

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

LOKAL İLERİ EVRE REKTUM TÜMÖRLERİNDE NEOADJUVAN  
KEMORADYOTERAPİNİN LOKAL KONTROL VE HASTALIKSIZ SAĞKALIM  
ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Remzi KURT

GENEL CERRAHİ ANABİLİMDALİ  
UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ  
2013

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

LOKAL İLERİ EVRE REKTUM TÜMÖRLERİNDE NEOADJUVAN  
KEMORADYOTERAPİNİN LOKAL KONTROL VE HASTALIKSIZ SAĞKALIM  
ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Remzi KURT

GENEL CERRAHİ ANABİLİMDALİ  
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof.Dr. Oğuz ÖZBAY

Anabilimdalı Başkanı

Prof.Dr. N. Zafer UTKAN

KOCAELİ  
2013

Asistanlığımın her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitim ve öğretimime büyük katkıları olan sayın hocalarıma, bana ayırdıkları değerli zaman ve sağladıkları destek için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Genel cerrahi uzmanlık eğitimim sırasında birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, ayrıca Anabilim Dalımızın tüm sekreter, teknisyen ve görevli personeline, servis ve ameliyathane hemşirelerine teşekkürü bir borç bilirim.

**Dr.Remzi KURT**

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| SİMGELER VE KISALTMALAR                              | i  |
| TABLolar                                             | ii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ                                     | 1  |
| 2. GENEL BİLGİLER                                    | 3  |
| 2.1. Rektumun Cerrahi Anatomisi                      | 4  |
| 2.1.1. Rektumun Damarları                            | 7  |
| 2.2. Rektum Kanseri                                  | 8  |
| 2.2.1. Etyoloji                                      | 8  |
| 2.2.2. İnsidans                                      | 9  |
| 2.2.3. Klinik Belirtiler                             | 9  |
| 2.2.4. Fizik Muayene                                 | 10 |
| 2.2.5. Ayırıcı Tanı                                  | 10 |
| 2.2.6. Yayılım                                       | 10 |
| 2.2.7. Ameliyat Öncesi Evreleme                      | 11 |
| 2.2.8. Laboratuvar İncelemeleri                      | 12 |
| 2.2.9. Prognoz                                       | 12 |
| 2.2.10. TNM Evrelemesi                               | 13 |
| 2.2.11. Tedavi Seçenekleri                           | 14 |
| 2.2.12. Neoadjuvan Kemoradyoterapi                   | 15 |
| 3. Materyal Ve Metod                                 | 15 |
| 3.1. Hastalar                                        | 15 |
| 3.2. Tedavi planı                                    | 16 |
| 3.3. Patolojik değerlendirme                         | 16 |
| 3.4. Postoperatif takip ve rekürrens değerlendirmesi | 17 |
| 3.5. İstatistiksel analiz                            | 17 |
| 4. Bulgular                                          |    |
| 4.1. Hastalar                                        | 18 |
| 4.2. Evreleme                                        | 18 |
| 4.3. Patolojik değerlendirme                         | 19 |
| 5. Tartışma                                          | 27 |
| 6. Sonuç                                             | 34 |
| 7. Özet                                              | 34 |
| 8. Abstract                                          | 35 |
| Kaynaklar dizini                                     | 37 |

## **SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

**AAR:**Aşağı Anterior Rezeksiyon

**APR:**Abdominoperineal Rezeksiyon

**ASCO:**Amerikan Klinik Onkoloji Derneği

**BT :** Bilgisayarlı Tomografi

**CEA :** Karsino Embriyonik Antijen

**ERUS:**Endorektal Ultrasaund

**KRK:** Kolorektal Kanser

**KRT :** Kemoradyoterapi

**LİRK:**Lokal İleri Rektum Kanseri

**LVİ:**Lenfovasküler İnvazyon

**MR :** Magnetik Rezonans

**PNİ:**Perinöral İnvazyon

**SS:**Sirkumferantial Sınır

**TME:** Total Mezorektal Eksizyon

**TRD:**Tümör Regresyon Derecesi

**5-FU :** 5-Fluorouracil

## **TABLÖLAR DİZİNİ**

**Tablo 1.** TNM Evre gruplandırması

**Tablo 2.** Drowak tümör regresyon derecelendirmesi

**Tablo 3.** Preoperatif (KRT öncesi) ve postoperatif bulgulara göre hastaların T ve N durumlarındaki oranlar

**Tablo 4.** Patolojik karakteristikler ve KRT' ye tümör (Tümör regresyon durumu) cevabı

**Tablo 5.** Ameliyat sonrası patolojik bulgular ve regresyonla ilişkisi

**Tablo 6.** Cerrahi sonuçları ve takip bilgileri

**Tablo 7.** Tümör regresyon derecesi ile cerrahi tipinin ilişkisi

**Tablo 8.** Genel sağkalıma etki eden faktörlerin analizi

**Tablo 9.** Lokal nükse etki eden faktörlerin analizi

**Tablo 10.** Sistemik nükse etki eden faktörlerin analizi

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler avrupada her iki cins için prostat ve meme kanserinden sonra 3. en sık kanserdir. Kanser vakaları içerisindeki oranı %13'tür. Kolorektal kanserlerin yaklaşık % 30'unu rektum kanserleri oluşturur. Örneğin 2006 yılında 25 Avrupa ülkesinde toplam 49.000 erkek, 40.000 kadın rektum kanseri tanısı almıştır[1]. Rektum kanseri olgularının 2/3'ünü 65 yaş üzerindeki bireyler oluşturmaktadır. 45 yaşın altında rektum kanseri nadirdir[2]. Sağlık Bakanlığı'nın 2006 yılında yayınladığı kanser istatistiklerine göre ülkemizde rektum kanseri insidansı tüm kanserler arasında erkeklerde 8. ve kadınlarda 10. sıradadır[3].

Lokal ileri rektum kanserlerinde tedavinin temelini total mezorektal eksizyon oluşturur (TME)[4]. Rektumun, çevresindeki yağlı doku içerisindeki lenfatiklerle birlikte keskin diseksiyonla, hipogastrik ve parasempatik sinirler korunarak pelvik tabana kadar rezeke edilmesine TME denir. Lokal ileri rektum kanseri (LİRK), tümörün lokal alana adezyonu veya diğer organlara fiksasyonu nedeniyle geride mikroskopik veya gros (makroskopik) hastalık bırakmadan rezeke edilemeye ihtimaline işaret eden bir durumdur. Yayınlardaki LİRK tanımları değişkendir: kısmi fiske ("tethered") ya da sınırdaki rezektabl tümörler bu başlık altında toplandığı gibi komşu organları doğrudan invaze etmiş fiske tümörlere de aynı başlık altında yer verilebilmektedir[5]. Bazı yazarlar, LİRK tanımı için endorektal ultrasonografi (ERUS) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularını kullanarak T3/4 veya N1 rektum tümörleri ve / veya klinik olarak büyük ("bulky") tümörleri bu kategoriye sokarlar[6].

Neoadjuvan KRT ile lokal ileri rektum kanserlerinde tümör boyutunda küçülmeye bağlı küratif rezeksiyon ve sfinkter koruyucu cerrahi yapılabilirliğinin arttığı bildirilmiştir[7,8]. Örneğin, ameliyat öncesi kısa dönem RT (25 Gy, ameliyat öncesi 5 gün) hasta grubu ile sadece cerrahi yapılan 1168 rektum kanserli hasta grubunu irdeleyen İsveç çalışmasında ameliyat öncesi RT yapılan hasta grubunda sadece cerrahi yapılanlara göre daha iyi bölgesel kontrol ve daha uzun sağkalım sağlandığı bildirilmiştir[9].

Rektum kanserinde preoperatif RT' nin postoperative RT' ye göre daha etkili

olduğu belirtilmiştir. Buna gerekçe olarak; oksijenlenmesi iyi olan dokuda RT' nin daha etkin olması, ileri evre tümörlerin evresinde gerileme elde edilmesi (downstaging), sfinkter fonksiyonlarını koruma imkanının daha yüksek olması (sfinkter koruyucu cerrahi imkanı), tümör ekilim riskini azaltması, tedaviye uyumun daha iyi olması, RT alanlarının daha dar ve RT dozunun daha düşük olması gösterilmektedir[10].

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

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

Daha önce kliniğimizde yapılan bir tez çalışmasında, hastanemizde ilk başladığı tarihten itibaren neoadjuvant KRT ve sonrasında TME yapılan olgular toplanarak retrospektif olarak KRT' ye cevabı etkileyen faktörler, dolayısıyla bu tedavi için uygun hastaların ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu çalışmada ise aynı hasta grubunun üzerine son dönemde tedavi edilen küçük bir hasta grubunu da dahil ederek lokoregional nüks ve hastalıksız sağ kalım oranlarını ortaya koymak, uyguladığımız protokolün sonuçlarını değerlendirmek ve dünya standartları ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın ana hedefi ise hastanemizde neoadjuvan KRT aldıktan sonra cerrahi tedavi yapılan hastalarda rekürrens, hastalıksız /hastalıklı sağkalım ve buna etki eden faktörleri ortaya koymaktır.



## 2.GENEL BİLGİLER

Rektum kanserinin cerrahi tedavisinde, kemoterapisinde ve radyoterapisinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu gelişmeler lokal nüks oranlarını anlamlı derecede azaltmıştır. Bunun dışında tartışmalı olmakla beraber sfinkter koruyucu cerrahi ve sağ kalım oranlarında da iyileşmeler olduğu bildirilmektedir.

Rektum kanserinin cerrahi tedavisindeki en önemli gelişme Total Mezorektal Eksizyon (TME)' dur. Bu tekniğin ana ögesi; mezorektumu hasara uğratmadan, çevre sinir ağlarına zarar vermeden tüm anatomik yapıları görerek tümörle beraber çıkarmaktır. TME öncesinde bu prensiplere uyulmadan yapılan cerrahi genellikle - künt ve kör- bir uygulamaydı. Dolayısıyla hem mezorektum bütünlüğü bozulabilmekte hem de çevre sinir ağları zarar görebilmekteydi. Mezorektumun bütünlüğünün bozulması doğrudan primer tümörden kopabilecek parçaların, mezorektum içinde bulunan metastatik olabilecek lenf nodlarının ve tümör depozitlerinin ameliyat sahasına bizzat cerrah tarafında ekilmesi demekti ki bu lokal nüksün en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir. Çevre sinir ağlarının hasarı ise ciddi oranlarda erektil disfonksiyon, kuru vajina, mesane atonisi gibi genito-üriner disfonksiyonlara sebep olmaktaydı.

TME ile rektumdaki tümör, mezorektumun içindeki muhtemel metastatik lenf nodları ve tümör depozitleri ile beraber çıkarılabilmektedir. Mezorektumun tamamının çıkarılması önerisinin gerekçesi patolojik anatomik çalışmalara dayanmaktadır. Bu çalışmalarda, mezorektumdaki metastatik lenf nodu olsun, tümör depoziti olsun malign hücre yayılımının rektumdaki primer tümörün 3 cm distaline kadar gidebildiği gösterilmiştir. İşte bu nedenle anal vergeden ilk 10 cm mesafede yerleşmiş tümörlerin tamamında mezorektumun bütünüünün çıkarılması esastır.

Rektumdaki tümör yerleşimi ve histolojik özellikleri eğer sfinkterin korunabilmesine imkan tanıyorsa koloanal anastomozun anal vergeden 3 cm proksimale yapılması anlamına gelmektedir. Ancak anastomoz seviyesi ne kadar distale (anal kanala) yaklaşırsa anastomoz kaçığı da o oranda artmaktadır. Bu oran kliniğe yansımayan radyolojik olarak saptanabilen kaçıklarda dikkate alındığında %20' lere ulaşmaktadır. Anastomoz kaçığı oranlarındaki bu artış mezorektumun tamamıyla çıkarılması sonucu distal rektumun arteriyel beslenmesinin

bozulmasındandır. Buna ayrıca neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) almış hastalarda radyoterapinin meydana getirdiği vaskülit eklendiğinde kaçak riski daha belirgin hale gelmektedir. Bu nedenle birçok merkez özellikle erkek, neoadjuvan KRT almış TME hastalarında anastomozu koruma amaçlı saptırıcı stoma yapmayı önermektedirler.

Diğer bir konu ise proksimal rektum yerleşimli tümörlerin lenf nodu metastazı yapma şeklinin sigmoid kolon tümörlerine benzemesidir. Bu lokalizasyondaki tümörlerin mezorektumdaki metastazlarının distal yada orta rektumun tümörleri gibi distal mezorektuma yerleşmeleri nadirdir. Dolayısıyla bu hastalarda parsiyel mezorektal eksizyon yapılabilir ve lokal nüks ihtimalini arttırmadan koloanal anastomozun daha yüksek olan anastomoz kaçağı riskinden kaçınılabilir. Özetle; rektumun ilk 10 cm' sinde yerleşmiş tümörler için TME, daha proksimalde yerleşmiş tümörleri içinse parsiyel mezorektal eksizyon uygun cerrahi seçenekleridir denilebilir.

