



**T.C MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NEOADJUVANT TEDAVİ ALAN REKTUM KANSERLİ HASTALARDA  
KAPESİTABİN İLİŞKİLİ HİPERBİLİRUBİNEMİ VE TEDAVİ YANITI  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. Mehmet ÖZER**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Ali ALKAN**

**MUĞLA, 2023**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Mehmet ÖZER'e ait "**Neoadjuvant Tedavi Alan Rektum Kanserli Hastalarda Kapesitabin İlişkili Hiperbilirubinemi ve Tedavi Yanıtı Üzerine Etkileri**" isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Üye	Prof.Dr. Emine Figen Tarhan
Üye	Prof.Dr. Bülent Huddam
Üye	Prof.Dr. Neşe Çınar
Üye	Prof.Dr. Özgür Tanrıverdi
Üye	Prof.Dr. Gülhan Akbaba
Üye	Prof.Dr. Cem Şahin
Üye	Doç.Dr. Burak Özşeker
Üye	Doç.Dr. Ali Alkan
Üye	Doç.Dr. Gökhan Pektaş
Üye	Dr.Öğr.Üys. Alper Alp
Üye	Dr.Öğr.Üys. Hasan Tunca
Üye	Dr.Öğr.Üys. İsmail Kırlı
Üye	Dr.Öğr.Üys. Dilek Gibyeli Genek
Üye	Dr.Öğr.Üys. Melike Ersoy

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma için Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 03.05.2023 tarihli 46 karar nolu etik kurul onayı alınmıştır.



## **TEŞEKKÜR**

Danışmanım Doç.Dr. Ali ALKAN'a tez boyunca yaptığı katkılardan dolayı teşekkür ederim. Her konuda sabırla yardımcı olan eşim Ayşe ÖZER'e ve kızlarıma desteklerinden dolayı teşekkür ederim.



Dr. Mehmet ÖZER

## ÖZET

**Özer, M. “Neoadjuvant Tedavi Alan Rektum Kanserli Hastalarda Kapesitabin İlişkili Hiperbilirubinemi ve Tedavi Yanıtı Üzerine Etkileri” Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2023.**

**Giriş:** Lokal ileri rektum kanserinde neoadjuvant kemoradyoterapi ve kemoterapi uygulaması gerek lokal nüks gerekse genel sağkalım avantajı sağlaması nedeniyle günümüzde standart tedavidir. Ancak önemli bir prognostik parametre olan patolojik tam yanıt(pTY) hastaların ancak %35’inde yakalanabilmektedir. Tedavi yanıtını predikte eden farklı klinik ve laboratuvar parametreler dokümanite edilse de, halen net parametreler yoktur. Bu çalışmanın amacı neoadjuvant tedavi alan rektum kanserli hastalarda kapesitabin ilişkili hiperbilirubinemi ve tedavi yanıtı üzerine etkilerinin incelenmesidir.

**Materyal/ Metod:** Çalışmaya 18 yaşını geçmiş, erkek ya da kadın, rektum kanser tanısı alan, erken evre olan, neoadjuvant kemoterapi uygulanan ve sonrasında opere olmuş hastalar dahil edildi. Hastaların klinik verileri, radyoloji, patoloji sonuçları ve laboratuvar verileri retrospektif olarak incelendi. Kapesitabin tedavisi altında gerek radyoterapi eş zamanlı gerekse idame neoadjuvant kullanılan dönemde hastaların bilirubin değerleri kaydedildi. Primer sonlanım noktası olarak neoadjuvant tedavi sonrası elde edilen patolojik tam yanıt, sekonder sonlanım noktası olarak da hastaliksız (HSK) ve genel sağkalım(GSK) kabul edilerek, etki eden parametreler analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmada 108 lokal ileri rektum kanseri vakası değerlendirildi. Medyan tanı yaşı 61.6(37-85) olan hastaların %63.0’ı total neoadjuvant tedavi(TNT) alırken, pTY hastaların 14(%13.0)’ünde kaydedildi. Neoadjuvant tedavi sürecinde total, direkt ve indirekt bilirubin seviyelerinde başlangıca kıyasla anlamlı artış saptandı. Hastaların 77’sinde (%71.3) total bilirubinde artış, 66’sında (%61.1) direkt bilirubinde artış ve 72’sinde(%66.7) indirekt bilirubinde artış saptandı. Bilirubin değişimlerinin yanıt oranları ile analizinde; total bilirubin artışı (0.16 vs 0.07, p=0.07), direkt bilirubin artışı (0.06 vs 0.02, p=0.28) ve indirekt bilirubin artışı (0.10 vs 0.05, p=0.42) pTY olan ve olmayanlarda benzerdi. Çok değişkenli analizde fazla total bilirubin artışı ile pTY ilişkili bulundu (OR: 6.03, %95GA 1.1-30.6, p=0.03). Ancak bu ilişki HSK ve GSK analizine yansımada. Çok değişkenli analizde; tümör grad 2/3 (HR:0.34, %95 GA 0.1-0.9, p=0.049) ve klinik N0 (HR:0.36, %95 GA 0.1-0.9, p=0.040) HSK ilişkili bulunurken, >65 yaş (HR:3.2, %95 GA 1.2-8.7, p=0.018), perinöral invazyon varlığı

(HR:2.8, %95GA 1.01-8.1, p=0.048) ve klinik N0 (HR: 0.28, %95GA 0.1-0.7, p=0.013) GSK ile ilişkili bulundu.

**Sonuç:** Çalışmamızda neoadjuvant tedavi alan rektum kanserli hastalarda kapesitabin ilişkili hiperbilirubineminin pTY predikte etmede etkin olabileceği gösterilmiştir. Ancak bu etki HSK ve GKS analizinde bulunamamıştır. Kapesitabin ilişkili hiperbilirubinemi ve klinik sonuçları ileri çalışmalarla test edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Rektum kanseri, kapesitabin, neoadjuvant tedavi, hiperbilirubinemi



**ABSTRACT**

**Özer, M. “Capecitabine-Associated Hyperbilirubinemia and Its Effects on Treatment Response in Rectum Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Therapy” Mugla Sıtkı Koçman University, School of Medicine, 2023.**

**Introduction:** Neoadjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy are the standard of care in locally advanced rectum cancer, providing better local control and overall survival advantage. However, pathological complete response (pCR) which is an important prognostic parameter, can only be provided in 35% of the cases. Although there are numerous defined predictors of pCR, there is still uncertainty. The aim of the study was to analyze the predictor role of capecitabine associated hyperbilirubinemia during neoadjuvant treatment of rectum cancer patients.

**Material/ Methods:** Patients over 18 years of age, male or female, diagnosed with early stage rectal cancer, treated with neoadjuvant chemotherapy, and subsequently operated were included in the study. The clinical, radiological, pathological and laboratory data of them were collected retrospectively. The parameters effecting the primary end point- pCR rates and secondary end points disease free survival (DFS) and overall survival(OS), were tested.

**Results:** 108 locally advanced rectum cancer patients were included. The median age was 61.6(37-85). 63.0% of the patients were treated with total neoadjuvant therapy (TNT) and pCR was recorded in 14 patients(13.0%). There were statistically significant increases in total, direct and indirect bilirubin levels during neoadjuvant therapy. There were increases in total bilirubine (77, 71.3%), direct bilirubine (66, 61.1%) and indirect bilirubine(72, 66.7%). The comparison of bilirubin level changes and neoadjuvant treatment responses revealed that the median changes were similar between pCR and non-pCR groups; total bilirubin (0.16 vs 0.07, p=0.07), direct bilirubin (0.06 vs 0.02, p=0.28) and indirect bilirubin (0.10 vs 0.05, p=0.42). In multivariate analysis of factors associated with pCR showed that high increases of total bilirubin levels were associated with pCR (OR: 6.03, 95%CI 1.1-30.6, p=0.03). However, this was not confirmed in the analysis of DFS and OS. In multivariate analysis; tumor grade 2/3 (HR:0.34, 95% CI 0.1-0.9, p=0.049) and clinical N0 (HR:0.36, 95% CI 0.1-0.9, p=0.040) were associated with DFS. In addition, >65 years of age(HR:3.2, 95% CI 1.2-8.7, p=0.018), perineural invasion (HR:2.8, 95%CI 1.01-

8.1,  $p=0.048$ ) and clinical N0 disease(HR: 0.28, 95%CI 0.1-0.7,  $p=0.013$ ) were associated with OS.

**Conclusion:** In our study, we have found clues indicating that capecitabine associated hyperbilirubinemia may be effective in predicting pCR rates. However, it couldn't be confirmed in DFS and OS analysis. Capecitabine related hyperbilirubinemia and its clinical consequences should be tested in further studies.

**Key Words:** Rectal cancer, capecitabine, neoadjuvant therapy, hyperbilirubinemia



# İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Rektumun Anatomisi	4
2.1.1. Rektumun Lenfatik Drenajı ve Kanlanması	4
2.1.2. Rektumun İnnervasyonu	5
2.2. Rektumun Embriyolojisi, Histolojisi ve Fizyolojisi	6
2.3. Rektum Kanseri	7
2.3.1. Rektum Kanserinde Epidemiyoloji	7
2.3.2. Rektum Kanserinde Etiyoloji ve Risk Faktörleri	8
2.3.3. Rektum Kanserinde Histopatoloji	11
2.3.4. Rektum Kanserinde Klinik Belirtiler	13
2.3.5. Rektum Kanserinde Tanı	13
2.3.6. Rektum Kanserinde Evreleme	15
2.3.7. Rektum Kanserinde TNM Evrelemesi	15
2.3.8. Rektum Kanserinde Prognostik Belirteçler	19
2.3.9. Rektum Kanserinde Preoperatif Görüntüleme Yöntemleri	19
2.3.9.1. Bilgisayarlı Tomografik Görüntüleme	20
2.3.9.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	20
2.3.9.3. Endorektal (Transrektal) Ultrason	20
2.3.9.4. Pozitron Emisyon Tomografisi	21
2.3.10. Rektum Kanserinde Tedavi Yaklaşımları	21
2.3.10.1. Cerrahi Tedavi	21
2.3.10.2. Neoadjuvant Kemoradyoterapi	24
2.3.10.3. Total Neoadjuvant Tedavi	25
2.3.10.4. Adjuvant Tedavi	27

2.3.11. Neoadjuvant Tedavi Sonrası Değerlendirme	27
2.4. Kapesitabin	28
2.5. Kolorektal Kanserli Hastalarda Kapesitabin İlişkili Hiperbilirubinemi	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Çalışmanın Şekli ve İzni	34
3.2. Hasta Seçimi	34
3.3. Verilerin Toplanması	34
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	62
KAYNAKLAR	63
EKLER	79
Ek-1. Etik Kurul İzin Yazısı	79

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5'-DFCR	: 5'-deoksi-5-florositidin
5'-DFUR	: 5'-deoksi-5-floroüridin
5-FU	: 5-florourasil
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AJCC	: Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
APC	: Adenomatöz Polipozis Koli
APR	: Abdominoperineal Rezeksiyon
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BT	: Bilgisayar Tomografi
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
CA 19-9	: Karbonhidrat Antijeni 19-9
CIMP	: CpG Adacığı Metilatör Fenotip
CRS	: Cerrahi Rezeksiyon Sınırı
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ERUS	: Endorektal (Transrektal) Ultrason
FAP	: Ailesel Adenomatöz Polipozis Koli
GSK	: Genel Sağlıkım
Gy	: Gray
HNPCC	: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser
HSK	: Hastaliksız Sağlıkım
HT	: Hipertansiyon
İBH	: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KT	: Kemoterapi
KRT	: Kemoradyoterapi
LAR	: Düşük Anterior Rezeksiyon
LCCRT	: Uzun Süreli Kemoradyoterapi

LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MAP	: MUTYH İlişkili Polipozis
MCV	: Ortalama Eritrosit Volümü
mRNA	: m-Ribonükleik Asit
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MSİ	: Mikrosatellit İnstabilite
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RECIST	: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RT	: Radyoterapi
SCRT	: Kısa Süreli Radyoterapi
SK	: Sağkalım
TAE	: Transanal Eksizyon
TME	: Total Mezorektal Eksizyon
TNT	: Total Neoadjuvant Tedavi
TRG	: Tümör Gerileme Derecesi
ULAR	: Ultra Düşük Anterior Rezeksiyon
US	: Ultrasonografi
VLAR	: Çok Düşük Anterior Rezeksiyon

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> T evrelemesi	16
<b>Tablo 2.</b> N evrelemesi (80)	17
<b>Tablo 3.</b> M evrelemesi (80)	18
<b>Tablo 4.</b> Kolorektal kanser TNM evrelemesi (AJCC UICC 8. Baskı) (80)	18
<b>Tablo 5.</b> Rektum kanserinde Modifiye Ryan tümör regresyon skoru şeması	28
<b>Tablo 6.</b> Hiperbilirubinemi yan etki derecelendirmesi-CTCAE (Yan etkiler için ortak terminoloji kriterleri)	33
<b>Tablo 7.</b> Hastaların sosyodemografik/ Klinik özellikleri	36
<b>Tablo 8.</b> Hastaların tedavi öncesi tümör özellikleri	37
<b>Tablo 9.</b> Hastaların tedavi durumlarının değerlendirilmesi	38
<b>Tablo 10.</b> Hastaların postoperatif durumlarının değerlendirilmesi	39
<b>Tablo 11.</b> Tanı anı, KRT süreci ve idame tedavi sırasındaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması	42
<b>Tablo 12.</b> Neoadjuvant tedavi yanıtına göre KRT sürecindeki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	44
<b>Tablo 13.</b> Tedavi yanıtına göre sosyodemografik, klinik ve patolojik özelliklerin karşılaştırılması	46
<b>Tablo 14.</b> Tam yanıt üzerine etkili faktörlerin tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon analizi	48
<b>Tablo 15.</b> Sosyodemografik, klinik ve patolojik özelliklerin hastalısız sağkalım üzerine etkileri	49
<b>Tablo 16.</b> Sosyodemografik özellikler, klinik ve patolojik özelliklerin genel sağkalım üzerine etkileri	54

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Pelvik arterler ve pelvik taban kasları	5
Şekil 2. Rektumun innervasyonu	6
Şekil 3. Total mezorektal eksizyon ve varyantları (114)	23
Şekil 4. Öncü ilaç kapesitabinin kimyasal yapısı	28
Şekil 5. Aktif ilaç florourasilin kimyasal yapısı	29
Şekil 6. Kapesitabinin florourasile 3 adımlı metabolik dönüşümü	30
Şekil 7. Tanıda ve tedavi ile bilirubin seviyelerinde değişimler	43
Şekil 8. KRT sürecinde bilirubin değerlerinin patolojik yanıtta göre sonuçları	45
Şekil 9. Bilirubin değerlerindeki farkın patolojik yanıtta göre sonuçları	45
Şekil 10. Bilirubinde artış ile patolojik tam yanıt arasında ilişki	
Şekil 11. Hastalıksız sağkalım Kaplan-meier eğrisi	48
Şekil 12. Perinöral invazyon hastalıksız sağkalım ilişkisi Kaplan-meier eğrisi	50
Şekil 13. Lenfovasküler invazyon hastalıksız sağkalım ilişkisi Kaplan-meier eğrisi	50
Şekil 14. Klinik T evresi hastalıksız sağkalım ilişkisi Kaplan-meier eğrisi	51
Şekil 15. Klinik N evresi hastalıksız sağkalım ilişkisi Kaplan-meier eğrisi	51
511	
Şekil 16. Patolojik tam yanıt ile hastalıksız sağkalım ilişkisi Kaplan-meier eğrisi	522
Şekil 17. Hastalıksız sağkalım Kaplan-meier eğrisi	533
Şekil 18. Yaş ile genel sağkalım ilişkisi Kaplan-meier eğrisi	54
Şekil 19. Perinöral invazyon ile genel sağkalım ilişkisi Kaplan-meier eğrisi	5555
Şekil 20. Klinik N evresi ile genel sağkalım ilişkisi Kaplan-meier eğrisi	55
Şekil 21. Patolojik tam yanıt ile genel sağkalım ilişkisi Kaplan-meier eğrisi	566

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler, dünya genelinde en yaygın kanserlerden biridir. Kanserler içinde insidans üçüncü, mortalite açısından ikinci sıradadır (1). İnsidans oranları, yüksek gelirli ülkelerde önemli ölçüde daha yüksektir; ancak ortalama vaka ölüm oranı orta gelirli ve düşük gelirli ülkelerde daha yüksektir (1,2). Küresel olarak, erkeklerde kolorektal kanser gelişme olasılığı kadınlardan daha yüksektir (her 26 erkekte 1; her 41 kadında 1) (2). Teşhis anından itibaren ABD'de (Amerika Birleşik Devletleri) normal yaşam süresine göre ayarlanmış beş yıllık göreceli sağkalım oranı %65'tir (3).

Kolorektal kanserlerin yaklaşık 1/3'ünü rektum kanserler oluşturmaktadır olup rektum kanser kolorektal kanserler arasında sağkalım açısından en olumsuz olan tümörler arasında görülmektedir. Hastaların çoğu semptomatik olduğu evrede fizik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle tanı almaktadır (4).

Rektum kanserinin tanısı dijital rektal muayene ve endoskopik biyopsi ile konur. Tanı konulduktan sonra uygun tedavi yaklaşımının belirlenebilmesi için primer evreleme rektum kanseri hastalarının yönetiminde kritik öneme sahiptir. Evrelemede yaygın olarak kullanılan TNM evreleme sistemi prognozu ve tedavi kararını belirleyen önemli faktörlerden biridir. Lokal rektum kanserinin tedavisinde cerrahi, kemoterapi (KT) ve kemoradyoterapiyi (KRT) içeren multimodalite tedavi rejimleri tercih edilir. Metastatik rektum kanserinde, primer tümör ve metastazlar rezektabl ise rezeksiyon düşünülebilir. Ancak metastatik rektum kanserlerinin çoğunluğu rezektabl değildir ve bu hastalarda tedavi sistemiktir (5,6). Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG), rektum kanserinin lokal evrelemesi ve uygun tedaviyi seçebilmek için en güçlü araçtır. Rektum kanseri olan bir hastanın sadece Total Mezorektal Exisyon (TME)'a mı yoksa neoadjuvant KRT sonrası TME'ye mi aday olduğuna MRG bulgularına göre karar verilir.

Son yıllarda, hem RT hem de sistemik doz KT'yi uygulayarak ameliyat öncesi tedaviyi yoğunlaştırma anlamına gelen alternatif bir multimodal strateji olan total neoadjuvant tedavi (TNT) kavramı ortaya çıkmıştır (7). Rektum kanserinde alternatif bir tedavi olarak TNT artık Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı tarafından desteklenmektedir (8). Yapılan çalışmalarda TNT'nin planlanan tedaviye daha iyi uyum, daha yüksek tam yanıt oranı, tümör evresinde azalma, gizli mikrometastazları hedefleme gibi

avantajlar sunduğu ve kemosenitivitenin değerlendirilmesine yardımcı olabileceği öne sürölmüştür (9,10).

Neoadjuvant KRT uygulanan hastaların %10-30'u patolojik olarak tam yanıt göstermektedir (11-13). Patolojik tam yanıt elde eden rektum kanser hastaları daha iyi hastalıksız sağkalıma, daha az lokal nükslere, daha iyi uzak metastazsız sağkalıma ve daha iyi genel sağkalıma sahiptir (12). Patolojik tam yanıt üzerine etkili olan faktörlerin incelendiği çalışmada hastanın yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi, tümörün anal girime uzaklığı, preoperatif evresi, serum CEA seviyesi, radyoterapi dozu ve KT modalitesi ile patolojik tam yanıtın ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Neoadjuvant tedaviden sonra en az 8 hafta beklenilmesinin patolojik tam yanıtı etkileyen tek faktör olduğu gösterilmiştir (14).

Kolorektal kanserin sistemik tedavisinde oldukça sık kullanılan kapesitabin tedavide önemli yer edinmektedir. Kapesitabin, oral olarak kullanılabilen bir ön ilaçtır. Vücuda alındıktan sonra çeşitli enzimatik aktivasyonlardan sonra aktif formu olan 5-FU'ya (5-florourasil) dönüşerek sitotoksik etki göstermektedir (15). Oral olarak kullanılabilmesi diğer sistemik ajanlara göre avantaj sağlamaktadır. Fakat kemoterapi ilaçlarının neden olduğu advers reaksiyonlar çeşitlidir ve bazı ciddi advers reaksiyonlar kemoterapi ilaçlarının klinik kullanımını sınırlandırabilir.

Kapesitabinin yan etki profilinde en yaygın görölenleri, anemi, diyare ve el-ayak sendromudur. Ayrıca hiperbilirübinemi, bulantı-kusma, konstipasyon, karın ağrısı ve dermatit gibi yan etkiler de görölebilir (15,16). Hiperbilirubinemi ile ilişkili fiziksel bulgu olan sarılık, karaciğerin bilirubini uygun şekilde metabolize edememesi veya salgılayamaması sonucu ortaya çıkar (17). Kapesitabinin yan etki profili 5FU'ninkinden oldukça farklıdır. Kolon ve meme kanseri nedeniyle tedavi almış 750 hasta araştıran bir derlemede, hastaların %25'inin anemi, diare, el-ayak sendromu, bulantı, hiperbilirubinemi, halsizlik- güçsüzlük, karın ağrısı, kusma ve dermatit gibi yan etkiler yaşadıkları gösterilmiştir (16).

Kemoterapi sırasında hastalarda total bilirubin artışına dikkat edilmesi önerilmektedir. Bilirubindeki artış kemoterapinin normal ilerlemesini engelleyen bir faktör haline gelebilir.

Çalışmamızda neoadjuvant tedavi alan rektum kanserli hastalarda kapesitabin ilişkili hiperbilirubinemi ve tedavi yanıtı üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Rektumun Anatomisi

Rektum, sigmoid kolonun devamı olarak sakral promontorium çevresinde S3 seviyesinde başlar. Rektum, rektosigmoid bileşkeden anal kanaldaki dentat çizgiye kadar 12 ila 15 cm uzunluğundadır (18).

Rektumun iki fleksurası vardır. Sakral fleksura (dorsal bükülme), sakrumun içbükey biçiminden, perineal fleksura (ventral bükülme), rektumun levator ani kası tarafından çevrelenmesinden kaynaklanır. Bu nokta anal kanala (anorektal bileşke) geçiş noktasıdır (18).

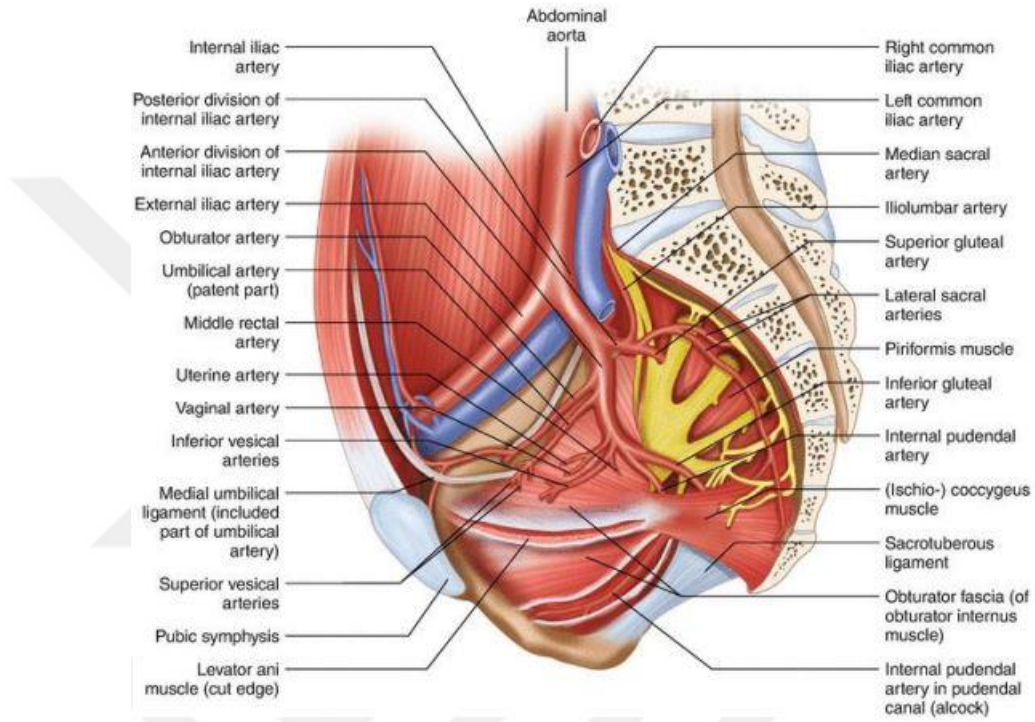
Morfolojik olarak rektum kalın bağırsağın devamına benzer. Ancak taeniae, haustra, appendices epiploicae ve semilunar kıvrımları yoktur. Karakteristik olarak üç adet sabit kıvrıma sahiptir (Houston valfleri). Orta rektal kıvrım (Kohlrausch valfi) en güçlü olanıdır ve anüsten yaklaşık 7 cm uzaklıkta bulunur. Rektal ampulla (Kohlrausch valfi ile anorektal bileşke arasındaki bölüm) pelvik diyafragma dayanan oldukça gerilebilir kısımdır ve dışkılama sırasında bir rezervuar görevi görür. Periton, rektumun üst üçte birini ön ve yan olarak kaplar, ancak orta üçte birlik kısım sadece önden periton ile örtülür. Alt üçte birlik kısım periton tarafından örtülmez. Periton bu son bölümde erkeklerde vesica urinariaya atlayarak excavatio rectovesicalis denen çıkmazı, kadınlarda vaginanın arka duvarına atlayarak excavatio rectouterina adı verilen, Douglas boşluğu olarak da bilinen, periton çıkmazını yapmaktadır. Rektum, Waldeyer fasyası aracılığıyla S4 seviyesinde posterior olarak presakral fasyaya bağlanır (18).

#### 2.1.1. Rektumun Lenfatik Drenajı ve Kanlanması

Rektumun kanlanması üç ana damar tarafından sağlanır. Bunlar süperior, orta ve inferior rektal arterleridir. Süperior rektal arter inferior mezenterik arterin dalıdır ve rektumun üst kısmının kanlanmasından sorumludur. Orta rektal arter internal iliak arterin dalıdır, rektumun orta bölümünün kanlanmasında sorumludur ve süperior rektal arter ile anastomozlar yapar. İnférieur rektal arter internal iliak arterden köken alan internal pudental arterin dalıdır, rektumun alt bölümünün kanlanmasından sorumludur.

Rektumun venöz drenajı portal veya sistemik dolaşım aracılığıyla olur. Kanın bir bölümü süperior rektal venden portal sisteme doğrudur. Orta ve alt rektumun kan akışı internal iliak venler aracılığıyla inferior vena cavaya doğrudur.

