olması ve bu durumun istatistiksel sonuçlar üzerine etkisinin olmasıdır.

6. SONUÇ

Neoadjuvan tedavi lokal ileri rektum kanserlerinde kullanımı giderek yaygınlaşan tedavi stratejisidir. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi yapılan hastaların önemli bir kısmının patoloji piyesinde canlı rezidü tümör hücresi bulunmaması, rektum kanserinde organ koruyucu tedavilere gün geçtikçe ilgiyi arttırmaktadır. Bununla birlikte bazı hastalarda neoadjuvan tedavi esnasında bile progresyon ve uzak organ metastazı gelişebilmektedir. Bu durum tedaviye yanıt vermeyecek hastaların önceden bilinebilir olmasını değerli kılmaktadır. Biz de rektum kanserinde neoadjuvan tedaviye yanıtı öngörebilme amacıyla serum adipokinlerini inceledik ve tedaviye yanıtı öngörmede prediktif değerlerinin olmadığını bulduk. Ayrıca çalışmamızda serum kreatinin değerinin düşük olmasının tam yanıt için bir prediktif belirteç olabileceği bulunmuştur. Çalışmaya yeni hastalar dahil edilip örneklem büyüklüğü artırılarak daha anlamlı veriler elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019 Oct 19; 394(10207): 1467-80. PMID: 31631858.
2. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Guidelines in Oncology, Rectal Cancer, Version 3.2017. March 13, 2017.
3. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1; 29(Suppl 4): iv263. PMID: 29741565.
4. Eser K, Sezer E. Rektum Kanseriinde Neoadjuvan ve Adjuvan Tedavi. *Kanser Gündemi Dergisi Rektum Kanseri, Türkiye Kanseri Savaş Vakfı, Volüme 9/2, Mayıs 2021*.
5. Martin ST, Heneghan HM, Winter Br DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Surg*. 2012 Jul;99(7):918-28. PMID: 22362002.
6. Luigi Zorcolo, Alan S Rosman, Angelo Restivo, et al. Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012 Sep;19(9):2822-32. PMID: 22434243.
7. Pang X, Gao Y, Yi H, et al. Associations between clinical characteristics and tumor response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer. *Cancer med*. 2021 Jul;10(14):4832-43. PMID: 34128335.
8. Usama M El-Daly, Magdy M Saber, Mona S Abdellateif, et al. The Possible Role of Adipokines in HCV Associated Hepatocellular Carcinoma *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020 Mar 1;21(3):599-609. PMID: 32212784.
9. Zhang J, Guo S, Li J, et al. Effects of high-fat diet-induced adipokines and cytokines on colorectal cancer development. *FEBS Open Bio*. 2019 Dec;9(12):2117-25. PMID: 31665829.
10. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut*. 2013 Jun;62(6):933-47. PMID: 23481261.
11. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*, 14th Edition. Wolters Kluwer. Philadelphia, 2019.
12. Neşşar G. Anal Kanal Anatomisi ve Fizyolojisi. *Güncel gastroenteroloji*. Aralık 2008; 12/3: 165-8.
13. Kierszenbaum AL, Tres LL. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*, 5th Edition. Elsevier, Philadelphia, 2020.
14. Tanaka E, Noguchi T, Nagai K, et al. Morphology of the epithelium of the lower rectum and the anal canal in the adult human. *Med Mol Morphol*. 2012 Jun; 45(2): 72-9. PMID: 22718291.
15. Açar Hİ, Kuzu MA. Rektum Kanseri Cerrahisinde Anatomik Planlar. *Turkish J Colorectal Dis*. Ekim 2019; 29: 165-70.

16. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Güneş Tıp Kitabevleri. Ankara, 2020.
17. Salerno G, Sinnatamby C, Branagan G, et al. Defining the rectum: surgically, radiologically and anatomically. *Colorectal Disease*. 2006 Sep;8 Suppl 3: 5-9. PMID: 16813584.
18. Terzi C. Boğaziçi Klinik Bilimler Akademisi. Total Mezorektal Eksizyon. http://bkba.com.tr/Sources/total_mezorektal_eksizyon_terzi/bolum/674.html (Erişim tarihi: 09.01.2021)
19. Heald RJ, Moran BJ. Embryology and Anatomy of the Rectum. *Semin Surg Oncol*. 1998 Sep; 15(2): 66-71. PMID: 9730411.
20. Chapuis P, Bokey L, Fahrner M, et al. Mobilization of the rectum: anatomic concepts and the bookshelf revisited. *Dis Colon Rectum*. 2002 Jan; 45(1): 1-8; discussion 8-9. PMID: 11786754.
21. Chapuis PH, Isbister WH. The Holy Plane: A Last Word. *Dis Colon Rectum*. 2016 Feb; 59(2): 158-9. PMID: 26734976.
22. Kumar L, Emmanuel A. Internal anal sphincter: Clinical perspective. *Surgeon*. 2017 Aug; 15(4): 211-226. PMID: 27881288.
23. World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer. Available at dietandcancerreport.org/ (Accessed on Apr 23, 2021).
24. Ertürk S. Kolorektal Kanserler: Epidemiyoloji, Etiyolojide Rol Oynayan Etkenler, Tarama ve Kemoprevansiyon. Kolon ve Rektum Kanserleri. Baykan A ve ark (editörler), Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, İstanbul, 2010.
25. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, et al. Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974-2013. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Aug 1;109(8): djw322. PMID 28376186
26. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan;70(1):7-30. PMID: 31912902.
27. Hawk ET, Limburg PJ, Viner JL. Epidemiology and prevention of colorectal cancer. *Surg Clin North Am*. 2002 Oct; 82(5): 905-41. PMID: 12507200.
28. Wei EK, Giovannuci E, Wu K, et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer*. 2004 Jan 20; 108(3): 433-42. PMID: 14648711.
29. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan; 71(1): 7-33. PMID 33433946.
30. Bailey CE, Hu CY, You YN, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg*. 2015 Jan; 150(1): 17-22. PMID: 25372703.
31. Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, et al. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *JAMA Oncol*. 2017 Apr 1; 3(4): 464-71. PMID: 27978560.

32. Locker GY, Lynch HT. Genetic factors and colorectal cancer in Ashkenazi Jews. *Fam Cancer*. 2004; 3(3-4): 215-21. PMID: 15516844.
33. Boursi B, Sella T, Liberman E, et al. The APC p.I1307K polymorphism is a significant risk factor for CRC in average risk Ashkenazi Jews. *Eur J Cancer*. 2013 Nov; 49(17): 3680-5. PMID: 23896379.
34. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015 Feb; 110(2): 223-62; quiz 263. PMID 25645574.
35. Croitoru ME, Cleary SP, Nicola ND, et al. Association between biallelic and monoallelic germline MYH gene mutations and colorectal cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Nov 3; 96(21): 1631-4. PMID: 15523092.
36. Kambara T, Whitehall VLJ, Spring KJ, et al. Role of inherited defects of MYH in the development of sporadic colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004 May; 40(1): 1-9. PMID: 15034862.
37. SA, Kranse R, Damhuis RA, et al. The incidence and risk factors of metachronous colorectal cancer: an indication for follow-up. *Dis Colon Rectum*. 2012 May; 55(5): 522-31. PMID: 22513430.
38. Fuccio L, Rex D, Ponchon T, et al. New and Recurrent Colorectal Cancers After Resection: a Systematic Review and Meta-analysis of Endoscopic Surveillance Studies. *Gastroenterology*. 2019 Apr; 156(5): 1309- 1323.e3. PMID: 30553914.
39. Tuohy TMF, Rowe KG, Mineau GP, et al. Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. *Cancer*. 2014 Jan 1; 120(1): 35-42. PMID: 24150925.
40. Taylor DP, Stoddard GJ, Burt RW, et al. How well does family history predict who will get colorectal cancer? Implications for cancer screening and counseling. *Genet Med*. 2011 May; 13(5): 385-91. PMID: 21270638.
41. Cottet V, Pariente A, Nalet B, et al. Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. *Gastroenterology*. 2007 Oct; 133(4): 1086-92. PMID: 17919484.
42. World Gastroenterology Organisation. International Digestive Cancer Alliance Practice Guidelines: Colorectal Cancer Screening, 2021.
43. Rombouts AJM, Hugen N, Elferink MAG, et al. Increased risk for second primary rectal cancer after pelvic radiation therapy. *Eur J Cancer*. 2020 Jan; 124: 142-51. PMID: 31765989.
44. Desautels D, Czaykowski P, Nugent Z, et al. Risk of colorectal cancer after the diagnosis of prostate cancer: A population-based study. *Cancer*. 2016 Apr 15; 122(8): 1254-60. PMID: 26919270.

45. Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers, version 5.0 (October 2018), available online at <http://www.survivorshipguidelines.org/> (Accessed on May 19, 2021).
46. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med*. 2005 May 19; 352(20): 2061-8. PMID: 15901859.
47. Park JM, Choi MG, Kim SW, et al. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *Am J Transplant*. 2010 Sep; 10(9): 2043-50. PMID: 20883538.
48. Almazeedi S, El-Abd R, Al-Khamis A, et al. Role of bariatric surgery in reducing the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Br J Surg*. 2020 Mar; 107(4): 348-54. PMID: 31976551.
49. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25; 375(8):794-8. PMID: 27557308.
50. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol*. 2011 Nov; 106(11): 1911-21; quiz 1922. PMID: 21912438.
51. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Dec 17; 300(23): 2765-78. PMID: 19088354.
52. Montminy EM, Zhou M, Maniscalco L, et al. Contributions of Adenocarcinoma and Carcinoid Tumors to Early-Onset Colorectal Cancer Incidence Rates in the United States. *Ann Intern Med*. 2021 Feb; 174(2): 157-66. PMID: 33315473.
53. Harnack L, Jacobs Jr DR, Nicodemus K, et al. Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. *Nutr Cancer*. 2002; 43(2): 152-8. PMID: 12588695.
54. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, et al. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2016 Apr 15; 122(8): 1254-60. PMID: 26919270.
55. Boyle T, Keegel T, Bull F, et al. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Oct 17; 104(20): 1548-61. PMID: 22914790.
56. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Oct 3; 99(19): 1471-83. PMID: 17895473.
57. Mathers JC, Movahedi M, Macrae F, et al. Long-term effect of resistant starch on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Dec; 13(12): 1242-9. PMID: 23140761.
58. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr*. 2000 Feb; 130(2): 129-32. PMID: 10720158.

59. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 2010; 303(11): 1077-83. PMID: 20233826.
60. Weingarten MA, Zalmanovici A, Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23; (1): CD003548. PMID: 18254022.
61. Aune D, Lau R, Chan DSM, et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol*. 2012 Jan; 23(1): 37-45. PMID: 21617020.
62. Ma Y, Zhang P, Wang F, et al. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 1; 29(28): 3775-82. PMID: 21876081.
63. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Feb 1; 111(2): 158-69. PMID: 29912394.
64. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients*. 2019 Jan 14; 11(1): 164. PMID: 30646512.
65. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *JAMA*. 2005 Jan 5; 293(1): 86-9. PMID: 15632340.
66. Lin KJ, Cheung WY, Lai JYC, et al. The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2012 Jan 15; 130(2): 419-30. PMID: 21365647.
67. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JFF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2011 Jan 1; 377(9759): 31-41. PMID: 21144578.
68. Brenner H, Kloor M, Pox PC. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014 Apr 26; 383(9927): 1490-502. PMID: 24225001.
69. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Nov 5; 1: 15065. PMID: 27189416.
70. Demirbaş S. Kolorektal kanserler karşımıza nasıl çıkar? Semptomları, süresi ve yerleşim yeri hakkında bilgiler. *Kolon ve Rektum Kanseri*. Baykan A ve ark (editörler), Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, İstanbul, 2010.
71. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer*. 2016 Mar; 15(1): 67-73. PMID: 26602596.
72. Thompson MR, O'Leary DP, Flashman K, et al. Clinical assessment to determine the risk of bowel cancer using Symptoms, Age, Mass and Iron deficiency anaemia (SAMI). *Br J Surg*. 2017 Sep; 104(10): 1393-404. PMID: 28634990.

73. Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SJ, Rodgers CC, et al. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008 Nov; 57(11): 1545-53. PMID: 18676420.
74. Adelstein BA, Macaskill P, Chan SF, et al. Most bowel cancer symptoms do not indicate colorectal cancer and polyps: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2011 May 30; 11:65. PMID: 21624112.
75. Shaukat A, Kaltenbach T, Dominitz JA, et al. Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2020; 159(5): 1916-34. PMID: 33159840.
76. Regina G H Beets-Tan, Doenja M J Lambregts, Monique Maas, et al. 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*. 2018 Apr;28(4):1465-75. PMID: 29043428.
77. Marc J Gollub, Supreeta Arya, Regina Gh Beets-Tan, et al. Use of magnetic resonance imaging in rectal cancer patients: Society of Abdominal Radiology (SAR) rectal cancer disease-focused panel (DFP) recommendations 2017. *Abdom Radiol (NY)*. 2018 Nov; 43(11):2893-902. PMID: 29785540.
78. Apaydın FD, Esen K. Rektum Kanseri Evrelemesinde Radyolojik Görüntülemelerin Rolü ve Yeni Gelişmeler. *Kanser Gündemi Dergisi Rektum Kanseri, Türkiye Kanserle Savaş Vakfı*, Volüme 9/2, Mayıs 2021.
79. Yılmaz G, Sücüllü İ. Rektum Kanserinin Evrelemesinde Transrektal Ultrasonografinin (TRUS) Yeri. *Kanser Gündemi Dergisi Rektum Kanseri, Türkiye Kanserle Savaş Vakfı*, Volüme 9/2, Mayıs 2021.
80. McAndrew MR, Saba AK. Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. *Am Surg*. 1999; 65(3): 205-8. PMID: 10075291.
81. Thoeni RF. Colorectal cancer. Radiologic staging. *Radiol Clin North Am*. 1997;35(2):457. PMID: 9087214.
82. Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA, et al. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer*. 1993; 72(5):1631. PMID: 8348494.
83. Özcan PP, Koç ZP. Rektum Kanseri Evrelemesinde PET-BT Görüntülemenin Yeri. *Kanser Gündemi Dergisi Rektum Kanseri, Türkiye Kanserle Savaş Vakfı*, Volüme 9/2, Mayıs 2021.
84. Amin MB, editor. *AJCC Cancer Staging Manual* 8ed. Switzerland: Spirger International Publishing AG; 2017
85. Dursun N, Paşaoğlu E. Kolon-Rektum Tümörlerinde Amerikan Ortak Kanser Komitesi 8. Basım Evrelemesi ve Amerikan Patologlar Akademisi Protokolündeki Değişiklikler ve Güncellemeler. *Güncel Patoloji Dergisi*. 2018; 3: 78-84.

86. G Brown, I R Daniels, C Richardson, et al. Techniques and trouble-shooting in high spatial resolution thin slice MRI for rectal cancer. *Br J Radiol*. 2005 Mar;78(927): 245-51. PMID: 15730990.
87. Aaron S Rickles, David W Dietz, George J Chang, et al. High Rate of Positive Circumferential Resection Margins Following Rectal Cancer Surgery: A Call to Action. *Ann Surg*. 2015 Dec;262(6): 891-8. PMID: 26473651.
88. Kuzu M. A, Aşlar A.K. Rektum Kanseri: Radikal Cerrahinin İlkeleri. Kolon ve Rektum Kanserleri. Baykan A ve ark (editörler), Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, İstanbul, 2010.
89. E Kapiteijn, C A Marijnen, I D Nagtegaal, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001 Aug 30; 345(9): 638-46. PMID: 11547717.
90. José G Guillem, Juan A Díaz-González, Bruce D Minsky, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 20;26(3): 368-73. PMID: 18202411.
91. Rolf Sauer, Heinz Becker, Werner Hohenberger, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17): 1731-40. PMID: 15496622.
92. Mark S Roh, Linda H Colangelo, Michael J O'Connell, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 1;27(31): 5124-30. PMID: 19770376.
93. A S Dhabha, A M Zaitoun, E M Bessell. Regression of rectal cancer with radiotherapy with or without concurrent capecitabine--optimising the timing of surgical resection. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009 Feb; 21(1):23-31. PMID: 19027272.
94. É J Ryan, D P O'Sullivan, M E Kelly, et al. Meta-analysis of the effect of extending the interval after long-course chemoradiotherapy before surgery in locally advanced rectal cancer. *Br J Surg*. 2019 Sep; 106(10):1298-310. PMID: 31216064.
95. Y Nancy You, Karin M Hardiman, Andrea Bafford, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2020 Sep;63(9): 1191-222. PMID: 33216491.
96. Namal E. Rektum Kanserinde Neoadjuvan Tedavi. *Kolorektal Cerrahi Hastalıklar*. Akbaş A.(editör) Akademisyen Kitabevi, 2020
97. Aşlar AK, Kuzu MA. Rektum Kanserinin Klinik Tam Yanıtında Ameliyatsız Tedavi. *Kanser Gündemi Dergisi Rektum Kanseri*, Türkiye Kanserle Savaş Vakfı, Volume 9/2, Mayıs 2021.
98. Baykan A, Yıldırım S. Rektum Kanseri Tedavisinin Amaçları, Ameliyat Öncesi Değerlendirme ve Evreleme. *Kolon ve Rektum Kanserleri*. Baykan A ve ark (editörler), Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, İstanbul, 2010.