Doğru cerrahi teknik uygulamanın ana şartları; bölgenin cerrahi anatomisine iyi hakim olmak ve hastalığın genel özelliklerini iyi bilmektir. Bu nedenle çalışma konusuna girmeden önce bu hususlara dikkat çekmek uygun olacaktır.

## **2.1.Rektumun Cerrahi Anatomisi**

Rektum 12-16 cm uzunluğunda, promontoriumdan anal kanala doğru uzanan gastrointestinal sistemin son parçasıdır. Rektum, sakral 3. vertebra seviyesinden başlayarak sakral konkaviteyi doldurup, koksiks tepesinin 2-3 cm anteroinferiorunda anal kanal ile sonlanır. Sigmoid kolonun promontorium hizasında aşağı ve sakrum konkavitesine doğru döndüğü kısma rektosigmoid köşe adı verilir. Her bir olguda değişken olan sigmoid kolon ile rektumun birleşme bölgesi için çok sayıda tanımlama vardır. Bir yandan da kolon ile rektum arasında kesin bir sınır belirlemek için cerrahi prensipler açısından bir şart gözükmemektedir [11].

Rektum anatomisi ve tümörün rektumdaki lokalizasyonu cerrahi tedavi seçiminde önemli rol oynar. Rektum tümörünün yerleşimine göre rezeksiyonun genişliği ve anastomozun düzeyi değişir. Rektosigmoid köşe yerleşimli tümörler için uygun olan *anterior rezeksiyon* terimi rektum rezeksiyonundan sonra anastomoz yapılan kısmın peritoneal refleksiyonun üzerinde kaldığı ameliyatlara için kullanılır.

Orta ve alt rektum yerleşimli tümörler için uygun olan *aşağı anterior rezeksiyon* (AAR) ise rektum rezeksiyonundan sonra anastomoz düzeyinin peritoneal refleksiyonun altında kaldığı ameliyatlara tanımlar. Anterior ya da aşağı anterior rezeksiyonlar sigmoid ve rektum tümörlerinin transabdominal yoldan çıkarılmasını tanımlayan ameliyatlardır. Sfinkter tutulumunun olduğu rektum kanserleri için bir seçenek olan *abdominoperineal rezeksiyonlarda* (APR) olduğu gibi ameliyatın bir perine fazı söz konusu değildir. Rektum kanserlerinde aşağı anterior rezeksiyonun onkolojik ilkeleri total mezorektal eksizyon (TME) tekniği ile belirlenmiştir. Bu tekniğin detayları daha ileride verilecektir.

Rektum tümör yerleşimini periton refleksiyonuna göre peritoneal refleksiyonun altındaki ve üstündeki rektum tümörleri olarak tanımlamak mümkündür. Ancak, peritoneal refleksiyon erkek ve kadın hastalarda farklılık göstermektedir. Anterior peritoneal refleksiyon erkeklerde anal girimden 7-9 cm, kadınlarda ise 5-7.5 cm uzaklıkta sonlanır. Posterior peritoneal refleksiyon ise anal girimden 12-15 cm uzaklıktadır. Bu nedenle bu yerleşim tanımlaması aslında çok güvenilir sonuçlar vermez.

Rektum anatomik olarak anorektal halkadan ("anorektal ring") rektosigmoid bileşkeye kadar uzanır. Anal girim ("anal verge") ile anorektal ring arasındaki bölüme ise anal kanal denir. Cerrahi olarak ise rektum anal girimden itibaren 12-15 cm yukarısı şeklinde tanımlanır. Anal girimden 12-15 cm'den daha proksimalde yerleşen tümörler ise sigmoid tümör olarak tanımlanır ve kolon kanseri gibi tedavi edilir. Bunlara anterior rezeksiyon ameliyatı yapılır. Benzer şekilde rektosigmoid kolon tümörlerinin lenfatik metastaz biçimi sigmoid kolon tümörlerine benzediğinden bu yerleşimdeki tümörlerde de anterior rezeksiyon tekniği ile onkolojik cerrahi hedeflerine ulaşılabilir.

Rektum tümörü yerleşimi rijit rektosigmoidoskopi yaparak saptanır. Rijit RSS'de tümörün alt sınırları anal girimden itibaren 16 cm içindeyse bu yerleşim rektum olarak tanımlanır. Alt sınırı 16 cm'den daha yukarıdaki tümörler sigmoid kolon tümörüdürler. Bir hastaya rijit rektosigmoidoskopi yapılmamışsa rektum tümörü yerleşimi hakkında verilecek her karar yanıltıcı olabilir. Özetle; anal girimden ilk 5 cm' de yerleşenler alt, 5-10 cm mesafede yerleşenler orta, 10-15 cm yerleşenler ise üst rektum tümörleri olarak sınıflandırılır.

Komşulukları incelendiğinde; rektum arkada 3, 4 ve 5. vertebralar ve koksiks, süperior rektal arter ve ven, priiform kas, sakral pleksus, sempatik trunkus, koksigeal kas ve levator ani kası ile komşuluktadır. Erkeklerde önde rektumun ön yüzü, mesanenin fundusu ve vezikula seminalisin üst bölümünden ekskavasyo rektovezikalisle ayrılır. Bu periton kıvrımının altında ise, mesane ve vezikula seminalisin alt bölümleri, duktus deferensler, üreterlerin terminal kısımları ve prostat ile komşudur. Kadında önde periton kıvrımının üstünde uterus, vajinanın kıvrımının altında ise vajinanın alt bölümüyle komşuluktadır. Rektum, 1/3 üst bölümünün ön ve yan yüzleri peritonla örtülüdür. Arkada sadece ince bir mezorektum bölümü peritonsuzdur. Rektumun 1/3 orta bölümünün sadece ön yüzü peritonla kaplıdır. Yanlar ve arka duvar peritonsuzdur. Periton, erkekte rektovezikal çukuru atlayarak vezikula seminalisler ve mesaneyi sararlar. Kadında ise, rektouterin çukuru oluşturup vagina ve uterus üzerine geçerler. Böylece rektumun 1/3 alt bölümü peritonsuz kalır. Peritonun rektum üzerinden öne doğru döndüğü yere peritoneal refleksiyon adı verilir. Bu bölge erkekte anal verjden 8-9 cm, kadında ise 5-8 cm yukarıda yer alır.

Rektumu saran perirektal fasya (*fasya propria*), rektumu çepeçevre sarar. Rektumun arkasında ve yanlarında yer alan yağ dokusu, damarlar, lenf düğümleri ve lenf damarları bu kılıfla sarılıdır ve mezorektumu oluştururlar. Bu fasyanın cerrahi önemi çok büyüktür. Total mezorektal eksizyon, bu fasyanın bozulmadan içindeki primer rektal tümör, olası metastatik lenf nodu ve tümör depozitlerini bir bütün halinde çıkarmayı hedefler. Presakral fasya (Waldeyer fasyası), endopelvik fasyanın parietal yaprağının kalınlaşmasından oluşur. Presakral fasya, sakrumu, koksiksi, sinirleri ve presakral venleri örter. Bu iki fasya arasında avasküler bir plan (*holly plane*) vardır. Rektum diseksiyonunun bu plandan yapılması, ameliyat sırasında gerçekleşebilecek komplikasyonların önlenmesi ve onkolojik yeterli diseksiyon yapılması açısından önemlidir. Waldeyer fasyasından ayrılan bazı fasya yaprakları 4.sakral vertebra hizasında aşağı ve öne doğru ilerleyerek anorektal halkanın hemen üzerinde perirektal fasyaya karışır. Bu yapıya rektosakral fasya (sakrorektal ligaman) adı verilir. Rektumun önünde, perirektal fasyasında önünde yer alan ve peritoneal refleksiyondan ürogenital diafragma doğru uzanan Denonvillier fasyası, erkekte rektum ile prostat ve vezikula seminalisler, kadında ise rektum ile vajen arasında yer alır[12].

Mezorektum çoğu anatomi çalışmalarında farklı bir anatomik yapı olarak kabul görmemiştir. Ancak bazı embriyolojistler mezorektumun varlığından bahsederler. Fritsch çalışmalarında visseral fasyanın 9-12 haftalık fetusda yoğun mezenkimden kaynaklandığını göstermiştir. 13-20. haftada bu mezenkim sirküler ve semi sirküler bağ dokusuna farklılaşmaktadır. 21-38 hafta arasında bu bağdokusu içinde adipoz doku oluşur. Ancak en dış tabaka yine yoğun olarak kalır ve visseral fasyayı oluşturur. Dorsal mezenterden köken alan mezorektum, rektumu saran iç visseral mezenter ve onu dıştan saran ikinci bir tabakadan oluşur. Bu iki tabaka arası çok az kanlanır ve rektum kanser cerrahisindeki diseksiyon planı “kutsal plan holly plane” olarak bilinir. Cerrahideki temel hedef, bu damarsız plana girmek ve bu planda kalmaktır[13].

### **2.1.1.Rektumun Damarları**

İnferior mezenterik arter (İMA), lumbar 2-3 seviyesinde, aort bifurkasyonunun 3-5 cm üstünde, aort ön yüzünden çıkar ve duodenumun horizontal bölümünün hemen altında abdominal aortanın ön yüzünden ayrılır. Parietal peritonun arkasında ilk olarak sol kolik arter, sigmoid kolonun mezosu içinde sigmoid arterleri verir. Süperior rektal arter, İMA' nın uç dalıdır ve sigmoid kolon mezosu içinde üst rektuma ulaşır. İki yan dala ayrılır ve küçük dallar halinde üst rektum duvarına girer. Orta rektal arter, arteria iliaca interna'nın yan dalıdır; 1/3 alt rektum ile anal kanalın üst kısmını kanlandırır. İnferior rektal arter, internal iliak arterin dalı olan arteria pudenda interna'dan çıkar, iskiorektal fossayı geçip anal sfinktere ulaşır. Orta sakral arter, aort bifurkasyonunun 1cm üzerinden çıkar. Terminal dalları anal kanala ulaşır.

Cerrahi sırasında proksimal damar bağlanma sınırı İMA' in kökünden olabileceği gibi İMA, sol kolik arteri verdiği yerin hemen distalinden de bağlanabilir. Eğer İMA' in kökünden bağlanma tercih edilirse inen kolonun beslenmesi süperior mezenterik arter ile inferior mezenterik arter arasındaki anastomozlar (*Riolan arkı*) sayesinde olmaktadır.

Rektum'un venleri seyri boyunca arterlere eşlik ederler. Üst rektal ven, inferior mezenterik ven aracılığı ile portal sisteme dökülür. Orta ve alt rektal ven, internal iliak ven aracılığı ile inferior vena kava' ya dökülür. Bu nedenle rektum 2/3 alt

bölümünde yerleşen kanserlerin karaciğer metastazı yapmadan iliak venler aracılığı ile doğrudan akciğer metastazı yapma potansiyelleri vardır.

Lenfatik kanallar seyirleri boyunca arterlere eşlik ederler. Üst ve orta 1/3 bölümün lenfatik drenajı, inferior mezenterik lenf düğümlerine olur. Rektumun 1/3 alt bölümünün lenfatik drenajı yukarı doğru inferior mezenterik lenf düğümlerine, yanlara doğru internal iliak lenf düğümlerine olur. Dentat line altındaki anal kanal bölümünün lenfatik drenajı, perianal lenfatik pleksusa, oradan da inguinal lenf düğümlerine olur. Orta ve alt rektum yerleşimli tümörler için lenfatik yayılım yukarı ve lateral yerleşimli lenf nodlarına doğru iken üst rektum yerleşimli tümörler için lenfatik yayılım yalnızca yukarı yerleşimli lenf nodlarına doğrudur. Yukarı doğrultudaki lenfatik yayılımda önce pararektal lenf nodları sonra superior rektal lenf nodları ve nihayet inferior mezenterik lenf nodları tutulur. Lateral doğrultudaki lenfatik yayılım ise orta ("middle") rektal lenf nodlarını, obturatuvar lenf nodlarını ve son olarak internal iliak lenf nodlarını atake eder. Pektinat çizginin altında (anal kanal içinde) yerleşen tümörler (anal kanal tümörleri) ise aşağı doğrultudaki lenfatik yayılımla inguinal lenf nodlarına ulaşırlar[12].

## **2.2.Rektum Kanseri**

### **2.2.1.Etyoloji**

KRK insidans ve mortalitesi dünya çapında belirgin değişiklik göstermektedir[14]. Bu coğrafi farklılık diyete, çevresel maruziyete ve genetik yatkınlığa bağlı gibi gözükmemektedir[15]. Sporadik KRK için yaş en büyük risk faktörüdür. KRK 40 yaşın altında nadirken, 40-50 yaştan sonra insidans artmaya başlamaktadır[14]. Kolorektal kanserler çoğunlukla sporadik ve familial (~%95), nadiren de herediter (~%5) ve çok nadiren de altta yatan inflamatuvar bir hastalık zemininde (<%1) ortaya çıkarlar[16]. Geniş mesane operasyonları sonrası üreterokolik anastomozlarda da, üreter ağzına yakın bölgede neoplazi gelişim riski artmıştır[17].