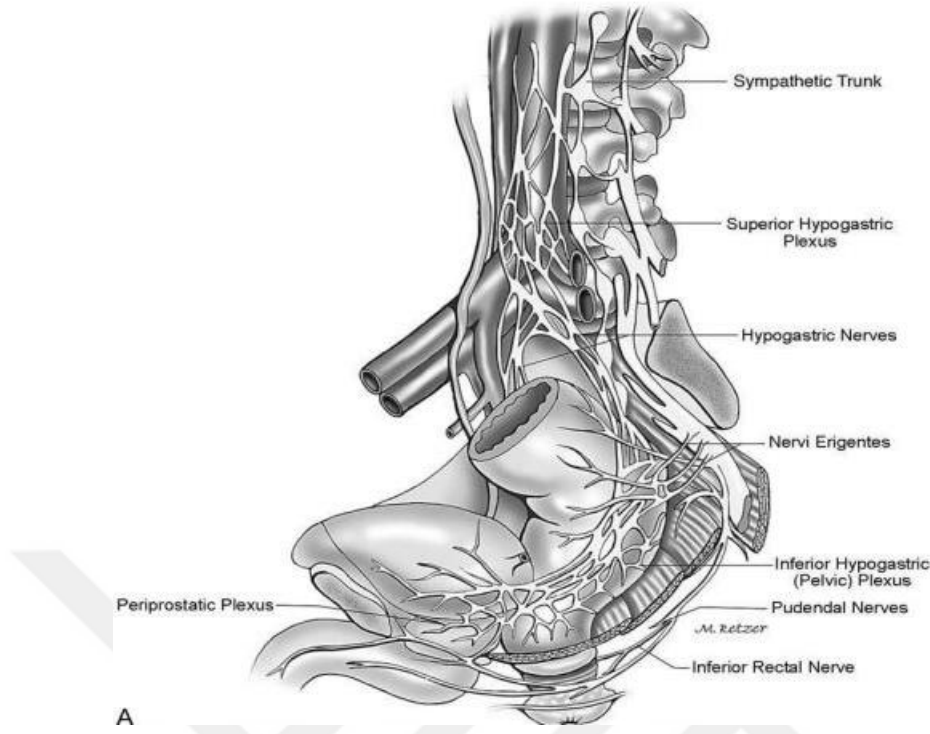
Rektumun üst bölümünün lenfatik drenajı inferior mezenterik nodlara, alt bölümünün drenajı internal iliak nodlara doğrudur. Anal kanalda dentat çizginin üstü inferior mezenterik ve iliak nodlara, dentat çizginin altı inguinal nodlara doğrudur (19).



Şekil 1. Pelvik arterler ve pelvik taban kasları

### 2.1.2. Rektumun İnnervasyonu

Rektumun innervasyonu sempatik ve parasempatik lifler aracılığıyla sağlanır. Rektum ve sol kolonun sempatik lifleri L1, L2 ve L3'ten gelir. Pregangliyonik lifler preaortik plexusta sinaps yapar ve postganliyonik lifler inferior mezenterik arter dalları ve süperior rektal arter ile birlikte rektumun üst bölümüne ulaşır. Rektumun alt bölümü ise hipogastrik pleksustan gelen presakral sinirler tarafından innerve edilir (19). Rektumun parasempatik innervasyonu S2, S3 ve S4'den köken alan nervi erigentes ile sağlanır.



A  
Şekil 2. Rektumun innervasyonu

## 2.2. Rektumun Embriolojisi, Histolojisi ve Fizyolojisi

Rektum duvarı içten dışa doğru mukoza, submukoza, tunika muskularis ve tunica serosa olarak dört fonksiyonel tabakadan oluşmaktadır (20).

**Mukoza:** Epitel, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşur. Epiteli tek katlı prizmatik hücre tabakasından oluşmaktadır. Rektal mukozada bol miktarda Goblet hücresi ile enterosit bulunmakta olup villus formasyonu ve plika gözlenmez (20). Rektum mukozasında uzun Lüberkühn kriptaları bulunmaktadır.

**Submukoza:** Mukozanın hemen altında yer almaktadır ve büyük oranda kollajenöz dokudan oluşur. Bu tabaka içerisinde arteriyel ve venöz yapılar ile lenfatik kanallara ek olarak nöral elemanlar bulunmaktadır, bu haliyle nörovasküler yapıları içerdiği söylenebilir. Mukozal glandlar ve muskularis mukozanın innervasyonunu sağlayan Meissner pleksusu bu tabakada yer alır (13).

**Muskularis Propria:** İç kısımda sirküler kas tabakası ve dış kısımda longitudinal kas tabakası olarak dizilen düz kaslardan oluşmaktadır. İki tabakayı birbirinden Auerbach pleksusu ayırır. Bu pleksusta parasempatik ganglionlar yer

almakta olup kuvvetli peristaltik kasılmalar bu innervasyon sayesinde gerçekleşmektedir (21).

**Seroza:** Vücuttaki diğer seröz membranlarda olduğu gibi trilaminar embriyonun mezoderm tabakasından gelişir. Muskularis proprianın hemen üzerini örterek ana vasküler yapılar ile nöral elemanları çevreler (21).

Gastrointestinal sistemin embriyolojik olarak gebeliğin dördüncü haftasında gelişmeye başladığı bilinmektedir. Endoderm tabakasından köken alan ilkel bağırsak yapıları ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut) ve arka bağırsak (hindgut) olarak üç kısımda incelenir. Bu yapılar içerisinde rektumun köken aldığı kısım hindguttur. Gebeliğin yaklaşık sekizinci haftasında anal membranın perfore olmasıyla anal kanal oluşur. Perforasyonun olmadığı durumda ise imperfore anüs olarak adlandırılan patoloji meydana gelir (21).

## **2.3. Rektum Kanseri**

### **2.3.1. Rektum Kanserinde Epidemiyoloji**

Kolorektal kanser insidansı ve mortalite oranları dünya çapında belirgin bir şekilde değişmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) GLOBOCAN veri tabanına göre, küresel olarak, kolorektal kanserler erkeklerde üçüncü en sık teşhis edilen kanserdir ve kadınlarda ikinci sıradadır (22). Hem insidans hem de mortalite oranları erkeklerde kadınlara göre önemli ölçüde daha yüksektir. Kolorektal kanserler insidans açısından üçüncü, ancak mortalite açısından ikinci sıradadır. Kolorektal kanserlere bağlı ölümler tüm kanserlere bağlı ölümlerin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Kolorektal kanserlerin yaklaşık üçte birini rektum kanseri oluşturmaktadır. 2020 yılında tüm kanserlere bağlı ölümler içinde rektum kanserinin oranı %3,4'tür (23).

Kolorektal kanser insidansı küresel olarak değişim gösterir. En yüksek insidans oranları Avustralya ve Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'dadır ve en düşük oranları Afrika ve Güney-Orta Asya'da bulunur (24). Bu coğrafi farklılıklar, diyet ve çevresel maruziyetlerdeki farklılıklar, düşük sosyoekonomik statü ve değişen düşük kolorektal kanser tarama oranlarından dolayı gibi görünmektedir (25). Kolorektal kanser insidansı erkeklerde kadınlara göre yaklaşık %33 daha yüksektir ve siyah Amerikalılarda beyaz Amerikalılara göre yaklaşık %20 daha yüksektir (26).

Kolorektal kanserler 40 yaşından önce nadir görülürler ve insidansı 40 ve 50 yaşları arasında artmaya başlar. Bazı kayıtlarda 39 yaşına kadar olan genç yetişkinler

arasında kolorektal kanser insidansının arttığı bildirilmektedir, ancak bu yaş grubundaki mutlak vaka sayısı, 50 yaş ve üzerindeki yetişkinlerden çok daha düşüktür (27).

Kolorektal kanserlerden ölüm oranları ABD ve birçok batılı ülkede düşmektedir. Bunun kolonik poliplerin saptanması ve çıkarılması, kolorektal kanserlerin daha erken saptanması ve daha etkili tedavi yöntemlerinin kullanılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (28). Bu verilerin aksine, uluslararası GLOBOCAN veri tabanından elde edilen verilere göre özellikle Orta ve Güney Amerika ve Doğu Avrupa olmak üzere kaynakları ve sağlık altyapısı daha sınırlı olan birçok ülkede ölüm oranları artmaya devam etmektedir (22).

### **2.3.2. Rektum Kanserinde Etiyoloji ve Risk Faktörleri**

Amerika Kanser Topluluğu (American Cancer Society)'nin 2020 yılında yayınladığı bildiri de kolorektal kanser gelişiminde etkili olduğu ortaya koyulan çok sayıda risk faktörü tanımlanmaktadır. Bireylerin kendilerinin veya akrabalarının kanser, kolon polip öyküsü, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), diabetes mellitus (DM) veya kolesistektomi geçirmeleri durumunda kolorektal kanser için yüksek risk altında oldukları çalışmalarda gösterilmiştir (29).

Yaşam tarzı faktörleri de kolorektal kanser etiyojisinde önemli roller oynamaktadır. Çalışmalar, aşırı kilo ve obezite, fiziksel hareketsizlik, sigara içme, alkol tüketimi ve uygunsuz diyet düzenlerinin (lif, meyve, sebze, kalsiyum ve diyet ürünlerinde düşük, kırmızı ve işlenmiş et bakımından yüksek bir diyet) kolorektal kanser riskini artırdığını göstermektedir (30). Ayrıca bağırsak mikrobiyomu, yaş, cinsiyet ve ırk ile sosyoekonomik durumun kolorektal kanser riskini etkilediği bilinmektedir.

Ailede kolorektal kanser öyküsü kolorektal kansere yakalanma riskini önemli ölçüde artırmıştır. Bu fenomen hem genetik yatkınlığı hem de yaşam tarzı faktörlerini içermektedir. Akrabaların risk altındaki bireylere olan kuşak mesafesi, birinci derece akrabaların kolorektal kansere yakalanma yaşı, kolorektal kanser tanısı alan aile üyelerinin sayısı, diğer neoplazmların ailede görülmesi (örneğin, endometriyal, ürogenital ve pankreas) ve kişisel kanser öyküsü kolorektal kanser açısından risk oluşturmaktadır.

Tüm yeni kolorektal kanser vakalarının yaklaşık %90'ının 50 yaş üstü bireylerden oluşması nedeniyle, yaş faktörü kolorektal kansere yakalanma riskini etkileyen faktörler içerisinde çok önemli bir yere sahiptir. 65 yaşından sonra insanların kolorektal kansere yakalanma riskinin 50-64 yaş arasındakilere kıyasla yaklaşık üç kat, 25-49 yaş arasındakilere kıyasla ise 30 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (29,30).

Bir çalışmada, birinci derece akrabalarında (ebeveynler, kardeşler ve çocuklar) kolorektal kanser öyküsü olan kişilerin, aile öyküsü olmayanlara kıyasla iki kat fazla risk altında olduğu saptanmıştır (31). Kolorektal kanser vakalarının %2-8'inin kalıtsal sendromlar sonucu ortaya çıktığı tahmin edilmektedir.

Kolorektal kanser gelişimine yatkın olan en yaygın iki kalıtsal sendrom, Lynch sendromu olarak da bilinen herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC) ve ailesel adenomatöz polipozis koli (FAP)'dir. HNPCC, uyumsuz onarım hataları olarak bilinen genlerdeki mutasyonların neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır (32). Bu genler tarafından kodlanan proteinler, hücre bölünmesi sırasında ortaya çıkan DNA'daki onarım hatalarından sorumludur. HNPCC vakalarının çoğu MLH1 ve MSH2 genlerindeki mutasyonlarla ilişkilidir.

Herediter nonpolipozis kolorektal kansere benzer şekilde, FAP da otozomal dominant geçişli bir genetik hastalıktır. Adenomatöz polipozis koli (APC) adındaki tümör baskılayıcı gen defektlerinden kaynaklanır. Bu gen DNA replikasyon ve hücre bölünmesini düzenlemede önemli rol oynayan bir proteini kodlar. FAP'li bireyler, orta yaşlarda yüzlerce hatta binlerce kolon polipleri geliştirmeye başlar ve yüksek olasılıkla, bu kolon poliplerinin çoğu kansere evrilir. Daha önce tanınmayan ve tedavi edilmeyen FAP sendromu olan hastaların neredeyse tamamına 35-40 yaşından önce kolorektal kanser tanısı konulduğu bilinmektedir (32,33). Kolorektal kanser gelişme riskinin artması Peutz-Jeghers sendromu, Juvenil polipozis sendromu, PTEN hamartomu tümörleri sendromu ve MUTYH ilişkili polipozis (MAP) oluşumu ile de bağlantılıdır.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı, kolorektal kanser gelişimi açısından HNPCC ve FAP'dan sonra üçüncü en yüksek risk durumu olarak görülmektedir. İBH, gastrointestinal sistemin bağışıklık sistemini etkileyen ve sonuç olarak kontrolsüz

inflamasyonun gelişmesine yol açan bir grup kronik hastalıktır. İBH'nin iki ana formu Crohn hastalığı ve Ülseratif kolittir.

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı Grubu'na göre, kırmızı et ve işlenmiş etler sırasıyla insanlar için muhtemelen kanserojen (Grup 2A) ve insanlar için kanserojen (Grup 1) olarak sınıflandırıldı. Araştırmalar, düzenli olarak kırmızı ve işlenmiş et tüketiminin kolorektal kanser gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (34). Bunun yanında lif bakımından zengin gıda tüketiminin kolorektal kanser gelişimi riskini önemli ölçüde azaltabileceği öngörülmüştür.

Dünya Kanser Araştırma Fonu/Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü'ne göre, yüksek süt ürünleri (özellikle süt) tüketimi muhtemelen kolorektal kanser geliştirme riski ile ters orantılıdır. Önerilen koruyucu süt ürünlerinin etkisi büyük ölçüde kalsiyum içeriğine bağlanmıştır. Kalsiyumun sekonder safra asitlerini ve yağ asitlerini bağlayarak bağırsak mukozasını değiştirme yeteneklerini azalttığı ve sonuç olarak kanserojen potansiyellerini sınırladığı gösterilmiştir. Ayrıca, kalsiyumun tümör hücrelerinde proliferasyonu inhibe ettiği ve apoptozu indüklediği bulunmuştur (29,35).

Kalsiyuma ek olarak diğer süt bileşeni olan D vitamini de kolorektal gelişimine karşı faydalı bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. D vitamini ve kalsiyumun rolleri yakından ilişkilidir, çünkü D vitamini birincil işlevi, bağırsak emilimini artırarak kalsiyum homeostazını korumaktır. D vitamini, epitel hücrelerinin büyümesi, çoğalması, farklılaşması ve apoptozunun düzenlenmesinde yer alan çeşitli genlerin ifadesini değiştirir. Yakın tarihli bir çalışmada kolorektal kanserli hastalara yapılan D vitamini takviyesinin sağ kalım üzerinde olumlu etkilerinin olduğu belirlenmiştir (36).

Epidemiyolojik veriler, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde artan kolorektal kanser insidansının sedanter bir yaşam tarzının sonucu olabileceğini göstermektedir. Fiziksel olarak aktif olmayan kişilerin, fiziksel olarak en aktif olanlara kıyasla kolorektal kanser geliştirme riskinin %50'ye kadar daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (29,37). Düzenli fiziksel egzersizlerin bağışıklık sistemi fonksiyonunu iyileştirdiği, stresi azalttığı, metabolik hızı optimize ettiği, hormon seviyesini düzenlemeye yardımcı olduğu, obeziteyi önlediği ve sonuç olarak kanser gelişimine karşı korunmaya yardımcı olabileceği gösterilmiştir(20).

Sigara dumanı, kolorektal kanser dahil birçok çeşit hastalığın gelişimi için belirlenmiş bir risk faktörüdür. Çalışmaların sonuçları, sigara içen kişilerin sigara içmeyenlere göre kolorektal kanser gelişme riskini 2-3 kat artırdığını ve riskin doz ve maruz kalma süresi ile arttığını göstermiştir (38). Ayrıca kolorektal kanser ölümlerinin %12'sine kadar sigara içiminin sorumlu tutulduğu düşünülmektedir. Sigara dumanı, 60'tan fazla kimyasalın bir karışımını ve DNA'ya zarar verdiği bilinen N-nitrozaminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler ve aldehitler içermektedir.

### **2.3.3. Rektum Kanserinde Histopatoloji**

Çevresel ve genetik faktörler epitel hücrelerinde kanser davranışlarının kazanılmasını teşvik ederek kolorektal kansere neden olur (39). Onkogenleri aktive edip tümör baskılayıcı genleri inaktive eden genetik ve epigenetik değişikliklerin kademeli birikimi dokuda malign özellik gelişmesinin genel bir yoludur. Genomik ve/veya epigenomik stabilite kaybı, kolonun erken neoplastik lezyonlarının çoğunda (yani, anormal kript odakları, adenomlar ve serrated polipler) gözlenmiştir ve kolorektal kanserin başlatılması ve oluşumundaki merkezi moleküler ve patofizyolojik olaylardan biri olması muhtemeldir (40,41). Genomik ve epigenomik stabilite kaybı, tümör baskılayıcı genler ve onkogenlerdeki mutasyon ve epigenetik değişikliklerin birikimini hızlandırıp rektum epitelindeki hücre bir grubunun kanserleşmesine kaynaklık eder (42-44).

Yaygın kabul edilen görüşe göre çoğu kolorektal kanserin kökeninde; kök hücre benzeri kolon kriptlerinin tabanında bulunan bir hücre olduğudur (45). Bu modelde, bu hücrelerdeki onkogen ve tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar, bir tümörün başlatılması ve sürdürülmesi için gerekli olan kanser kök hücrelerinin oluşumuna yol açar (46). Kolon normal epitel hücrelerinin adenokarsinoma dönüşümü büyük ölçüde histolojik ve eşzamanlı epigenetik ve genetik değişikliklerin öngörülebilir bir ilerlemesini izler. 'Klasik' kolorektal kanser oluşum modelinde, kanserlerin büyük çoğunluğu anormal bir kriptle başlayan bir polipten kaynaklanır ve daha sonra erken adenoma dönüşür (1 cm boyutunda ve/veya villöz histoloji ile) ve sonunda kolorektal kansere dönüşür. Bu süreç, mutasyon ve epigenetik değişikliklerin birikimiyle desteklenir ve 10-15 yıl sürer, ancak belirli durumlarda (örneğin, Lynch sendromlu hastalarda) daha hızlı ilerleyebilir (47). Dikkat çekici olarak, geleneksel tübüler

adenomların histolojisi oldukça homojendir, ancak bu poliplerin moleküler biyolojisi heterojendir ve bu da bazı adenomların kolorektal kansere ilerlemesini (poliplerin yaklaşık %10'u) ve bazılarının ilerlememesini açıklayabilir (48,49).

Beş-on yıl öncesine kadar, tübüler ve tübülovillöz adenomatöz poliplerin kansere ilerleyebilecek tek lezyonlar olduğu düşünülmekteydi. Ancak, bazı kolorektal kanserlerin, tüm poliplerin yaklaşık %5-10'unu oluşturan sesil serrated polipler adı verilen bir polip alt kümesinden geliştiği gösterilmiştir. Bu serrated (çentikli) polipler, tübüler adenomlardan farklı moleküler ve histolojik olaylarla ortaya çıkar (50-52) ve üç kategoriye ayrılır: hiperplastik polipler, sesil serrated adenomlar ve geleneksel serrated adenomlar (53). Sesil serrated polipler; hiperplastik polipten kaynaklanıp adenokarsinoma dönüşen bir dizi aracılığıyla kolorektal kansere dönüşme potansiyeline sahiptir (54).

Ayrıca, sağ kolonda ortaya çıkan serrated polipler (çekum, çıkan kolon ve transvers kolon) yaygın olarak epigenetik instabilite gösterirken [mikrosatellit instabilite (MSİ) ve CpG Adacığı Metilatör Fenotip (CIMP) olarak adlandırılan aşırı anormal CpG adası DNA metilasyonu ile karakterize] buna karşın sol kolon polipleri (sol kolonu, sigmoid kolon ve rektumu içerir) genellikle mikrosatellit stabil olup sıklıkla KRAS mutasyonları taşır ve CIMP'nin hafifletilmiş bir formu bu poliplerin bir alt kümesini oluşturur (51,52,55).

Epigenetik değişiklikler kolorektal karsinogezde gen mutasyonları ile birlikte etkili olur ve sıkça görülürler (56-58). Önemli olan, bu moleküler değişikliğinin miktarının tümörün bağırsaktaki konumuna (çıkan kolondan rektuma kadar) bağlı olarak değişmesidir (59,60). Bazı çalışmalar, kolorektal kansere sebep olarak moleküler değişikliklerin (mutasyonların) miktarında kademeli bir artış sonucu oluştuğunu desteklerken, diğerleri moleküler değişikliklerin daha kesin ve hızlı bir artış sonucu kolorektal kansere sebep olduğunu savunur. Bu durum patogenezin mekanizmasına göre tümörü tanımlamak yerine kitlenin lokalizasyonuna bağlı 'proksimal' ve 'distal' kolorektal kanser olarak tanımlanmasının daha çok tercih edilmesine sebep olmuştur. Her iki model de, tümör mikroçevresinin (bağırsak mikrobiyomu ve yanındaki dokunun inflamatuvar durumu), bu mutasyonların kanser oluşumu ve hastalığın ilerlemesini nasıl etkilediğini düzenlediği fikrini desteklemektedir. Kolorektal kanserin patogeneziyle ilgili mevcut anlayışımız,

hastalığın tümörü oluşturan genlerdeki değişikliklerin birikimi sonucunda ortaya çıktığı ve tümörü destekleyen faktörlerin kaynak aldığı dokudan ortaya çıktığı görüşü yönündedir (46).

Bu paradigma, yakın zamanda tümörün in situ bağışıklık hücre infiltrasyonunun, prognostik bir belirteç olarak (standart) TNM evresiyle birlikte belirlenmesi yönündeki görüşün temelini oluşturmuştur (61). Bu verilerle yakından ilgili olarak, son araştırmalar bağırsak mikrobiyotasının kolorektal kanser gelişimindeki rolü üzerinde odaklanmıştır. Nitekim çalışmalar Fusobacteria'nın (62) özellikle CIMP kaynaklı kanserlerde zenginleştiğini ve kolorektal kanserlerdeki CD3+ T hücreleriyle ters orantılı olabileceğini göstermiştir (63,64).

#### **2.3.4. Rektum Kanserinde Klinik Belirtiler**

Kolorektal kanserler genellikle üç şekilde karşımıza çıkarlar; şüpheli semptom ya da bulguların olması, rutin taramayla saptanan asemptomatik bireyler, barsak tıkanıklığı perforasyon veya nadiren akut gastrointestinal kanamayla acil başvuru şeklinde. En yaygın semptomlar barsak alışkanlıklarında değişiklik, dışkı özelliğinde ve çapında değişiklikler ondan sonra kanama, karın ağrısı, anemi, iştahsızlık, karın ağrısı, rektal bölgede ağrı, tenesmus, obstrüksiyon şeklinde gelir (65). Rektum tümörlerinin yaklaşık üçte biri tuşe ile tespit edilebilecek mesafededir bu yüzden muayenede rektal kitlenin tespit edilme olasılığı vardır.

#### **2.3.5. Rektum Kanserinde Tanı**

Rektal kanserlerde tanı aşamasında belirti ve semptomlardan veya rektal muayeneden şüphelenilebilir. En yaygın hasta prezentasyonu rektal kanama ile poliklinik başvurularıdır. Hastalığın daha ileri evrelerinde tenezm, inkomplet gaita deşarjı, gaita çapında azalma, kramplar, pelvik ve rektal ağrı veya obstrüktif semptomlarla hastalar başvurabilmektir (66).

Kolorektal kanserler için genel olarak konuşmak gerekirse tümörün kolondaki lokalizasyonuna göre semptom ve bulgular da değişiklik göstermektedir. Hematokezya ve bağırsak alışkanlığında değişimler rektal ve sol kolondaki tümörlerinde daha yaygın karşımıza çıkmakla beraber kaynağı saptanamayan demir eksikliği anemisi daha çok proksimal kolon tümörlerine ait bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Abdominal ağrı tüm kolon tümörleri için ortak semptomdur. Abdominal ağrı parsiyel obstrüksiyon, peritona yayılım, intestinal perforasyon ve hatta peritonit

sebebiyle gelişebilmektedir (67,68). Metastatik rektal kanser hastaları da metastaz bölgesine ait semptom verebilir. Bu organlar venöz dönüşten bahsettiğimiz karaciğer, akciğer ve kemiklerdir. Distal rektumun inferior rektal venin inferior vena kavaya drene olmasından ötürü ilk durak olarak akciğer bulgularıyla metastatik rektal kanser yakalanabilir. Nadiren vakalar acil olarak intestinal obstrüksiyon, akut gastrointestinal kanama, perforasyon sonrası peritonit bulguları ilk başvuru şekli olabilmektedir. Yine daha çok karşımıza ileri evre hastalarda gelse de mesane gibi komşu organlara fistülizasyon, apseler, sebebi bilinmeyen ateş, bakteriyemi veya sepsis ile tanı alan hastalar bulunmaktadır (69-72).

Sigmoidoskopi ve kolonoskopi, rektal kanserler için yaygın olarak kullanılan tanı ve tarama yöntemidir. Fleksibl sigmoidoskopi rektal kanserler için doğru bir tanı yöntemidir. Ancak, hastaların %4'ünde bulunan senkron kolon polipleri yada tümörler için kolonun diğer bölümlerini değerlendirmek için kolonoskopi gerekir (73). Kolonoskopi polipleri ve kitleleri çıkarmamızı sağlayabilmektedir (74). Çift kontrastlı baryum enema, tek başına veya fleksibl rektosigmoidoskopi ile birlikte kullanılan başka bir tanı ve tarama aracıdır. Ayrıca kemoradyoterapinin etkisini değerlendirmede ve tümör nüksü olasılığını tahmin etmede Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)'den daha üstün bulunmuştur (75), ancak tanısal verimi kolonoskopiden daha düşüktür (76). Ek olarak, histolojiyi oluşturmak ve eşzamanlı lezyonları araştırmak için çift kontrastlı baryum enema ile tespit edilen tüm lezyonlar için kolonoskopi önerilir (69).

Dünya Gastroenteroloji Topluluğu'nun 2018 yılında yayımlanan rehberinde dünya genelinde otorite sayılabilecek kurumların taramalarının yayınlandığı derlemede ise öneriler öneri derecelerine göre (ortalama risk altındaki bireylerde 50 yaşından başlayacak şekilde) kademeli olarak aşağıdaki gibi tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya üst yaş limiti konmamıştır. Bilgisayar tomografi (BT) kolonografi ve DNA testi alternatif metotlar olarak belirtilse de rutin taramalara eklenmemiştir. Rutin taramalar testlerin ulaşılabilirliğine göre derecelendirilmiştir.

