

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. İrfan COŞKUN

**REKTUM KANSERLERİNDE NEOADJUVAN VE
ADJUVAN TEDAVİNİN ANASTAMOZ KAÇAKLARI
VE MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Nigara ASRATOVA DURSUN

EDİRNE -2020



TEŞEKKÜR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Zeki HOŞÇOŞKUN'a, Prof. Dr. Atakan SEZER'e, Prof. Dr. Tamer SAĞIROĞLU'na, Prof. Dr. Serhat OĞUZ ve Dr. Öğr. Üyesi Doğan ALBAYRAK'a, Dr. Öğr. Üyesi Zeliha TÜRKYILMAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Tuğrul DEMİREL ve Uzm. Dr. Eyüp KAHYA'ya, hem asistanlık eğitimimde hem tez sürecinde yoğun destek ve ilgisiyle beni yüreklendiren değerli tez danışmanın Dr. Öğr. Üyesi İ.Ethem ÇAKÇAK'a ve Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İrfan ÇOŞKUN'a ve bütün çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
REKTUMUN ANATOMİSİ	3
REKTUM KANSERLERİ	5
GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
BULGULAR	25
TARTIŞMA	38
SONUÇLAR	43
ÖZET	44
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	48
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

AAR	: Aşağı Anterior Rezeksiyon
AK	: Anastomoz Kaçağı
APR	: Abdominoperineal Rezeksiyon
AR	: Anterior Rezeksiyon
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Karsinoembriogenik Antijen
CRM	: Cerrahi Rezeksiyon Sınırının Metastazı
ÇRS	: Çevresel Rezeksiyon Sınırını
ERUS	: Endorektal Ultrasonografi
FAP	: Familial Adenomatöz Polipozis
HNPCC	: Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kanser
İORT	: İntraoperatif Elektron "Beam" Radyoterapi
KRK	: Kolorektal Kanser
KRT	: Kemoterapi Radyoterapi Kombinasyonu
KT	: Kemoterapi
LAR	: Aşağı Anterior Rezeksiyon
LİRK	: Lokal İleri Rektum Kanseri
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RAPL	: Radikal Abdominopelvik Lenf Bezi Diseksiyonu
RT	: Radyoterapi
SKC	: Sfinkter Koruyucu Cerrahi

TME : Total Mezorektal Eksizyon
TRG : Tümör Regresyon Evrelemesi
VKİ : Vücut Kitle İndeksi
5-FU : 5-Florourasil



GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada erkeklerde üçüncü sıklıkta, kadınlarda ise meme karsinomundan sonra ikinci sıklıkta görülen kolorektal kanserler; tüm kanserlerin %9'unu oluşturmaktadır. Bu yüzden de tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Ortalama görülme yaşı 50-75'tir. Dünyada her yıl 900.000'in üzerinde kolorektal karsinom tanısı konmaktadır. Bunların %70'ine küratif rezeksiyon uygulanmakta, %45'inde tam kür sağlanmakta ve %25'i ilk iki yılda nüks etmektedir (1). Sağlık Bakanlığı'nın 2015 verilerine göre, ülkemizde kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen üçüncü kanser kolorektal kanserdir ve ülkemizde kolorektal kanser sıklığı erkeklerde 100.000'de 22,8, kadınlarda ise 13,8 olarak bildirilmektedir (2).

Günümüzde rektum kanserlerinde tedavinin en önemli bölümünü cerrahi oluşturmaktadır. Sadece cerrahi tedavi uygulanan hastalarda %5-50 arasında değişen oranlarda lokal nüks gelişmesi, nüks gelişen olgularda tedavinin çok daha zor olması ve hastaların doğrudan veya dolaylı olarak lokal nükse bağlı nedenlerden kaybedilmesi; cerrahi tekniklerde gelişme çabalarına ve neoadjuvan tedavinin yanında adjuvan tedavi arayışlarına yol açmıştır (3-6).