### 2.2.2.İnsidans

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı’nın 2007-2008 yıllarında 12 ildeki kanser kayıt merkezi verilerine göre KRK görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde % 7,8 ile kadınlarda üçüncü ve % 7,5 ile erkeklerde dördüncü sırada yer almaktadır[3]. Sağlık Bakanlığı’nın 2006 yılında yayınladığı kanser istatistiklerine göre ülkemizde rektum kanseri insidansı tüm kanserler arasında erkeklerde 8. ve kadınlarda 10. sıradadır. Dünya çapında her yıl yaklaşık bir milyon KRK tanısı konulurken, 500.000 hasta KRK nedeniyle kaybedilmektedir[18]. En yüksek insidanslar Kuzey Amerika, Avustralya, Kuzey ve Batı Avrupa’da iken gelişmekte olan ülkelerde özellikle Asya ve Afrika’da düşük oranlar vardır[19]. Bu coğrafi farklılık diyete, çevresel maruziyete ve genetik yatkınlığa bağlı gibi gözükmemektedir[15]. Sporadik KRK için yaş en büyük risk faktörüdür. 40 yaşın altında KRK nadirken, 40-50 yaştan sonra insidans artmaya başlamaktadır[14].

Halen tüm KRK’lerin %30 kadarını rektum kanseri oluşturmakta olup ABD de her yıl 42000 rektum adeno kanseri tanısı konulmaktadır ve 8500 kişi bu hastalık sebebiyle ölmektedir[20]. KRK’nin yaşam boyu görülme sıklığı % 2,4-5 civarındadır. KRK vakalarının % 90’ı 50 yaş üzerinde iken; 80 yaş üzerinde bu oran erkekler için % 10’a, bayanlar için % 15’e kadar yükselmektedir. Kişide var olan belli risk faktörleriyle bu oran daha da yükselmektedir[21]. Rektum kanseri olgularının 2/3’ünü 65 yaş üzerindeki bireyler oluşturmaktadır ve 45 yaşın altında rektum kanseri seyrekir[2].

### 2.2.3.Klinik Belirtiler

Hastanın başlangıç şikayetleri rektal kanama, dışkılama alışkanlığında veya dışkı çapında değişiklik, rektal ağrı, rektumda dolgunluk hissi, kilo kaybı, bulantı, kusma, yorgunluk veya iştahsızlık olabileceği gibi hastalık tamamen asemptomatikte olabilir. Bazı belirtiler cerraha peroperatif evreleme açısından yardımcı olabilir. Örneğin tenezm ve devamlı dışkılama hissi genellikle büyük ve çevreye infiltre olmuş, 2. ve 3. evre bir kanserin göstergesi olabilir. Dışkılama sırasında ağrı, anal sfinkter tutulumunun bir belirtisi olabilir [20,22].

#### **2.2.4.Fizik Muayene**

Dikkatli bir anamnezin ardından, dikkatli ve doğru bir rektal tuşe, klinik evrenin belirlenmesi ve muhtemel bir neoadjuvan tedavinin planlanması açısından en kritik aşamadır. Rektal tuşe ile palpe edilebilen bir lezyonun kitle çapı, mobilitesi veya fiksasyonu, ön veya arkada yerleşimi, sfinkter mekanizması ve anorektal halka ile ilişkisi, anal verjden uzaklığı değerlendirilir. Kadınlarda, vajinal infiltrasyon veya over tutulumunu saptamak için ayrıntılı bir pelvik muayene yapılmalıdır. Erkekler prostat ve mesane tutulumları açısından değerlendirilmelidir.

Rektum kanserli hastaların rijit proktoskop ile değerlendirilmesi zorunludur. Bu muayene ile kitlenin üst ve alt seviyesinin dentate çizgiden uzaklığı, çevresel tutulumun genişliği, kitlenin lümen içi konumu, vajina, prostat ve peritoneal kıvrım ile ilişkisi ortaya konulur. Tüm bu bilgiler lokal eksizyonun uygun olup olmadığını belirlemek açısından yardımcı olur. Rijit rektoskop ayrıca uygun doku biyopsisine de imkan verir. Fleksibl sigmoidoskopi, aletin hareketliliği nedeni ile tümör ile linea dentata arasındaki mesafeyi yanlış verebileceği için rutin olarak kullanılmaz.

Eş zamanlı kanser ihtimalini dışlamak için çekuma kadar tam bir kolonoskopi yapılmalıdır. Kolonoskopi, tanı konulmasının dışında karşılaşılan uygun poliplerin eksizyonunu da mümkün kıldığından sanal kolonoskopiye tercih edilmektedir[20].

#### **2.2.5. Ayırıcı Tanı**

Rektum kanserinin belirti ve bulguları diğer maligniteler, hemoroid, divertiküler hastalık, infeksiyon ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi hastalıklarla karışabilir.

#### **2.2.6. Yayılım**

Rektum kanserleri, lenfatik, hematojen, komşuluk ve transperitoneal yollarla yayılır. En sık görülen metastaz bölgeleri, bölgesel lenf nodları, karaciğer, akciğer ve peritondur. Metastatik hastalarda belirti ve bulgular metastaz alanına göre değişir. Sindirim sisteminin venöz drenajı portal sistem aracılığı ile olduğu için hematojen yayılım en çok karaciğere, sonrasında ise sıra ile akciğere, kemiklere ve beyine olur.



Bu konuda distal rektum kanserleri ayrıcalık gösterir; inferior rektal venler, vena kava inferiora direne oldukları için ilk metastaz bölgesi doğrudan akciğer olabilir[5].

### **2.2.7. Ameliyat Öncesi Evreleme**

Anamnez, rektal tuşe ve rijit rektoskopi sonrasında kullanılacak ilave tanı araçları hastaya hangi tedavinin uygun olacağı, radikal rezeksiyon veya lokal eksizyon seçimi, ameliyat öncesi kemoradyasyonun önerilip önerilmeyeceği gibi kararlar için yardımcı olabilir. Kombine tedavi seçeneklerinin ve sfinkter koruyucu cerrahi girişimlerin gündemde olması nedeniyle ameliyat öncesi evrelendirme giderek daha önemli hale gelmektedir.

Karın ve pelvis bilgisayarlı tomografisi(BT) bölgesel tümör yayılımını, lenfatik ve uzak metastazları, perforasyon ve fistül oluşumu gibi tümöre bağlı komplikasyonları gösterebilir. Diğer taraftan BT' nin invazyonun derinliğini tayin etmek konusundaki hassasiyeti endorektal ultrasonografiye veya manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) göre daha azdır. Bu nedenle pelvis BT primer tümörün değerlendirilmesinde tek görüntüleme seçeneği olarak önerilmez. BT' nin uzak metastazları saptamak konusundaki hassasiyeti (%75-87), perirektal nodal tutulumu (%45) veya duvar içi tutulum derinliğini belirleme konularındaki hassasiyetine (%70) göre daha yüksektir. BT de bir lenf düğümü görülüyorsa malign olarak kabul edilmelidir, çünkü rektum çevresindeki benign adenopatiler normal olarak BT de görünmezler. Biz kliniğimizde rektuma jel doldurularak çekilen MR ile evreleme yapıyoruz.

BT incelemesi esnasında damar içi kontrast madde kullanımı, karaciğer metastazlarını değerlendirmenin yanında böbreklerin boyutlarını ve fonksiyonlarını saptamak açısından önemlidir. Ayrıca tümörün üretrayı tutması değerlendirilerek ameliyat öncesinde üreter stendi uygulanması programlanabilir.

Akciğer metastazlarını dışlamak amacıyla tüm hastalara toraks grafisi veya BT yapılmalıdır. Geç prognoz açısından faydalı bilgiler sağlasa da toraks BT den elde edilen ek bilgiler, lokal /bölgesel hastalığın tedavisi konusundaki kararları genellikle etkilemez [20].

### 2.2.8. Laboratuvar İncelemeleri

Genellikle tam kan sayımı ve elektrolit ölçümleri yapılmalıdır. Küçük boyutlu karaciğer metastazları varlığında karaciğer enzimleri normal bulunabilir. Dolayısıyla karaciğer tutulumu açısından enzimler güvenilir göstergeler değildirler.

Amerikan klinik onkoloji derneği(ASCO) tarafından yayınlanan yönergeye göre evrelemede, cerrahi tedavi planlamasında ve prognozun değerlendirilmesinde yardımcı olduğu için rektum kanserli hastalarda, ameliyat öncesi serum karsinoembriyonik antijen (CEA) tayini önerilmektedir. Kolorektal kanser saptanmasında bir tarama yöntemi olarak ne yeterli hassasiyete ne de spesifikliğe sahip olmamasına karşın, ameliyat öncesi CEA seviyesinin 5 ng/ml den fazla olması, eşdeğer evrede olup CEA düzeyi daha az olan vakalara göre daha kötü bir prognozu gösterir. Ameliyat öncesinde artmış olan CEA seviyesinin cerrahi rezeksiyondan sonra normale dönmemesi rezüdüel hastalığın var olduğunu ilave değerlendirmenin yapılması gerektiğini düşündürür. Ayrıca CEA, %70-80 lik hassasiyet oranıyla, nüks hastalığın saptanmasında en faydalı araçtır[20].

### 2.2.9. Prognoz

Cerrahi tekniğin optimizasyonu ve neoadjuvan tedavi yaklaşımı son yıllarda rektum kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım sürelerinin kolon kanserinden daha iyi olmasına yol açmış görünmektedir. Rektum kanserinin birincil tedavisi cerrahidir. Küratif cerrahi sonrası 5 yıllık sağ kalım evre I, II ve III için sırasıyla yaklaşık % 80-90, %50-60 ve %30-40'dır. Distal rektum kanserlerinin prognozu diğer rektum kanserleri arasında kötü prognoza sahiptir[5].

Rektum kanseri cerrahisinde kaydedilen gelişmelere paralel olarak lokal rekürrensi azalırken, hastanın daha uzun ve daha kaliteli bir yaşam sürdürmesini hedefleyen adjuvan tedavi seçeneklerinde de önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Hem preoperatif hem de postoperatif radyoterapi ile lokal rekürrenste azalmalar olduğu tespit edilmiştir [23].

### 2.2.10. TNM Evrelemesi

American Joint Committee on Cancer'in 2010 yılında Kanser Evrelemesi El Kitabının 7. baskısında yer alan TNM evreleme sistemi[24];

Primer Tümör (T); TX Primer tümör değerlendirilemez TO Primer tümör kanıtı yok.

Tis Karsinoma *in situ*; intraepitelyal veya lamina propriaya invazyon

T1 Tümör submukozaya invaze olmuştur. (SM 1-3)

T2 Tümör muskularis propriaya invaze olmuştur.

T3 Tümör muskularis propria aracılığıyla subserozaya veya non-peritonealize perikolik veya perirektal dokulara invaze olmuştur.

T4 Tümör direkt olarak diğer organ veya yapılara invaze olmuş ve/veya visseral peritonu perforé etmiştir.

T4a Tümör visserel periton yüzeyini penetre etmiştir.

T4b Tümör diğer organ ya da yapıları doğrudan invaze etmiştir ya da yapışıkır.

Bölgesel Lenf Nodları (N)

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez.

NO Bölgesel lenfnodu metastazı yok.

N1 1- 3 bölgesel lenf nodu metastazı

N1a 1 bölgesel lenf nodu metastazı

N1b 2-3 bölgesel lenf nodu metastazı

N1c Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subserozada, mezenterde veya peritonize olmayan perikolik veya perirektal dokularda tümör depozit(ler)i olması

N2 4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı N2a 4-6 bölgesel lenf nodu metastazı

N2b 7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz (M)

MX Uzak metastaz değerlendirilemez. MO Uzak metastaz yok. M1 Uzak metastaz

M1a 1 organ (örn<sub>a</sub> karaciğer, akciğer, over)

M1b 1'den fazla organ/alan ya da periton metastazı

**Tablo 1.** TNM Evre Gruplandırması

| Evre | T      | N      | M   |
|------|--------|--------|-----|
| 0    | Tis    | NO     | MO  |
| 1    | T1     | NO     | MO  |
|      | T2     | NO     | MO  |
| IIA  | T3     | NO     | MO  |
| IIB  | T4     | NO     | MO  |
| IIIA | T1-T2  | N1/N1c | MO  |
|      | T1     | N2a    | MO  |
| IIIB | T3-T4a | N1/N1c | MO  |
|      | T2-T3  | N2a    | MO  |
|      | T1-T2  | N2b    | MO  |
| IIIC | T4a    | N2a    | MO  |
|      | T3-T4a | N2b    | MO  |
|      | T4b    | N1-N2  | MO  |
| IVA  | T(her) | N(her) | M1a |
| IVB  | T(her) | N(her) | M1b |

**2.2.11. Tedavi Seçenekleri**

Rektum kanserinin cerrahi tedavisinde esas kanserin ve tuttuğu komşu çevre dokuları tam olarak çıkartmaktır. Uygulanacak cerrahi girişim tümörün yerleşimine göre değişir. Lezyonun anal kanaldan uzaklığına göre aşağı anterior rezeksiyon veya abdominoperineal rezeksiyon uygulanır. Rektosigmoid köşe ve üst rektum kanserlerinde tümörün 5 cm altına kadar uzanan distal mezorektum sınırı ve 1-2 cm distale kadar olan mukozal sınır yeterli kabul edilmektedir. Son yıllarda giderek artmakta olan stapler kullanımı, hem yeterli cerrahi sınır sağlanmasını hem de sfinkter korunmasını kolaylaştırmıştır[25].