1. derece öneri düzeyi: Her 10 yılda 1 defa kolonoskopi
2. derece öneri düzeyi: Yaşam boyu 1 defa kolonoskopi
3. derece öneri düzeyi: Her 5 yılda 1 fleksibl sigmoidoskopi. Eğer sigmoidoskopi pozitifse takiben kolonoskopi

4. derece öneri düzeyi: Yaşam boyu 1 defa fleksibl sigmoidoskopi. Eğer sigmoidoskopi pozitifse takiben kolonoskopi

5. derece öneri düzeyi: Yaşam boyu 1 defa fleksibl sigmoidoskopi. Eğer sigmoidoskopide ileri derecede neoplazi saptanırsa kolonoskopi

6. derece öneri düzeyi: Yıllık gaitada gizli kan testi. Pozitif olması halinde ulaşılabilirlik durumuna göre kolonoskopi, kolonoskopiye ulaşım mümkün değilse baryumlu enema önerilmektedir (77).

### **2.3.6. Rektum Kanserinde Evreleme**

Kolorektal kanser tanısı konulduktan sonra tedavi ve prognozu belirlemek için hastalığın yerel ve uzak yayılımı belirlenir. Özellikle kanserli bir polip için klinik evreleme çalışmalarına ve cerrahi rezeksiyona ihtiyaç olup olmadığına karar vermeden önce biyopsi örneğinin gözden geçirilmesi önemlidir. Kolorektal kanserler bölgesel ve transperitoneal yayılımın yanı sıra lenfatik ve hematojen yollarla yayılabilir. Bölgesel lenf düğümleri, karaciğer ve akciğerler en sık metastatik bölgelerdir. Barsağın venöz drenajı portal sistem yoluyla olduğu için, hematojen metastazın ilk hedefi genellikle karaciğerdir sonrasında ise akciğer, kemik ve (nadiren) beyin de dahil olmak üzere diğer birçok organ gelir. Bununla beraber, distal rektumdan köken alan tümörler başlangıçta akciğerlere metastaz yapabilir, çünkü inferior rektal ven portal venöz sistem yerine vena cava inferiora dökülür.

### **2.3.7. Rektum Kanserinde TNM Evrelemesi**

Kolorektal kanserler için eski Dukes ve Astler-Coller gibi sınıflandırmalar artık günümüzde tercih edilmemektedir. Amerikan Birleşik Kanser Komitesi ((American Joint Committee on Cancer-AJCC)'nin tercih ettiği TNM evrelemesi kullanılmaktadır. Tüm TNM evrelemelerinde olduğu gibi, radyografik, endoskopik (biyopsi dahil) ve intraoperatif bulgular bir klinik evre (cT, cN, cM) belirlemek için kullanılırken, patolojik evre (pT, pN, pM) değerlendirmesi için büyük patolojik çalışma gerektirmektedir. TNM evrelemesi AJCC-UICC (Union for International Cancer Control) 8. baskı tabloları aşağıda listelenmiştir.

**Tablo 1.** T evrelemesi

<b>T kategorisi</b>	<b>T kriterleri</b>
Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma <i>in situ</i> , intramukozal karsinom (muskularis mukozası boyunca uzanmayan lamina propria tutulumu)
T1	Tümör submukozayı invaze eder (muskularis mukoza yoluyla ancak muskularis propria içine girmez)
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör muskularis propria yoluyla perikolorektal dokulara invaze olur
T4	Tümör visseral peritonu işgal eder veya komşu organ veya yapıyı işgal eder
T4a	Tümör visseral periton yoluyla invaze
T4b	Tümör komşu organları veya yapıları doğrudan işgal eder veya bunlara yapışır

T evresi primer tümörün invazyon derinliği ile belirlenir. Lümeden itibaren rektum katmanları mukoza, muskularis mukoza, submukoza, muskularis propria ve subseroza/perirektal yağ olarak sıralanır. Tis tümörler mukoza ile sınırlıdır. T1 tümörler submukozaya invazedir muskularis propria tutulumu olmaz. T2 tümörler muskularis propriayı invaze ederler ancak ötesine geçmezken, T3 tümörler muskularis propria yoluyla subserozaya veya perirektal yağa uzanım gösterirler. T4a tümörleri serozal bir tabakayı (tipik olarak periton veya mezorektal fasya) invaze eder ve T4b tümörleri ise başka bir organı (örn. pelvik taban kasları, prostat veya vajina gibi) invaze ederler.

T3 tümörler muskularis propriayı aşarlar ve perirektal yağ dokuya uzanım gösterirler. T3 tümörün ektramural invazyon derinliğine göre alt gruplara ayıran çalışmalar vardır. T3a<1 mm, T3b 1 ile 5 mm, T3c, 6 ile 15 mm ve T3d>15 mm olarak belirtilmiştir (78).

Rektumdaki T3 ve T4a tümörü arasındaki klinik ayırım, tümörün tutulduğu bölgeye göre rektumun peritoneal yüzeylerinin konumunun dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir. Peritoneal refleksiyonun altındaki (tipik olarak seminal veziküller veya vajinal forniks seviyesinde) rektal kanserler için, mezorektal yağ içindeki tümör T3 hastalığının kanıtıdır ve tümörün T4 lezyonu olarak kabul edilmesi

için mezorektal fasyaya uzanması gerekir. Rektum tümöründe pelvik organ invazyonu olması evre T4b olarak ifade edilmektedir.

Bir rektum kanserinin rezeksiyonunda mezorektal fasya tarafından sınırlanan tüm mezorektumun çıkarılmasıyla total mezorektal eksizyon standart cerrahi tekniktir. Bu eksizyonun dış sınırı cerrahi rezeksiyon sınırı (CRS) olarak bilinir. Operasyon sırasında CRS'de tümör tutulumu olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek lokal nüks oranları vardır (79). MERCURY çalışması, görüntüleme de tümörün CRS'nin 1 mm yakınına kadar uzanmasının, cerrahi sırasında sınır tutulumunu öngörmede %92 oranında doğru olduğunu ve CRS tutulumu olan hastalarda hastalısız ve genel sağ kalımın daha kötü olduğunu gösterdi (78).

Neoadjuvant KRT endikasyonu ve prognozu açısından lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi gerekmektedir. Rektal kanserin N evresi, kanserli bölgesel lenf nodlarının sayısı ve izole, nodal olmayan, perirektal tümör birikintilerinin varlığı ile tespit edilir. TNM evrelemede N1a tek lenf nodu tutulumu, N1b 2 ile 3 lenf nodu tutulumu, N1c bölgesel lenf nodu tutulumu olmadan subseroza, mezenterde veya mezorektal dokularda tümör birikintilerinin varlığını ifade eder. N2a dört ile altı lenf nodu tutulumu olarak tanımlanır. N2b ise yedi veya daha fazla lenf nodunun tutulumu olarak tanımlanır.

**Tablo 2.** N evrelemesi (80)

<b>Bölgesel lenf düğümleri (N)</b>	
<b>N kategorisi</b>	<b>N kriter</b>
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bir ila üç bölgesel lenf düğümü pozitif
N1a	Bir bölgesel lenf nodu pozitif
N1b	İki veya üç bölgesel lenf nodu pozitif
N1c	Hiçbir bölgesel lenf düğümü pozitif değil, ancak şu bölgelerde tümör birikintileri var: Subseroza, mezenter Peritonealize olmayan perikolik veya perirektal/mezorektal dokular
N2	Dört veya daha fazla bölgesel düğüm pozitif
N2a	Dört ila altı bölgesel lenf nodu pozitif
N2b	Yedi veya daha fazla bölgesel lenf nodu pozitif

Rektum kanseri için bölgesel lenf nodu istasyonları, mezorektal ve internal iliak drenaj yollarındakileri içerir. AJCC'ye göre, rektum kanseri için bölgesel lenf nodları mezorektal, üst rektal, alt mezenterik, iç iliak (obturator nodları içerir) ve alt rektal lenf nodlarıdır. Eksternal iliak nodlar bölgesel değildir ve tutulmuşlarsa evre IV hastalığı temsil ettikleri düşünülür. İnguinal, ortak iliak ve periaortik, parakaval nodal tutulumlar da uzak metastaz olarak değerlendirilir.

**Tablo 3.** M evrelemesi (80)

<b>Uzak Metastaz (M)</b>	
<b>M kategorisi</b>	<b>M kriterleri</b>
M0	Uzak metastaz yok
M1	Bir veya daha fazla uzak bölgeye veya organa metastaz veya peritoneal metastaz
M1a	Bir bölgeye veya organa metastaz ancak peritoneal metastaz yok
M1b	İki veya daha fazla bölgeye veya organa metastaz ancak peritoneal metastaz yok
M1c	Peritoneal yüzeye metastaz, tek başına veya diğer bölge veya organ metastazlar

**Tablo 4.** Kolorektal kanser TNM evrelemesi (AJCC UICC 8. Baskı) (80)

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Evre</b>
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIC
T3-T4a	N2b	M0	IIC
T4b	N1-N2	M0	IIC
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a	IVA
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b	IVB
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c	IVC

### **2.3.8. Rektum Kanserinde Prognostik Belirteçler**

Tümöre bağlı sağkalımı belirleyebildiğimiz en önemli belirteç cerrahi ile tümörün evrelemesidir. Bir başka faktör de tanı anındaki kanserin lokal ilerleme boyutudur. CEA (Karsinoembriyonik Antijen) ve CA 19-9 (Karbonhidrat Antijeni 19-9) gibi tümör belirteçleri, rektal kanser tanısında da kullanılmaktadır. CEA düzeyi tedavi sonrası takipte, prognozda ve cerrahi tedavi planlanmasında kullanılmaktadır (81).

### **2.3.9. Rektum Kanserinde Preoperatif Görüntüleme Yöntemleri**

Rektal kanser tanısı ortaya konduktan sonra yapılacak ilk işlem, sonrasındaki terapötik yaklaşımı belirlemek için lokal ve uzak tümör yayılımını ortaya koymaktır. BT veya MRG ve ultrason (USG) lokal değerlendirmede sıklıkla kullanılır. Uzak metastazların belirlenmesinde karaciğer metastazı için MRG, toraks metastazı için BT, tüm vücut için Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) kullanımı tercih edilmektedir (69).

Tanı amaçlı kullanılan çift kontrastlı baryumlu enema, kolonoskopi ve sanal kolonoskopi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmakta olup sanal kolonoskopi bunların arasında noninvaziv ve daha güvenli yöntemdir. Ayrıca kolon ve rektumun lümen içi görüntülenmesine ek olarak ekstrakolonik organların değerlendirilmesinde de faydalıdır (82). Kolonoskopi ise tanı anında biyopsi alınarak bazı poliplerin rezeke edilmesiyle kanserleşmeden hastaların şifa bulmasını sağlaması sebebiyle çok değerlidir. Onun yanında kanser dokusu saptandığında hızlıca biyopsi alınıp histopatolojik ön inceleme için çok değerli bir fırsat sağlar. Sanal kolonoskopi, kolonoskopiyi tolere edemeyecek hastalar ve senkron lezyonu olan hastalar için iyi bir seçenek olarak değerlendirilebilir (83).

Manyetik rezonans görüntüleme ve Endorektal (Transrektal) Ultrason (ERUS) gibi görüntüleme yöntemleri hastalığın evrelemesinde de kullanılabilir (69). ERUS mukoza submukoza invazyonu olan kanserlerle muskularis propria veya perirektal invazyonu olan lokalize kanserleri ayırt etmekte faydalıdır (84). MRG de rektal kanser evrelemesi için kullanılan başarılı bir yöntemdir. Sadece tümörün ilk evrelemesinde değil ayrıca tedaviye cevabın ve lokal rekürrensi değerlendirme konusunda da fayda sağlamaktadır (85).

### **2.3.9.1. Bilgisayarlı Tomografik Görüntüleme**

Rektal kanser tanılı hastalarda BT görüntüleme evreleme için faydalı olabilmektedir. Ayrıca BT uzak metastaz değerlendirme, tümör ilişkili komplikasyonları (obstrüksiyon, perforasyon ve fistül formasyonu gibi) belirlemede kullanılmaktadır (86). BT uzak metastazı belirlemede malign lenf nodu veya lokal transmural invazyonu saptamada MRG'ye göre daha yüksek sensitiviteye sahiptir. Perirektal lenf nodu değerlendirmede MRG veya ERUS, BT'den daha yüksek sensitiviteye sahip yöntemlerdir. Periton yüzeyindeki küçük implantları tespit etmede BT güvenilir bir yöntem değildir. Peritoneal lezyonlarda BT'nin hassasiyeti 0,5-5 cm arası lezyonlarda %37 oranındadır (87,88). Saydığımız sebepler dolayısıyla rutinde abdominal veya pelvik BT'nin yararları tartışmalıdır (89). Rektumun alt kısmından hemoroidal ven-vena kava yoluyla akciğere direk metastaz olabilmesi sebebiyle preoperatif toraks BT görüntülenmenin rutin kullanımı tartışmalı olmakla beraber değerli bulunmaktadır (90).

### **2.3.9.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Manyetik rezonans görüntüleme rektal kanser dokusunun muskularis propriadan ayrımı ve tümörün mezorektal fasyaya infiltrasyonunu değerlendirmek için kullanışlı bir metottur. MRG'nin intranodal sinyalleri saptayabilmesi ve sınırlarının düzensizliği nedeniyle perirektal nodal tutulumun değerlendirilmesinde MRG ERUS'tan daha yüksek duyarlılığa sahiptir (91-93). Al-Sukhni ve ark.'nın (84) yayınladığı 21 çalışmanın meta-analizine göre, MRG tümör boyutunun ve nodal tutulumun değerlendirilmesinde sırasıyla %87 ve %77 duyarlılığa sahip olarak bulunmuştur. Bir başka meta-analiz ise MRG'nin, daha önce tedavi görmemiş olan kolorektal kanserli hastaların karaciğer metastazını değerlendirmede ilk seçenek olarak önerildiğini ortaya koymuştur (95).

### **2.3.9.3. Endorektal (Transrektal) Ultrason**

Lokal ve bölgesel rektal kanserlerin mukoza ve submukozaya invaze tümörlerin muskularis propriaya veya perirektal yağ dokusuna invaze olanlardan ayırt etmede başarılı bir yöntemdir. BT ile MRG'ye kıyasla daha üstün bir yöntem olduğunu doğrulayan çalışmalar literatürde mevcuttur (85,96). ERUS, TNM evrelemesinin T'sini belirlemede BT ve MRG'ye göre daha üstün bir yöntemdir. Bu durumun tam

tersi bölgesel lenf nodu değerlendirmesi için geçerlidir (97). ERUS ve MRG cerrahi öncesi rezeksiyon sınırlarını belirlemede faydalıdır. Cerrahinin mezorektal fasyayı içerip içermemesi rezidü doku ve lokal rekürrensi belirlemek açısından önemli bir prediktif faktördür. Anterior CRS değerlendirmede ERUS ve MRG eşit ölçüde yararlı iken, posterior sınırı belirlemede MRG önerilmektedir (98-101).

#### **2.3.9.4. Pozitron Emisyon Tomografisi**

Pozitron emisyon tomografisi preoperatif değerlendirmede rutin olarak önerilmemekle beraber, izole olarak karaciğere metastaz yapmış kanserlerde nonterapötik laparotomileri engellemek için iyi bir değerlendirme aracı olabilmektedir. Yanı sıra yükselmiş CEA seviyeleri olan hastalarda rekürrensi değerlendirmek için faydalı olabilmektedir (102-104).

#### **2.3.10. Rektum Kanserinde Tedavi Yaklaşımları**

Rektum kanserinin erken evrelerinde (T1-T2) sadece cerrahi yani mezorektal eksizyon uygulanmakta iken, lokal ileri evrelerde (T3c-d, T4 veya N tutulumu) ve mezorektal fasya invazyonunda neoadjuvant KRT da uygulanmaktadır. Lokal ileri evre rektum kanserinde, preoperatif neoadjuvant KRT standart hale getirilmiştir. Bunun sayesinde tümör boyut ve evresinde gerileme sağlanmış, yanı sıra rekürrenste azalma ve yaşam süresinde artış sağlanmıştır (105,106).

##### **2.3.10.1. Cerrahi Tedavi**

Tümörün ve ilgili lenfatik dokuların tamamen çıkarılması, cerrahi rezeksiyonun birincil amacıdır. Mümkün olduğunda bağırsak devamlılığı ve anorektal sfinkterin korunması gibi diğer hedefler de düşünülmelidir. Rezektabl rektum kanserleri için cerrahi seçenekler lokal eksizyon, sfinkter koruyucu prosedürler (düşük, çok düşük veya ultra düşük anterior rezeksiyonlar gibi) ve abdominal perineal rezeksiyondur. Rezektabl tümörler için potansiyel küratif yaklaşımlar olarak daha radikal rezeksiyonlar önerilebilmesine rağmen, seçilmiş hasta gruplarına lokal eksizyon veya sfinkter koruyucu prosedürler gibi diğer seçenekler önerilebilir. Prosedür seçimi, tümörün evresi, kanserin dentat çizgiden konumu ve pelvisin uyum özelliklerine göre belirlenir (99).

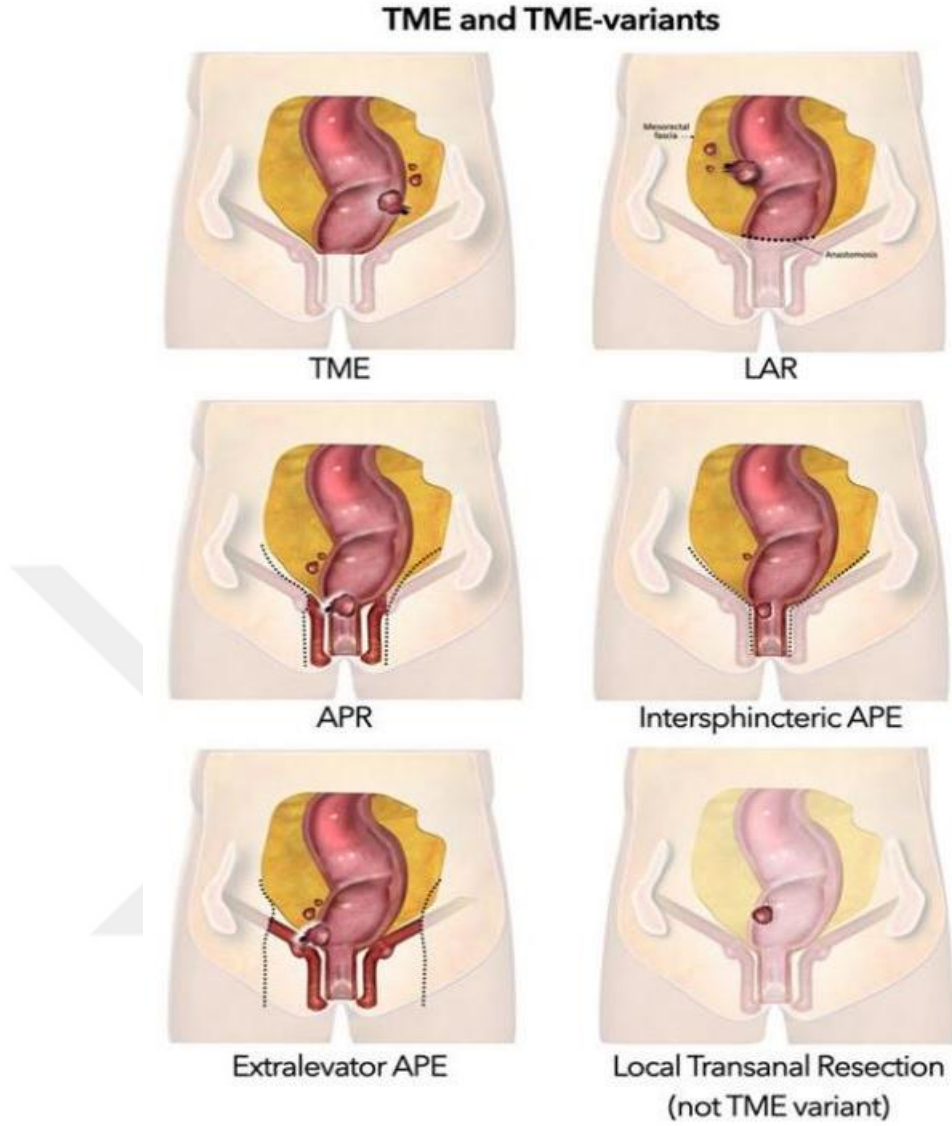
Total mezorektal eksizyon tekniği, daha iyi lokal kontrol ve sağkalım oranları ile rektumun çevre yapılardan künt diseksiyonunun önceki uygulamasının yerini

almıştır. Günümüzde sfinkter koruyucu işlemler veya abdominoperineal rezeksiyonlar sırasında standart cerrahi yaklaşım olarak kabul edilmektedir. TME, mezorektumun lateral ve çevresel kenarlarını içeren perirektal dokuların parietal ve visseral pelvik fasya arasındaki avasküler planda keskin ve titiz diseksiyonla çıkarılmasıdır (Şekil 3). Primer rektal tümörün ötesine 5 cm'lik bir mezorektal eksizyon yeterli görünmektedir (107,108). Pelvik otonom sinirlerin korunmasına bağlı olarak postoperatif genitoüriner disfonksiyon riskinin azalması bu tekniğin bir diğer avantajıdır (109).

Lokal nüks riskini azaltmak için rezeksiyonun proksimal, distal ve radyal cerrahi sınırlarının histolojik olarak negatif olması da düşünülmelidir. 5 cm negatif proksimal sınır çoğu rektum kanseri için yeterli görünmektedir (110). TME ile birlikte, rektum kanserleri için 2 cm negatif distal sınır yeterlidir; ancak mezorektal sınırda veya altında yer alan kanserler için 1 cm distal negatif sınır kabul edilmiştir. 1 cm negatif distal marj elde etmek mümkünse anorektal sfinkterin korunması önerilir (111).

Agresif olmayan özelliklere sahip distal rektal tümörler lokal eksizyon ile rezeke edilebilir; ancak rektumun proksimal kısmında yer alan tümörler için önerilmez. Transanal, transsfinkterik veya transsakral yaklaşımlarla yapılabilir. Bu prosedürler için T1 tümörler için %7 ila %21'lik bir lokal nüks oranı rapor edilmiştir, bu nedenle beş yıl sonra sigmoidoskopi ile yıllık takip önerilmektedir (112,113).

Uygun histolojik özellikler gösteren (iyi diferansiye, vasküler ve/veya nöral invazyon olmayan) 3 cm'den daha küçük çaplı, orta ila distal rektumda yer alan seçilmiş rektal T1N0M0 tümörler lokal eksizyon için adaydır. Radikal bir cerrahi operasyonu engelleyen eşzamanlı komorbiditelerin varlığı ve diğer cerrahi seçeneğin reddedilmesi lokal eksizyon için diğer endikasyonlardır.



**Şekil 3.** Total mezorektal eksizyon ve varyantları (114)

Transanal eksizyon (TAE), erken rektal tümörler için en yaygın lokal rezeksiyon prosedürüdür. Negatif derin kenar ve minimum 1 cm lateral kenar ile 30 rektum tümörünün tam kat eksizyonudur. Sınırları pozitif olan olgularda ek bir lokal veya radikal rezeksiyona ihtiyaç duyulur (115,116). Daha az postoperatif komplikasyon ve yüksek nüks oranı bu tekniğin sırasıyla artıları ve eksileridir. Transanal endoskopik mikrocerrahi, anal sınırdan 4-18 cm uzaklıkta bulunan tümörler için uygulanan bir alternatiftir.

Transanal eksizyon yaklaşımı daha yüksek tümörler için önerilir. York-Mason prosedürü olarak da adlandırılan transsfinkterik yaklaşım, rektumun orta kısmında

TAE'nin erişemeyeceği ancak daha yüksek morbiditeye sahip kanserler için kullanılır. Levator ani, puborectalis kası ve eksternal anal sfinkter bölünür, ardından segmental rezeksiyon yapılır. Transsakral yaklaşım veya Kraske prosedürü, rektumun orta ve arka yüzlerinde yer alan tümörler için uygulanabilir. Bu yaklaşımda, rektum çevresel olarak mobilize edilir, ardından rektumun kısmi veya segmental rezeksiyonu yapılır.

Rektumun üst ve orta kısımlarında yer alan tümörler için düşük anterior rezeksiyon (LAR) kullanılır. Sigmoid kolon ve rektum, distal marjın tümörsüz olduğu bir seviyeye rezeke edilir, ardından inen kolon ve distal rektum arasında bir primer anastomoz yapılır. Anal sfinktere invazyon olmaksızın distal rektumda yer alan kanserler için çok düşük anterior rezeksiyon (VLAR) veya ultra düşük anterior rezeksiyon (ULAR) önerilmiştir.

Abdominoperineal rezeksiyon (APR), sfinkter koruyucu prosedürler için endike olmayan düşük rektal tümörler için kabul edilen bir cerrahi yaklaşımdır. Sigmoid kolon, rektum ve anüsün rezeksiyonu ve ardından kalıcı bir kolostomi içerir. Sfinkter koruyucu prosedürlerle negatif bir distal sınır elde etmenin mümkün olmadığı durumlarda veya lokal olarak ilerlemiş rektal tümörler için bir kurtarma prosedürü olarak endikedir. Düşük rektal anastomozlar için sirküler stapler cihazlarının piyasaya sürülmesi, rektal kanserlerin küçültülmesi için neoadjuvant tedavinin kullanılması ve sfinkter koruyucu prosedürlerdeki son gelişmeler, sfinkterik tutulumu olmayan düşük rektal tümörler için düşük anterior rezeksiyonların kullanımının artmasıyla sonuçlanmıştır (117).

### **2.3.10.2. Neoadjuvant Kemoradyoterapi**

Neoadjuvant tedavi, orta veya distal rektumda lokal olarak ilerlemiş kanserler için şiddetle tavsiye edilmektedir. T4 rektum kanseri varlığı neoadjuvant tedavi için en önemli endikasyondur. Ayrıca nod pozitif hastalığı olan hastalarda da önerilmektedir (107). Kısa süreli radyoterapi (SCRT) ve uzun süreli kemoradyoterapi (LCCRT), preoperatif neoadjuvant tedavi uygulamak için kabul edilen yaklaşımlardır. SCRT, 5 gün boyunca günlük 5 Gy radyasyon dozu kullanılarak yapılır. LCCRT, 5-florourasil bazlı kemoterapinin eşzamanlı uygulanmasına ek olarak 5-6 hafta boyunca 1,8-2 Gy dozları (toplam 45- 50,4 Gy doza kadar) kullanılır.