Geçmişten günümüze kadar kolonun çeşitli seviyelerindeki tümörleri için pek çok ameliyat prosedürü tanımlanmış ve uygulanmıştır. Çalışmamızın konusu olan rektum kanserlerinin tedavisinde ise 20.yüzyılın başlarında yalnızca perine yoluyla uygulanan ameliyatlara yapılırken, 1908'de Miles abdominoperineal yaklaşımı tariflemiş ve bu devrim niteliğindeki gelişme rektum kanserlerinin tedavisine büyük ivme kazandırmıştır (6). Heald tarafından 1982'de ortaya konan mezorektum kavramı ve onun geliştirdiği total mezorektal eksizyon (TME) ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilen cerrahi, lokal nüks üzerine anlamlı

derecede etkili olmuş, günümüzde standart cerrahi ilkeleri haline gelmiştir. Güncel cerrahi tedavi, TME ilkelerine uyularak, “en bloc” olarak, rektumun proksimal ve distalde negatif sınırla, mezorektum ve drene olduğu lenf düğümleriyle birlikte çıkarılmasını içerir (8).

Kolorektal cerrahi sonrası görülebilen majör klinik problemlerden biri anastomoz kaçağıdır. Sıklığının %2 ila %7 arasında değişmekte olduğu ve bazı çalışmalarda %8 ila %14’e kadar yükseldiği bildirilmiştir (9-11). Morbidite ve mortaliteyi arttıran bu komplikasyonun önceden belirlenebilmesi amacıyla birçok çalışma yapılmış olsa da bu komplikasyonu öngörebilen bir belirteç bulunamamıştır (12).

Rektum tümörünün preoperatif evrelemesi çok önemlidir. Yapılacak ameliyat şeklinin belirlenmesi, ameliyat öncesi hastaya RT/KT uygulama kararının verilmesi, tümörün preoperatif evrelemesiyle doğrudan ilişkilidir (13). Lokal ileri evre rektum kanserlerinde adjuvan kemoradyoterapi (KRT) uygulamalarının lokal kontrolü artırmadaki başarısı kabul edilmekle beraber KRT’nin ve operasyonun zamanlaması halen tartışma konusudur (12).

Biz bu çalışmada, rektum kanseri tanısıyla ameliyat edilen hastalarda neoadjuvan ve adjuvan tedavinin anastomoz kaçakları üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

REKTUMUN ANATOMİSİ

Rektum 13-15 cm uzunluğunda, sigmoid kolon ile anal kanal üst sınırı arasında kalan gastrointestinal sistemin son parçasıdır. Sakral 3. vertebra seviyesinden başlayarak anüs aracılığı ile dışarı açılır. Sigmoid kolon, promontorium hizasında aşağıya ve sakrum konkavitesine doğru döner. Burası rektosigmoid köşe adını alır. Bu düzeyde kolonun üç tenyası birleşerek rektumun longitudinal kasını oluştururlar. Rektum, sakrum konkavitesine uygun olarak öne, aşağıya doğru 13-15 cm boyunca iner, koksiksin 2-3 cm altına ulaşır. Bu hizada kanalın doğrultusu arkaya döner, levator kasların içinden geçerek yaklaşık 3-4 cm uzunluğundaki anal kanalı oluşturarak anüste sonlanır. Anatomistler ve cerrahlar farklı anal kanal tarifi kullanırlar. Anatomik anal kanal, anal verj ile linea dentata arasında kalan kısımdır. Cerrahi anal kanal ise anal verj ile anorektal halka arasında kalan 3-4 cm lik bölümdür. Linea dentata cerrahi anal kanalın ortalarında bir konumda bulunur. Cerrahi uygulamalarda ikinci tanım kabul görmektedir (14,15).

Rektum posteriorunda 3., 4. ve 5. sakral vertebralar, koksiks, süperior rektal arter ve ven, priformis kası, sakral pleksus, koksigeal kaslar ve levator ani ile komşuluk gösterir. Kadında rektum anteriorda; periton kıvrımlarının üzerinde uterus, vajinanın üst parçası, excavatio rectouterina ve bu parçadaki ileum kıvrımları ile komşudur. Periton kıvrımlarının altında ise vajinanın alt bölümü ile komşuluk yapar. Erkeklerde rektum anteriorda; mesane fundusu ve vesica seminalis, duktus deferensler, üreterlerin terminal parçaları ve prostat ile komşudur (16).