*Lokal Eksizyon:*

Bu girişim 4 cm'den küçük çapa sahip, rektum duvarının çevresinin %40' dan azını tutan ve anal kenara 6 cm mesafeye kadar yerleşmiş hareketli tümörler için endikedir. Bu tümörler T1 veya T2 evresinde , histolojik olarak iyi veya orta derecede diferansiye ve lenfatik veya vasküler invazyon yapmamış olmalıdır. Preoperatif ultrasound ve MRI' da nodal hastalık bulgusu olmamalıdır.

*Fulgarizasyon:*

Tümör bölgesinde tam kat bir skar oluşturarak tümörü tahrip eden bir elektrokoter cihazı kullanılarak kanserin ortadan kaldırıldığı bu teknik skarın

perirektal yağ içine uzanmasını gerektirir. Genellikle ameliyatı kaldıramayacak derecede ek problemleri olanlarda tercih edilmektedir[26].

*Total mezorektal eksizyon:*

Rektumun, çevresindeki yağlı doku içerisindeki lenfatiklerle birlikte keskin diseksiyonla, hipogastrik ve parasempatik sinirler korunarak pelvik tabana kadar rezeke edilmesine ‘total mezorektal eksizyon’ (TME) denir[23]. Cerrahinin primer amacı primer tümörün bölgesel lenf nodlarını da içerecek biçimde tam olarak çıkarılmasıdır. Cerrahi spesimenin en az 12 lenf nodu içermesi gerekir[27].

### **2.2.12. Neoadjuvan Kemoradyoterapi**

Günümüzde lokal ileri (T3/T4) ve/veya lenf düğümü tutulumu olan rektum kanserli hastaların tedavisinde neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) tercih edilen yöntem haline gelmiştir. Neoadjuvan KRT ile lokal ileri rektum kanserlerinde tümör boyutunda küçülmeye bağlı küratif rezeksiyon ve sfinkter koruyucu cerrahi yapılabilirliğinin arttığı bildirilmiştir[28,29,8]. TME’ a neoadjuvan tedavi eklenmesi ile daha düşük lokal nüks elde edilebileceği gösterilmiştir[30].

Bunun dışında neoadjuvan tedavi sonrasında olguların % 8-20’sinde patolojik tam yanıt sağlanabildiği belirtilmektedir[31,32].

## **3. MATERİYAL VE METHOD**

### **3.1. Hastalar**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 2007- Mayıs 2012 tarihleri arasında lokal ileri rektum kanseri tanısı konularak neoadjuvan KRT sonrası ameliyat edilmiş olan 18 yaş üstü 79 hasta retrospektif olarak incelendi. Preoperatif evrelemede rektuma jel doldurularak çekilen pelvik MR’ da; T3/T4 ve/veya N1/N2 olarak değerlendirilen ve/veya mezorektumda tümör depozitinden şüphelenilen, tümörü anal vergeden ilk 12 cm içinde yerleşmiş rektum kanserli hastalar lokal ileri olarak kabul edilmiştir. Bunun dışında hastaların tıbbi kayıt dökümanları ortaya konularak, fizik muayene bulguları, rutin kan tetkikleri, CEA düzeyleri ve kolonoskopik tetkikleri değerlendirildi. Tüm hastalara uzun dönem

neoadjuvant KRT yapıldı ve ortalama 6-8 hafta ara verildikten sonra TME yapıldı. Hastaların takipte kalma, lokal/sistemik nüks gelişme ve hastalıksız sağkalım süreleri dosya ve takip formlarından çıkarılan bilgiler ışığında değerlendirildi. Neoadjuvan KRT'si herhangi bir nedenle tamamlanamamış olgular çalışmadan çıkarıldı.

### 3.2. Tedavi Planı

*Kemoradyoterapi:* Radyoterapi (RT) alanı primer tümör bölgesi ve tüm bölgesel lenf nodlarını içine alacak şekilde planlandı ve üst sınır L5-S1 vertebra aralığı, alt sınır obturator foramenlerin 2 cm altından geçen hat olarak kabul edildi ve uygulama lineer akseleratör cihazı ile yapıldı. Olgulara RT, tüm pelvise seans başına 1,8 Gy olmak üzere 25 fraksiyon halinde toplam 50,4 Gy olarak uygulandı. Kemoterapötik ajan olarak 5 FU bolus olarak RT başlangıcında 4 gün, bitiminde son 3 gün olacak şekilde uygulandı.

*Cerrahi teknik:* KRT' si tamamlanan olgulara 6-8 hafta sonra Total Mezorektal Eksizyon (TME) yapıldı. Uygulanacak cerrahinin esas amacı primer tümörü bölgesel lenf nodlarını da içerecek biçimde, saçılmayı engelleyerek tam olarak çıkarmaktır. Ayrıca cerrahi spesimenin en az 12 lenf nodu içermesi gerekir[27]. Günümüzde bu hedefe ulaşan teknik Total Mezorektal Eksizyon (TME)' dur. Rektum kanserlerinde rektumun ve lenfovasküler yapıları içeren mezorektumun, kendisini saran mezorektal fasya ile beraber bir bütün olarak çıkarılması yani mezorektal eksizyon tekniklerine uygun olarak cerrahi rezeksiyon gerçekleştirildi. TME teknik olarak; rektumun, çevresindeki yağlı doku içerisindeki lenfatiklerle birlikte görerek yapılan bir keskin diseksiyonla, hipogastrik ve parasempatik sinirler korunarak pelvik tabana kadar disseke edilerek rezeksiyonunu sağlar [23].

### 3.3. Patolojik Değerlendirme

Cerrahi sonrası çıkarılan spesimenler hastaların kliniği hakkında bilgi sahibi olmayan tek bir patolog tarafından TME spesimeni inceleme protokoluna uygun olarak incelendi ve Drowak' ın tarif ettiği tümör regresyon derecelendirmesine göre değerlendirildi[33]. Tüm blok ve preparatlar gözden geçirilerek histolojik tip, grade, diferansiyasyon, invazyon derinliği, metastatik lenf nodu durumu, tümör depoziti

varlığı, cerrahi sınır (distal ve sirkumferansiyel sınırlar), lümenin çevresel olarak tutulum yüzdesi, tümör çapı, anal vergeden mesafesi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon varlığı gibi parametreler tekrar değerlendirildi. Sirkumferansiyel sınır, mezorektuma taşan tumor fascia propriaya ulaşmış ya da <1 mm kadar yakınsa pozitif olarak kabul edilmiştir. Distal cerrahi sınır ise tumor sınıra < 5 mm ise pozitif olarak kabul edilmiştir.

Tablo 2. Dworak tümör regresyon derecelendirmesi; [33]

**Grade 0** Regresyon yok

**Grade 1** Tümör hücreleri dominant, aşikar fibrotik değişiklikler ve/ya da vaskülopati

**Grade 2** Fibrotik değişiklikler dominant az miktarda tümör hücreleri(kolay bulunan)

**Grade 3** Fibrotik değişikliğin içerisinde çok az tümör hücreleri(mikroskopik olarak zor bulunan) muköz madde ile birlikte veya değil.

**Grade 4** Tümör hücresi yok yalnızca fibrotik değişiklikler (Total yanıt ya da regresyon).

### 3.4. Postoperatif takip ve rekürrens değerlendirmesi

Hastalar standart takip programı uyarınca ilk 2 yılda her 3 ayda bir fizik muayene, hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, CEA ve akciğer grafileri ile daha sonra her 6 ayda bir tüm karın Bilgisayarlı Tomografi ve yılda bir kolonoskopi ile takip edildiler. Rekürrens, patolojik ve/veya radyolojik olarak saptandı ve ameliyat sahasında (lokal) ya da ameliyat sahası dışında başka organda (uzak) olarak sınıflandı.

### 3.5.İstatistikselAnaliz:

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 13.0 programı kullanıldı. Oranlar değerlendirilirken Kikare testi kullanıldı ve 0,05'in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi. Univariate analizde anlamlı çıkan değerler için multiple logistic regresyon testi yapıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastalar

Çalışmaya 27 (%34,2) kadın, 52 (%65,8) erkek olmak üzere toplam 79 hasta dahil edilmiştir. Ortalama yaş 60,82 (25-83)' dir. Tümörün anal verge' den uzaklığı ortalama 6,19 cm (0-15 cm), tümörün tuttuğu segment uzunluğu ortalama 5,14 cm (0,5 – 15 cm)'dir. Ameliyat tekniği olarak hastaların tümüne TME uygulanmıştır. Rezeksiyon ve rekonstrüksiyon olarak ; 4 (%5,06) hastada *anterior rezeksiyon*, 48 hastada (60,75) *aşağı anterior rezeksiyon*, 27 (%41,79) *abdominoperineal rezeksiyon* (Miles operasyonu) uygulanmıştır.

### 4.2. Evreleme

*Ameliyat öncesi;*

Klinik ve radyolojik (pelvik MR) olarak yapılan preoperatif evrelemede; 3 (%3,79) olgu T2, 69 (%87,3) olgu T3, 7 (%8,86) olgu T4 , 30 (%37,9) olgu N0, 28 (%35,4) olgu N1, 21 (%26,5) olgu N2, 76 (%96,2) olgu M0, 3 olgu (%3,79) M1 olarak değerlendirilmiştir. M1 olgularda metasizis karaciğerde soliter olup primer tümör regrese edildikten sonra TME ile beraber metastazektomi planlandığı için neoadjuvant KRT programına alınmışlardır.

*Ameliyat sonrası;*

12 olgu (%15,2) T0, 2 (%2,5) olgu T1, 13 (%16,5) olgu T2, 48 (%60,8) olgu T3, 4 (%5,06) olgu T4, 51 (%64,5) olgu N0, 19 (%24) olgu N1, 9 (%11,3) olgu N2, 76 (%96,2) olgu M0, 3 (%3,79) olgu M1 olarak değerlendirilmiştir. Her ne kadar preoperatif tetkikler özellikle lenf nodu tutulumu açısından %100 doğru evreleme sağlayamasa da neoadjuvan KRT sonrası hastaların T, N durumlarında belirgin değişiklikler izlenmiştir (Tablo 3). Buna göre ameliyat öncesi hiç T0 saptanmamışken n-KRT sonrası 12 (%15,2) hasta T0, yine 3 (%3,79) hasta T2 iken tedavi sonrası 13 (%16,5) hasta T2 olarak yorumlanmış ve T3 hasta oranları %87,3' den %60,8' e düşmüştür. N0 oranı tedavi sonrası %37,9' dan %64,5 seviyesine çıkarken, N2 oranlarında %26,5' den %11,3 seviyesine düşüş görülmüştür.



**Tablo 3.** Preoperatif (KRT öncesi) ve postoperatif bulgulara göre hastaların T ve N durumlarındaki oranlar.

|    | Preoperatif (%) | Postoperatif (%) |
|----|-----------------|------------------|
| T0 | -               | 12(15,2)         |
| T1 | -               | 2 (2,5)          |
| T2 | 3(3,79)         | 13(16,5)         |
| T3 | 69 (87,3)       | 48 (60,8)        |
| T4 | 7(8,86)         | 4 (5,1)          |
| N0 | 30 (37,9)       | 51 (64,5)        |
| N1 | 28(35,4)        | 19(%24)          |
| N2 | 21 (26.5)       | 9(11,3)          |

#### 4.3. Patolojik değerlendirme

*Histopatolojik tanı;* Hastaların 66’ sında (%83,54) adenokarsinom, 8’inde (%10,12) mikroinvaziv adenokarsinom, 2’ sinde (%2,53) müsinöz adenokarsinom ve 3’ünde (%3,79)’ü taşlı yüzük hücreli adenokarsinom rapor edildi.

*Diferansiyasyon;* ameliyat sonrası materyalinin değerlendirilmesinde; 3 (%3,79) olgu az diferansiye, 45 (%56,96) olgu orta diferansiye, 19 (%24,05) olgu iyi diferansiye olarak yorumlanmıştır. 12 olguda (%15,18) tümör saptanmamıştır. Ameliyat sonrası patolojik ölçümlerde ortalama tümör çapı 20,52 mm (0 - 75)’dir.

*Cerrahi rezeksiyon sınırları;* Cerrahin ameliyat sırasındaki değerlendirmesine göre (%91) hastada R0 rezeksiyon gerçekleştirildiği düşünülmüştür. 7 (%9) hastada peroperatif ya da preoperatif dönemde tümör perforasyonu olmuştur. Sirkumferansiyal cerrahi sınırlar incelendiğinde ise 66 (%83,54) materyalde sınır negatif, 13 (%16,45) olguda ise pozitif olarak değerlendirilmiştir.

*Histopatolojik parametreler;* İnvazyon: İki (%2,53) olguda lenfatik invazyon, 3 (%3,79) olguda venöz invazyon, 3 (%3,79) olguda nöral invazyon, 43 (%54,43) olguda perirektal yağlı dokuya (mezorektuma) invazyon izlenmiştir.