Cerrahi rezeksiyon 8-12 hafta sonra yapılır. Neoadjuvant SCRT, Kuzey Avrupa ve İskandinavya'da, Kuzey Amerika'da ve bazı Avrupa ülkelerinde tercih edilen

preoperatif tedavi olmasına rağmen, LCCRT daha fazla kabul görmüştür (107). SCRT ve LCCRT karşılaştırıldığında, sfinkter koruma, lokal nüks, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranları benzer olmuştur; ancak LCCRT alan hastalarda tam patolojik yanıt daha yüksektir (118,119).

Rektum kanserlerinin neoadjuvant tedavisi için çeşitli kemoterapötik ajanlar kullanılmıştır. Bu ajanlar, tek başına infüzyon veya bolus fluorourasil ve lökovorin artı fluorourasil içerir. Oral floropirimidinler (örn. Kapesitabin), Oksaliptatin, Irinotecan, Bevacizumab, Cetuximab ve Panitumumab gibi diğer ajanlar da incelenmiştir (120).

Neoadjuvant RT (LCCRT ve SCRT) ve optimal mezorektal eksizyon kombinasyonu, özellikle anal vergeden 5-10 cm uzakta bulunan, lenf nodu tutulumu ve negatif çevresel sınırları olan tümörlerde rektal tümörlerin daha düşük nüks ile sonuçlanmıştır (121). Bu ortamda kronik bağırsak disfonksiyonu ve cinsel disfonksiyon dahil uzun vadeli yan etkiler de bildirilmiştir.

Preoperatif SCRT uygulanan hastalarda, tek başına cerrahi uygulanan hastalara göre daha düşük lokal nüks ve daha yüksek 5 yıllık sağkalım vardı (122). Neoadjuvant LCCRT'den kaynaklanan tümör regresyonu ve aşağı evreleme de tümörün tam rezeksiyonuna yardımcı olabilir ve alt rektal tümörlerde sfinkter koruyucu bir prosedürü mümkün kılabilir (123). Bu nedenle, SCRT tipik olarak tümör marjı mezorektal fasyayı tehdit eden ve tümör aşağı evrelemesinin rezeksiyon veya sfinkter korunmasını iyileştirmeyeceği hastalarda kullanılır.

Neoadjuvant KRT uygulanan hastalarda prognoz, tümörün son evresi ve cerrahi numunede lenf nodu tutulumunun varlığı ile ilişkilidir. Fibrozisin derecesi ve canlı tümör yüzdesi ile tanımlanan Tümör Gerileme Derecesi (TRG), prognozu etkileyen diğer bir faktördür (124).

### **2.3.10.3. Total Neoadjuvant Tedavi**

Son yıllarda, lokal ileri rektal kansere yönelik bakım standardı dikkate değer biçimde gelişti. Cerrahi tekniklerin gelişmesi ve neoadjuvant KRT'nin veya SCRT'nin eklenmesi, 5 yıllık lokorejyonel nüks oranını %5-8'e düşürmüştür (125-127). Bu gelişmelere rağmen hastaların ~%30'unda hala uzak metastaz gelişmektedir ve bu, rektal kansere bağlı ölümün önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir

(128,129). Bu başarısızlığı azaltmak için rektal kanser tedavi yönetiminin odak noktası sistemik tedavi olmuştur.

Multimodal tedaviyi uygulamak için stratejilerin optimal dizisi hala tartışma konusudur. En yaygın olarak benimsenen strateji, eşzamanlı floropirimidinlerle birlikte neoadjuvant KRT'yi, ardından cerrahi ve adjuvant KT'yi içermektedir. Bununla birlikte, cerrahi sonrası KT'nin faydası kesin olarak kanıtlanmamıştır ve bu ortamda tedaviye uyum oldukça zayıftır (130). KT ve RT'nin tamamının ameliyat öncesi uygulandığı total neoadjuvant tedavi (TNT) yaklaşımı son yıllarda aktif bir araştırma alanı olmuştur. Tüm tedavi yöntemlerinin (KRT ve KT dahil) ameliyattan önce sağlanması stratejisi TNT olarak bilinmektedir. TNT'nin ardındaki mantık, mikrometastatik hastalığın erken hedeflenmesini kolaylaştıran erken sistemik tedaviyi, daha iyi uyumu, daha az toksisiteyi ve daha iyi tümör gerilemesini içermektedir (131). Cerrahi numunedeki tüm tümör hücrelerinin tamamen kaybolması (patolojik tam yanıt veya pTY), konvansiyonel preoperatif KRT alan hastaların %12'sine kıyasla, TNT alan hastaların %25'ine kadar gözlemlenmiştir (132).

RAPIDO ve PRODIGE çalışmaları, TNT'nin uygulanmasında lokal ileri rektum kanser hastalarının tedavisinde devrim yaratan 2 önemli çalışmadır (133,134). RAPIDO çalışması kısa süreli RT'yi, ardından KT'yi ve ardından TME'yi standart neoadjuvant KRT, TME ve adjuvant tedavi ile karşılaştırdı. Deney grubuna 5 gün boyunca kısa süreli RT (5 Gy x 5 fraksiyon) verildi. Her iki grup için KT, tedaviyi yapan hekimin belirlediği şekilde CAPOX veya FOLFOX'ten (oksaliplatin, lökovorin [folik asit] ve 5-FU) oluşuyordu. Standart gruba, eş zamanlı olarak kapesitabin ile birlikte uzun süreli (2 Gy x 25 fraksiyon) RT ve ardından TME uygulandı (133,134). Araştırmacılar, deney grubunda büyük oranda uzak metastaz oranının azalmasına bağlı olarak hastalıkla ilişkili tedavi başarısızlığını standart tedavi grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha düşük bulmuştur (%20'ye karşı %26,8) (133). Benzer genel sağkalıma sahip deney grubunda pTY oranı %28 iken standart tedavi grubunda %14 bulunmuştur (p<0.001).

PRODIGE 23 çalışması da benzer şekilde standart uzun süreli KRT'yi (2 Gy x 25 fraksiyonlar), ardından TME ve adjuvant tedaviyi, önce neoadjuvant KRT'nin uygulanması, ardından KRT, TME ve ardından adjuvant tedavi uygulanmasıyla karşılaştırdı (134). Neoadjuvant rejim oksaliplatin, lökovorin, irinotekan ve 5-FU'dan

(mFOLFIRINOX) oluşuyordu. Araştırmacılar, standart tedavi grubunda %11,7'ye karşılık deney grubunda %27,5'lik istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bir pTY göstermiştir. 3 yıllık metastazsız sağkalım deney grubunda anlamlı derecede daha iyi saptanmıştır (deney grubunda %78,8; standart tedavi grubunda %71,7). Genel sağkalım açısından aralarında anlamlı fark saptanmamıştır (134). Bu 2 çalışma, TNT'yi yalnızca lokal ileri rektal kanser tedavisi için güvenli bir strateji olarak değil, aynı zamanda son yıllarda önemli bir hedef olan uzak metastaz insidansını azaltabilecek bir strateji olarak ortaya koymuştur.

#### **2.3.10.4. Adjuvant Tedavi**

Genel olarak adjuvan tedavi, evre III veya yüksek riskli evre II rektum kanseri olan hastalar için şiddetle tavsiye edilir. Neoadjuvant tedavi almamış hastalarda postoperatif KRT tercih edilen adjuvant tedavidir; daha önce neoadjuvant tedavi ile tedavi edilen hastalarda ise postoperatif kemoterapi önerilmektedir.

Adjuvant KRT'nin rektum kanserinden kaynaklanan lokal nüks ve mortaliteyi azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Bozulmuş perine yara iyileşmesi ve ince bağırsak toksisitesi dezavantajlarıdır. Preoperatif kemoradyasyon nedeniyle evresi küçülmüş tümörü olan hastalar da postoperatif kemoterapiden fayda görebilir. Bu durumlarda adjuvan tedavi kararlarının tümörün ameliyat öncesi evrenemesine dayandırılması önerilir.

#### **2.3.11. Neoadjuvant Tedavi Sonrası Değerlendirme**

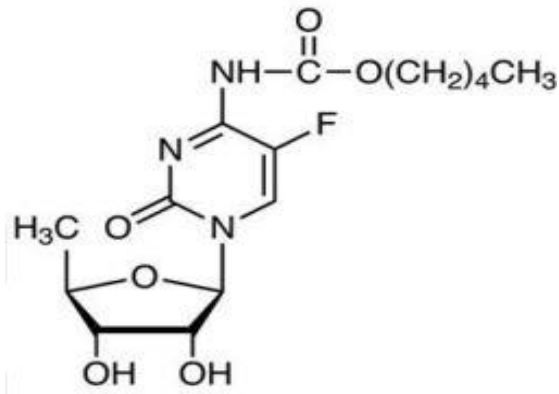
Preoperatif neoadjuvant tedavilerin daha sık kullanılmasıyla tümörün tedavi sonrası evrelemelerini tespit etmek için çeşitli regresyon skorlamaları yapılmıştır. Günümüzde Mandart, Dworak, Ryan ve Modifiye Ryan skorlama sistemleri gibi skorlamalar kullanılmaktadır. Hastalar için bu skorlama prognoz için en iyi belirleyicidir. Başlangıçta neoadjuvant KRT alan hastalarda patolojik incelemede tümör eradikasyonun olması rezidüel tümörü olan özellikle de lenf nodu tutulumu olanlara kıyasla daha iyi prognozla ilişkilidir (135). Benzer şekilde minimal rezidüel hastalık da büyük rezidüel hastalığa göre daha iyi prognozla ilişkilidir. Preoperatif neoadjuvant KRT alan hastaların yaklaşık dörtte birinde patolojik tam yanıt sağlanmıştır. Neoadjuvant KRT'den sonra radyolojik ve klinik olarak patolojik tam yanıt olduğu düşünülen hastalarda rektum kanserinin primer tedavisi cerrahi olduğu için cerrahi yapıp yapmama konusunda randomize kontrollü çalışmalar yapılmamıştır.

**Tablo 5.** Rektum kanserinde Modifiye Ryan tümör regresyon skoru şeması

Tümör regresyon skoru	Yanıt değerlendirme
0	Canlı kanser hücresi yok (tam yanıt)
1	Tek hücreler veya nadir görülen küçük kanser hücreleri grupları (iyi yanıt)
2	Belirgin tümör gerilemesi olan, ancak tek hücreden veya nadir görülen küçük kanser hücreleri gruplarından daha fazla olan kalıntı kanser (kısmi yanıt)
3	Belirgin tümör regresyonu olmayan yaygın kalıntı kanser (zayıf veya yanıt yok)

#### 2.4. Kapesitabin

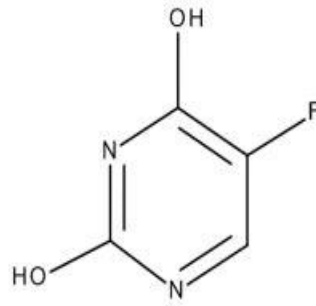
Kapesitabin (N4-pentiloksikarbonil-5'-dezoksi-5-florositidin) meme kanseri ve kolorektal, mide ve pankreas kanserleri gibi mide-bağırsak kanserlerinin tedavisinde etkili, iyi tolere edilen yeni bir kemoterapi ajanıdır (Şekil 4) (136). Kapesitabin tümörde aktive olan ve tümöre selektif sitotoksik bir antimetabolit olarak tasarlanan floroprimidinin karbamat türevidir (137). Vücut kapesitabini aldıktan sonra, timidin fosforilaz öncülüğündeki bir takım enzimatik reaksiyonlarla 5-FU olarak isimlendirilen genel bir kemoterapi ilacına dönüştürür (138).



**Şekil 4.** Öncü ilaç kapesitabinin kimyasal yapısı

FU genellikle baş, boyun, meme, prostat, pankreas, karaciğer, sindirim sistemi, genital ve üriner sistemde bulunan çeşitli katı tümörlerde kemoterapötik ajan olarak

kullanılan bir antimetabolittir (Şekil 5). Antimetabolitler hücrelerde DNA yapılanmasını ve yenilenmesini durdururlar. FU, urasilin florlanmış türevidir ve 1957 yılında sentezlenmiştir (138). Bu ilacın DNA sentezine ve m-ribonükleik asit (mRNA) translasyonuna karışan kompleks moleküler bir aktivitesi vardır. Bir dizi reaksiyon sonucu, ya DNA sentezini bloke ederek hücre ölümüne yol açar ya da anlamsız DNA zincirleri oluşmasına sebep olarak mRNA translasyonunu engeller (139). 5-FU'nun sindirim sistemi tarafından çok yüksek emilim ve hızlı parçalanma özelliğinden dolayı, damar içine uygulanması zorunludur. Bu nedenle, ilacın oral yolla uygulanmasını sağlayacak ve tümör hücrelerini hedef alarak seçiciliği arttıracak ön ilaçları geliştirilmiştir (138).

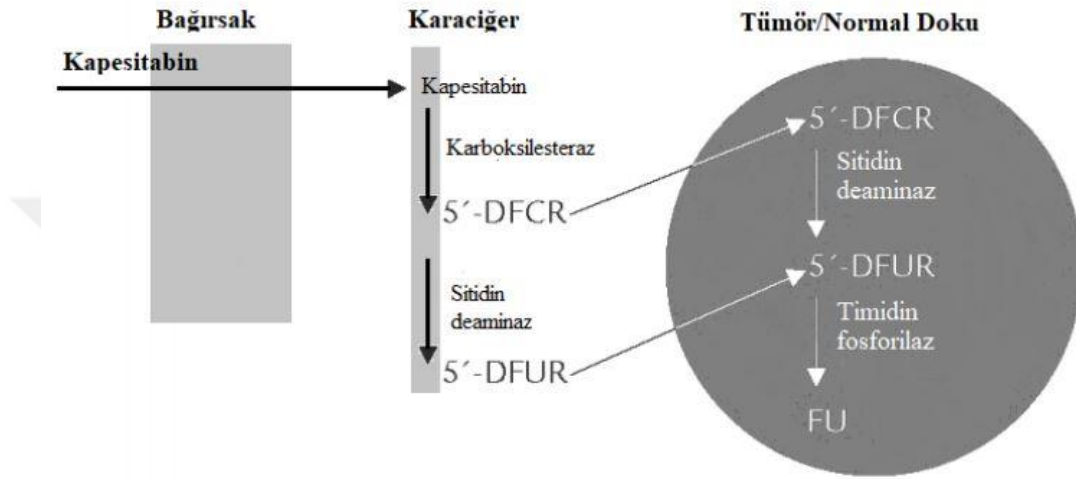


**Şekil 5.** Aktif ilaç fluorourasilin kimyasal yapısı

Kapesitabin güvenilirliği yüksek olan FU'nun öncü ilaçlarından biridir. Moleküler ağırlığı 359,35'tir. Suda yüksek çözünürlüğe sahiptir ve tablet formunda en az 9 ay stabil kalabilmektedir. Kapesitabin, inaktif formda sindirim sisteminden güvenilir bir şekilde emilir ve 3 adımlı enzimatik bir reaksiyonla 5-FU'ya dönüştürülür. Bu reaksiyon dizisinin üçüncü adımı, timidin fosforilazı içerir. Bu enzim, normal dokulara kıyasla tümörde yaklaşık 127 kat daha fazla bulunur. Bu durum, ilacın seçiciliğini artırır. Kapesitabinin geliştirilmesindeki amaç da spesifik olarak tümörlü bölgede çalışacak, aynı zamanda antitümör aktiviteyi maksimize edecek ve daha az sistemik toksisiteye sebep olacak bir ajan yaratmaktır (138).

Kapesitabin oral uygulamadan sonra, gastrointestinal bariyeri bozulmadan geçerek hızla ve tamamen emilir. Böylece FU'nun yan etkilerinden biri olan ishal durumu, hastalarda daha az görülür (140). İnce bağırsaklardan emilen bileşik, karaciğere gelir. İlk adımda karaciğerdeki karboksil esteraz enzimi, kapesitabini 5'-

deoksi-5-florositidin (5'-DFCR)'e dönüştürür. İkinci adımda 5'-DFCR, sitidin deaminaz enzimi tarafından 5'-deoksi-5- floroüridin (5'-DFUR) molekülüne çevrilir. Bu adım normal dokulara oranla, karaciğer ve tümörde yüksek miktarda gerçekleşir. Son olarak tümörde yüksek aktiviteye sahip timidin fosforilaz enzimi, 5'-DFUR molekülünü asıl etken madde olan 5-FU'ya dönüştürür. Böylelikle tümörlü dokular diğer dokulara oranla 5-FU'ya çok daha fazla maruz kalırlar (140).



**Şekil 6.** Kapesitabinin florourasile 3 adımlı metabolik dönüşümü

5-FU hücre içine nüfuz ettikten sonra, birbiriyle yarışmalı iki yöne doğru metabolize olur. Ya aktif metabolitleri veren anabolik yola ya da 5-FU'yu inaktif yapıp ilacın organizmadan atılmasını sağlayan katabolik yola yönelir. Molekülün % 80'den fazlası, dihidropirimidin dehidrojenaz enzimi önderliğinde katabolik yola devam eder ve bir dizi reaksiyon sonucu zararsız forma dönüştürülerek vücuttan atılır (140).

5-FU'nun anabolizması ise birçok paralel reaksiyondan oluşan kompleks bir yoldur. Başlangıçta molekül 3 yola gidebilir. Birinci yolda timidin fosforilaz ve timidin kinaz enzimleri tarafından 5-floro-2'-deoksiüridin-5'-monofosfat formuna dönüştürülür. Bu yapı bir antimetabolittir. Antimetabolitler, DNA ve RNA'nın yapısında kullanılan moleküllere yapısal olarak benzerlik gösterirler. Ancak aynı işlevi görmezler. Ya yapıya katılarak hücre ölümünü indüklerler ya da nükleik asit üretiminden sorumlu enzimleri inhibe ederler. 5-floro-2'- deoksiüridin-5'-monofosfat molekülü, timidilat sentaz enzimi üzerine inhibitör etki gösterir. Enzim inaktif olduğunda, nükleotid havuzunda DNA replikasyonu ve tamiri için gerekli olan timin

nükleotidi yetersiz kalır. Timidilat sentaz inhibisyonundan kaynaklı genotoksis stres, programlı hücre ölümünü aktive eder. Anabolizmadaki diğer iki yolun sonunda ise, 5-floroüridin-5'-trifosfat ve 5-floro-2'-deoksiüridin-5'-trifosfat oluşur. Bunlar pirimidin bazlarına benzerlik gösteren antimetabolitlerdir. Ancak buradaki pirimidin bazı halkası, beşinci karbonunda florid atomu içerdiği için, karbon atomu zincire doğru bağlanamaz. Böylece yapısı bozuk DNA ve RNA zincirleri oluşur. Fonksiyonel olarak hatalı olacakları için hücre, zorunlu apoptoza yani programlı hücre ölümüne yönelir (140). Kanser hücreleri de, çoğu normal doku hücresinden daha hızlı gelişirler ve DNA ile RNA sentezinin öncü molekülleri olan nükleotidlere daha fazla ihtiyaç duyarlar. Bu yüzden oluşan antimetabolitlere daha duyarlıdırlar.

Kapesitabinin yan etki profilinde en yaygın görülenleri, anemi, diyare ve el-ayak sendromudur. Ayrıca hiperbilirubinemi, bulantı-kusma, konstipasyon, karın ağrısı ve dermatit gibi yan etkiler de görülebilir. Son yıllarda bunlara ek olarak, kapesitabin kullanımına bağlı hipertrigliseridemi olguları da rapor edildiği tespit edilmiştir. Zamanla devam eden bu geri bildirimler ile kapesitabin müstahzarı üretici firması 2007 yılında, hipertrigliseridemiye yan etki olarak kısa ürün bilgisine eklemiştir. Fakat kapesitabine bağlı hipertrigliserideminin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunun yanında ilacın, kısa ürün bilgisinde lipid profilinin diğer parametreleri ile ilişkisine ait bilgiler de yer almamaktadır (141,142).

## **2.5. Kolorektal Kanserli Hastalarda Kapesitabin İlişkili Hiperbilirubinemi**

İlaca bağlı karaciğer hasarları beş şekilde sınıflandırılabilir: kolestatik hepatit, akut hepatit, kronik hepatit, kronik kolestaz ve akut kolestaz. Amerikan The Drug Induced Liver Injury Network (DILIN- İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı Ağı) antibiyotiklerin, bitkisel ajanların, kardiyovasküler ajanların, anti-neoplastik ajanların, analjeziklerin ve diğer birçok sınıfın ilaca bağlı karaciğer hasarında rol oynadığını bildirmiştir (143). Kolorektal kanser dünya çapında en sık görülen ve ölümcül malignitelerden biridir (144). 5-FU'nun oral ön ilacı olan kapesitabin, 1998'den beri ilerlemiş kolon kanserini tedavi etmek için kullanılan bir pirimidin analogudur (145). Önerilen kapesitabin rejimi, 14 gün boyunca günde iki kez oral olarak 850-1,250 mg/m<sup>2</sup>'dir. Toplam sekiz döngü için döngünün her üç haftada bir tekrarlanması gerekir (146). En sık görülen advers reaksiyonlar ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı, yorgunluk/zayıflık ve hiperbilirubinemidir (147).

İlaca bağı karaciğer hasarı, kapesitabin tedavisinin bilinen bir yan etkisidir ve genellikle yüksek bilirubin seviyesiyle kendini gösterir. Önerilen mekanizmanın doğrudan hepatotoksisite olduğu düşünülmektedir. Kapesitabin esas olarak karaciğerde mikrozomal enzim sistemi yoluyla metabolize edilir ve toksik maddelerin üretimi karaciğer hasarına neden olabilir. Kapesitabin alan bazı hastalarda serum aminotransaminaz nadiren artabilir; ancak referans aralığının üst sınırının beş katından fazla yüksek seviyelerle sonuçlanması alışılmadık bir durumdur (145).

Şiddetli hepatotoksisite (yüksek alanin transaminaz [ALT] ve aspartat transaminaz [AST] > 1000 U/L) genellikle viral hepatit, iskemik karaciğer hasarı ve toksin veya ilaca bağı karaciğer hasarını içeren birkaç etiyolojiyle ilişkilidir (148). İlaca bağı karaciğer hasarı, genel popülasyonda akut karaciğer hasarının yaygın bir nedenidir. Ayrıntılı bir öykü alma, diğer potansiyel etiyolojilerin yanı sıra olası hepatotoksik ilaçlara da odaklanmalıdır (149). Kapesitabin esas olarak karaciğer tarafından metabolize edilmesine rağmen, hızlı metabolizması ve kısa yarılanma ömrü nedeniyle kapesitabine bağı hepatopati sık görülen bir bulgu değildir (150). Hafif hiperbilirubinemi kapesitabinin iyi bilinen bir yan etkisidir. Ancak sıklıkla geri dönüşümlüdür ve diğer anormal karaciğer testleri olmadan izole edilir (145). Yapılan bir çalışmada kapesitabin ile tedavi edilen bir hastada steatoz ve inflamasyonun eşlik ettiği hafif serum enzim yüksekliği rapor edilmiştir. Bu patolojinin kemoterapiyi kestikten sonra düzeldiği de bildirilmiştir (151).

Literatürde kapesitabin altındaki hastalarda %40'lara varan hiperbilirubinemi tanımlanmıştır. Randomize çalışmaların toksisite verileri incelendiğinde kapesitabin kullanan hastaların %18'inde derece III hiperbilirubinemi, %4.5'inde ise derece IV hiperbilirubinemi kaydedilmiştir (Tablo 6) (152). Sadece kapesitabinle değil, diğer fluoroprimidin bileşikleri ile yapılan çalışmalarda da %44'lere varan oranda hiperbilirubinemi rapor edilmiştir (153). Yapılan gözlemse çalışmalar bu yan etkinin grup etkisi olduğunu işaret etmektedir. Hiperbilirubinemi hepatik disfonksiyona sekonder olabileceği gibi, yapılan gözlemler doğrutusunda bu toksisitenin subklinik hemoliz ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Nikolic-Tomasevic ve ark. yaptığı çalışmada; adjuvant kapesitabin ve 5-Fu alan hastalar prospektif olarak takip edilmiştir. Kapesitabin alan 10 hastanın 7'sinde; 5- FU alan 10 hastanın 3'ünde derece ½ hiperbilirubinemi saptanmıştır (154). Kapesitabin alan hastaların 4'ünde 5 kez

derece 1 hemolitik episod dokümanite edilmiştir. Hastaların takibinde hemolitik parametrelerde (bilirubin, LDH, haptoglobulin ve retikülosit) subklinik hemolizi işaret eden değişiklikler kaydedilmiştir.

**Tablo 6.** Hiperbilirubinemi yan etki derecelendirmesi-CTCAE (Yan etkiler için ortak terminoloji kriterleri)

<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>
Bazal normalse; >NÜL- 1.5x NÜL.	Bazal normalse; >1.5 3.0x NÜL	Bazal normalse; 3.0-10.0x NÜL	Bazal normalse; >10.0xNÜL
Bazal anormalse; >1.0-1.5 katı	Bazal anormalse; >1.5- 3.0 katı	Bazal anormalse; 3.0-10.0 katı	Bazal anormalse; >10.0 katı

NÜL: Normalin üst limiti

Çalışmamızda neoadjuvant tedavi alan rektum kanserli hastalarda kapesitabin ilişkili hiperbilirubinemi ve tedavi yanıtı üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışmanın Şekli ve İzni

Retrospektif tasarımdaki bu çalışma Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi (MSKÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 03.05.2023 tarihli ve karar no:46 nolu kararı ile onaylanmıştır (Ek-1).

#### 3.2. Hasta Seçimi

Çalışmaya 18 yaşını geçmiş, erkek ya da kadın, rektum kanser tanısı alan, erken evre olan, neoadjuvant kemoterapi uygulanan ve sonrasında opere olmuş ya da opere olmamış progrese hastalar dahil edilmiştir. Rektum kanseri olmayan, metastatik hastalığı olan, 18 yaşından küçük hastalar, opere olamamış hastalar, cerrahi öncesi RT almış hastalar, daha önceden kanser tanısı almış ya da konkomittant ikinci primeri olan hastalar ve daha önce adjuvan kemoterapi almış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Araştırma için MSKÜ EAH Medikal Onkoloji kliniklerinde, 2013-2023 tarihleri arasında rektum kanseri tanısı alıp kriterlere uyan toplam 122 hasta saptanmıştır. Bu hastalardan 14'ünün tedavi sonrası verilerine ulaşamadığından çalışma 108 hasta ile tamamlanmıştır.