Waldeyer fasyası sıkı bir rektosakral fasya olup, sakral kemiğin gövdesinden başlar, anteriordan rektuma ilerler ve sakrum ile üzerindeki damarları sarar. Denonvillier fasyası ekstrapéritoneal rektumun anteriorunda, erkeklerde rektovezikal septum, bayanlarda ise rektovaginal septum adını alır (17-20). Pelvik taban levator ani kası tarafından yapılan muskulotendinöz bir yapıdır. Levator ani'yi oluşturan kaslar aslında çiftler olan ama tek bir kas gibi çalışan pubococcygeus-iliococcygeus ve puborektalis kaslarıdır. Rektum, vajen, üretra ve penisin dorsal veni, levator ani'nin pubococcygeal kısmında bulunan levator hiatusdan geçer. Defekasyon sırasında puborektalis kası gevşer, levator ani kasılır ve levator hiatus genişler. Anal verj anoderm ve perianal derinin birleşme yeridir. Anoderm, özelleşmiş bir epitel olup inervasyonu zengin fakat sekonder deri eklerinden (kıl folikülleri, ter bezleri) fakirdir. Dentate çizgi gerçek bir mukokutanöz bileşke olup anal verjin 1 – 1,5 cm üzerinde yer alır (17-20) .

Anal kanal beraberce anal sfinkter mekanizmasını oluşturan internal ve eksternal sfinkterlerce çevrilidir. İnternal sfinkter rektumun iç sirkular kas tabakasının özelleşmiş devamlılığıdır, istemsiz bir kas olup normalde kasılı halde bulunur. Eksternal sfinkter ise istemli çalışır ve özellikle puborektalis olmak üzere pelvik taban kaslarının özelleşmiş devamlılığıdır. Puborektalis kası pubisten başlar ve rektum posterioruna yapışır, normalde anorektal bileşkeye 80° açı verecek şekilde kasılı bulunur (17-20).

Rektumun Nörovasküler Yapısı

İnferior mezenterik arterin (İMA) terminal dalı sol ana iliak arteri çaprazlarken superior rektal arter adını alır. Superior rektal arter rektumun üst ve orta kısmını kanlandırır. Orta ve inferior rektal arterler ise rektumun alt 1/3'ünü kanlandırır. Orta rektal arter, internal iliak arterden çıkar, Denonvillier fasyasında ilerler ve anorektal halka hizasında rektum duvarının anterolateralinden girer. Orta ve superior rektal arterler arası anastomozlar mevcuttur. İnterior rektal arter, internal pudental arterden çıkar, Alcock kanalını geçerek iskiorektal bölgenin posterolateraline girerler, internal ve eksternal sfinkterler ile anal kanal döşemesini kanlandırır; diğer rektal arterlerle kollateral oluşturmaz (17-20). İnterior mezenterik arterin proksimal ligasyonu sonrası, rektumun canlılığının sağlanması ve anastomoz güvenliği için orta rektal arterlerin korunması yararlı olabilir.

Superior rektal ven; inferior mezenterik ven ile portal sisteme dökülür. İnterior rektal ven; internal pudental ven aracılığı ile internal iliak vene ve kaval sisteme dökülür. Orta rektal ven ise direkt olarak internal iliak ven aracılığı ile kaval sisteme dökülür. Anal kanal

duvarında portal sistem ve kaval sistem arasında anastomoz oluşur. Alt rektum tm'leri bu nedenle, sistemik ve portal venöz sisteme venöz dönüş sayesinde metastaz yaparlar (21,22).

Rektumun üst yarısında lenfatığı pararektal lenf nodlarına drene olur ve inferior mezenterik lenf nodlarına ilerler. Rektumun alt yarısının lenfatığı ise orta rektal damarları takip ederek internal iliak lenf nodlarına drene olur (21,22)

Sempatik inervasyon; lumbar splanknik sinir ve hipogastrik/pelvik plexus yoluyla lumbar spinal kanaldan ve superior rektal arter ve inferior mezenterik arter etrafındaki "periarteriyel plexus" tarafından sağlanır. Parasempatik inervasyon; S2-4 spinal kord seviyesinde pelvik splanknik sinir(nevri erigentes) ve rektal (pelvik) plexusun sağ ve sol inferior hipogastrik plexusu aracılığı ile olur. Rektumun tüm visseral afferent lifleri, parasempatik lifleri takip ederek S2-4 spinal duyuşal ganglionlara taşınır (21,22).