**Tablo 4.** Patolojik karakteristikler ve KRT' ye tümör cevabı (tümör regresyon durumu)

|                                       | <b>SAYI</b> | <b>%</b> |
|---------------------------------------|-------------|----------|
| <b>Diferansiyasyon</b>                |             |          |
| İyi                                   | 19          | 24,05    |
| Orta                                  | 45          | 56,96    |
| Kötü                                  | 3           | 3,79     |
| Tam yanıt tm yok                      | 12          | 15,18    |
| <b>Lenfovasküler invazyon</b>         |             |          |
| Var                                   | 5           | 6,32     |
| Yok                                   | 74          | 93,67    |
| <b>Perinöral invazyon</b>             |             |          |
| Var                                   | 3           | 3,79%    |
| Yok                                   | 76          | 96,20%   |
| <b>Tümör Regresyon Derecesi (TRD)</b> |             |          |
| 0                                     | 1           | 1,26%    |
| 1                                     | 13          | 16,45%   |
| 2                                     | 27          | 34,17%   |
| 3                                     | 27          | 34,17%   |
| 4                                     | 11          | 13,92%   |
| <b>Distal rezeksiyon sınırı (cm)</b>  | 3,46        |          |
| <b>Sirkumferansiyel cerrahi sınır</b> |             |          |
| Negatif                               | 66          | 83,6     |
| Pozitif                               | 13          | 16,4%    |
| <b>T kategorisi</b>                   |             |          |
| T0                                    | 12          | 15,18%   |
| T1                                    | 2           | 2,53%    |
| T2                                    | 13          | 16,45%   |
| T3                                    | 48          | 60,75%   |
| T4                                    | 4           | 5,06%    |
| <b>Lenf nodu kategorisi</b>           |             |          |
| N0                                    | 51          | 64,55%   |
| N1                                    | 19          | 24,05%   |
| N2                                    | 9           | 11,39%   |
| <b>Çıkarılan lenf nodu</b>            | 784         |          |
| Ortalama                              | 9,92        |          |
| <b>Tutulmuş lenf nodu</b>             | 103         | 13,13%   |
| Ortalama                              | 1,3         |          |

Regresyon; Ameliyat sonrası patolojik bulgularda genel olarak kabul edilen %50 regresyon eşiğine göre dikkate alınan parametrelerin regresyonla ilişkileri Tablo 5’ de gösterilmiştir

Tablo 5. Ameliyat sonrası patolojik bulgular ve regresyonla ilişkisi

| Değişken                               | Regresyon  |             | Total       |
|----------------------------------------|------------|-------------|-------------|
|                                        | ≤%50       | >%50        |             |
| <b>Ameliyat sonrası T Evresi</b>       |            |             |             |
| T0                                     | 0          | 12 (%30,76) | 12 (%15,18) |
| T1                                     | 0          | 2 (%5,12)   | 2 (%2,53)   |
| T2                                     | 4 (%10)    | 9 (%23,07)  | 13 (%16,45) |
| T3                                     | 32 (%80)   | 16 (%41,02) | 48 (%60,75) |
| T4                                     | 4 (%10)    | 0           | 4 (%5,06)   |
| <b>Ameliyat sonrası N evresi</b>       |            |             |             |
| N0                                     | 22 (%55)   | 29 (%74,35) | 51 (%64,55) |
| N1                                     | 12 (%30)   | 8 (%20,51)  | 20 (%25,31) |
| N2                                     | 6 (%15)    | 2 (%5,12)   | 8 (%10,12)  |
| <b>Ameliyat sonrası Diferansiasyon</b> |            |             |             |
| Tm yok                                 | 0 (%0)     | 12 (%30,76) | 12 (%15,18) |
| Az diferansiye                         | 2 (%5)     | 1 (%2,56)   | 3 (%3,79)   |
| Orta diferansiye                       | 31 (%77,5) | 14 (%35,89) | 45 (%56,96) |
| İyi diferansiye                        | 7 (17,5)   | 12 (%30,76) | 19 (%24,05) |
| <b>Cerrahi Sınır</b>                   |            |             |             |
| Negatif                                | 28 (%70)   | 38 (%97,43) | 66 (%83,54) |
| Pozitif                                | 12 (%30)   | 1 (%2,56)   | 13 (%16,45) |
| <b>Lenfatik invazyon</b>               |            |             |             |
| Yok                                    | 39 (%97,5) | 38 (%97,43) | 77 (%97,46) |
| Var                                    | 1 (%2,5)   | 1 (%2,56)   | 2 (%2,53)   |
| <b>Venöz İnvazyon</b>                  |            |             |             |
| Yok                                    | 37 (%92,5) | 39 (%100)   | 76 (%96,20) |
| Var                                    | 3 (%7,5)   | 0 (%0)      | 3 (%3,79)   |
| <b>Nöral İnvazyon</b>                  |            |             |             |
| Yok                                    | 37 (%92,5) | 39 (%100)   | 76 (%96,20) |
| Var                                    | 3 (%7,5)   | 0 (%0)      | 3 (%3,79)   |

Cerrahi sonuçları ve hastaların takip bilgileri Tablo 6’ de verilmiştir. Hastaların %65’ inde sfinkter koruyucu, %35’ in de abdominoperineal rezeksiyon yapılmıştır. Mortaliteye neden olan erken dönem bir komplikasyon görülmemiştir.

Tablo 6. Cerrahi sonuçları ve takip bilgileri

|                                                | Sayı | %     |
|------------------------------------------------|------|-------|
| <b>Cerrahi teknik</b>                          |      |       |
| Sfinkter Koruyucu                              | 52   | 65,82 |
| Abdominoperineal rezeksiyon                    | 27   | 34,17 |
| <b>Morbidite</b>                               |      |       |
| <b>Anastomotik ya da diğer komplikasyonlar</b> |      |       |
| Rektovajinal fistül                            | 1    | 1,26  |
| Anastomoz Kaçağı                               | 1    | 1,26  |
| Pelvik Abse                                    | 0    |       |
| Perineal Yara Ayrılması                        | 0    |       |
| Anastomotik Striktür                           | 0    |       |
| Enterovezikal Fistül                           | 2    | 2,53  |
| <b>Takip sırasında ölüm</b>                    | 13   | 16,45 |
| Tümöre bağlı                                   | 11   | 13,92 |
| Tümör dışı nedenle                             | 2    | 2,53  |
| <b>Takip sırasında nüks</b>                    | 28   | 35,44 |
| Lokal                                          | 12   | 15,18 |
| Anastomoz hattı                                | 1    | 1,26  |
| Pelvik kavite                                  | 11   | 13,92 |
| Sistemik                                       | 17   | 21,51 |
| Akciğer                                        | 12   |       |
| Beyin                                          | 1    |       |
| Karaciğer                                      | 10   |       |
| Periton                                        | 0    |       |
| Sistemik lenf nodu                             | 0    |       |
| Kemik                                          | 1    |       |
| Surrenal                                       | 1    |       |
| Pankreas                                       | 1    |       |

Tümör regresyonu derecesi ile sfinkter koruyucu cerrahi arasında ilişki anlamlı değildi (p=0,344 )Tablo 7.

**Tablo 7.** Tümör regresyon derecesi ile cerrahi tipinin ilişkisi

| Ameliyat şekli/TRD | AAR (%) | APR(%) | p     |
|--------------------|---------|--------|-------|
| 0                  | -       | 100    | 0,344 |
| 1                  | 84,6    | 15,4   |       |
| 2                  | 61,5    | 38,5   |       |
| 3                  | 66,7    | 33,3   |       |
| 4                  | 58,3    | 41,7   |       |

Ortalama 26 ay takip süresinde hastaların %.83,54 'ü hayattaydı (overall survival). Hastalıksız sağ kalım (disease free survival) %.72,15 idi. Hastalardan 13' ü (%16,45) takip sırasında ölmüştür. Ölümlerden 11' i (%13,9) hastalığa bağlı (karaciğer ve akciğer metastazları), 2' si ise kanser dışı başka nedenlerle gerçekleşmiştir. Sağ kalıma etki eden faktörler Tablo 8' de gösterilmiştir. Buna göre residüel tümör kalmayan olgularda (pT0, pN0) sağkalım % 90 civarında iken, regresyonun %50' den az olduğu olgularda bu oran %78 seviyelerine düşmektedir. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşmamıştır. 12 hastada lokal nüks gelişti. Regresyonun %50' den fazla olduğu olguların %12' sinde lokla nüks görülürken, lokal nüks görülen olguların %67,7' si ise regresyonun %50' den az olan grupta olduğu görüldü. Fark belirgin olmakla beraber istatistiki olarak anlamlı değere ulaşmadı. Hastaların 17' sinde (%21,5) uzak metastaz gelişti. Metastaz gelişen olguların % 40' dan fazlasında regresyonun %50' den fazla olduğu görüldü. Lokal ve sistemik nükse etki eden faktörlerin analizi Tablo 9 ve 10' da verilmiştir. Değerlendirmeye alınan hiçbir parametre istatistiki olarak anlamlı bir değere ulaşmadı.

**Tablo 8.** Genel sağkalıma etki eden faktörlerin analizi

| Değişken                | Hasta Sayısı | Ortalama 26 aylık yaşam % | Univaryans (P) | Multivaryans (P) |
|-------------------------|--------------|---------------------------|----------------|------------------|
| <b>Cinsiyet</b>         |              |                           |                |                  |
| Erkek                   | 52           | 82,7                      | 0,584          |                  |
| Kadın                   | 27           | 85,2                      |                |                  |
| <b>Ameliyat Tekniği</b> |              |                           |                |                  |
| Sfinkter Koruyucu APR   | 52<br>27     | 82,7<br>85,2              | 0,791          |                  |
| <b>Diferansiasyon</b>   |              |                           |                |                  |
| İyi                     | 3            | 33,3                      | 0,196          |                  |
| Orta                    | 45           | 86,7                      |                |                  |
| Kötü                    | 19           | 78,9                      |                |                  |
| <b>LVİ</b>              |              |                           |                |                  |
| Pozitif                 | 2            | 50                        | 0,0001         | 0,063            |
| Negatif                 | 77           | 84,4                      |                |                  |
| <b>PNİ</b>              |              |                           |                |                  |
| Pozitif                 | 3            | 66,7                      | 0,598          |                  |
| Negatif                 | 76           | 84,2                      |                |                  |
| <b>TRD</b>              |              |                           |                |                  |
| 1                       | 14           | 78,6                      | 0,853          |                  |
| 2                       | 27           | 85,2                      |                |                  |
| 3                       | 27           | 81,5                      |                |                  |
| 4                       | 11           | 90,9                      |                |                  |
| <b>SS</b>               |              |                           |                |                  |
| Pozitif                 | 13           | 69,2                      | 0,228          |                  |
| Negatif                 | 66           | 86,4                      |                |                  |
| <b>Patolojik T</b>      |              |                           |                |                  |
| 0                       | 12           | 91,7                      | 0,832          |                  |
| 1                       | 2            | 50                        |                |                  |
| 2                       | 13           | 84,6                      |                |                  |
| 3                       | 48           | 83,3                      |                |                  |
| 4                       | 4            | 75                        |                |                  |
| <b>Patolojik N</b>      |              |                           |                |                  |
| 0                       | 51           | 86,9                      | 0,320          |                  |
| 1                       | 19           | 78,9                      |                |                  |
| 2                       | 9            | 77,8                      |                |                  |

PNİ: Perinöreal invazyon, LVI: Lenfovasküler invazyon, TRD: Tümör regresyon derecesi,  
SS: Sirkumferansiyel sınır

**Tablo 9.** Lokal nükse etki eden faktörlerin analizi

| Değişken              | Hasta Sayısı | Lokal Nüks | Univaryans (p) |
|-----------------------|--------------|------------|----------------|
| <b>Cinsiyet</b>       |              |            |                |
| Erkek                 | 52           | 19,2       | 0,165          |
| Kadın                 | 27           | 7,4        |                |
| <b>Ameliyat Şekli</b> |              |            |                |
| Sfinkter Koruyucu     | 52           | 15,4       | 0,947          |
| APR                   | 27           | 14,8       |                |
| <b>Diferansiasyon</b> |              |            |                |
| İyi                   | 3            | 8,3        | 0,624          |
| Orta                  | 45           | 33,3       |                |
| Kötü                  | 19           | 28,3       |                |
| <b>LVI</b>            |              |            |                |
| Pozitif               | 2            | -          | 0,544          |
| Negatif               | 77           | 15,6       |                |
| <b>PNİ</b>            |              |            |                |
| Pozitif               | 3            | 33,3       | 0,372          |
| Negatif               | 76           | 14,5       |                |
| <b>TRD</b>            |              |            |                |
| 0                     | 0            | 0          | 0,328          |
| 1                     | 14           | 38,5       |                |
| 2                     | 27           | 19,2       |                |
| 3                     | 27           | 3,7        |                |
| 4                     | 11           | 8,3        |                |
| <b>SS</b>             |              |            |                |
| Pozitif               | 13           | 15,2       | 0,983          |
| Negatif               | 66           | 15,4       |                |
| <b>Patolojik T</b>    |              |            |                |
| 0                     | 12           | 8,3        | 0,118          |
| 1                     | 2            | -          |                |
| 2                     | 13           | -          |                |
| 3                     | 48           | 18,8       |                |
| 4                     | 4            | 50         |                |
| <b>Patolojik N</b>    |              |            |                |
| 0                     | 51           | 15,7       | 0,713          |
| 1                     | 19           | 10,5       |                |
| 2                     | 9            | 22,2       |                |