#### 3.3. Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı yaşı, cinsiyeti, ek hastalık durumu gibi sosyodemografik özellikleri kaydedilmiştir.

Hastaların tanı anındaki total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, hemoglobin, ortalama eritrosit hacmi (MCV), laktat dehidrojenaz (LDH), Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), CEA ve CA 19-9 değerleri kaydedilmiştir.

Hastaların KRT sürecindeki en yüksek total bilirubin, en yüksek direkt bilirubin, en yüksek indirekt bilirubin, en düşük hemoglobin, en yüksek MCV, en yüksek LDH, en yüksek AST ve ALT değerleri kaydedilmiştir.

Hastaların idame tedavi altında en yüksek total bilirubin, en yüksek direkt bilirubin, en yüksek indirekt bilirubin, en düşük hemoglobin, en yüksek MCV, en yüksek LDH, en yüksek AST ve ALT değerleri ve idame tedavi sonundaki CEA ve CA 19-9 değerleri kaydedilmiştir.

Hastaların neoadjuvant KRT öncesi biyopsi sonuçları, tümörün grade evresi, tümörün T ve N evresi, tümörün kaçınca cm'de yer aldığı bilgileri kaydedilmiştir.

Hastaların aldıkları neoadjuvant tedaviler, uygulanan cerrahi işlem (LAR-APR), adjuvant tedavi alıp almadığı, RT dozu ve neoadjuvant tedavi yanıtı kaydedilmiştir.

Hastaların cerrahi işlem sonrası histopatolojik sonuçları, nüks varlığı, metastaz varlığı ve exitus durumu kaydedilmiştir.

### **3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi**

Çalışmanın istatistik analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22 (Armonk, NY:IBM Corp.) paket programı ile yapıldı. Ayrıntılı istatistiksel analizler öncesinde, Kolmogorov-Smirnov Testi ve çarpıklık-basıklı katsayıları ile verilerin dağılımı incelendi. Normal dağılmayan grupların analizlerinde non-parametrik testler, normal dağılan grupların analizinde parametrik testler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler için sayı (%), medyan değer, ortalama, standart sapma, en yüksek ve en düşük değerler kullanıldı. Üç ayrı zamandaki bağımlı grup karşılaştırmalarında Tek yönlü varyans analizi (repeated measures ANOVA) ve Friedman Varyans Analizi ve Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon Testi kullanıldı. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında Independent Sample T Testi ve Mann Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare Testi veya Fisher's Exact Testi kullanıldı. Genel sağkalım süresi ile sağkalım durumu arasında ve nüksüz geçen süre ile nüks olma durumu arasında riskleri incelemek için Kaplan Meier Sağkalım analizi yapılmıştır. Genel sağkalıma ve hastalıksız sağkalıma etki eden faktörleri incelemek için Cox regresyon analizi yapılmıştır. P değeri <0,05 olduğunda anlamlı kabul edildi.

Analiz esnasında gerek pTY gerekse hastalıksız ve genel sağkalım üzerine etkili parametrelerin değerlendirilmesi için parametreler kategorize edildi. Hasta yaşı yaşlı/genç olarak 65 yaş sınırı alınarak yapıldı. Tümör gradı grad1 vs grad2/3 şeklinde gruplandırıldı. Bilirubin etkisinin değerlendirilmesi amacıyla total, direkt ve indirekt bilirubin artışlarının medyanları sınır kabul edilerek, artışlar fazla artış ve diğer şeklinde kategorize edildi. Hastalıksız sağkalım (HSK) tanıdan sonra lokal veya sistemik nükse kadar geçen süre veya ölüme kadar geçen süre olarak hesaplandı. Sağkalım (SK) ise tanıdan ölüme kadar geçen süre olarak hesaplandı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 108 hastanın, 76'sı (%70.4) erkek ve 32'si (%29.6) kadındı. Hastaların ortalama tanı yaşı 61.19±11.03 yıl, medyan yaş 61.5 (min:37-max:83) yıl idi. Hastaların 41'inde (%38) en az bir komorbid hastalık vardı. Genel olarak hastaların 22'sinde (%20.4)'inde HT, 18'inde (%16.7) DM, 8'inde (%7.4) KAH ve 3'ünde (%2.8) ise tiroid hastalığı eşlik etmekteydi. Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 7'de yer almaktadır.

**Tablo 7.** Hastaların sosyodemografik/ Klinik özellikleri

Tüm Hasta (n=108)		Ortalama±SS Medyan (min-max)
Tanı yaşı (yıl)		61.19±11.03 61.5 (37-85)
		<b>n (%)</b>
Yaşlı (>65 yaş)		39 (36.1)
Cinsiyet	Erkek	76 (70.4)
	Kadın	32 (29.6)
Ek hastalık varlığı	Yok	67 (62.0)
	Var	41 (38.0)
Ek hastalıklar	HT	22 (20.4)
	DM	18 (16.7)
	KAH	8 (7.4)
	Tiroid	3 (2.8)
	Diğer	15 (13.9)
Total bilirubin (mg/dl)		0.48±0.32 0.40 (0.10-1.9)
Direkt bilirubin (mg/dl)		0.19±0.17 0.18 (0.02-1.69)
İndirekt bilirubin (mg/dl)		0.28±0.21 0.24 (0.03-1.29)
Lökosit (/µL)		7576±2198 7250 (3130-13860)
Hemoglobin (g/dL)		12.6±2.08 12.8 (6.3-17.2)
MCV (fl)		83.4±7.1 85.0 (56-99)
LDH (U/L)		186.2±55.8 171.0 (21-384)
CEA (ng/mL)		11.2(26.6) 4.0 (0.4-175.0)
CA-19-9 (ng/mL)		25.8±33.6 13.5 (0.5-186.0)

n:Sayı, SS:Standart Sapma, HT:Hipertansiyon, DM:Diabetes Mellitus, KAH:Koroner Arter Hastalığı  
MCV: Mean corpuscular volume

Hastaların tedavi öncesi tümör özellikleri Tablo 8’de yer almaktadır.

Tümör rektumun ortalama  $6.9\pm 2.9$  cm’de yerleştiği bulundu. Tümörlerin histopatolojik açıdan değerlendirilmesi sonucu; 108 hastanın tamamında histopatoloji adenokarsinom olarak kaydedildi. Tümörlerin 14’ü (%13.0) grade 1, 93’ü (%86.1) grade 2, 1’i (%0.9) grade 3 idi.

MRG değerlendirmesi sonucunda hastaların 106’sında (%98.1) T3, 2’sinde (%1.9) T4 tümör izlendi. MRG görüntülerinden yapılan bölgesel nodal evrelemeye göre hastaların 74’ü (%68.5) N0, 27’si (%25.0) N1, 7’si (%6.5) N2 olarak bulundu.

**Tablo 8.** Hastaların tedavi öncesi tümör özellikleri

Tüm Hasta (n=108)		Ortalama±SS
Tümörün bulunduğu kısım (cm)		6.9±2.9
		<b>n (%)</b>
Histolojik tür	Adenokarsinom	107 (100)
Grade	G1	14 (13.0)
	G2	93 (86.1)
	G3	1 (0.9)
Tümör T evresi	T3	106 (98.1)
	T4	2 (1.9)
Tümör N evresi	N0	74 (68.5)
	N1	27 (25.0)
	N2	7 (6.5)

n:Sayı, SS:Standart Sapma

Hastaların tedavi durumlarının değerlendirilmesi Tablo 9’da yer almaktadır.

Hastaların tamamı RT ile eşzamanlı kapesitabin tedavisi almıştır.

Hastaların %63’ünün KRT sonrasında cerrahi öncesi idame tedavi aldığı görüldü. İdame tedavi olarak 44’ü (40.7) kapesitabin, 21’i (%19.4) xelox, 2’si (%1.9) folfox, 1’i (%0.9) folfox+ kapesitabin almıştır. Genel olarak baktığımızda hastaların 68’i (%63) total neoadjuvant tedavi almıştır.

Neoadjuvant tedavi sonrasında 14 (%13.0) hastadan tam yanıt ve 91 (%84.3) hastadan kısmi yanıt alınmış olup, 3 (%2.8) hastada tedaviye yanıt alınmadı.

Hastaların 78'inin (%72.2) adjuvant kemoterapi aldığı 30'unun (%27.8) ise adjuvan kemoterapi almadığı görüldü. Adjuvant tedavi olarak 53'ünün (%49.1) xelox, 21'inin (%19.4) kapesitabin, 4'ünün (%3.7) folfox aldığı görüldü.

Hastaların aldıkları RT dozu ortalaması 50.25±0.87 Gy (medyan:50.4 min:44.0-max:50.4) olarak bulundu.

**Tablo 9.** Hastaların tedavi durumlarının değerlendirilmesi

<b>Tüm Hasta (n=108)</b>		<b>Ortalama±SS Medyan (min-max)</b>
RT dozu (Gy)		50.25±0.87 50.4 (44.0-50.4)
		<b>n (%)</b>
Neoadjuvant tedavi yanıtı	Kısmi yanıt	91 (84.3)
	Tam yanıt	14 (13.0)
	Yanıt yok	3 (2.8)
RT ile eşzamanlı tedavi	Kapesitabin	108 (100)
İdame tedavi (TNT)	Almadı	40 (37.0)
	Kapesitabin	44 (40.7)
	Xelox	21 (19.4)
	Folfox	3 (2.8)
Adjuvant tedavi	Almadı	30 (27.8)
	Xelox	53 (49.1)
	Kapesitabin	21 (19.4)
	Folfox	4 (3.7)

n:Sayı, SS:Standart Sapma, KRT:Kemoradyoterapi, RT:Radyoterapi, Gy:Gray TNT: Total Neoadjuvant Tedavi

Hastaların postoperatif durumlarının değerlendirilmesi Tablo 10'da yer almaktadır.

Çıkarılan medyan lenf nodu sayısı 10 (2-150) adet olarak saptandı. Tümör boyutu ortalaması 2.4±1.05 cm (medyan:2.3, aralık 0.8-6.5 cm) idi.

Hastaların 92'sine (%85.2) low anterior rezeksiyon yapılırken 16'sına (%14.8) abdominoperineal rezeksiyon yapıldığı görüldü.

Hastaların patolojik T evresi değerlendirildiğinde; 14'ünün (%12.9) T0, 8'inin (%7.4) T1, 22'sinin (%20.3) T2, 62'sinin (%57.4) T3, 2'sinin (%1.9) T4 olduğu görüldü.

Hastaların patolojik N evresi değerlendirildiğinde; 81'inin (%75.0) N0, 20'sinin (%18.5) N1, 7'sinin (%6.5) N2 olduğu görüldü.

Hastaların 81'inde (%75.0) diferensiasyonun iyi olduğu, 106'sında (%98.1) cerrahi sınırın R0 olduğu görüldü.

Hastaların 20'sinde (%18.5) perinöral invazyon, 21'inde (%19.4) lenfovasküler invazyon saptandı. Tümör regresyon skorları değerlendirildiğinde; 15'inin (%13.9) tümör derecesi TRS0, 15'i (%13.9) TRS1, 56'sı (%51.9) TRS2 ve 22'si (%20.4) TRS3 idi. Hastaların 14'ünde (%13.0) patolojik tam yanıt kaydedildi.

Hastaların 6'sında MLH-1 gen mutasyonu pozitif, 6'sında MSH-2 pozitif, 8'inde MSH-6 pozitif, 9'unda PMS-2 pozitif saptandı.

**Tablo 10.** Hastaların postoperatif durumlarının değerlendirilmesi

Tüm Hasta (n=108)		Ortalama±SS Medyan (min-max)
Örneklenen lenf nodu sayısı		11.4±7.4 10.0 (2-50)
Tümör boyutu (cm)		2.4±1.05 2.3 (0.8-6.5)
		<b>n (%)</b>
Uygulanan cerrahi	LAR	92 (85.2)
	APR	16 (14,8)
Patolojik tam yanıt	Yok	94 (87.0)
	Var	14 (13,0)
Patolojik T	T0	14(12.9)
	T1	8 (7.4)
	T2	22 (20.3)
	T3	62 (57.4)
	T4	2 (1.9)
Patolojik N	N0	81 (75.0)
	N1	20 (18.5)
	N2	7 (6.5)
Diferensiasyon	İyi	26 (24.1)
	Orta	81 (75.0)
	Kötü	1 (0.9)
Cerrahi sınır	R0	106 (98.1)
	R1	2 (1.9)
Perinöral invazyon	Yok	88 (81.5)

	Var	20 (18.5)
Lenfovaskuler invazyon	Yok	87 (80.6)
	Var	21 (19.4)
Tümör regresyon skoru	TRS0	15 (13.9)
	TRS1	15 (13.9)
	TRS2	56 (51.9)
	TRS3	22 (20.4)
MLH-1	Negatif	18 (16.7)
	Pozitif	6 (5.6)
	Bakılmamış	84 (77.8)
MSH-2	Negatif	18 (16.7)
	Pozitif	6 (5.6)
	Bakılmamış	84 (77.8)
MSH-6	Negatif	16 (14.8)
	Pozitif	8 (7.4)
	Bakılmamış	84 (77.8)
PMS-2	Negatif	15 (13.9)
	Pozitif	9 (8.3)
	Bakılmamış	84 (77.8)
Nüks	Yok	93 (86.1)
	Var	15 (13.9)
Lokal nüks	Var	2 (1.1)
Uzak metastaz	Var	13 (12.0)
Exitus	Yok	90 (83.3)
	Var	18 (16.7)

n:Sayı, SS:Standart Sapma, APR: Abdominoperineal rezeksiyon, LAR: Alt anterior rezeksiyon (low anterior resection)

Tanı anı, KRT süreci ve idame tedavi sırasındaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 11'da yer almaktadır.

Hemoglobin değerleri için yapılan ikili kıyaslamalarda; başlangıç ve idame tedavi sürecindeki değerler arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ). Hemoglobin değerleri idame tedavi sürecinde anlamlı düşüş göstermiştir.

MCV değerleri için yapılan ikili kıyaslamalarda; başlangıç ve KRT tedavi sürecindeki değerler arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Başlangıç ve idame tedavi sürecindeki değerler arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). MCV değerleri KRT ve idame tedavi sürecinde anlamlı artış göstermiştir.

Total bilirubin düzeyleri için yapılan ikili kıyaslamalarda; başlangıç ve KRT tedavi sürecindeki değerler arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0.001$ )(Şekil 7). Başlangıç ve idame tedavi sürecindeki değerler arasındaki fark anlamlı bulundu

( $p<0.001$ ). Total bilirubin düzeyleri KRT ve idame tedavi sürecinde anlamlı artış göstermiştir. Total bilirubin artış medyan 0.08 (-1.25-0.69) olarak bulundu.

Direkt bilirubin düzeyleri için yapılan ikili kıyaslamalarda; başlangıç ve KRT tedavi sürecindeki değerler arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0.027$ ). Direkt bilirubin düzeyleri KRT sürecinde anlamlı artış göstermiştir. Direkt bilirubin artışı medyan 0.02 (-0.79- 0.31) olarak bulundu.

İndirekt bilirubin düzeyleri için yapılan ikili kıyaslamalarda; başlangıç ve KRT tedavi sürecindeki değerler arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Başlangıç ve idame tedavi sürecindeki değerler arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p=0.002$ ). İndirekt bilirubin düzeyleri KRT ve idame tedavi sürecinde anlamlı artış göstermiştir. İndirekt bilirubin medyan artışı 0.05 (-0.79- 0.43) olarak bulundu.

LDH düzeyleri için yapılan ikili kıyaslamalarda; başlangıç ve KRT tedavi sürecindeki değerler arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Başlangıç ve idame tedavi sürecindeki değerler arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). LDH düzeyleri KRT ve idame tedavi sürecinde anlamlı artış göstermiştir.

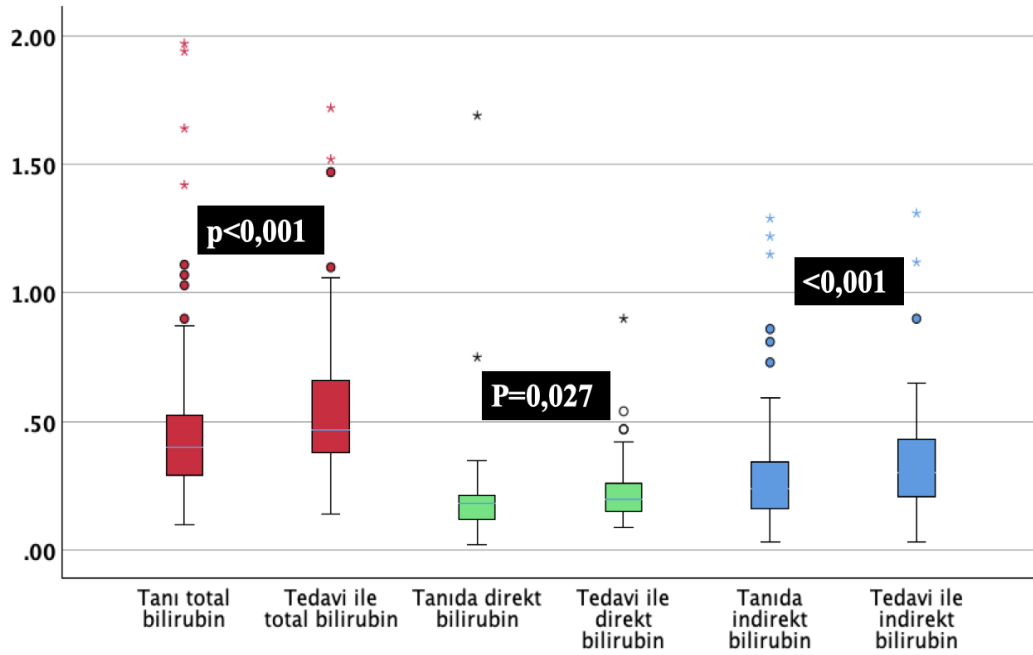
AST değerleri için yapılan ikili kıyaslamalarda; başlangıç ve KRT tedavi sürecindeki değerler arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p=0.047$ ). Başlangıç ve idame tedavi sürecindeki değerler arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ). AST değerleri KRT ve idame tedavi sürecinde anlamlı artış göstermiştir.

ALT değerleri için yapılan ikili kıyaslamalarda; başlangıç ve KRT tedavi sürecindeki değerler arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ). ALT değerleri KRT sürecinde anlamlı artış göstermiştir.

**Tablo 11.** Tanı anı, KRT süreci ve idame tedavi sırasındaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Tanı Anı	KRT Süreci	İdame Tedavi
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS
Hemoglobin	12.64±2.00	12.26±1.56	11.83±1.52
Başlangıca göre p değeri*	-	0.277	<b>0.001</b>
MCV	83.57±7,55	87.42±6.13	90.56±7.70
Başlangıca göre p değeri*	-	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
	<b>Medyan (min-max)</b>	<b>Medyan (min-max)</b>	<b>Medyan (min-max)</b>
Total bilirubin	0.40 (0.10-1.97)	0.47 (0.14-1.72)	0.50 (0.11-2.85)
Başlangıca göre p değeri**	-	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Direkt bilirubin	0.18 (0.02-1.69)	0.20 (0.09-0.90)	0.20 (0.09-0.82)
Başlangıca göre p değeri**	-	<b>0.027</b>	0.056
İndirekt bilirubin	0.24 (0.03-1.29)	0.30 (0.03-1.31)	0.32 (0.02-2.03)
Başlangıca göre p değeri**	-	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.002</b>
LDH	171.0 (21-384)	210.0 (106-367)	210.0 (116-644)
Başlangıca göre p değeri**	-	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
AST	15.0 (7.0-35.0)	16.0 (6.0-173.0)	18.0 (7.0-58.0)
Başlangıca göre p değeri**	-	<b>0.047</b>	<b>0.001</b>
ALT	11.0 (1.0-64.0)	14.0 (2.0-332.0)	13.0 (4.0-48.0)
Başlangıca göre p değeri**	-	<b>0.001</b>	0.074

n:Sayı, SS:Standart Sapma, MCV:Mean corpuscular volume, LDH:Laktat dehidrogenaz, AST:Aspartat aminotransferaz, ALT:Alanin aminotransferaz, \*Tek yönlü varyans analizi (repeated measures ANOVA), \*\*Friedman Varyans Analizi ve Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon Testi



**Şekil 7.** Tanıda ve tedavi ile bilirubin seviyelerinde değişimler

Kemoradyoterapi sürecinde hastalarda saptanan bilirubin artışlarının değerlendirmesinde; 3 (%2.8) hastada grad 1 total hiperbilirubinemi, 16 (%14.8) hastada grad 1 direkt hiperbilirubinemi ve 3 (%2.8) hastada grad 1 indirekt hiperbilirubinemi kaydedildi. Hastaların 77'sinde (%71.3) total bilirubinde artış, 66'sında (%61.1) direkt bilirubinde artış ve 72'sinde(%66.7) indirekt bilirubinde artış saptandı.

Neoadjuvant tedavi yanıtına göre KRT sürecindeki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 12 ve Şekil 8'de yer almaktadır.

Kemoradyoterapi sürecindeki hemoglobin ve MCV değerleri ile tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla; p=0.987, p=0.598).

Kemoradyoterapi sürecindeki total bilirubin ortanca değeri ile tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.003). Tam yanıt alan grupta total bilirubin değerleri diğer gruba kıyasla daha yüksek bulundu.

Kemoradyoterapi sürecindeki direk bilirubin ortanca değeri ile tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.002). Tam yanıt alan grupta direk bilirubin değerleri diğer gruba kıyasla daha yüksek bulundu.

Kemoradyoterapi sürecindeki indirek bilirubin ortanca değeri ile tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.014). Tam yanıt alan grupta indirek bilirubin değerleri diğer gruba kıyasla daha yüksek bulundu.

Kemoradyoterapi sürecindeki LDH değerleri ile tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.104).

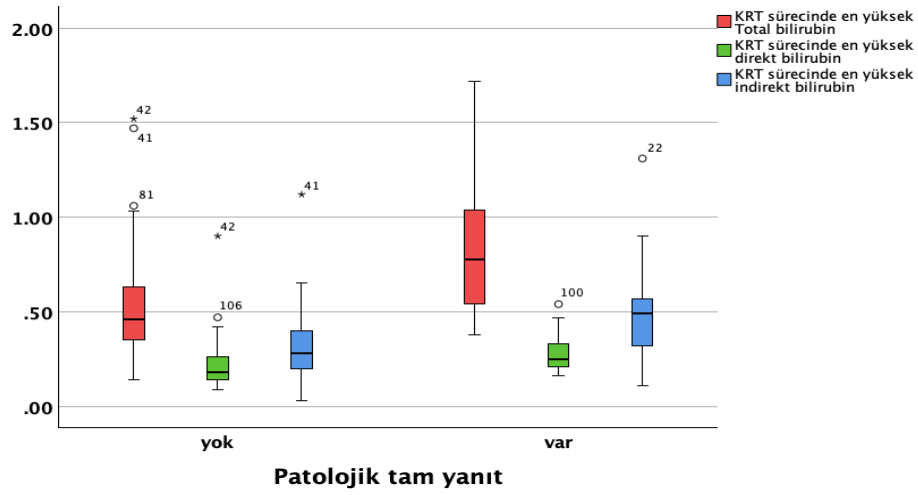
Kemoradyoterapi sürecindeki AST ortanca değeri ile tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.006). Tam yanıt alan grupta AST değerleri diğer gruba kıyasla daha yüksek bulundu.

Kemoradyoterapi sürecindeki ALT ortanca değeri ile tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.003). Tam yanıt alan grupta ALT değerleri diğer gruba kıyasla daha yüksek bulundu.

**Tablo 12.** Neoadjuvant tedavi yanıtına göre KRT sürecindeki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

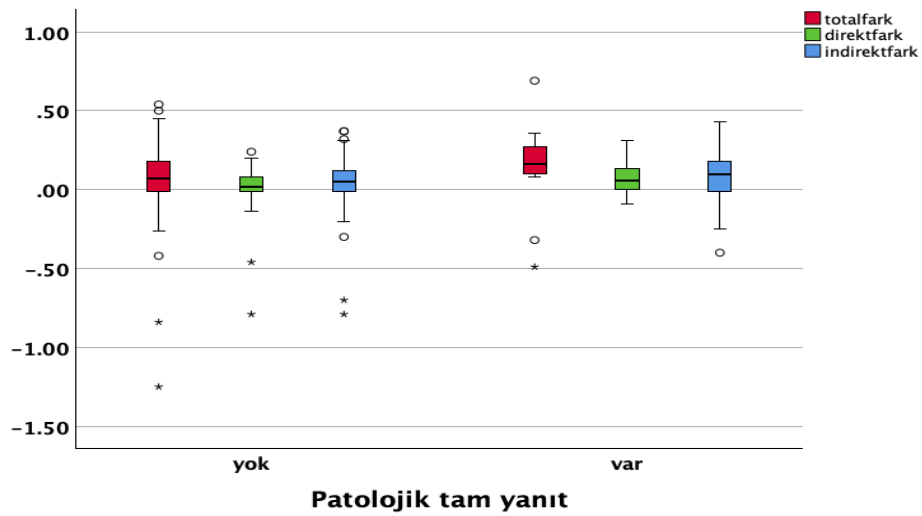
Parametreler	Tam Yanıt	Diğer	p değeri
	Ort.±SS	Ort.±SS	
Hemoglobin	12.27±1.74	12.26±1.73	0.987*
MCV	87.36±4.01	88.27±6.21	0.598*
	Medyan (min-max)	Medyan (min-max)	
Total bilirubin	0.77 (0.38-1.72)	0.46 (0.14-1.52)	<b>0.003**</b>
Direkt bilirubin	0.25 (0.16-0.54)	0.18 (0.09-0.90)	<b>0.002**</b>
İndirekt bilirubin	0.49 (0.11-1.31)	0.28 (0.03-1.12)	<b>0.014**</b>
LDH	240.0 (153.0-310.0)	207.0 (106.0-367.0)	0.104**
AST	22.0 (11.0-173.0)	16.0 (6.0-42.0)	<b>0.006**</b>
ALT	18.0 (10.0-332.0)	13,0 (2.0-53.0)	<b>0.003**</b>

n:Sayı, SS:Standart Sapma, MCV:Mean corpuscular volume, LDH:Laktat dehidrogenaz, AST:Aspartat aminotransferaz, ALT:Alanin aminotransferaz, \*Independent Sample T Testi, \*\*Mann Whitney U Testi



**Şekil 8.** KRT sürecinde bilirubin değerlerinin patolojik yanıtta göre sonuçları

Bilirubin değerleri pTY olanlarda daha yüksek saptandı. Ancak bilirubin değişimlerinin yanıt oranları ile analizinde; total bilirubin değişimi pTY olanlarda medyan 0.16 (-0.49- 0.69), pTY olmayanlarda medyan 0.07 (-1.25-0.54) olarak bulundu ( $p=0.07$ ). Direkt bilirubin değişimi pTY olanlarda 0.06 (-0.09-0.31), olmayanlarda 0.02 (-0.79-0.24) olarak bulundu ( $p=0.280$ ). İndirekt bilirubin değişimini pTY olanlarda medyan 0.10 (-0.40-0.43), olmayanlarda medyan 0.05 (-0.79- 0.37) ( $p=0.42$ ) olarak bulundu (Şekil 8). Patolojik tam yanıt olanlarla olmayanlar arasında medyan bilirubin artış değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı(Şekil 9).