99. Birger H Endreseth, Helge E Myrvold, Paal Romundstad, et al. Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005 Jul;48(7):1380-8. PMID: 15906120.
100. Harry M Salinas, Abdulmetin Dursun, Coen L Klos, et al. Determining the need for radical surgery in patients with T1 rectal cancer. *Arch Surg*. 2011 May;146(5):540-3. PMID: 21576608.
101. Aydın HO, Karakayalı FY. Rektum Kanseri Erken Evrelerinde Minimal İnvaziv Transanal Girişimler. *Kanser Gündemi Dergisi Rektum Kanseri, Türkiye Kanseri Savaş Vakfı*, Volüme 9/2, Mayıs 2021.
102. Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, et al. Complete clinical response after neoadjuvant hemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. *Dis Colon Rectum*. 2010 Dec;53(12):1692-8. PMID: 21178866.
103. Min Soo Cho, HonSoul Kim, Yoon Dae Han, et al. Endoscopy and magnetic resonance imaging-based prediction of ypT stage in patients with rectal cancer who received chemoradiotherapy: Results from a prospective study of 110 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Aug;98(35): e16614. PMID: 31464897.
104. van der Sande ME, Maas M, Melenhorst J, et al. Predictive Value of Endoscopic Features for a Complete Response After Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *Ann Surg*. 2021 Dec 1;274(6): e541-47. PMID: 31851000.
105. Radovanovic, Z, Breberina, M, Petrovic, T, et al. Accuracy of endorectal ultrasonography in staging locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation. *Surg. Endosc*. 2008 Nov;22(11):2412-5. PMID: 18622554.
106. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, et al. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013 Oct;269(1):101-12. PMID: 23801777.
107. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, et al. 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*. 2018 Apr;28(4):1465-75. PMID: 29043428.
108. Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, et al. Colon and Rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. P 251.
109. Kara T. Rektum Tümörleri Patolojisi. *Kanser Gündemi Dergisi Rektum Kanseri, Türkiye Kanseri Savaş Vakfı*, Volüme 9/2, Mayıs 2021.
110. Hyemi Kwon, Se Eun Park, Ji-Sup Yun, et al. Serum Adiponectin and Progranulin Level in Patients with Benign Thyroid Nodule or Papillary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020 Jun;35(2):396-406. PMID: 32615724.