**Tablo 10.** Sistemik nükse etki eden faktörlerin analizi

| <b>Değişken</b>       | <b>Hasta Sayısı</b> | <b>Sistemik Nüks</b> | <b>Univaryans (p)</b> |
|-----------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|
| <b>Cinsiyet</b>       |                     |                      |                       |
| Erkek                 | 52                  | 19,2                 | 0,492                 |
| Kadın                 | 27                  | 25,7                 |                       |
| <b>Ameliyat Şekli</b> |                     |                      |                       |
| Sfinkter Koruyucu     | 52                  | 23,1                 | 0,640                 |
| APR                   | 27                  | 18,5                 |                       |
| <b>Diferansiasyon</b> |                     |                      |                       |
| İyi                   | 3                   | 16,7                 | 0,738                 |
| Orta                  | 45                  | 0                    |                       |
| Kötü                  | 19                  | 48,5                 |                       |
| <b>LVI</b>            |                     |                      |                       |
| Pozitif               | 2                   | -                    | 0,453                 |
| Negatif               | 77                  | 22,1                 |                       |
| <b>PNI</b>            |                     |                      |                       |
| Pozitif               | 3                   | 33,3                 | 0,812                 |
| Negatif               | 76                  | 21,1                 |                       |
| <b>TRD</b>            |                     |                      |                       |
| 0                     | 1                   | 100                  | 0,328                 |
| 1                     | 14                  | 7,7                  |                       |
| 2                     | 27                  | 23,1                 |                       |
| 3                     | 27                  | 25,9                 |                       |
| 4                     | 11                  | 16,7                 |                       |
| <b>SS</b>             |                     |                      |                       |
| Pozitif               | 13                  | 30,8                 | 0,375                 |
| Negatif               | 66                  | 19,7                 |                       |
| <b>Patolojik T</b>    |                     |                      |                       |
| 0                     | 12                  | 16,7                 | 0,501                 |
| 1                     | 2                   | 50                   |                       |
| 2                     | 13                  | 15,4                 |                       |
| 3                     | 48                  | 20,8                 |                       |
| 4                     | 4                   | 50                   |                       |
| <b>Patolojik N</b>    |                     |                      |                       |
| 0                     | 51                  | 19,6                 | 0,652                 |
| 1                     | 19                  | 21,1                 |                       |
| 2                     | 9                   | 33,3                 |                       |



## 5. Tartışma

KRK, her iki cinsten de kansere bağlı ölümlerin en sık üçüncü nedenidir. Tanı konulduktan sonra tedavinin şeklinin belirlenmesi önem kazanmaktadır. KRK'ın prognozunun belirlenmesinde en önemli kriter tümörün evresidir[34,35]. Barsak duvarına invazyon derecesi (T), lenf nodu metastazı (N) ve uzak metastaz (M) varlığı prognozu belirleyen faktörlerdir[34,36,37]. Evre arttıkça hastanın sağ kalım süresi azalmaktadır. Beş yıllık hastalıksız sağkalım oranı erken evrelerde %80' ler seviyelerinde iken lenf nodu tutulumu olduğunda oranlar %50 ve altı seviyelere düşmektedir[34]. Prognozu belirleyen faktörler olarak; tümörün histolojik tipi, diferansiyasyon derecesi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümöre karşı oluşan desmoplazik ve iltihabi reaksiyon boyutu, lenf nodu metastazı, lokalizasyonu, yaş, cinsiyet, gibi parametrelerin de önemli olduğu vurgulanmaktadır[36,37]. Bizim çalışmamızda da univaryans analizde lenfovasküler invazyon sağ kalıma etki eden faktör olarak gözükmekle beraber multivaryans analizde anlamlılığı kaybolmuştur.

Günümüzde neoadjuvan KRT Evre II ve III rektum tümörlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Burada önemli olan konu ise hangi hastanın bu uygulamadan fayda görüp hangisinde etkinin sınırlı kalacağıdır. Nitekim KRT' nin etkili olduğu olgularda tümör regresyonu daha belirgindir ve bu durum lokal nüks ihtimalini belirleyen en önemli faktördür. Çalışmalar bu tedaviye cevabın hastadan hastaya fark edebileceğini göstermektedir. Dolayısıyla hangi hastanın hangi nedenlerden dolayı bu tedaviden daha çok faydalanabileceği ya da hangi hastada yanıtın yetersiz olabileceğini saptamaya yarayan belirteçlerin ortaya konulmasında yarar vardır. Zira bir hastada bu tür belirteçlerle yetersiz yanıt alınacağı tahmin edilebilirse daha agresif bir tedavi uygulaması tercih edilerek yanıt alma ihtimali artırılabilir veya bu uygulamadan vazgeçilerek zaman ve para kaybı da önlenmiş olur. Diğer bir deyişle bu tür belirteçlerin ortaya konulması bireye özgü tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir. Örneğin Ki67 seviyesinin rektal kanserde kolon kanserine göre yüksek derecede eksprese olduğu ve Ki67 seviyesinin neoadjuvan KRT alan olgularda prediktif değer taşıdığı saptanmıştır[38,39]. Diğer bir çalışma konusu p53 olmuştur. Genel olarak p53 mutasyonu ve artmış ekspresyonu halen tartışmalı olmakla beraber kötü prognoz işareti kabul edilir[39]. Bunların dışında bazı

çalışmalarda tümör dokusunda artmış epidermal growht faktör (EGF) ve siklooksijenaz-2 varlıklarının da neoadjuvan KRT' ye kötü yanıt alınacağı yönünde anlamlı belirteçler olabileceğı belirtilmektedir[ 40,41].

Das ve arkadaşları 562 hastalık serilerinde tümörü rektum duvarını sirkumferansiyel olarak tutulma oranının %60' dan fazla , CEA seviyesinin 2,5 ng/dl' den fazla ve tümörün anal vergeden mesafesinin 5cm' den fazla olmasının neoadjuvan KRT' ye kötü yanıt alınacağının habercileri olabileceğini saptamışlardır[42]. Aslında CEA' in pratikte kullanım amacı hepatik metastazların ve nükslerin saptanmasıdır[43]. Prognostik belirleyici olarak dikkate alındığında; bazı çalışmalarda 2,5 ng/dl, bazılarında ise 5,0 ng/dl seviyeleri eşik değerler olarak kabul edilmiş ve bu değerlerin üzerindeki CEA seviyelerine sahip hastalarda prognozun tümörün evresinden bağımsız olarak daha kötü olduğı vurgulanmıştır[37]. Tedavi öncesi tümör çapı, tümörün lümendeki sirkumferansiyel yayılımı ve anal kanala uzaklığı neoadjuvan KRT sonrası tümör regresyonunu belirleyici faktörlerdir.[44,45]

Bu konuda kliniğimizde daha önce aynı hasta grubuyla yapılan bir tez çalışmasında patolojik tümör regresyonunun yanısıra neoadjuvan KRT'nin etkinliğini göstermek ve prognostik faktör olarak kullanılabilirliklerini değerlendirmek için bu antikorlardan Ki ras, p53, siklin D kullanılmış ancak neoadjuvan KRT ile tümör regresyon oranı ve bu belirteçlerin düzeylerindeki değışiklikler arasında anlamlı bir bağlantı bulunamadığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada ayrıca CEA, tümörün lümendeki sirkumferansiyel yayılımı ve anal kanala uzaklığı, tümörün diferansiyasyonu, vasküler ve nöral invazyon gösterip göstermediğı, lenf nodu tutulumu ve tutulmuş lenf nodu sayısının da KRT' ye cevap ile ilişkisi irdelenmiştir. Bu parametrelerden diferansiyasyon, cerrahi sınırın durumu, tümör çapı, preoperatif ve postoperatif TNM evrelerinin ve immünhistokimyasal boyanmanın regresyon ile karşılaştırılması neoadjuvan tedavinin etkinliğini kanıtlar şekilde anlamlı bulunmuştur.

Rezekte edilmiş olan spesimendeki lenf nodu tutulumu KRT sonrası cerrahi yapılmış olan hastalarda uzun dönem sonuca etki eden en önemli faktör olduğunu vurgulayan çalışmalar vardır[46]. Bu aynı zamanda hastalısız ve hastalıklı sağıkalımı da belirleyen en önemli faktördür. Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda

genel sağ kalım %88 iken bu oran lenf nodu tutulumu olan olgularda % 55, 5 yıllık hastaliksız sağ kalım ise tutulum olmayanlarda %85 iken N1 olgularda %44, N2 olgularda ise %35 olarak bildirilmiştir.[47] Bu belirgin yaşam süresi farklılıkları muhtemelen lenf nodu neoadjuvan KRT' ye rağmen pozitif olan hastaların tümörlerinin biyolojik agresifliği ile bağlantılı olabilir. Nitekim Lim ve arkadaşları aynı çalışmada KRT sonrası lenf nodu pozitifliği devam eden olgularda primer tümör regresyonun da N0 olan olgulara göre daha az olduğunu bildirmişlerdir. Bunun yanısıra tümörün T durumu ne kadar ileri ise lenf nodu pozitifliği olasılığının da anlamlı oranda arttığı vurgulanmıştır. Bununla beraber T0 tümörlerde bile %9 civarında lenf nodu tutulumu olma olasılığı T durumunun sağkalım için neden iyi bir belirleyici olmadığını ortaya koymaktadır[47]. Bizim hasta grubumuzda literatür bulgularına paralel olarak N0 olguların % 74' ünde %50' den fazla regresyon varken N1 olguların % 21' inde regresyon saptandı. Buna karşın sağkalım değerlendirildiğinde literatür verilerinden farklı olarak N0 hastaların %87' si hayattayken N1 hastaların %79' u hayatta olup aralarındaki fark anlamlı değildi.

Sağkalıma etki eden diğer bir faktör sirkumferansiyal sınır (SS) tutulumudur [48,49]. Bu lokal ileri bir tümör ve kimi zamanda yetersiz cerrahi teknik uygulamasına işaret etmektedir. Nitekim yüksek kolorektal cerrahi volümü olan merkezlerde SS tutulum oranının daha az olduğu bildirilmektedir[47]. Bizim hastalarımızda da SS tutulum oranı % 16,5 olup yüksek kolorektal cerrahi merkezlerinin oranları ile paraleldir. Yine çalışmamızda takip süresince SS tutulumu olan olguların %79' ü hayattayken, tutulum olmayanların %87' si hayattaydı ve fark anlamlı değildi.

Diğer bir konu, sfinkter koruyucu cerrahi yapılabilen hastaların abdominoperineal rezeksiyon yapılanlara göre daha iyi sağkalıma sahip olmasıdır. Zira mezorektum tümör yayılımında bir bariyer olarak kabul edilmektedir. Mezorektum distal rektumda pelvik tabana yakın kısımda anatomik olarak incelenmektedir. Dolayısıyla rektum duvarını aşan bir tümör proksimal rektum tümörleri ile karşılaştırıldığında daha kolay sirkumferansiyel marjini pozitif hale getirebilmektedir. Diğer bir neden ise çok distal yerleşimli tümörlerde lenfatik akımın pelvik duvarda yerleşen nodlara doğru olmasıdır[50]. İşte mezorektumun anatomik yapısı ve lenf direnainının yönü çok distal yerleşimli rektum tümörlerinde

nüksün daha sık görülmesini açıklayabilir. Ancak bizim çalışmamızda takip süresi içinde sfinkter koruyucu cerrahi yapılanlarla abdominoperineal rezeksiyon yapılan hastalar arasında sağkalımda anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Ameliyat öncesi dönemde ve neoadjuvan KRT sonrası tedavinin etkinliğini belirlemeyi hedefleyen evreleme amaçlı radyolojik tetkiklerin belli oranlarda yanılma payları vardır. Buna karşın, neoadjuvan KRT'nin etkinliğini değerlendirmede patolojik preperattaki tümör regresyon derecesi daha gerçekçi bir değerlendirmedir. Ameliyat sonrası T ve N evreleri, postoperatif diferansiyasyon, cerrahi sınır ve perirektal yağlı dokuya invazyon ile regresyonun istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmıştır. Ancak postoperatif patolojik verilerin neoadjuvan KRT için prognostik faktör olarak kullanımı uygun olmamakla birlikte etkinliğini gösterir faktörlerdir.

Neoadjuvan KRT sonrası %15-20 civarında tam regresyon bildiren çalışmalar mevcuttur [31,51]. Bu oran bizim çalışmamızda %15,18'dir ve literatürde bildirilen değerlerle uyumludur. Tümör regresyonunun radyasyon dozuna, kemoterapi-radyoterapi kombinasyonuna, preoperatif tedavi ile cerrahi arasında geçen zamana bağlı olduğu bilinmektedir[52,53]. Tedavinin etkinliğini etkileyen faktörler tespit edildikçe regresyon oranının artacağı beklenmektedir.