Rektumun inervasyonu, sempatik ve parasempatik sinirlerle olur. Torakal kolumnar segmentlerden kaynaklanan sempatik sinirler inferior mezenterik arterin altında birleşerek inferior mezenterik plexusu oluştururlar. Bu saf sempatik sinirler, aortik bifurkasyonun hemen altındaki superior hipogastrik plexusa inerler, daha sonra da pelvise inerek hipogastrik sinirleri oluştururlar. Alt rektum, mesane ve genital organlar sempatik inervasyonlarını hipogastrik sinirlerden alırlar. Sakral 3, 4 ve 5. Parasempatik kökler birleşerek nervus erigentes adını alır. Rektumun anterior ile lateralinde hipogastrik sinirlerle birleşerek pelvik plexusu oluşturur ve pelvisin lateralinde seyrederek (17-20).

REKTUM KANSERLERİ

İnsidans ve Epidemiyoloji

Globocan 2018 verilerine göre kolon kanseri dünyada en sık görülen dördüncü kanserken, rektum kanseri en sık görülen sekizinci kanserdir. Toplamda, kolorektal kanser (KRK) dünyada en sık görülen üçüncü kanserdir (23,24). KRK, erkeklerde kadınlara göre daha sıktır ve gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere 3-4 kat daha sık görülür. KRK'nin yaş-standartlaştırılmış insidansı 100000'de 19,7'dir (erkeklerde 23,6 ve kadınlarda 16,3). KRK'nin yaş-standartlaştırılmış insidansı, İnsani Gelişme Endeksi yüksek ülkelere, erkeklerde 100000'de 30,1, kadınlarda 20,9 iken, İnsani Gelişme Endeksi düşük ülkelere, erkeklerde 100000'de 8,4, kadınlarda 5,9 olarak hesaplanmıştır (25).

Kolorektal kanser, 2018 için tahmini 881000 ölüme yol açan, dünyanın en ölümcül ikinci kanseridir. Kolon kanseri, 2018 için tahmini 551000 ölüme yol açan, kansere bağlı

ölümlerin %5,8'ini oluşturan, en ölümcül beşinci kanserdir. Rektum kanseri, 2018 için tahmini 310000 ölüme yol açan, kansere bağlı ölümlerin %3,2'ini oluşturan, en ölümcül onuncu kanserdir. İnsidanstaki kadar artış olmasa da mortalite de İnsani Gelişme Endeksi yüksek ülkelerde düşük ülkelere göre daha fazladır (yaklaşık 2-3 kat) (23).

Kolorektal kanser insidansı ve mortalitesindeki değişim trendleri 3 kategoride değerlendirilebilir. İnsani Gelişme Endeksi orta düzeyde olan ülkelerde, geçtiğimiz dekatta hem insidans hem mortalite artmıştır ve insidanstaki artış muhtemelen bu ülkelerde gerçekleşmekte olan ekonomik geçiş ile ilişkilidir. İnsani Gelişme Endeksi yüksek ülkelerde insidans yükselmişken, tedavi yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde mortalite azalmıştır. İnsani Gelişme Endeksi en yüksek olan ülkelerde tedavi ve önleme yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde hem insidans hem mortalite azalmıştır (26).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, geçtiğimiz dekatlarda, 50 yaş ve yukarısında KRK insidansı azalmışken 20-49 yaş arasında yükselmiştir. Mortalite genel olarak azalırken, bu azalmanın en fazla 75 yaş üstünde olduğu gözlenmiştir (27).

Kolorektal kanserin global yükünün 2030 yılında %60 oranında artarak, 2,2 milyon yeni hasta ve 1,1 milyon yıllık ölüm değerlerine yol açacağı tahmin edilmektedir. İnsidansın gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerdeki ekonomik büyüme ile paralel olarak artacağı düşünülmektedir. Sedanter yaşam, işlenmiş gıda tüketimi, alkol ve et tüketimi, obezite ve uzun ömür nedeniyle global yükün artacağı düşünülmektedir (26).