111. Juan J Díez, Pedro Iglesias. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol.* 2003 Mar;148(3):293-300. PMID: 12611609.
112. T Yamauchi, J Kamon, H Waki, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001 Aug;7(8):941-6. PMID: 11479627.
113. Parida S, Siddharth S, Sharma D. Adiponectin, Obesity, and Cancer: Clash of the Bigwigs in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 May 22;20(10):2519. PMID: 31121868.
114. Otani K, Ishihara S, Yamaguchi H, et al. Adiponectin and colorectal cancer. *Surg Today.* 2017 Feb;47(2):151-158. PMID: 27061803.
115. Shih-Ping Cheng, Chien-Liang Liu, Yi-Chiung Hsu, et al. Expression and biologic significance of adiponectin receptors in papillary thyroid carcinoma. *Cell Biochem Biophys.* 2013 Mar;65(2):203-10. PMID: 22907586.
116. Paolo Izzo, Sara Izzo, Pierfrancesco DI Cello, et al. Role of Leptin in Neoplastic and Biliary Tree Disease. *In Vivo.* Sep-Oct 2020;34(5):2485-90. PMID: 32871776.
117. Tsung-Chieh Lin, Michael Hsiao. Leptin and Cancer: Updated Functional Roles in Carcinogenesis, Therapeutic Niches, and Developments. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 11;22(6):2870. PMID: 33799880.
118. Velimir S Milosevic, Filip C Vukmirovic, Miljan S Krstic, et al. Involvement of leptin receptors expression in proliferation and neoangiogenesis in colorectal carcinoma. *J BUON.* Jan-Feb 2015;20(1):100-8. PMID: 25778303.
119. Na-Young Song, Yeon-Hwa Lee, Hye-Kyung Na, et al. Leptin induces SIRT1 expression through activation of NF-E2-related factor 2: Implications for obesity-associated colon carcinogenesis. *Biochem Pharmacol.* 2018 Jul;153: 282-91. PMID: 29427626.
120. Sudan SK, Deshmukh SK, Poosarla T, et al. Resistin: An inflammatory cytokine with multi-faceted roles in cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2020 Dec;1874(2):188419. PMID: 32822824.
121. The role of resistin in colorectal cancer. Danese E, Montagnana M, Minicozzi AM, et al. *Clin Chim Acta.* 2012 Apr 11;413(7-8):760-4. PMID: 22296675.
122. Mizuno M, Khaledian B, Maeda M, et al. Adipsin-Dependent Secretion of Hepatocyte Growth Factor Regulates the Adipocyte-Cancer Stem Cell Interaction. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 23;13(16):4238. PMID: 34439392.
123. Circulating adipsin is associated with asymptomatic carotid atherosclerosis in obese adults. Zhang J, Teng F, Pan L, et al. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 Oct 25;21(1):517. PMID: 34696714.
124. Adipsin preserves beta cells in diabetic mice and associates with protection from type 2 diabetes in humans. Gómez-Banoy N, Guseh JS, Li G, et al. *Nat Med.* 2019 Nov;25(11):1739-47. PMID: 31700183.

- 125.Li M, Xiao Q, Venkatachalam N, et al. Predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: from biomarkers to tumor models. *Ther Adv Med Oncol*. 2022 Feb 21;14 PMID: 35222695.
- 126.Bitterman DS, Salgado LR, Moore HG, et al. Predictors of Complete Response and Disease Recurrence Following Chemoradiation for Rectal Cancer. *Front Oncol*. 2015 Dec 22; 5:286. PMID: 26734570.
- 127.Hammarström K, Imam I, Mezheyski A,et al. A Comprehensive Evaluation of Associations Between Routinely Collected Staging Information and The Response to (Chemo)Radiotherapy in Rectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020 Dec 22;13(1):16. PMID: 33375133.
- 128.Garland ML, Vather R, Bunkley N, et al. Clinical tumour size and nodal status predict pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2014 Mar;29(3):301-7. PMID: 24420737.
- 129.Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Clinical prediction of pathological complete response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013 Jun;56(6):698-703. PMID: 23652742.
- 130.Wallin U, Rothenberger D, Lowry A, et al. CEA- a predictor for pathologic complete response after neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013 Jul;56(7):859-68. PMID: 23739192.
- 131.Peng H, Wang C, Xiao W, et al. Analysis of Clinical characteristics to predict pathologic complete response for patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Cancer*. 2018 Jun 23;9(15):2687-92. PMID: 30087709.
- 132.Predictors and Risk Factors of Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A Population-Based Analysis. Tan Y, Fu D, Li D, et al. *Front Oncol*. 2019 Jun 13;9: 497. PMID: 31263674.
- 133.Restivo A, Zorcolo L, Cocco IMF, et al. Elevated CEA levels and low distance of the tumor from the anal verge are predictors of incomplete response to chemoradiation in patients with rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013 Mar;20(3):864-71. PMID: 23010737.
- 134.Patel SV, Roxburgh CS, Vakiani E,et al. Distance to the anal verge is associated with pathologic complete response to neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer. *J Surg Oncol*. 2016 Oct;114(5):637-41. PMID: 27641934.
- 135.Simha V, Kapoor R, Gupta R, et al. Mucinous adenocarcinoma of the rectum: a poor candidate for neo-adjuvant chemoradiation? *J Gastrointest Oncol*. 2014 Aug;5(4):276-9. PMID: 25083301.
- 136.Zhang Q, Liang J, Chen J, et al. Predictive Factors for Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021 May 1;22(5):1607-1611. PMID 34048192.