Neoadjuvan KRT ile bildirilen yaklaşık %20 tam patolojik regresyon bazı çalışmacıları KRT sonrası lokal eksizyon yönünde ikna etmiştir. Kennely ve arkadaşları çalışmalarında KRT sonrasında radyolojik ve klinik olarak tümör regresyonu olduğuna karar verdikleri 10 olguda lokal eksizyon yapmış ve ortalama 24 aylık takipte lokal nüks yada uzak metastaz olmadığını bildirmişlerdir[54]. Aynı çalışmacılar yaptıkları literatür araştırmasında da 28 olgu saptamış ve bu olgularda 30 aylık takipte %89 hastalıksız sağ kalım olduğunu vurgulamışlardır. Ancak bu uygulama bugünkü bilgiler ışığında TME gibi kür sağlanabilecek bir cerrahi tekniğe iyi bir alternatif olarak gözükmemektedir ve etik sorunlar doğurabilir. Dolayısıyla ancak rektum rezeksiyonunu ya da stomayı reddeden seçilmiş hastalara önerilebilir. Bizim serimizde bu tür bir yaklaşımın uygulandığı hasta yoktur.

KRT ile tam regresyon sağlandığı düşünülen olgularda diğer bir alternatif yaklaşım ise “bekle-gör“ politikasıdır[55]. Hakikaten iyi seçilmiş olgularda lokal

eksizyon olsun nonoperatif „bekle-gör“ yaklaşımıyla olsun düşük oranda lokal nüks ve uzak metastaz olasılığı bildirilmektedir.

Lokal nükse etki eden en önemli faktörler olarak cerrahi sınırlarda tümör varlığı ve lenf nodu tutulumu gösterilmektedir. Bu nedenle T3,N+ hastalarda peroperatif KRT uygulaması postoperatif KRT uygulamasının yerini almıştır. Nitekim Almanya Onkolojik Cerrahi çalışmasında neoadjuvan KRT alanlarda 5 yıllık takipte adjuvan KRT alanlara göre daha az lokal nüks olduğu belirtilmiştir[8]. İsveç çalışmasında bu oranlar neoadjuvan KRT alanlarda %11 iken sadece cerrahi yapılanlarda %27 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde Hollanda çalışmasında da neoadjuvan KRT sonrası cerrahi yapılanlarda lokal nüks %11 iken sadece cerrahi yapılanlarda %21 oranında bildirilmiştir. Yine CR07 çalışmasında preoperatif kısa dönem KRT alanlarda 5 yıllık takipte lokal nüksün ameliyat sonrasında sirkumferansiyel sınırı pozitif olarak belirlenen ve postoperatif KRT alanlara göre anlamlı şekilde düşük olduğu (%5' e karşın %17) vurgulanmıştır[56].

Çalışmamızda cerrahi sınırı pozitif olarak saptanan 13 olgunun 12'sinin regresyonu  $\leq$ %50 olan grupta yer almıştır. Lenf nodu değerlendirmesi KRK' de önemli bir prognostik faktördür[57]. Erdamar ve arkadaşlarının 502 hasta üzerinde yaptığı incelemede, lenf nodu metastazı ile invazyon derinliği arasında güçlü uyum bulunmuştur[58]. Pozitif lenf nodu sayısı ve prognoz arasında ters orantı tespit edilmiştir. Metastaz olup olmadığına bakılmaksızın toplam lenf nodu sayısı bağımsız bir risk faktörüdür[57]. Kolorektal ameliyat materyalinin değerlendirmesinde, uygun evrenin tespiti için en az 12 lenf nodu gerekmektedir[59]. Çalışmamızda ortalama bulunan lenf nodu sayısı 9,39' dur ve arzu edilen miktara yakındır. Unutulmaması gereken önemli bir gerçek ise spesimenden çıkarılan lenf nodu sayısının tek başına cerraha ait olmayıp spesimeni inceleyen patoloğun tecrübesi ve titizliği ile de alakalı olduğudur.

Vasküler ve nöral invazyon varlığında sağ kalım azalmakta, metastaz oranı artmaktadır [60]. Ayrıca venöz invazyon rektal karsinomun bölgesel invazyonu ile de ilişkilidir[61]. Çalışmamızda lenfovasküler invazyon olan vaka sayısı 2 iken, perinöral invazyon 3 vakada gözlenmiştir. Lenfovasküler invazyon univaryans analizde sağ kalıma anlamlı ölçüde etkili gibi gözükmeyle beraber multivaryans analizde anlam bulunamamıştır.

İsveç çalışmasında kısa dönem 25 Gy RT' nin lokal kontrolün yanısıra sağ kalıma da olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir[62]. Bu çalışmada RT sonrası cerrahi yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım %58 iken sadece cerrahi yapılanlarda bu oran %48 olmuştur. Ancak bu çalışmadaki önemli farklılık günümüzün kabul edilen tekniği TME' nin bu çalışma döneminde rutin uygulamada olmamasıdır.

İsveç çalışmasından farklı olarak Danimarka çalışmasında KRT sonrasında rutin olarak TME uygulanmış ve KRT yapılmadan doğrudan TME uygulanmış hasta grubu ile arasında 5 yıllık sağ kalımda anlamlı bir fark bulunamamıştır[63]. Çalışmamızda ortalama 2,2 yıllık takip süresinde lokal nüks oranları % 15 civarında olup literatür verilerinden biraz daha yüksek gözükmemektedir. Serimizdeki ilk verilere bakıldığında ortalama 2,2 yıllık takipte % 21 civarındaki uzak metastaz oranı da neoadjuvan KRT' nin sağ kalıma olumlu bir etki yapmayacağına işaretini vermektedir.

Benzer şekilde randomize bir Polonya çalışmasında da kısa dönem KRT sonrasında hastalardan bir gruba 7 gün sonra TME yapılırken diğer gruba 4 hafta ara verilerek TME yapılmıştır. Bu çalışmada 5 yıllık sağ kalımda KRT sonrası ameliyat öncesi beklenen sürenin anlamlı fark yaratmadığı, anlamlı farkın KRT ile belirgin tümör gerilemesi (downstaging) sağlanan hastalarda ortaya çıktığı saptanmıştır. Sağ kalıma etki eden en önemli faktör KRT' ye tümörün verdiği küçülme (downsizing/downstaging) oranı olarak göze çarpmaktadır. Pach ve ark. KRT' ye cevabın olduğu olgularda 5 yıllık sağkalımın %90 iken cevapsız hastalarda bu oranın %60 civarında olduğunu vurgulamışlardır[64]. Polonya çalışmasına paralel olarak Stipa ve arkadaşları da 5 yıllık sağ kalımın KRT ile tam regresyon sağlanan olgularda, KRT' ye cevapsız olgulardan anlamlı bir şekilde farklı olduğunu (%96' ya karşın % 54) ortaya koymuştur[65]. Pach ve ark. çalışmasında ayrıca KRT' nin sfinkter koruyucu cerrahi şansını arttırmadığı da vurgulanmıştır[64]. Bizim çalışmamızda tam ya da >%50 regresyon görülen olgularda nüks ya da sağ kalımda anlamlı bir fark görülmemektedir.

Lokal nüks ve sağ kalıma etkisi olduğu düşünülen diğer bir konu ise KRT' nin tamamlanması ile ameliyat arasında geçen süresidir. Patch ve arkadaşları randomize çalışmalarında 25 Gy RT' den 1 hafta ve 4 hafta sonra TME yaptıkları hastalarda sağ kalım anlamında anlamlı bir fark olmadığını vurgulamışlardır. Buna gerekçe

olarak da bazı hastalarda RT' ye cevap olmaması ve uzun bekleme süresinde tümörün daha ilerlemesi olabileceği gösterilmiştir. Buna karşın KRT sonrası uzun bekleme periyodunun daha iyi tümör küçülmesi ile sonuçlandığını ve cerrahi uygulamanın daha kolay hale geldiği sonucuna varmışlardır. Bu konuda Wolthuis ve arkadaşları, 356 hastada yaptıkları çalışmada KRT sonrasında 7 haftadan az ve daha çok beklenen hastalar karşılaştırılmış ve uzun bekleme süresinde onkolojik sonuçlarda olumsuz bir etki olmaksızın „tam tümör regresyonu“ oranının, hatta 5 yıllık sağ kalım süresinin anlamlı oranda arttığı vurgulanmıştır[66]. Bizim çalışmamızda ameliyat günü yoğunlukları nedeniyle bekleme süresinde bir standart olmamakla beraber hastalar ortalama 4-8 hafta arasında ameliyat edilmişlerdir.

Bu çalışmanın retrospektif olması nedeni ile olguların bilgilerine ulaşmakta bazı güçlüklerle karşılaşıldı. Özellikle dış merkezlerde çekilmiş görüntüleme tetkiklerine ait raporların tümüne ulaşılamadı. Bunun dışında tanısı hastanemiz dışında konulan hastaların bazılarının endoskopik biopsi blok ve preperatlarına ulaşılamadı ve bu olgular çalışmadan çıkartılmak zorunda kalındı. Neoadjuvan tedavi hastanemizde 2007'den bu yana uygulanmakta olduğundan çalışma için uygun koşullara sahip az olgu toplanabildi. Bu çalışmanın diğer bir eksik noktası da takip süresinin kısa olmasıdır. Her ne kadar nüks ve metastazların büyük kısmı ilk 2 yıl içinde ortaya çıkıyor olsa da 5 yıllık takip sonuçları ile uygulamalarımızı değerlendirmek daha uygun olacaktır. Hasta sayısının artması ve takip süresinin uzaması ile istatistiksel olarak anlamsız kalan bazı parametreler anlamlı hale gelebilir.

Özetle; hiperfraksiyone RT mezorektumun sınırlarını sterilize eder ve tümör hücre kalıntılarının gelişmesini engeller. Bu durum lokal nüks ihtimalini azaltır ve muhtemelen tümör hücrelerinin uzak organlara giderek metastaz yapmasını da engellemiş olur. Neoadjuvan KRT sonrası yapılacak ideal ameliyat tekniği TME' dur. Cevaplanması gereken önemli soru ise KRT sonrası ideal ameliyat zamanlamasının ne olduğudur. Bizim çalışmamızda takip süresi kısadır ve olgu sayısı azdır. Bu nedenle 5 yıllık sonuçları beklemek ve tekrar değerlendirmek uygun olacaktır.

## 6. Sonuç

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 2007- Mayıs 2012 tarihleri arasında lokal ileri rektum kanseri tanısı konularak neoadjuvan KRT sonrası ameliyat edilmiş olan 18 yaş üstü 79 hasta retrospektif olarak incelendi. Elde edilen veriler bize göstermiştir ki, neoadjuvan KRT nin lokal nüks ve hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisini ortaya koymak için daha fazla hasta sayısı içeren daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Hernekadar nüks ve metastazların büyük kısmı ilk 2 yıl içinde ortaya çıkıyor olsada 5 yıllık takip sonuçları ile uygulamalarımızı değerlendirmek daha uygun olacaktır. Hasta sayısının artması ve takip süresinin uzaması ile istatistiksel olarak anlamsız kalan bazı parametreler anlamlı hale gelebilir.

Neoadjuvan KRT uygulanan hastaların büyük çoğunluğunda evre gerilemesi ve tümör boyutlarında küçülme sağlanabilmektedir.

Hiperfraksiyone RT mezorektumun sınırlarını sterilize eder ve tümör hücre kalıntılarının gelişmesini engeller. Bu durum lokal nüks ihtimalini azaltır ve muhtemelen tümör hücrelerinin uzak organlara giderek metastaz yapmasını da engellemiş olur. Neoadjuvan KRT sonrası yapılacak ideal ameliyat tekniği TME‘ dur. Cevaplanması gereken önemli soru ise KRT sonrası ideal ameliyat zamanlamasının ne olduğudur. Bizim çalışmamızda takip süresi kısadır ve olgu sayısı azdır. Bu nedenle 5 yıllık sonuçları beklemek ve tekrar değerlendirmek uygun olacaktır.

## 7. Özet

Kolorektal kanserler gastrointestinal sistemin en sık kanserleridir. Rektum kanserinde cerrahi vazgeçilmez bir tedavi seçeneğidir. Cerrahi alandaki gelişmelere paralel olarak uygulanan neoadjuvan tedavilerdeki ilerlemeler sayesinde lokal kontrol ve genel sağkalımda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Cerrahiye adjuvan (postoperatif) veya neoadjuvan (preoperatif) uygulanan (kemo) radyoterapi ile tedavi başarısı artmaktadır. Günümüzde rektum kanserinde Evre II ve III hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) ile tümör boyutlarının belirgin şekilde



azaltılabildiği, sfinkter koruyucu cerrahi oranının arttırılabildiği ve daha az lokal tümör nüksü sorunu yaşandığı gösterilmiştir. Çalışmamızda Lokal ileri rektum kanseri nedeniyle uzun dönem neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) uygulanan hastalarda rekürrens, hastalıksız /hastalıklı sağkalım ve buna etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada 01/01/2007- 01/05/2012 tarihleri arasında 18 yaş üstü lokal ileri rektum kanseri nedeniyle neoadjuvan KRT almış ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde ameliyat edilmiş olgular retrospektif olarak tarandı. Olguların klinik, radyolojik ve patolojik verileri değerlendirildi. Preoperatif KRT olarak devamlı infüzyon 5-FU ile fraksiyon başına 1,8 Gy olmak üzere toplam 50,4 Gy radyoterapi uygulanan olgular çalışmaya alındı. Çalışmaya 27 (%34,2) kadın, 52 (%65,8) erkek olmak üzere toplam 79 hasta katılmış olup ortalama yaş 60,82' dir. Olguların ameliyat öncesi CEA düzeyi ortalama 6,52 ng/ml'dir. Tümörün anal werge' den uzaklığı ortalama 6,19 cm, tümörün tuttuğu segment uzunluğu ortalama 5,14 cm' dir. Neoadjuvan KRT sonrası tam regresyon oranı %15,18'dir. Hastaların ortalama takip süresi, 26 ay olarak saptandı.(3-59 ay aralığında) Takip süresince 28 (%35,44) hastada tümör rekürrensi saptanmış olup bunun 12 tanesi lokal, 17 tanesi sistemik rekürrenstir. Ortalama 26 ay takip süresinde hastaların %83,54 'ü hayattaydı. Hastalıksız sağ kalım %72,15 idi. Neoadjuvan KRT uygulanan hastaların büyük çoğunluğunda evre gerilemesi ve tümör boyutlarında küçülme sağlanabilmektedir.