Diyet ve yaşam tarzı özellikleri barsaklarda inflamasyona ve mikroflorada değişikliklere yol açarak polip oluşumu ve kansere dönüşüme yol açar. Onkogen ve tümör baskılayıcı genlerdeki herediter veya spontan mutasyonlar hiperproliferasyon ve karsinogenezi tetikleyerek KRK'ye yol açar. KRK'nin değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri vardır (28).

Değiştirilemeyen risk faktörleri arasında; ırk ve etnisite, yaş, cinsiyet, herediter mutasyonlar, inflamatuvar barsak hastalığı, abdominal radyoterapi, kistik fibröz, kolesistektomi ve androjen azaltan tedaviler yer almaktadır. ABD'de yaşayan Kızılderili ve Siyahilerde KRK insidansı daha yüksek ve hayatta kalma oranı daha düşüktür. Erkeklerde KRK 1,5 kat fazla görülür. Altmış beş yaş üstünde KRK görülme riski artar. İnflamatuvar barsak hastalığı, abdominal radyoterapi almak, kistik fibröz, kolesistektomi olmak ve androjen azaltan tedaviler KRK riskini artırır (28). Herediter form tüm KRK'lerin %7-10'unu oluşturur. Herediter non-polipozis kolorektal kanser (Lynch sendromu) ve familial adenomatoz polipozis en sık görülen KRK'ye yol açan herediter sendromlardır. Ayrıca KRK

olan hastaların %30'unda aile öyküsü mevcuttur. Bu durum henüz bilinmeyen germ-line mutasyonlarının varlığını düşündürmektedir. Birinci derece akrabasında KRK olan hastalarda KRK gelişme riski 2-4 kat artmaktadır (29).

Değiştirilebilen risk faktörleri arasında obezite ve fiziksel inaktivite, diyet, sigara, alkol, ilaç kullanımı, diyabet ve insülin direnci yer almaktadır. Kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi KRK riskini artırırken; kalsiyum, lif, D vitamini, sebze ve meyveler KRK riskini azaltır. Uzun süreli non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımının KRK riskini artırdığı; bifosfanatlar ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin KRK riskini azalttığı gösterilmiştir (28).

Kolorektal kanserden korunmak için değiştirilebilen risk faktörlerinin kontrolü önemlidir. Her 10 yılda bir kolonoskopi veya her 5 yılda bir bilgisayarlı tomografik kolonografi, çift kontrastlı baryumlu enema veya fleksibl sigmoidoskopi tarama yöntemi olarak önerilmektedir (30). Özellikle KRK'ye herediter predispozisyonu olan hastalar; genetik test, yaşam tarzı değişiklikleri ve profilaktik tedavilerden fayda görmektedir (31,32).

Semptomlar, Tanı ve Ayırıcı Tanı

Semptomatik hastalarda görülen klinik belirtiler şunlardır: Karın ağrısı (%44), dışkılama alışkanlığında değişiklik (%43), hematokezya (%40), halsizlik (%20), anemi (%11), kilo kaybı (%6). Rektum kanserleri genellikle anüler lezyonlardır. Bu nedenle rektum lümeni zaman içinde daralır ve hastada dışkılama alışkanlıklarında değişiklik; konstipasyon, diyare ya da obstrüksiyon ortaya çıkar. Karın ağrısı peritona yayılma veya kısmi tıkanma nedeni görülebilir (33). Anal sfinkter tutulumuna bağlı şiddetli anal ağrı ve nadiren lokal ileri evre rektum kanserinde obturatuvar veya siyatik sinir tutulumuna bağlı nöropatik ağrılar ve kas güçsüzlüğü görülebilir (34). Hastaların önemli bir kısmı asemptomatiktir. Hastaların %20'sinde tanı anında uzak metastaz saptanır (33).

Üst rektum kanserinde sindirim sisteminin venöz drenajı portal sistem aracılığı ile olduğundan en sık karaciğere sonra akciğer, kemik ve beyine hematojen yayılım görülür. Orta ve alt rektum kanserinde vena kava inferiora venöz drenaj nedeniyle doğrudan akciğere hematojen yayılım görülebilir. Rektum kanserinde komşuluk yoluyla, lenfatik ve transperitoneal yollarla da yayılım görülür (12).