137. Choi M, Fuller CD, Wang SJ, et al. Effect of body mass index on shifts in ultrasound-based image-guided intensity-modulated radiation therapy for abdominal malignancies. *Radiother Oncol.* 2009 Apr;91(1):114-9. PMID: 18804301.
138. Yoon WS, Yang DS, Lee JA, et al. Risk factors related to interfractional variation in whole pelvic irradiation for locally advanced pelvic malignancies. *Strahlenther Onkol.* 2012 May;188(5):395-401. PMID: 22318329.
139. Morrow NV, Lawton CA, Qi XS, et al. Impact of computed tomography image quality on image-guided radiation therapy based on soft tissue registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Apr 1;82(5): e733-8. PMID: 22349041.
140. Sun Y, Xu Z, Lin H, et al. Impact of body mass index on treatment outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Oct;43(10):1828-1834. PMID: 28888798.
141. Willegger M, Posch F, Schieder S, et al. Serum creatinine and albumin predict sarcoma-specific survival in patients with myofibroblastic and fibroblastic sarcomas. *J Orthop Res.* 2017; 35: 2815-24. PMID: 28485477.
142. Panotopoulos J, Posch F, Funovics PT, et al. Elevated serum creatinine and low albumin are associated with poor outcomes in patients with liposarcoma. *J Orthop Res.* 2016; 34: 533-8. PMID: 26222652.
143. Lafleur J, Hefler-Frischmuth K, Grimm C, et al. Prognostic Value of Serum Creatinine Levels in Patients with Epithelial Ovarian Cancer. *Anticancer Res.* 2018; 38: 5127-30. PMID: 30194159.
144. Ye Z, Wang C, Guo L, et al. A Routine Laboratory Data-Based Model for Predicting Recurrence After Curative Resection of Stage II Colorectal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018; 16: 1183-92. PMID: 30323088.
145. Chen J, Wang XT, Luo PH, et al. Effects of unidentified renal insufficiency on the safety and efficacy of chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients: a prospective, observational study. *Support Care Cancer.* 2015; 23: 1043-8. PMID: 25277961.
146. Chen Q, Zhang Y, Li X, et al. Nomogram Incorporating Preoperative Testing Markers for the prediction of Early Recurrence for Colorectal Liver Metastases with Neoadjuvant Chemotherapy followed by Hepatectomy. *J Cancer.* 2022 Mar 14;13(6):1758- 67. PMID: 35399716.
147. Riondino S, Roselli M, Palmirotta R, et al. Obesity and colorectal cancer: role of adipokines in tumor initiation and progression. *World J Gastroenterol.* 2014 May 14;20(18):5177-90. PMID: 24833848.
148. Bjørge T, Engeland A, Tverdal A, et al. Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 Norwegian adolescents. *Am J Epidemiol.* 2008 Jul 1;168(1):30-7. PMID: 18477652.

149. Paik SS, Jang SM, Jang KS, et al. Leptin expression correlates with favorable clinicopathologic phenotype and better prognosis in colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009 Feb;16(2):297-303. PMID: 19050975.
150. Guadagni F, Roselli M, Martini F, et al. Prognostic significance of serum adipokine levels in colorectal cancer patients. *Anticancer Res*. 2009 Aug;29(8):3321-7. PMID: 19661351.
151. Song M, Gong J, Giovannucci EL, et al. Genetic variants of adiponectin and risk of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2015 Jul 1;137(1):154-64. PMID: 25431318.