Çalışmamızda olgu sayısının az olması ve takip süresinin kısa olması nedeni ile uzun dönem neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan lokal ileri rektum kanserli hastalarda nüks, sağkalım/ hastalıksız sağkalımın uzun dönem takip sonuçlarının anlaşılması için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **8. Abstract**

Colorectal carcinomas are the most commonly seen malignant tumors of the gastrointestinal system. Surgery is an essential treatment option for rectal cancer. In parallel to the developments in the field of surgery, improvements in adjuvant and neoadjuvant treatment modalities lead to increase in both local control and overall

survival times. Treatment success for rectal cancer has been increasing by the help of neoadjuvant (preoperative) or adjuvant (postoperative) modalities. Neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) for stage II and III rectal carcinomas reduces the tumor size effectively, increases the chance of sphincter preserving surgery and decreases the local tumor recurrences.

In our study, we aim to determine recurrence, survival and disease-free survival and factors effecting these, after the long-term neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer (CRT).

In this study, we searched retrospectively 79 patients above 18 years of age who had CRT for locally advanced rectal carcinomas and operated in the general surgery department at the Kocaeli University Hospital between 01/01/2007 - 1/05/2012. Clinical, radiological and pathological analysis of the patients were included. Patients with preoperative CRT with 50,4 Gy in 28 fractions (1.8 Gy in each fraction) with concurrent 5- fluorouracil 2 were included. Totally 79 patients with 27 (% 34.2) women and 52 (% 65,8) men with the average age of 60,82 were collected. Preoperative mean serum CEA levels were 6,52 ng/ml. Mean distance of tumoral mass from anal verge was 6,19 cm. Mean length of rectal involvement was 5,14 cm. Mean ratio of total regression after neoadjuvant CRT was observed as % 15,18. The median follow-up for all patients was 26 months (range,3-59 months). During follow-up, 28 patients (35,44%) experienced tumor recurrence, including 12 with local and 17 with systemic recurrences. The 2-year disease-free and overall survival rates were 72.15 % and 83,54 %, respectively. In patients treated with neoadjuvant CRT, size reduction and downstaging in tumor could be achieved in most of the patients.

Because the small sample size and the short follow up period in our study, further trials of the long-term neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinomas are needed to determine recurrence, survival and disease-free survival rates and related factors.

## Kaynaklar Dizini :

- 1- Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;**18**:581–92.
- 2- Zampino MG, Labianca R, Beretta G, Gatta G, Lorrizo K, Braud Fd F, et al. Rectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004 Aug;**51(2)**:121-43.
- 3- Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı 2006-2008 yılları Türkiye Kanseri İnsidansı
- 4- Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, et al: Rectal cancer: The Basingstoke experience of total mesorectal excision,1978-1997. *Arch Surg* 1998;**133**:894-899
- 5- M. C. Terzi, Ö. Alabaz TCD Cerrahi Kitabı-Temel ve Klinik Cerrahi-Rektum Kanseri –2013
- 6- Guillem, JG, Chessin, DB, Cohen, AM, et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2005; **241**:829
- 7- Ruo L, Tikoo S, Klimstra D. Long term prognostic significance of extended rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 2002;**236**:75-81
- 8- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;**351**:1731–1740.
- 9- Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;**23(24)**:5644-50.
- 10- Glimelius B. Radiotherapy in rectal cancer. *Br med Bull* 2002;**64**:141-75
- 11- Lee John Skandalakis *Surgical Anatomy and Technique(Third edition)* Nobel kitapevi 2010; 12:418
- 12- İskender Sayek ,S. İlgi, A. Konan, C. Terzi *Temel Cerrahi-4. baskı* Nobel kitapevi 2012;123: 1419-1422, 92:1177-1178
- 13- A. Baykan, M.A. Kuzu, A. K, Aşlar -*Kolon ve Rektum Kanserleri 1. baskı* Seçil kitapevi 2010;25:402
- 14-Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 1990; **113**:373.

- 15- Ashktorab H, Nouraie M, Hosseinkhah F. A 50-year review of colorectal cancer in African Americans: implications for prevention and treatment. *Dig Dis Sci* 2009; **54**:1985
- 16- Murat Büyükdoğan Kolorektal kanserlerde genetik ve etyolojik faktörler *Selçuk Tıp Derg* 2009;**25 (3)**:171-180
- 17- Stewart, M, Macrae, FA, Williams, CB. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. *Br J Surg* 1982; **69**:414
- 18- Winawer SJ, Sherlock P. Best practice and research clinical gastroenterology. *Colorectal cancer screening*, 2007; **21, 6**: 1031.
- 19- Parkin DM, Pisani, P, Ferlay, J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; **49**:33.
- 20- Michael J. Zinner, Kimberley Moore Dada, Ronald Bleday -Maingot's *Abdominal Operations*, **Eleventh Edition** McGraw-Hill 2007;25:698-700
- 21- Edwards BK, Ward E, Kohler BA. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 2010; **116**:544.
- 22- Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH et al. Current trends in initial clinical manifestations *South Med J* 1991;**84**:575
- 23- Güler Yavaş, Çağdaş Yavaş Günümüzde Rektum Kanserinde Radyoterapinin Yeri *Selçuk Tıp Dergisi* 2012;**28(2)**: 139-143
- 24- American joint committee on cancer *Colon and Rectum Cancer Staging 7th Edition*-2010
- 25- F. Charles Brunicaudi. Schwartz's Principles of Surgery. Eighth edition. McGraw-Hill Medical Publishing Division 2005; 1066-1075.
- 26- Courtney M. Jr. Townsend Sabiston *Textbook of Surgery 17. edition* Nobel 2010;10:1463
- 27- Tepper, JE, O'Connell, MJ, Niedzwicki, D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; **19**:157.
- 28- Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H, Fishbein G, Marks G. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; **30**: 169–175.

- 29- Grann A, Feng C, Wong D, et al. Preoperative combined modality therapy for clinically resectable uT3 rectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;**49**:987-95
- 30- Buroker T, Nigro N, Correa J, Vaitkevicius VK, Samson M, Considine B. Combination preoperative radiation and chemotherapy in adenocarcinoma of the rectum: preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1976;**19**: 660–663.
- 31- Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al. Efficacy of preoperative 5-FU, high dose leucovorin, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Cancer* 1994; **73**: 273–280
- 32- Wheeler JM, Dodds E, Warren BF, et al. Preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision surgery for locally advanced rectal cancer: correlation with rectal cancer regression grade. *Dis Colon Rectum* 2004; **47**: 2025-2031.
- 33- Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorect Dis* 1997;**12**:19-23
- 34- Anne BB, Clive A. Colorectal cancer. Clinical review. *BMJ*, 2007; 335: 715-8.
- 35- Kehoe J, Khatri VP. Staging and prognosis of colon cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2006; **15**: 129-46.
- 36- Fenoglio- Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, et al. Carcinomas and other epithelial and neuroendocrine tumors of the large intestine. *Gastrointestinal pathology an atlas and text*. **2nd ed**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999; 909-1068.
- 37- Rosai J. *Gastrointestinal tract. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*, Volume 1. **9th ed**. Mosby, 2004; 776-855.
- 38- Jie G, Zhixiang S, Lei S, et al. Relationship between expression and methylation status of p16 INK4a and the proliferative activity of different areas tumour cells in human colorectal cancer. *Int J Clin Pract*. 2007; **61**: 1523-9.
- 39- Jakob C, Liersch T, Meyer W, et al. Predictive value of Ki-67 and p53 in locally advanced rectal cancer: Correlation with thymidylate synthase and histopathological tumor regression after neoadjuvant 5-FU based chemoradiotherapy. *World J Gastroenterol*. 2008; **14**(7): 1060-6.

- 40- Giralt J, Eraso A, Armengol M, et al. Epidermal growth factor receptor is a predictor of tumor response in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; **54**: 1460-5.
- 41- Smith FM, Reynolds JV, Kay EW, et al. COX-2 overexpression in pretreatment biopsies predicts response of rectal cancers to neoadjuvant radiochemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; **64**: 466-72.
- 42- Das P, Skibber JM, Rodriguez- Bigas MA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007 **30(15)**:1770-1776
- 43-Eche N, Pichon MF, Quillien V, et al. Standards, options and recommendations for tumor markers in colorectal cancer. *Bull Cancer*. 2001; **88**: 1177-206.
- 44- Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer. The M.D.Adderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; **44**: 1027-38.
- 45- Willet CG, Warland G, Coen J, et al. Rectal cancer: The influence of tumor proliferation on response to preoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; **32**: 57-61.
- 46- Bujko K, Michalski W, Kepka L, et al.: Association between pathologic response in metastatic lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy and risk of distant metastases in rectal cancer: An analysis of outcomes in a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;**67**:369–377.
- 47- Long-Term Outcomes in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer Treated With Preoperative Chemoradiation Followed by Curative Surgical Resection *Journal of Surgical Oncology* 2012;**106**:659–666
- 48- Luna-Perez P, Bustos-Cholico E, Alvarado I, et al.: Prognostic significance of circumferential margin involvement in rectal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy and low anterior resection. *J Surg Oncol* 2005;**90**:20–25.
- 49- Nagtegaal ID, Quirke P: What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;**26**:303–312.

- 50- Moriya Y, Hojo K, Sawada T, et al.: Significance of lateral node dissection for advanced rectal carcinoma at or below the peritoneal reflection. *Dis Colon Rectum* 1989;**32**:307–315.
- 51- Mohiuddin M, Regine WF, John WJ, et al. Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: Dose time factors for pathological complete response. *Int J Radiat Oncol BiolPhys*, 2000;**46**:883-8 .
- 52- Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol*, 1999;**17**(8): 2396.
- 53- Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum*, 2004;**47**: 279-86.
- 54- P. Kennelly & Anna Heeney & Anne White & David Fennelly & Kieran Sheahan & John M. P. Hyland & P. Ronan O’Connell & Desmond C. Winter *Int J Colorectal Dis* 2012;**27**:759–764
- 55- Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva E, Sousa AH Jr, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;**240**:711–717
- 56- Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2009;**373**(9666):811–820. F
- 57- Vogel C, Kirtil T, Oellig F, et al. Lymph node preparation in resected colorectal carcinoma specimens employing the acetone clearing method. *Pathol Res Pract*. 2008; **204**:11-5.
- 58- Erdamar S, Sakız D, Kayaselçuk F, et al. The crucial role of pathologist in determining the prognosis of colorectal carcinoma cases: An analysis of 502 cases with colorectal carcinoma by Turkish national working group of gastrointestinal pathology. *Virchows Arch*. 2007; **451**: 2; 176.

- 59- Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, et al. Clinicopathologic staging for colorectal cancer. An International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT), *J Gastroenterol Hepatol*. 1991; **6**: 325-44.
- 60-Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP, et al. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. *Incidence and prognostic significance*. *Cancer*, 1998; **61**: 1018-23.
- 61- Talbot IC, Ritchie S, Leighton M, et al. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, *histological features and significance*. *Histopathology*, 1981;**5**: 141-63.
- 62- Swedish Rectal Cancer Trial Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 1997;**336**:980–987.
- 63- Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg*. 2007;**246**(5):693–701.
- 64- Radoslaw Pach, Jan Kulig, Piotr Richter, Tomasz Gach, Miroslaw Szura, and Teresa Kowalska. Randomized clinical trial on preoperative radiotherapy 25 Gy in rectal cancer—treatment results at 5-year follow-up *Langenbecks Arch Surg*. 2012 June; **397**(5): 801–807.
- 65- Stipa F, Chessin DB, Shia J, et al. A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography. *Ann Surg Oncol*. 2006;**13**(8):1047–1053.
- 66- Albert M. Wolthuis, Freddy Penninckx, Karin Haustermans, MD, Gert De Hertogh, Steffen Fieuws, Eric Van Cutsem, MD, and Andre' D'Hoore, Impact of Interval between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and TME for Locally Advanced Rectal Cancer on Pathologic Response and Oncologic Outcome *Ann Surg Oncol* 2012; **19**:2833–2841