Cerrahi tekniklerde gelişme ve neoadjuvan tedavi yaklaşımı ile birlikte küratif cerrahi sonrası 5 yıllık sağ kalım evre I, II ve III için sırasıyla yaklaşık % 80-90, %50-60 ve %30-40 olarak saptanmıştır (35-37).

Tanı rektal tuşe ve rektosigmoidoskopi ile konur. Rektal tuşe ile lezyonun anal sfinkterlere, anorektal ring'e, sağ ve sol rektum duvarına, pelvik taban kaslarına fikse olup olmadığı araştırılır ve rektosigmoidoskopi ile lezyonun alt ucunun anal verge'ye olan uzaklığı ölçülerek lokalizasyonu doğru olarak saptanabilir ve lezyondan biyopsi alınabilir. Kolonoskopi senkron lezyonların saptanması için her hastada önerilir (12).

Rektum kanserinin ayırıcı tanısında hemoroid, divertiküler hastalık, enfeksiyon ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi benign hastalıklar yer alır. Primer non-Hodgkin lenfoma rektumda görülebilir. Genellikle iyi seyirli olan karsinoid tümörlere rektumda rastlanabilir (12). Minimal rektal kanaması olanlar içinde; anemi, dışkılama alışkanlığında değişim, dışkı çapında ya da kıvamında değişim, gaytada gizli kan pozitifliği olanlarda, ailede FAP ya da HNPCC sendromu olanlarda ve ikinci kez minimal rektal kanama ile başvuran hastalarda yaşa bakılmaksızın kolonoskopi gerekir. Elli yaş üzerinde minimal rektal kanama ile başvuran hastalarda kolonoskopi, 40-50 yaş aralığında olanlarda sigmoidoskopi ve kanama odağı bulunamazsa kolonoskopi gerekirken; 40 yaşından küçük hastalarda ileri inceleme gerekmez (38).

Patoloji

Histolojik olarak büyük çoğunluğu adenokarsinomdur. Küçük bir kısmı (yaklaşık %15'i) müsinöz karsinomdur. Müsinöz karsinomlarla daha ileri evre tümörler olarak karşılaşılır ve neoadjuvan tedaviye yanıt daha kötüdür. Taşlı yüzük hücreli karsinomların oranı yaklaşık %1'dir ve çok agresif tümörlerdir. Distal rektum kanserlerinin bir kısmı adenoskuamöz karsinomlardır. Kötü prognozlu histolojik tiplerden biri de yoğun nöroendokrin diferensiasyon gösteren küçük hücreli karsinomlardır (12).

TNM evrelemesi

TNM evreleme sisteminde: Tis karsinoma in situ demektir ve tümör intraepitelyaldır veya lamina propriaya invaze olmuştur; T1'de tümör submukozaya invaze olmuştur; T2'de tümör muskularis propriaya invaze olmuştur; T3'te tümör muskularis propria aracılığıyla subserozaya veya peritonize olmayan perikolik veya perirektal dokulara invaze olmuştur. T4 lezyonlar, tümörün visseral peritonu perfor ettiği T4a ve komşu organ/yapılara invazyon olan T4b olarak ikiye ayrılmıştır (39,40).

N1 ve N2 hastalığı arasındaki fark tutulan lenf nodu sayısıdır: N1 lezyonlarında 1 – 3 pozitif bölgesel lenf nodu varken; N2 tümörlerinde 4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu

vardır. N1a tek bir lenf nodu tutulumu, N1b 2-3 lenf nodu tutulumunu gösterir. N2a 4-6, N2b 7'den fazla lenf nodu tutulumunu gösterir. Evreleme sisteminin bu versiyonunda perikolik veya perirektal yağdaki yumuşak metastatik nodüller lenf nodu metastazı olarak kabul edilmektedir ve N evrelemesi içinde yer almaktadır. Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subserozada, mezenterde veya peritonize olmayan perikolik veya perirektal dokularda tümör depozitlerinin bulunması N1c olarak sınıflandırılır. Peritümöral yağ içindeki düzensiz kenarlı metastatik nodüller vasküler invazyon olarak kabul edilmektedir (39,40).