**Şekil 9.** Bilirubin değerlerindeki farkın patolojik yanıtta göre sonuçları

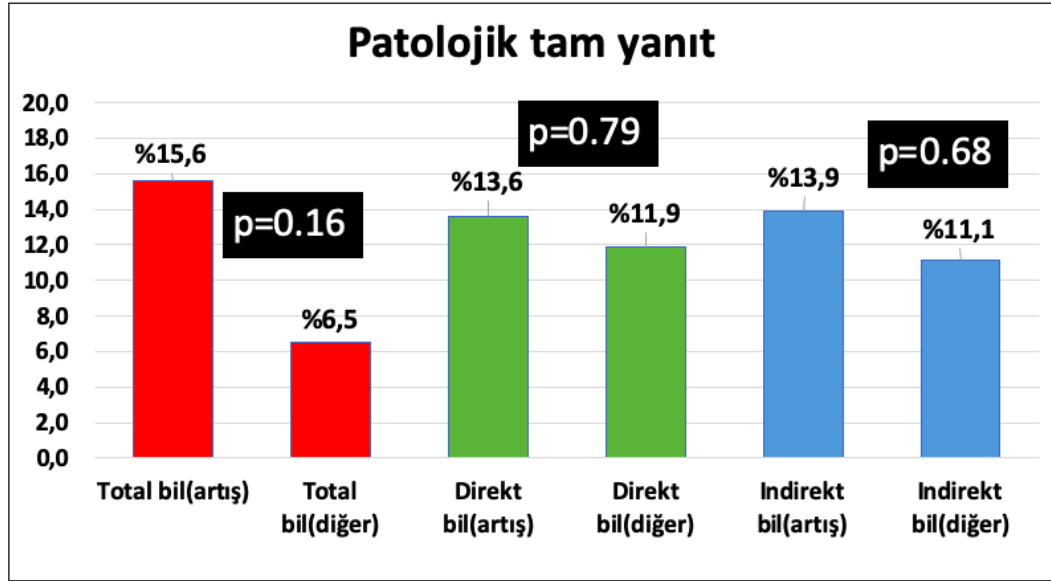
Patolojik yanıtı etkileyen sosyodemografik, klinik ve patolojik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 13’de yer almaktadır. Hasta klinik özelliklerinin pTY üzerine etkisinin değerlendirmesinde; yaş, cinsiyet ve komorbid hastalık bulunmasının bir etkisi olmadığı bulundu. Tümör histopatolojik özelliklerinin analizinde; tümör grad, LVİ ve PNİ istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir fark yaratmadığı kaydedildi. İyi diferansiye tümörlerde orta- kötü gruba göre daha fazla pTY saptandı (%26.9 vs %8.5, p=0.015). Tümör T ve N evrelerinde gruplar arasında pTY farkı olmadığı bulundu. Ayrıca günümüzde standart tedavi haline gelen TNT uygulanan hastalarda daha fazla pTY bulunsa da (%16.2 vs %7.5, p=0.190), istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Bilirubin artışının pTY üzerine etkisine bakıldığında; total, direkt ve indirekt bilirubinde artış olan ve olmayanlarda pTY oranları benzerdi(Şekil 10). (%15.6 vs %6.5, p=0.16). fazla total bilirubin artışı olan hastalarda patolojik tam yanıt daha fazla bulundu (%20.7 vs %4.0, p=0.010). Ancak gerek direkt bilirubin artışı (%15.8 vs %9.8, p=0.35) gerekse indirekt bilirubin artışı (%14.0 vs %11.8, p=0.720) pTY ile ilişkili bulunmadı.

**Tablo 13.** Tedavi yanıtına göre sosyodemografik, klinik ve patolojik özelliklerin karşılaştırılması

Parametreler		Tam yanıt	p değeri
		n (%)	
Tanı yaş	>65 yaş	4 (10.3)	0.520
	<65 yaş	10 (14.5)	
Cinsiyet	Erkek	10 (13.2)	0.920
	Kadın	4 (12.5)	
Komorbidite	Yok	11 (16.4)	0.170
	Var	3 (7.3)	
Tümör Grad	G1	1 (7.1)	0.480
	G2- G3	13 (13.8)	
Diferensiasyon	İyi	7 (26.9)	0.015
	Orta/ Kötü	7 (8.5)	
Perinöral invazyon	Yok	12 (13.6)	0.660
	Var	2 (10)	
Lenfovaskuler invazyon	Yok	12 (13.8)	0.600
	Var	2 (9.5)	
Klinik T evre	T3	13 (12.3)	0.110
	T4	1 (50.0)	
Klinik N evre	N0	11 (14.9)	0.150
	N1	1 (3.7)	

	N2	2 (28.6)	
Total Neoadjuvant Tedavi	Var	11 (16.2)	0.190
	Yok	3 (7.5)	
Uygulanan cerrahi	LAR	14 (15.2)	0.094
	APR	0 (0)	
Total bilirubin artış	Fazla	12 (20.7)	0.010
	diğer	2 (4.0)	
Direkt bilirubin artış	Fazla	9 (15.8)	0.350
	diğer	5 (9.8)	
İndirekt bilirubin artış	Fazla	8 (14.0)	0.720
	diğer	6 (11.8)	

Patolojik tam yanıtı predikte eden parametrelerin tek değişkelin analizi sonrasında uygun parametreler Binary logistik regresyon analiz ile test edildi. En az bir komorbid hastalık olması, TNT hikayesi, iyi diferansiye histopatoloji, Klinik N1/ N2 hastalık ve total bilirubinde fazla artış parametreleri analiz edildi. Total bil artış çok değişkenli analizde pTY prediktörü olarak saptandı (OR:6.03, %95 GA 1.1-30.6, p=0.030).



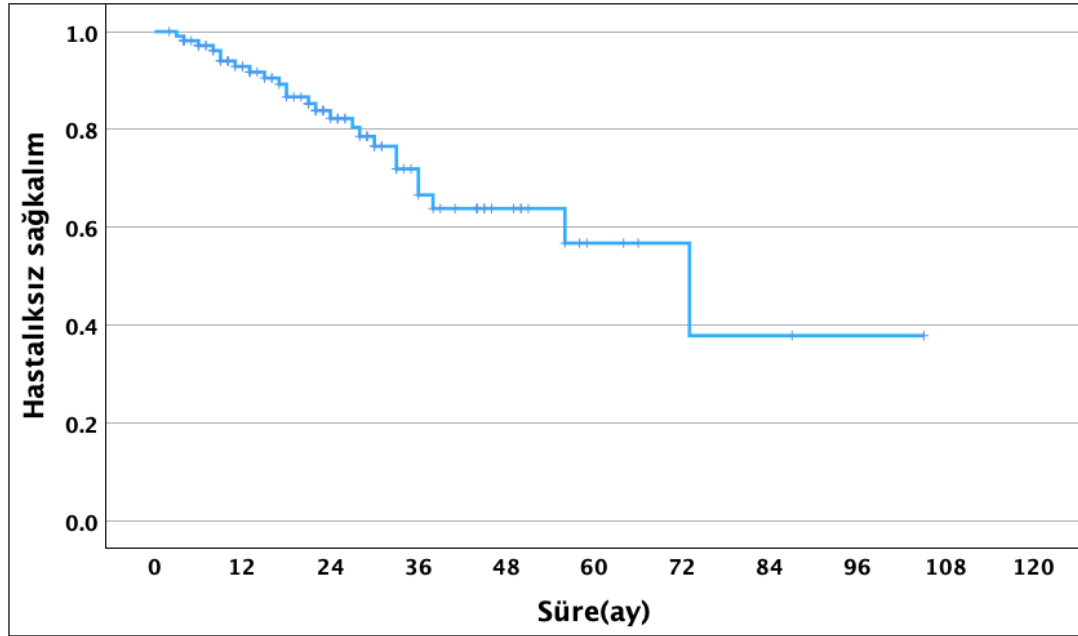
Şekil 10. Bilirubinde artış ile patolojik tam yanıt arasında ilişki

**Tablo 14.** Tam yanıt üzerine etkili faktörlerin tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon analizi

Parametreler	Çoklu Model	
	OR [%95 GA]	p
Komorbid hastalık yok	2.6 (0.6-10.8)	0.170
TNT mevcut	1.53 (0.3-6.5)	0.560
Diferansiyasyon (iyi)	2.95 (0.8- 10.8)	0.100
Klinik N1/N2	1.14 (0.2-5.2)	0.850
Total bilirubin fazla artış	6.03 (1.1-30.6)	<b>0.030</b>

GA: Güven aralığı, OR: Odds ratio TNT: Total neoadjuvant tedavi

Hastaların medyan takip süresi 35 ay olarak bulundu. Hastaların 15'inde (%13.9) nüks, 2'sinde (%1.19) lokal nüks saptandı. Uzak metastaz açısından incelendiğinde ise hastaların 13'ünde (%12.0) geliştiği saptandı. Medyan hastalıksız sağkalım (mHSK) 73.0 ay (%95 GA 43.8- 102.1), 3 yıllık HSK %66.6, 5 yıllık HSK %56.7 olarak bulundu (Şekil 11).



**Şekil 11.** Hastalıksız sağkalım Kaplan-meier eğrisi

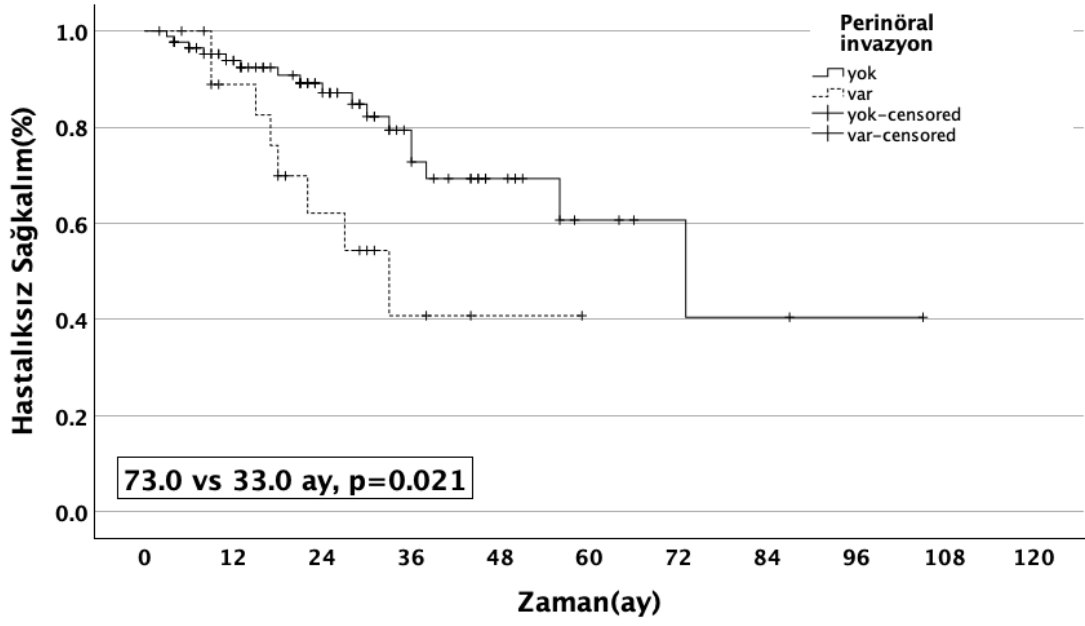
Sosyodemografik özellikler, klinik ve patolojik özellikleri hastalıksız sağkalım üzerine etkileri tek ve çok değişkenli regresyon analizi ile test edildi. Klinik

özelliklerden ileri yaş, cinsiyet ve komorbidite varlığının HSK ile istatistiksel bir ilişkisi olmadığı saptandı (Tablo 15). Tümör grad yüksek (grad 2/3) grupta HSK daha iyi olduğu saptanırken, tek değişkenli analizde bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ( HR: 0.42, %95GA 0.15-1.1, p=0.090). Perinöral invazyon varlığı (mHSK: 33.0 vs 73.0 ay, p=0.021) (Şekil 12) ve Lenfovasküler invazyon varlığının (mHSK: 56.0 vs 73.0 ay, p=0.024) (Şekil 13) HSK üzerine olumsuz etki yaptığı saptandı. Tümör diferansiasyonunun istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir etkisi olmadığı kaydedildi. Tanıda klinik evresi N0 olan hastalarda mHSK daha uzun olduğu bulundu ( N0'larda ulaşamadı, N1/N2: 36.0 ay, p=0.012) (Şekil 15). Uygulanan cerrahi ve uygulanan TNT açısından gruplar arasında mHSK farkı bulunamadı. Neoadjuvant tedavi esnasındaki total bilirubin, direkt bilirubin ve indirekt bilirubin artışları fazla olanların analizinde de HSK ile bir ilişki saptanmadı. Neoadjuvant tedavi alan hastalarda elde edilen pTY elde edilen grupta 2 yıllık HSK %83.9 iken rezidü mevcut grupta bu oran %81.9 olarak bulundu (p=0.770)(Şekil 16).

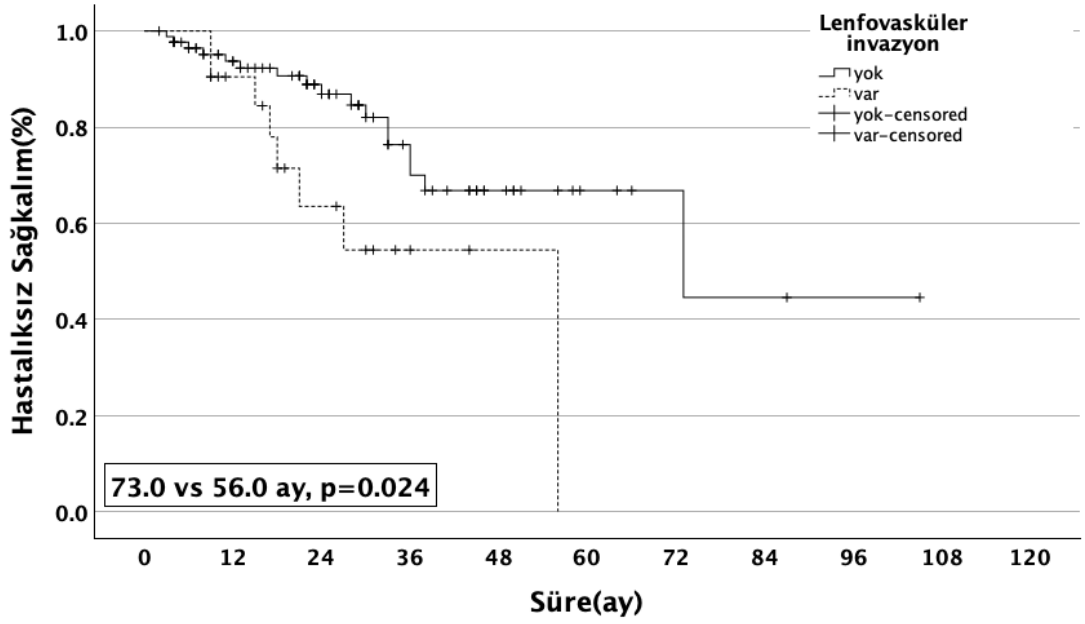
**Tablo 15.** Sosyodemografik, klinik ve patolojik özelliklerin hastalıksız sağkalım üzerine etkileri

Özellikler	Hastalıksız sağkalım			
	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (95% CI)	Cox p	HR (95% CI)	Cox p
>65 yaş	1.40 (0.6-3.0)	0.400		
Cinsiyet-Erkek	1.13 (0.4-2.6)	0.770		
Komorbidite yok	1.44 (0.6-3.2)	0.370		
Tümör grad 2/3	0.42 (0.15-1.1)	0.090	0.34 (0.1-0.9)	<b>0.049</b>
Diferansiasyon(iyi)	0.83 (0.28-2.4)	0.740		
PNI +	2.61 (1.1-6.1)	<b>0.020</b>	2.6 (0.8-7.9)	0.780
LVI +	2.59 (1.0-6.1)	<b>0.032</b>	0.92 (0.2-3.2)	0.890
Klinik T4	0.04 (0.01-22347)*	0.640		
Klinik N0	0.36 (0.1-0.8)	<b>0.016</b>	0.36 (0.1-0.9)	<b>0.040</b>
TNT var	0.77 (0.3-1.7)	0.530		
Cerrahi LAR	0.73 (0.2-1.9)	0.530		
Total bilirubin artış- fazla	1.04 (0.4-2.3)	0.910		
Direkt bilirubin artış- fazla	0.46 (0.1-1.09)	0.120		
Indirekt bilirubin artış- fazla	0.86 (0.3-1.9)	0.710		
Patolojik tam yanıt+	0.80 (0.1-3.4)	0.770		

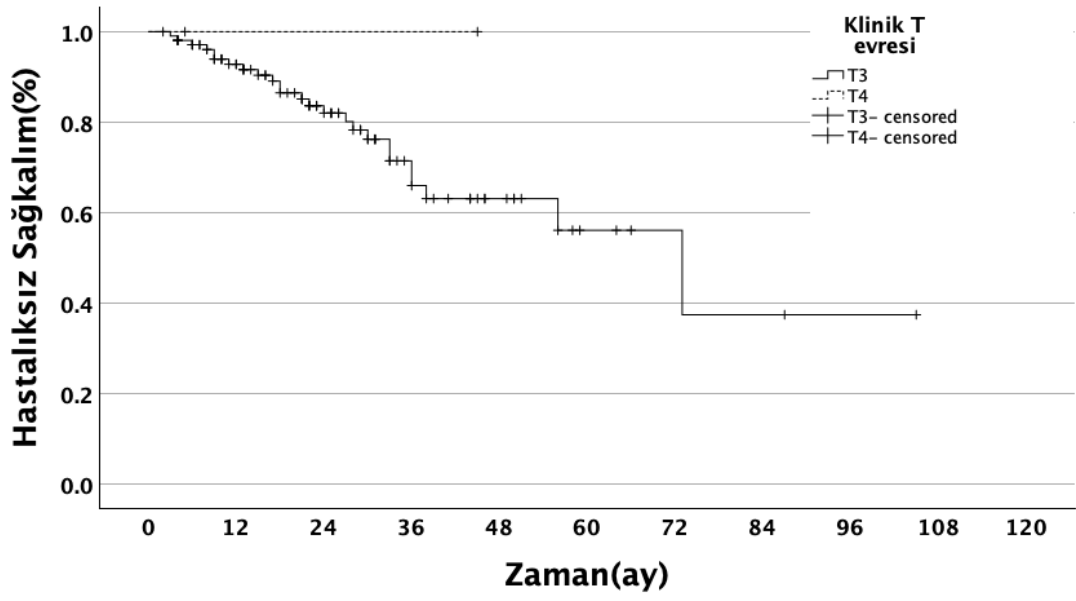
\*T4 olgularda nüks yok PNI: perinöral invazyon, LVI: lenfovasküler invazyon, TNT: total neoadjuvant tedavi, LAR: low anterior rezeksiyon



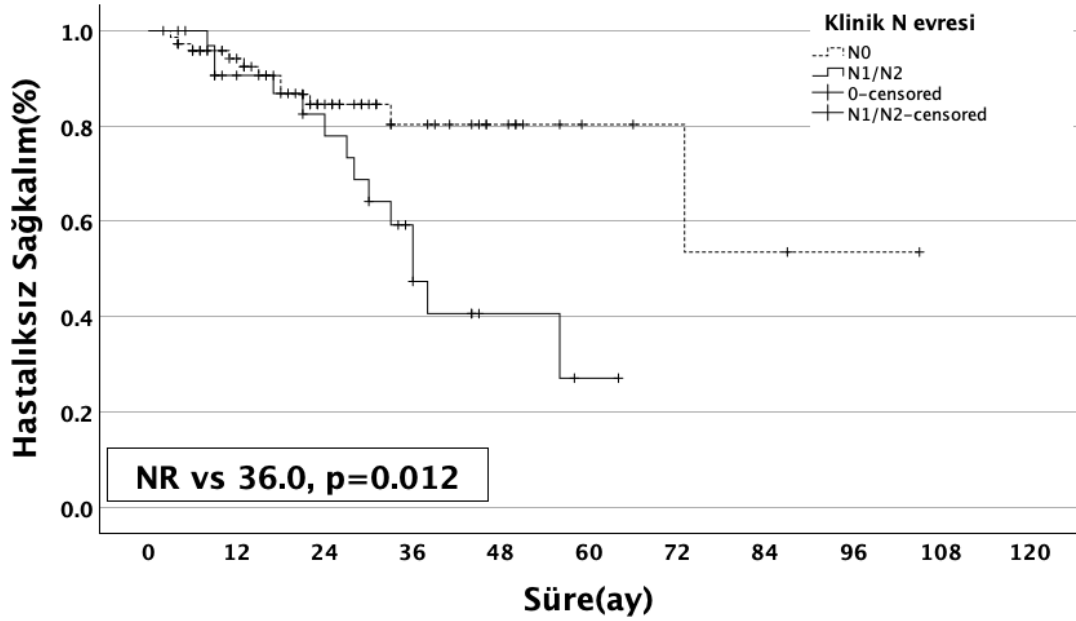
Şekil 12. Perinöral invazyon hastaliksız sağkalım ilişkisi Kaplan-meier eğrisi



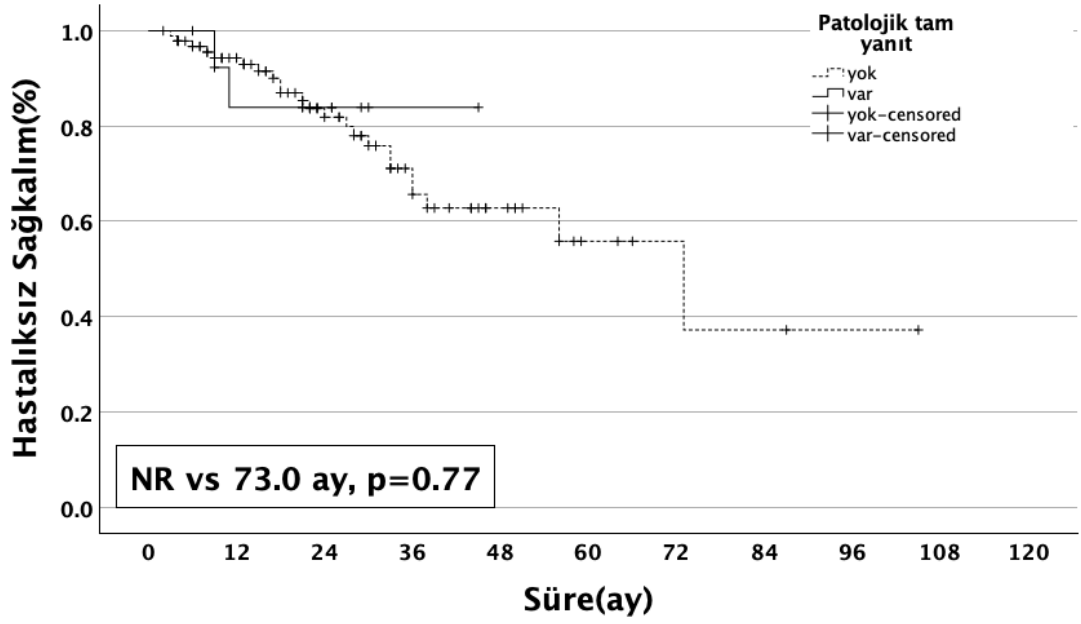
Şekil 13. Lenfovasküler invazyon hastaliksız sağkalım ilişkisi Kaplan-meier eğrisi



Şekil 14. Klinik T evresi hastaliksız sağkalım ilişkisi Kaplan-meier eğrisi (T4 vakalarda nüks olmaması nedeniyle medyan hesaplanamadı)

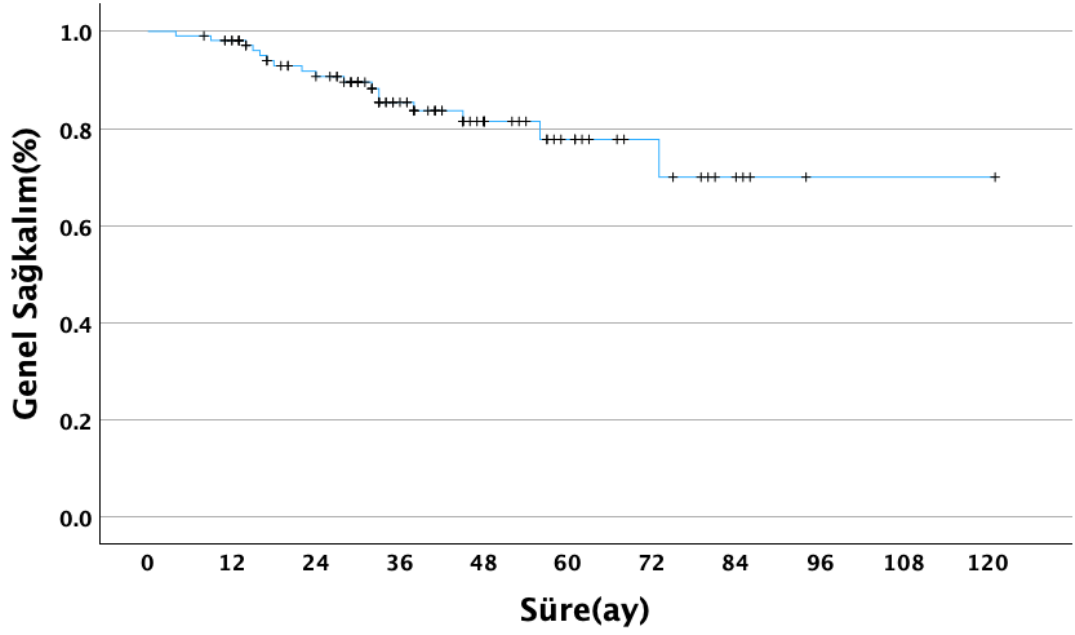


Şekil 15. Klinik N evresi hastaliksız sağkalım ilişkisi Kaplan-meier eğrisi (NR: medyan ulaşamadı)



**Şekil 16.** Patolojik tam yanıt ile hastaliksız sağkalım ilişkisi Kaplan-meier eğrisi (NR: medyan ulaşamadı)

Hastaların 18'inin (%16.7) ex olduğu saptandı. Genel sağkalım (GSK) değerlendirilmesinde kohortun medyan genel sağkalıma (mGSk) ulaşmadığı; 3 yıllık sağkalım oranının %85, 5 yıllık sağkalım oranının %77.8 olduğu saptandı (Şekil 17). Sosyodemografik özellikler, klinik ve patolojik özelliklerin genel sağkalım üzerine etkileri tek ve çok değişkenli regresyon analizi ile test edildi (Tablo 16).



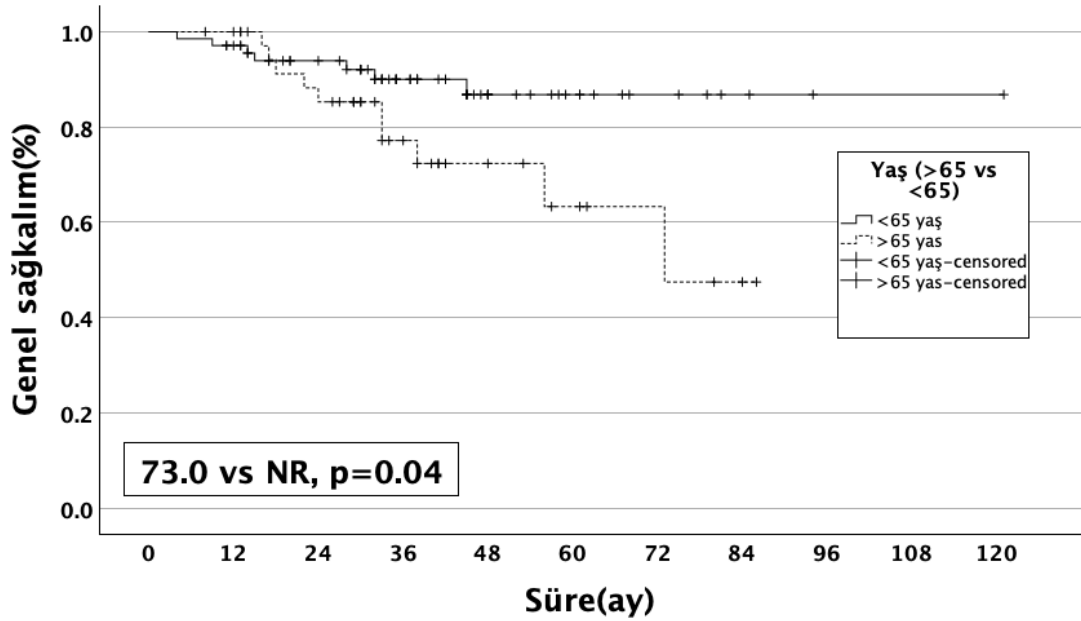
Şekil 17. Genel sağkalım Kaplan-meier eğrisi

Yapılan tek değişkenli analizde; geriatric hastalarda (HR:2.6, %95GA 1.0-6.9,  $p=0.040$ )(Şekil 18), PNI olan histopatolojilerde (HR:3.0, %95 GA 1.09-8.3,  $p=0.030$ )(Şekil 19) GSK daha kötü saptandı(Tablo 16). Tanıda klinik olarak N0 olan hastaların GSK daha iyi bulundu (2 yıllık GSK %93 vs %66,  $p=0.002$ , HR: 0.28, %95 GA 0.1-0.7) (Şekil 20). Diğer parametrelerin incelenmesinde; cinsiyet, komorbidite varlığı, tümör grad, LVI varlığı, klinik T, TNT varlığı, cerrahi girişim tipi ile yapılan analizde GSK ilişkisi saptanmadı. Total bilirubin, direkt bilirubin ve indirekt bilirubinde artışın GSK ile ilişkisi saptanmadı. Cox regresyon analizinde >65 yaş olmak (HR:3.2, %95GA 1.2-8.7,  $p=0.018$ ), PNI varlığı (HR:2.8, %95GA 1.01-8.1,  $p=0.048$ ) ve Klinik N0 vakalar (HR:0.28, %95 GA 0.1-0.7,  $p=0.013$ ) GKS ile ilişkili bulundu. Klinik olarak önemli bir sonlanım noktası olan pTY olan vakaların analizinde; pTY olan hastalarda 2 yıllık GSK %92.3 iken olmanlarda bu oran %87.9 olarak bulundu ( $p=0.670$ ). mGSK pTY olanlarda ulaşılamazken, PTY olmayanlarda 73.0 ay olarak kaydedildi (Şekil 21).

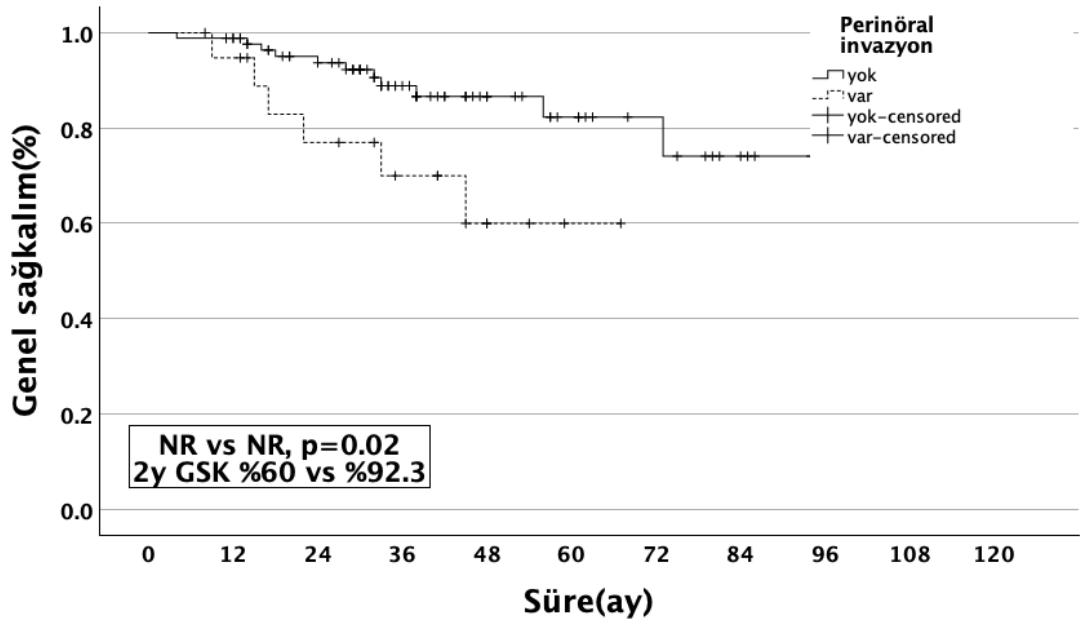
**Tablo 16.** Sosyodemografik özellikler, klinik ve patolojik özelliklerin genel sağkalım üzerine etkileri

Özellikler	Genel sağkalım			
	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (95%CI)	Cox p	HR (95%CI)	Cox p
>65 yaş	2.6 (1.0-6.9)	<b>0.040</b>	3.2 (1.2-8.7)	<b>0.018</b>
Cinsiyet- Erkek	1.7 (0.5-5.5)	0.320		
Komorbidite yok	0.52 (0.1-1.3)	0.190		
Tümör grad 2/3	0.33 (0.1-1.06)	0.063		
Diferansiasyon(iyi)	0.85 (0.2-3.0)	0.810		
PNI +	3.0 (1.09- 8.3)	<b>0.030</b>	2.8 (1.01-8.1)	<b>0.048</b>
LVI +	2.1 (0.7-6.2)	0.150		
Klinik T4	0.04 (0.01-27.6)	0.750		
Klinik N0	0.28 (0.1-0.7)	<b>0.011</b>	0.28 (0.1-0.7)	<b>0.013</b>
TNT var	1.3 (0.5-3.7)	0.520		
Cerrahi LAR	0.83 (0.2-2.9)	0.780		
Total bilirubin artış- fazla	1.39 (0.5-3.6)	0.500		
Direkt bilirubin artış- fazla	0.75 (0.2-1.9)	0.560		
İndirekt bilirubin artış- fazla	1.04 (0.4-2.7)	0.920		
Patolojik tam yanıt+	0.51 (0.06-3.9)	0.520		

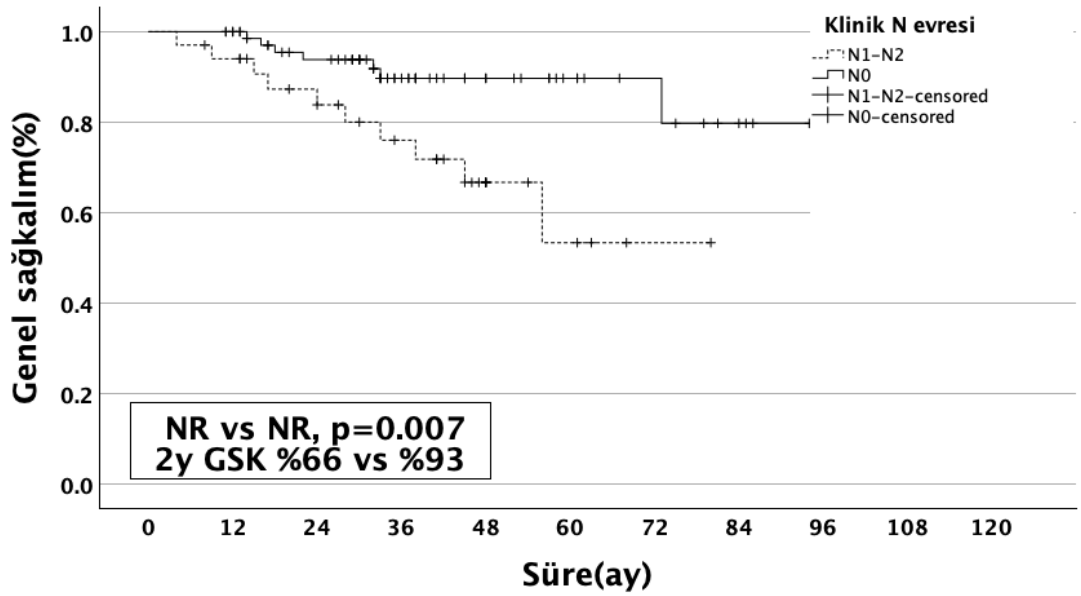
PNI: perinöral invazyon, LVI: lenfovasküler invazyon, TNT: total neoadjuvant tedavi, LAR: low anterior rezeksiyon



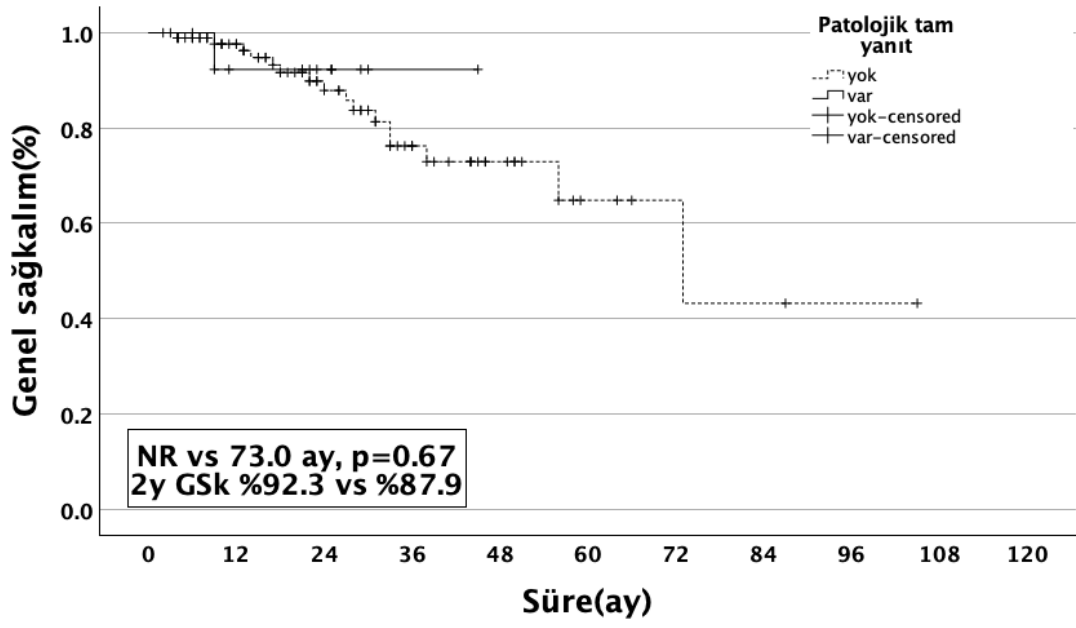
**Şekil 18.** Yaş ile genel sağkalım ilişkisi Kaplan-meier eğrisi (NR: ulaşılamadı)



Şekil 19. Perinöral invazyon ile genel sağkalım ilişkisi Kaplan-meier eğrisi (NR: ulaşılamadı)



Şekil 20. Klinik N evresi ile genel sağkalım ilişkisi Kaplan-meier eğrisi (NR: ulaşılamadı)



Şekil 21. Patolojik tam yanıt ile genel sağkalım ilişkisi Kaplan-meier eğrisi (NR: ulaşamadı)

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen 108 rektum kanseri hastasının ortalama tanı yaşı 61.19±11.03 yıl ve cinsiyet dağılımına baktığımızda %70.4 erkek, %29.6 kadın olarak bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak; hastaların tanı yaşı benzer olmakla beraber çalışmamızın büyük çoğunluğunu erkek hastalar oluşturmaktaydı (155).

Çalışmamızda tümörlerin %13'ü grade1 %86.1'i grade 2, %0.9'u grade 3 idi. Yu ve ark. karşılaştırmalı kohort araştırmasında (n:49.275) grade 1, 2, 3 ve 4 olan hastalarının sırasıyla %9, %76, %13 ve %1'dir (156). Hastalarımızın histopatolojik evrelemesinde görülme oranları sıralama olarak benzer olarak saptanmıştır. Genel olarak görülen kanser türlerinin histopatolojik durumları oranlar bire bir aynı olmasa da örneklemimizin görülme sıklığı olarak benzer olduğu göze çarpmaktadır.

Çalışmamızda MRG değerlendirmesi sonucunda hastaların %98.1'i T3-1, %1.9'u T4-1 evrede olduğu görülmüştür. MRG görüntülerinden yapılan bölgesel nodal evrelemeye göre hastaların %68.5'i N0, %25'i N1, %6.5'i N2 olarak bulunmuştur. Yine Yu ve ark. geniş çaplı kohort araştırmasında (n:49.275) T1, T2, T3, T4A ve T4B evre tanılı hasta oranları sırasıyla %20, %16, %48, %8, %4, %2 iken N0, N1, N2 oranları sırasıyla %58, %27, %12 ve %2 olarak bulunmuştur (156).

Günümüzde kolon kanseri için radikal cerrahi bilinen tek küratif tedavi seçeneği ve altın standart yaklaşımdır. Ameliyat teknikleri veya yöntemleri yıllar içerisinde değişiklik gösterse de kolon kanseri cerrahisinin ana prensipleri hastalıklı kalın bağırsak segmenti ve etrafındaki lenf nodlarını ihtiva eden mezokolonun birlikte bir bütün olarak çıkarılmasıdır (157). Bizim çalışmamızda hastaların %85,2'sine LAR, %14,8'ine APR yapılmıştı.

Kolorektal kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardan biri Kapesitabin'dir (146). En sık görülen advers reaksiyonlar ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı, yorgunluk/zayıflık ve hiperbilirubinemidir (147). İlaça bağlı karaciğer hasarı, kapesitabin tedavisinin bilinen bir yan etkisidir ve genellikle yüksek bilirubin seviyesiyle kendini gösterir. Önerilen mekanizmanın doğrudan hepatotoksisite olduğu düşünülmektedir. Kolon ve meme kanseri nedeniyle tedavi almış 750 hasta araştıran bir derlemede, hastaların %25'inin anemi, diare, el-ayak sendromu, bulantı, hiperbilirubinemi, halsizlik- güçsüzlük, karın ağrısı, kusma ve dermatit gibi yan etkiler

yaşadıkları gösterilmiştir (16). Cassidy ve ark. 1207 metastatik kolorektal kanserli hasta popülasyonunda kapesitabinin güvenlik profilini, 5-FU/lökovorin ile karşılaştırmıştır. Çalışmanın sonucunda kapesitabin grubunun %22.8'inde, 5-FU/lökovorin grubunun %5.9'unda total bilirubin seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır. Kapesitabin grubunda 3. derece hiperbilirubineminin (normalin üst sınırının 1.5-3.0 katı) daha sık meydana geldiği (%18.3'e kıyasla %3.3; p<0.001) rapor edilmiştir (158).

Çalışmamıza dahil edilen 108 hastanın tanı anındaki, KRT sürecindeki ve idame tedavi sürecindeki total bilirubin, direkt bilirubin ve indirekt bilirubin değerlerini karşılaştırdık. Total bilirubin düzeylerinin tanı anına göre KRT ve idame tedavi sürecinde anlamlı artış gösterdiği, direkt bilirubin düzeylerinin tanı anına göre KRT sürecinde anlamlı artış gösterdiği, indirekt bilirubin düzeylerinin tanı anına göre KRT ve idame tedavi sürecinde anlamlı artış gösterdiği görülmektedir.

Literatürde kolorektal kanserli hastalarda kapesitabin ilişkili hiperbilirubinemi ve bunun tedavi yanıtı ile ilişkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, hiperbilirubinemi olan kolorektal kanser hastalarındaki sonuçları değerlendiren az sayıdaki çalışmadan biridir.

Walia ve ark.'nın hiperbilirubinemi ve karaciğer metastazı olan kolorektal kanser hastasının kemoterapi sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmasında kolorektal kanserli 3.019 hastayı incelemişlerdir. Toplam bilirubini  $\geq 3.0$  mg/dL olan, karaciğer metastazı olan 20 hastanın tamamında ortalama serum bilirubini 6.4 mg/dL (aralık 3.1; 28 mg/dL) saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda kemoterapinin, şiddetli hiperbilirubinemi olan yeni tanı almış kolorektal kanser hastalarına orta düzeyde fayda sağladığı rapor edilmiştir (159).

Çalışmamızda AJCC'nin patolojik yanıt skorlama sistemine göre; tam yanıt, kısmi yanıt ve yanıt yok olmak üzere 3 grup olarak değerlendirildi. Literatürde genel olarak olguların %25-31'inde neoadjuvant KRT sonrası patolojik tam yanıt rapor edilmiştir (160). Habr-Gama ve ark.'nın 268 olgu üzerinde yaptığı çalışmada %28 oranında (161), Valentini ve ark. 164 olguda %29,9 oranında (162), Shivnani ve ark. 100 olguda %25 oranında neoadjuvan KRT'ye patolojik yanıt saptadıklarını rapor etmişlerdir (163). Bizim çalışmamızda bu oran %13 (n:14) olup literatür bilgilerine kıyasla daha az bulunmuştur.

Çalışmamızda KRT sürecindeki bilirubin değerleri ile tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Total bilirubin değerlerinde fazla artış olan hastalarda patolojik tam yanıt görülme oranı daha yüksek saptanmıştır. Fakat bu durumun genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerine etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Tedavi ile birlikte bilirubin değerlerindeki artışı temel sebebi; hepatik disfonksiyon mu yoksa literatürde episküle edildiği üzeri subklinik hemoliz mi ayırt etmek zordur. Bu nedenle hastaların LDH ve hemogram parametreleri de kaydedilmiştir. Ancak hem hemolizi telkin edebilecek hemde AST/ALT değerlendirmede tedavi ile artış kaydedilmiştir. Mevcut değişimlerin asıl nedeninin ancak prospektif bir çalışmayla netleştirilebileceği aşıkardır.

Neoadjuvant KRT'ye daha iyi yanıt verenlerin daha uzun sağ kalımla ilişkili, daha kötü cevap verenlerin daha kısa sağ kalımla ilişkili olduğu bildirilmiştir (164). Brown ve ark.'nın yaptığı çalışmada rektum kanseri hastaları için neoadjuvan KRT sonrası tam patolojik yanıt, patolojik yanıt tam olmayan olan hastalarla karşılaştırıldığında sağ kalımda artma ve nükste azalma olduğu gösterilmiştir (165). Huh ve ark.'nın 2019 yılında yaptıkları bir çalışmada da, 56.7 ay takip süresi olan 639 hastada 5 yıllık genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım ile tümör regresyon grade arasında anlamlı ilişki saptanmış. Beş yıllık hastaliksız sağkalım tümör regresyon grade 0 ve 1 (iyi yanıt) olanlarda %93 ve %78, tümör regresyon grade 2 ve 3 (kötü yanıt) olanlarda %68 olarak bulunmuştur ( $p<0.001$ ) (166). Bu bulgular neoadjuvant KRT alan rektum kanserli hastalarda patolojik yanıtın sağkalım üzerine bağımsız prognostik faktör olduğunun belirleyicisi olduğunu gösterse de bizim çalışmamızda bu bulgulardan farklı olarak patolojik tam yanıt ile ne genel sağkalım ne de hastaliksız sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Yapılan çalışmalarda TNT'nin gelişmiş kemoterapi uyumu, mikrometastatik hastalıkların erken kontrolü ve agresif düşük rektal kanser hastalarında daha yüksek tam yanıt veya kısmi yanıt oranları gibi birçok teorik avantajı olduğu rapor edilmiştir (133,134). Yayınlanan çalışmalara göre TNT sonrası patolojik tam yanıt oranı %10 ila %33 arasında değişmektedir (167-170). Cerrahi numunedeki tüm tümör hücrelerinin tamamen kaybolması (patolojik tam yanıt veya pTY), konvansiyonel preoperatif KRT alan hastaların %12'sine kıyasla, TNT alan hastaların %25'ine kadar gözlemlenmiştir (132). Tedavinin etkinliği ve tolere edilebilirliği doğrudan seçilen

TNT rejimine, KT kürlünün sayısına ve RT moduna bağlıdır. Bizim çalışmamızda TNT alan hastaların patolojik tam yanıt oranı TNT almayan hastalara kıyasla daha fazla bulunsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

NCCN kılavuzları, metastaz riski yüksek olan evre 2 kolorektal kanser hastalarında prognozu belirlemek için lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon gibi birkaç ek faktör tanımlamıştır (171). LVİ, küçük lenfatik veya kan damarlarının tümöral tutulumu iken, PNİ tümörün sınırlar ve sinir kılıfları içinde, çevresinde ve boyunca büyümesidir (172). Literatürde LVİ (%33) ve PNİ (%15-22) için bildirilen oranlar değişkenlik göstermektedir (173). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, tüm evrelerde LVİ için %48.9 ve PNİ %41.9'luk oranlar bildirilmiştir (174). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %19,4'ünde LVİ, %18,5'inde perinöral invazyon mevcuttu.

Weiser ve ark. yaptıkları çalışmada neoadjuvan KRT ile tedavi edilmiş patolojik tam yanıt olmayan hastalarda hastaliksız ve genel sağkalımı öngörmek amacıyla klinik risk hesaplama modeli oluşturmuştur. Klinik risk hesaplama modeline patolojik tam yanıt olmayan hasta grubunda LVİ ve PNİ'yi de genel sağkalım için yaşı da göz önünde bulundurarak değerlendirmişlerdir. LVİ ve PNİ olan hastalarda hem nüksüz ve genel sağkalım oranları daha düşük bulunmuştur. Ayrıca ileri yaş sağkalımı negatif yönde etkilemiştir (175). Yaş literatürde kolorektal kanserlerde sağkalım ile ilişkili bir faktör olarak tanımlanmıştır. Aguiar ve ark. yaptıkları çalışmada, 75 yaş ve üzerinde tanı alan hastalarda sağkalımın daha kötü olduğunu göstermişlerdir (176). Bu çalışmalara benzer şekilde bizim oluşturduğumuz risk skor modelinde PNİ saptanan ve >65 yaş üstü hastalarımızda genel sağkalımın anlamlı daha kötü olduğu bulunmuştur.

Literatürde neoadjuvan KRT sonrasında tümör regresyonunun, rezidü lenf nodu pozitifliğinin uzak metastaz gelişimi ve hastaliksız sağkalım ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (177,178). Bizim çalışmamızda da tanıda klinik evresi N0 olan hastalarda medyan hastaliksız sağkalımın daha uzun olduğu, genel sağkalımın ise daha iyi olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda hastalarımızda nüks oranı %13,9, uzak metastaz oranı %12,0 ve mortalite %16,7 olarak bulunmuştur. Literatüre baktığımızda uzak metastaz oranlarının %30-40 civarında olduğu görülmektedir (179). Rektum kanserinde küratif

rezeksiyon sonrası lokal nüks oranları % 3-32 olarak bildirilmiştir (180). Lokal nüksün başlıca sorumlusu da cerrahi sınır pozitifliğidir (181). Quirke ve ark. CRS pozitifliği olan rektum tümörü olgularında lokal nüks oranını %83 olarak bildirmişlerdir (182). Lokal nüks survi üzerine çok etkili olmasa da yaşam kalitesini büyük oranda etkilemektedir. Lokal nüksü önlemenin en önemli yolları yapılacak olan uygun TME ve seçilmiş hastalarda uygulanan preoperatif radyo-kemoterapidir. Bu çalışmaya alınan 108 hastadan 2 hastada lokal nüks gelişmiştir.

Mortaliteyi etkileyen faktörlere baktığımızda ileri yaş ve tümör boyutu anlamlı olarak yüksek mortalite ile ilişkiliydi. Literatürde benzer olarak Platell ve ark. ileri yaş ve tümör boyutu fazla olan hastalarda ölüm oranının önemli ölçüde arttığını ortaya koymuşlardır (183). Yine Demir Yüksel'in 221 rektum kanseri hasta ile yaptığı çalışmada ileri yaşın mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (184).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmaya alınan hasta sayısı literatürdeki benzer çalışmaların hasta sayısına göre daha azdı. Sonuçlarımız değerlendirilirken bu durum dikkate alınmalıdır. Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamızda T4 tümör oranı çok azdı (%1.9). Bu da T evresinin efektif değerlendirilmesini engellemiştir. Retrospektif diazın nedeniyle doz yoğunluğu ve tedavi esnasında karşılaşılan diğer klinik toksisiteler değerlendirmeye alınamadı. Çalışmanın etkisinin daha iyi gösterilmesi bakımından randomize kontrollü bir klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada neoadjuvant tedavi alan rektum kanserli hastalarda kapesitabin ilişkili hiperbilirubinemi ve tedavi yanıtı üzerine etkileri incelenmiştir. Literatürden edindiğimiz bilgiler dâhilinde daha önce kolorektal kanserli hastalarda kapesitabin ilişkili hiperbilirubinemi ve bunun tedavi yanıtı ile ilişkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle çalışmamız özgün bir çalışmadır.

Çalışmamızda total bilirubin, direkt bilirubin ve indirekt bilirubin düzeylerinin KRT ve idame tedavi sürecinde anlamlı artış gösterdiği tespit edildi.

Çalışmamızda KRT sürecindeki bilirubin değerleri ile tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptandı. Total bilirubin değerlerinde fazla artış olan hastalarda patolojik tam yanıt görülme oranı daha yüksek tespit edildi. Fakat bu durumun genel sağkalım ve hastalısız sağkalım üzerine etkisinin olmadığı sonucuna varıldı.

Kemoterapi sırasında hastalarda total bilirubin artışına dikkat edilmesi önerilmektedir. Bilirubindeki artış kemoterapinin normal ilerlemesini engelleyen bir faktör haline gelebilir. Çalışmanın sonuçlarının doğrulanması için prospektif tasarımda ve geniş hasta kohortunda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal AJCacjfc. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2018;68(6):394-424.
2. Kisa A, Collaboration C. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted lifeyears for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study; 2019.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal AJCacjfc. Cancer statistics. 2019;69(1):7-34.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008;58(2):71-96.
5. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16(7):874-901.
6. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel CD, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(4):iv22-iv40.
7. Chau I, Brown G, Cunningham D, Tait D, Wotherspoon A, Norman AR, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging–defined poor-risk rectal cancer. Journal of Clinical Oncology. 2006;24(4):668-674.
8. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Rectal cancer, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2018;16(7):874-901.
9. Kasi A, Abbasi S, Handa S, Al-Rajabi R, Saeed A, Baranda J, et al. Total neoadjuvant therapy vs standard therapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA network open. 2020;3(12):e2030097-e2030097.
10. García-Aguilar J, de Anda EH, Sirivongs P, Lee SH, Madoff RD, Rothenberger DA. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. Diseases of the colon & rectum. 2003;46(3):298-304.
11. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in

patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(31):5124.

12. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *The lancet oncology*,. 2010;11(9):835-844.
13. Das P, Minsky BD. A Watch-and-Wait Approach to Management of Rectal Cancer. *Oncology (08909091)*. 2013;27(10).
14. Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Geisler DP, Dietz D, Lavery IC, et al. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. 2009;250(4):582-9.
15. Reigner B, Blesch K, Weidekamm E. Clinical pharmacokinetics of capecitabine. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(2):85-104.
16. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: A Review. *Clinical Therapeutics*. 2005;27:2344.
17. Sullivan JI, Rockey DC. Diagnosis and evaluation of hyperbilirubinemia. *Current opinion in gastroenterology*. 2017;33(3):164-170.
18. Stoker J. Anorectal and pelvic floor anatomy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(4):463-75.
19. Jorge JMN, Habr-Gama A. Anatomy and Embryology of the Colon, Rectum, and Anus. İçinde: Beck DE, Wexner SD, Hull TL, Roberts PL, Saclarides TJ, Senagore AJ, vd., editörler. New York, NY: Springer New York. 2014:1-25.
20. Ross M RL, Kaye G.I. *Histology: A Text and Atlas*. 3 ed. Williams&Wilkins, editor;1995.
21. Hutson J. SC, Penington E. *The Embryology of Anorectal Malformations*. 1 ed. Berlin: Springer; 2006.
22. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. Erişim adresi: <https://gco.iarc.fr/>
23. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
24. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncology*. 2017;3(4):524-48.

25. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, Schootman M, Lian M, Park Y, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer*. 2012;118(14):3636-44.
26. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17-48.
27. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, Miller KD, Ma J, Rosenberg PS, et al. Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974-2013. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(8):djw322.
28. Cronin KA, Scott S, Firth AU, Sung H, Henley SJ, Sherman RL, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics. *Cancer*. 2022;128(24):4251-84.
29. Sawicki T, Ruszkowska M, Danielewicz A, Niedzwiedzka E, Arłukowicz T, Katarzyna E. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers*. 2021;13(9):2025.
30. Esther KW, Edward G, Kana W, Bernard R, Charles SF, Walter CWillett, et al. Colditz Comparison of risk factors for colon and rectal cancer *Int. J. Cancer*. 2003;108,433-442.
31. Charles SF. A Prospective Study of Family History and the Risk of Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 1994;331:1669-1674.
32. Al-Sukhni W, Aronson M, Steven G. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: Familial Adenomatous Polyposis and Lynch Syndrome. *Surgical Clinics of North America*. 2012;88(4):819-844.
33. Bülow S. Diagnosis of familial adenomatous polyposis. *World Journal of Surgery*. 1991;15:41-46.
34. Marjie O. The role of red and processed meat in colorectal cancer development: a perspective. 1962;97(4):583-596.
35. Siyuan ZC, Nam OH, Ming S. Critical roles of intracellular thiols and calcium in parthenolideinduced apoptosis in human colorectal cancer cells. *Cancer Letters*. 2004;208(2):143-153.
36. Peter GVS. The effect of vitamin D supplementation on survival in patients with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Cancer*. 2020;123:1705-1712.
37. Cong YJ, Gan Y, Sun HL, Deng J, Cao SY, Xu X, et al. Association of sedentary behaviour with colon and rectal cancer: a meta-analysis of observational studies. 2014;110(3):817-826.

38. Amanda JC, Simina B, Neal DF, Neil EC, Wen-Yi H, Rashmi S, et al. Metabolites of tobacco smoking and colorectal cancer risk. *Carcinogenesis*. 2014;35(7):1516-1522.
39. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674.
40. Colussi D, Brandi G, Bazzoli F, Ricciardiello L. Molecular pathways involved in colorectal cancer: implications for disease behavior and prevention. *Int J Mol Sci*. 2013;14(8):16365-16385.
41. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1079-1099.
42. Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-767.
43. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature*. 1998;396(6712):643-649.
44. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996, 87(2):159-170.
45. Zeki SS, Graham TA, Wright NA. Stem cells and their implications for colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(2):90-100.
46. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15065.
47. Jones S, Chen WD, Parmigiani G, Diehl F, Beerenwinkel N, Antal T, et al.: Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. *Proc Natl Acad Sci*. 2008;105(11):4283-4288.
48. Luo Y, Wong CJ, Kaz AM, Dzieciatkowski S, Carter KT, Morris SM, et al. Differences in DNA methylation signatures reveal multiple pathways of progression from adenoma to colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2014;147(2):418-429.e418.
49. van Engeland M, Derks S, Smits KM, Meijer GA, Herman JG. Colorectal cancer epigenetics: complex simplicity. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1382-1391.
50. Goldstein NS. Serrated pathway and APC (conventional)-type colorectal polyps: molecular-morphologic correlations, genetic pathways, and implications for classification. *Am J Clin Pathol*. 2006;125(1):146-153.
51. Jass JR. Hyperplastic polyps and colorectal cancer: is there a link? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(1):1-8.

52. Bettington M, Walker N, Clouston A, Brown I, Leggett B, Whitehall V. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology*. 2013;62(3):367-386.
53. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1315- 1329.
54. Kambara T, Simms LA, Whitehall VL, Spring KJ, Wynter CV, Walsh MD, et al. BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum. *Gut*. 2004;53(8):1137-1144.
55. Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:343-364.
56. Jubb AM, Bell SM, Quirke P. Methylation and colorectal cancer. *J Pathol*. 2001;195(1):111-134.
57. Lao VV, Grady WM. Epigenetics and colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(12):686-700.
58. Kim YH, Petko Z, Dzieciatkowski S, Lin L, Ghiassi M, Stain S, et al. CpG island methylation of genes accumulates during the adenoma progression step of the multistep pathogenesis of colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006;45(8):781-789.
59. Worthley DL, Whitehall VL, Buttenshaw RL, Irahara N, Greco SA, Ramsnes I, et al. DNA methylation within the normal colorectal mucosa is associated with pathway-specific predisposition to cancer. *Oncogene*. 2010;29(11):1653-1662.
60. Rosty C, Young JP, Walsh MD, Clendenning M, Sanderson K, Walters RJ, et al. PIK3CA activating mutation in colorectal carcinoma: associations with molecular features and survival. *PLoS One*. 2013;8(6):e65479.
61. Galon J, Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, Berger A, Lagorce C, et al. Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. *J Pathol*. 2014;232(2):199-209.
62. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012;22(2):292-298.
63. Yamano HO, Sugai T, An B et al: *Fusobacterium* in colonic flora and molecular features of colorectal carcinoma. *Cancer Res*. 2014;74(5):1311-1318.
64. Mima K, Sukawa Y, Nishihara R, Qian ZR, Yamauchi M, Inamura K, et al. *Fusobacterium nucleatum* and T Cells in Colorectal Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):653-661.

65. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(10):3039-45.
66. Wilkes G, Hartshorn K, editors. *Colon, rectal, and anal cancers. Seminars in oncology nursing*; 2009: Elsevier.
67. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. 1999;94(10):3039-45.
68. Saidi H, Karuri D, Nyaim EJE. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. 2008;85(6):259-62.
69. Fazeli MS, Keramati MRJ. Rectal cancer: a review. 2015;29:171.
70. Tsai HL, Hsieh JS, Yu FJ, Wu DC, Chen FM, Huang CJ, et al. Perforated colonic cancer presenting as intra-abdominal abscess. 2007;22:15-9.
71. Alvarez J, Baldonado R, Bear I, Alvarez P, Jorge JJH. Anaerobic liver abscesses as initial presentation of silent colonic cancer. 2004;6(1):41-2.
72. Panwalker APJCID. Unusual infections associated with colorectal cancer. 1988;10(2):347-64.
73. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, de Wilt JH, Rob JT, Kuipers EJ, et al. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch populationbased study. 2011;35(5):442-7.
74. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck LJG. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. 2007;132(1):96-102.
75. Muroso K, Kawai K, Tsuno NH, Ishihara S, Yamaguchi H, Sunami E, et al. Barium enema and CT volumetry for predicting pathologic response to preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer patients. 2014;57(6):715-24.
76. Irvine E, O'Connor J, Frost R, Shorvon P, Somers S, Stevenson G, et al. Prospective comparison of double contrast barium enema plus flexible sigmoidoscopy v colonoscopy in rectal bleeding: barium enema v colonoscopy in rectal bleeding. 1988;29(9):1188-93.
77. Vatandoust S, Price TJ, Karapetis CSJWjog. Colorectal cancer: Metastases to a single organ. 2015;21(41):11767.
78. MERCURY Study Group. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology.* 2007;243(1):132-9.

79. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, vd. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet*. 1994;344(8924):707-11.
80. Dursun N, Paşaoğlu E. Kolon-Rektum Tümörlerinde Amerikan Ortak Kanser Komitesi 8. Basım Evrelemesi ve Amerikan Patologlar Akademisi Protokolündeki Değişiklikler ve Güncellemeler. *Güncel Patoloji Dergisi*. 2018, 3:78-84.
81. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. 2006;24(33):5313-27.
82. Hong N, Park S. CT colonography in the diagnosis and management of colorectal cancer: emphasis on pre-and post-surgical evaluation. 2014;20(8).
83. Pullens HJ, van Leeuwen MS, Laheij RJ, Vleggaar FP, Siersema PD. CT-colonography after incomplete colonoscopy: what is the diagnostic yield?. 2013;56(5):593-9.
84. Beynon J, Foy D, Roe AM, Temple L, Mortensen NMJJoBS. Endoluminal ultrasound in the assessment of local invasion in rectal cancer. 1986;73(6):474-7.
85. Furey E, Jhaveri KSC. Magnetic resonance imaging in rectal cancer. 2014;22(2):165-90.
86. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. 2000;20(2):419-30.
87. Koh J-L, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. 2009;16:327-33.
88. Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA, Sugarbaker PH. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. 1993;72(5):1631-6.
89. McAndrew MR, Saba AK. Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. 1999;65(3):205-8.
90. Kirke R, Rajesh A, Verma R, Bankart MJ. Rectal cancer: incidence of pulmonary metastases on thoracic CT and correlation with T staging. 2007;31(4):569-71.
91. Blomqvist L, Machado M, Rubio C, Gabrielsson N, Granqvist S, Goldman S, et al. Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils vs endoscopic ultrasonography. 2000;10:653-60.
92. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with

use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. 2003;227(2):371-7.

93. Kim NK, Kim MJ, Yun SH, Sohn SK, Min JS. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. 1999;42:770-5.
94. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmocker S, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. 2012;19:2212-23.
95. Niekel MC, Bipat S, Stoker JJJ. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. 2010;257(3):674-84.
96. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker JJJ. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging—a meta-analysis. 2004;232(3):773-83.
97. Lahaye M, Engelen S, Nelemans P, Beets G, Van de Velde C, Van Engelshoven J, et al. Imaging for predicting the risk factors—the circumferential resection margin and nodal disease—of local recurrence in rectal cancer: a metaanalysis. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2005: Elsevier
98. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Blomqvist L, Swift IR, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. 2014;32(1):34-43.
99. Wibe A, Rendedal P, Svensson E, Norstein J, Eide T, Myrvold H, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. 2002;89(3):327-34.
100. Arumugam P, Vivek V, Carr N, Beynon J. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2002;89:327–34.
101. Hall N, Finan P, Al-Jaberi T, Tsang C, Brown S, Dixon M, et al. Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent: predictor of survival but not local recurrence?. 1998;41:979-83.
102. Furukawa H, Ikuma H, Seki A, Yokoe K, Yuen S, Aramaki T, et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. 2006;55(7):1007-11.

103. Pawlik TM, Assumpcao L, Vossen JA, Buijs M, Gleisner AL, Schulick RD, et al. Trends in nontherapeutic laparotomy rates in patients undergoing surgical therapy for hepatic colorectal metastases. 2009;16:371-8.
104. Flamen P, Hoekstra O, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, Stroobants S, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). 2001;37(7):862-9.
105. Hyuna Sung. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and Mortality Worldwide for 36 cancers in 185 countries, CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.
106. Curvo-Semedo L, Lambregts DMJ, Maas M, et al. Rectal cancer: assessment of complete response to preoperative combined radiation therapy with chemotherapy conventional MR volumetry versus diffusion-weighted MR imaging. Radiology. 2011;260:734-743.
107. Monson JR, Weiser MR, Buie WD, Chang GJ, Rafferty JF, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised) Diseases of the colon and rectum. 2013;56(5):535-50.
108. Maurer CA, Renzulli P, Kull C, Kaser SA, Mazzucchelli L, Ulrich A, et al. The impact of the introduction of total mesorectal excision on local recurrence rate and survival in rectal cancer: long-term results. Annals of Surgical Oncology. 2011;18(7):1899-906.
109. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, van Krieken JH, Quirke P, et al. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(36):9257-64.
110. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. Journal of the National Cancer Institute. 2001;93(8):583-96.
111. McCourt M, Armitage J, Monson JR. Rectal cancer. The Surgeon. 2009;7(3):162-9.
112. Greenberg JA, Shibata D, Herndon JE, Steele GD, Mayer R, Bleday R. Local excision of distal rectal cancer: an update of cancer and leukemia group B 8984. Diseases of the Colon and Rectum. 2008;51(8):1185-91.
113. Paty PB, Nash GM, Baron P, Zakowski M, Minsky BD, Blumberg D, et al. Long-term results of local excision for rectal cancer. Annals of Surgery. 2002; 236(4):522-29.
114. <https://radiologyassistant.nl/>

115. Endreseth BH, Myrvold HE, Romundstad P, Hestvik UE, Bjerkeset T, Wibe A, et al. Transanal excision vs major surgery for T1 rectal cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2005;48(7):1380-8.
116. Garcia-Aguilar J, Mellgren A, Sirivongs P, Buie D, Madoff RD, Rothenberger DA. Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: a word of caution. *Annals of Surgery*. 2000; 231(3):345-51.
117. Murrell ZA, Dixon MR, Vargas H, Arnell TD, Kumar R, Stamos MJ. Contemporary indications for and early outcomes of abdominoperineal resection. *The American Surgeon*. 2005;71(10):837-40.
118. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudelko M. et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2004; 2(1):15-24.
119. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *The British Journal of Surgery*. 2006; 93(10):1215-23.
120. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2004;351(17):1731-40.
121. Van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(6):575-82.
122. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *The New England Journal of Medicine*. 1997;336(14):980-7.
123. Quah HM, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Saltz LB, et al. Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation. *Cancer*. 2008;113(1):57-64.
124. Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, Padula GD, Venkatraman ES, Balducci M, et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2005;62(3):752-60.
125. MacFarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *The lancet*. 1993;341(8843):457-460.

126. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(17):1731-1740.
127. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(11):1114-1123.
128. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers, T, 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. *Annals of surgery*. 2007;246(5):693-701.
129. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *The Lancet*. 2009;373(9666):811-820.
130. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(11):1114-1123.
131. Affleck A, Koprowski MA, Nabavizadeh N, Tsikitis VL. The evolution of rectal cancer treatment: the journey to total neoadjuvant therapy and organ preservation. *Annals of Gastroenterology*. 2022;35(3):226.
132. Papaccio F, Roselló S, Huerta M, Gambardella V, Tarazona N, Fleitas T, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Cancers*. 2020;12(12):3611.
133. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CA, Putter H, Kranenbarg EMK, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(1):29-42.
134. Conroy T, Lamfichekh N, Etienne PL, Rio E, Francois E, Mesgouez-Nebout N, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial;2020.
135. Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi AM, vd. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(10):1851-7.

136. Polansky H, Dafni I. Gene-Eden, a broad range, natural antiviral supplement, may shrink tumors and strengthen the immune system. *Acta Oncologica*. 2010;49(3):397-399.
137. Ajani J. Review of capecitabine as oral treatment of gastric, gastroesophageal, and esophageal cancers. *Cancer*. 2006;107(2):221-231.
138. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clinical Therapeutics*, 2005;27(1): 23- 44.
139. Koukourakis GV, Kouloulis V, Koukourakis MJ, Zacharias GA, Zabatis H, Kouvaris J. Efficacy of the oral fluorouracil pro-drug capecitabine in cancer treatment: a review. *Molecules*. 2008;13(8):1897-1922.
140. Malet-Martino M, Martino R. Clinical studies of three oral prodrugs of 5-fluorouracil (capecitabine, UFT, S-1): a review. *Oncologist*. 2002;7(4):288-323.
141. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clinical therapeutics*. 2005;27(1):23-44.
142. Reigner B, Blesch K, Weidekamm E. Clinical pharmacokinetics of capecitabine. *Clinical pharmacokinetics*. 2001;40:85-104.
143. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology*. 2015;148:1340-52.
144. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, et al. Cancer incidence in five continents: inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015;137:2060-71.
145. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD; 012.
146. Hirsch BR, Yousuf Zafar S. Capecitabine in the management of colorectal cancer. *Cancer Manag Res*. 2011;3:79-89.
147. XELODA (capecitabine) tablets, for oral use. (2019). Accessed: August 8, 2020:[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/020896s037lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020896s037lbl.pdf).
148. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*. 2005;172:367-79.
149. Björnsson ES. Hepatotoxicity by drugs: the most common implicated agents. *Int J Mol Sci*. 2016;17:224.

150. Saif MW, Katirtzoglou NA, Syrigos KN. Capecitabine: an overview of the side effects and their management. *Anticancer Drugs*. 2008;19:447-64.
151. Chin S, Kim T, Siu L. Hepatic steatosis secondary to capecitabine: a case report. *J Med Case Rep*. 2010;4:227.
152. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E et al. Capecitabine colorectal cancer study group. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol*. 2002;13:566–575.
153. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:3605–3616.
154. Nikolic-Tomasevic Z, Jelic S, Cassidy J, Filipovic-Ljeskovic I, Tomasevic Z. Fluoropyrimidine therapy: hyperbilirubinemia as a consequence of hemolysis. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2005;56:594-602.
155. Jung SW, Park IJ, Oh SH, Yeom S-S, Lee JL, Yoon YS, et al. Association of immunologic markers from complete blood counts with the response to preoperative chemoradiotherapy and prognosis in locally advanced rectal cancer. *Oncotarget*. 2017;8(35):59757.
156. Yu H, Huang T, Feng B, Lyu JJBc. Deep-learning model for predicting the survival of rectal adenocarcinoma patients based on a surveillance, epidemiology, and end results analysis. 2022;22(1):1-14.
157. Kulle CB, Balık E. Kolon kanserinin cerrahi tedavisinde güncel yaklaşımlar. Erdem L, editör. *Kolorektal Polip, Kanser Tarama, Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020;58-67.
158. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Bajetta E, Boyer M, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Annals of oncology*. 2002;13(4):566-575.
159. Walia T, Quevedo JF, Hobday TJ, Croghan G, Jatoi A. Colorectal cancer patients with liver metastases and severe hyperbilirubinemia: a consecutive series that explores the benefits and risks of chemotherapy. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2008;4(6):1363-1366.
160. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to adjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg*. 2012;99:918-928.
161. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W. Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival. *J Gastrointest Surg*. 2005;9:90-99.

162. Valentini V, Coco C, Minsky BD. Randomized multicenter phase II study of preoperative chemoradiotherapy in T3 mid-distal rectal cancer: Raltitrexed + oxaliplatin + radiotherapy vs. cisplatin + 5-fluorouracil + radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:403-412.
163. Shivnani AT, Small W Jr., Stryker SJ. Preoperative chemoradiation for rectal cancer: Results of multimodality management and analysis of prognostic factors. *Am J Surg.* 2007;193:389-393.
164. Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi AM, vd. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(10):1851-7.
165. Brown CL, Ternent CA, Thorson AG, Christensen MA, Blatchford GJ, Shashidharan M, vd. Response to preoperative chemoradiation in stage II and III rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(9):1189-93.
166. Huh JW, Kim HC, Kim SH, Park YA, Cho YB, Yun SH, et al. Tumor regression grade as a clinically useful outcome predictor in patients with rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Surgery.* 2019;165(3):579-85.
167. Chiorean EG, Sanghani S, Schiel MA, Yu M, Burns M, Tong Y, et al. Phase II and gene expression analysis trial of neoadjuvant capecitabine plus irinotecan followed by capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Hoosier Oncology Group GI03-53. *Cancer chemotherapy and pharmacology.* 2012;70:25-32.
168. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, Marcet JE, Cataldo PA, Varma MG, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 2015;16(8):957-966.
169. Tang J, Wu X, Bai Y, Gao Y, Jiang W, Kong L, et al. Long-term outcome of Oxaliplatin and Capecitabine (XELOX) concomitant with Neoadjuvant radiotherapy and extended to the resting period in high risk locally advanced rectal Cancer. *Journal of Cancer.* 2018;9(8):1365.
170. Kim JC, Kim TW, Kim JH, Yu CS, Kim HC, Chang HM, et al. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics.* 2005;63(2):346-353.
171. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colon cancer. Version 2.2018.
172. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists

consensus statement 1999. Archives of pathology & laboratory medicine. 2000;124:979-94

173. Poeschl EM, Pollheimer MJ, Kornprat P, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, et al. Perineural invasion: correlation with aggressive phenotype and independent prognostic variable in both colon and rectum cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(21): e358-e60.
174. Yüksel C, Çulcu S, Gojayev A, Demirci S, Ünal AE. Prognostic Value of Lymphovascular and Perineural Invasion in Colon Cancer. *Acta Oncologica Turcica* 2021;54:166-174.
175. Weiser MR, Chou JF, Keshinro A, Chapman WC, Bauer PS, Mutch MG, et al. Development and assessment of a clinical calculator for estimating the likelihood of recurrence and survival among patients with locally advanced rectal cancer treated with chemotherapy, radiotherapy, and surgery. *JAMA Network Open*. 2021;4(11):e2133457-e2133457.
176. Aguiar Junior S, Oliveira M, Mello C, Calsavara VF, Curado MP. Survival of patients with colorectal cancer in a cancer center. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2020;57:172-177.
177. Park IJ, You YN, Agarwal A, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Eng C, et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(15):1770.
178. Song D, Zhang D, Chen S, Wu J, Hao Q, Zhao L, et al. Identification and validation of prognosis-associated DNA repair gene signatures in colorectal cancer. *Scientific Reports*. 2022;12(1):6946.
179. Weiser MR, Zhang Z, Schrag D. Locally advanced rectal cancer: time for precision therapeutics. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:e192-6.
180. Sagar PM, Pemberton JH. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg*. 1996;83:293-304.
181. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Smigal C, Thun MJ, et.al. Cancer statistic,2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:43-66.
182. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet*. 1986;2:996-9
183. Platell C, Spilsbury K. Influence of local recurrence on survival in patients with rectal cancer. *ANZ journal of surgery*. 2014;84(1-2):85-90.
184. Demir Yüksel B. Neoadjuvan Tedavi Alan Rektum Kanserlerinde Tedavi Yanıtı ve Prognozun Değerlendirilmesinde Ortalama Trombosit Hacmi, Ortalama Eritrosit Dağılım Genişliği ve Eozinofil Değerlerinin Prognostik

Açıdan Önemi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İzmir;2022.



## EKLER

### Ek-1. Etik Kurul İzin Yazısı

#### MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP VE SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURULU - 1 (TIP) KARARI

Protokol No : 230040	Karar No : 46
Araştırma Yürütücüsü	Araştırma Görevlisi MEHMET ÖZER
Kurumu / Birimi	MSKÜ EAH / İÇ HASTALIKLARI
Araştırmanın Başlığı	Neoadjuvant Tedavi Alan Rektum Kanseri Hastalarda Kapesitabin İlişkili Hiperbilirubinemi ve Tedavi Yanıtı Üzerine Etkileri
Başvuru Formunun Etik Kurula Geldiği Tarih	06.04.2023
Başvuru Formunun Etik Kurulda İncelendiği Tarih	İlk İnceleme Tarihi : 13.04.2023 1. Düzeltme Tarihi : 20.04.2023
Karar Tarihi	03.05.2023

#### KARAR : UYGUNDUR

AÇIKLAMA :Beyan edilen veri formlarının dışına çıkılmaması şartıyla araştırmanın uygulanabilirliği konusunda bilimsel araştırmalar etiği açısından bir sakınca yoktur.

Prof.Dr. Haşim OLGUN  
Başkan

Doç.Dr. Cem ŞAHİN  
Üye

Prof. Dr. Müesser ÖZCAN  
Üye

Doç.Dr. Suzan DEMİR PEKTAŞ  
Üye

Doç.Dr. Emine Tuğba ALATAŞ  
Üye

Doç.Dr. Ozan GÖKDOĞAN  
Üye

Doç.Dr. Hasan DELİKTAŞ  
Üye