Evre 0 rektum kanseri Tis, N0, M0 olarak; evre I rektum kanseri T1-T2, N0, M0 olarak tanımlanmaktadır. Evre II hastalık, IIA (T3, N0, M0) ve IIB (T4, N0, M0) olarak iki alt gruba ayrılmaktadır. Evre III hastalık, IIIA (T1-2, N1, M0), IIIB (T3-4, N1, M0) ve IIIC (herhangi bir T, N2, M0) alt gruplarına ayrılmaktadır. Evre IV hastalık herhangi bir T, herhangi bir N ve bir veya daha fazla uzak metastazın varlığı (M1) olarak tanımlanmaktadır. M1 hastalar; M1a tek metastatik hastalık ve M1b multipl metastatik hastalık olarak ayrılır (39,40).

Ayrıca, AJCC Kanser Evrelemesi El Kitabı'nın 6. Baskısında, cerrahın en derin tümör penetrasyonu olan örnek alanını işaretlemesi ve böylece patoloğa rezeksiyon sınırlarının durumunu direkt olarak değerlendirmesi için yol gösterilmesi önerilmiştir (41). Cerrahın tümör rezeksiyonunu 1) R0 komplet tümör rezeksiyonu, tüm sınırlar negatif; 2) R1 inkomplet tümör rezeksiyonu, cerrahi sınırdaki mikroskopik tutulum; ve 3) R2 inkomplet tümör rezeksiyonu, gros rezidüel tümör çıkarılmamış, şeklinde derecelendirmesi istenmektedir.

Patolojik evreleme cerrahi örneğin incelenmesi ile yapılır. Rektum kanseri patolojik değerlendirme raporunda yer alması gereken bazı bilgiler şunlardır: Tümör ve örneğin gros tanımı, kanserin evresi, T, N ve M, proksimal, distal ve çevresel (radial) sınırların durumu (40,42). TNM evrelemesinde kullanılan "p" ve "yp" ön ekleri sırasıyla patolojik evreleme ve neoadjuvan tedavi sonrası patolojik evrelemeye işaret etmektedir (43).

Çevresel sınır veya çevresel rezeksiyon sınırı, tümörün en derin penetrasyonu ile rektum çevresinde rezeke edilen yumuşak dokunun kenarı arasındaki en yakın radial sınırdır ve milimetre olarak ölçülmelidir. ÇRS tanımlaması için genellikle spesmenin dış yüzeylerinin işaretlenmesi ve spesmenin "ekmek dilimi" şeklinde dilimlenmesi gerekir (44). Pozitif ÇRS, işlemin gerçekleştirildiği sınırın 1-2 mm içindeki tümör olarak tanımlanmıştır (35-37,45). ÇRS'nin hem lokal nüks hem de genel sağ kalım için güçlü bir prognostik faktör olduğu ve postoperatif tedavi kararlarının oluşturulmasında dikkate alınması gerektiği gösterilmiştir

olduğundan rezeke edilen tümör spesmenlerinde ÇRS'nin doğru değerlendirmesi büyük önem taşır (43,46,47).

Rezektabl ve Nonrezektabl Rektum Kanseri Tanımı

Rektum duvarında submukozaya uzanan ancak submukozayı aşmamış tümörler (T1) erken rektum kanseri olarak değerlendirilir (12).

Lokal ileri rektum kanseri (LİRK), tümörün lokal alana adezyonu veya diğer organlara fiksasyonu nedeniyle geride mikroskobik veya gros (makroskobik) hastalık bırakmadan rezeke edilememesi olasılığı olan durum olarak tanımlanır (12).

Lokal ileri rektum kanseri tanımı preoperatif dönemde fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile yapılabileceği gibi histopatoloji raporu temel alınarak da yapılabilir. Fizik muayenede LİRK tanımı, klasik olarak rektal tuşede fiksasyon ya da komşu organlara yapışık olduğu izlenimi veren tümörlerdir. Radyolojik olarak, MRG'de mezorektal fasyaya en az 5 mm ilerlemiş tümörler ya da MRG'de ÇRS pozitifliği riski taşıyan tümörler (primer tümör mezorektal fasyayı aşmış ya da 1-2 mm yaklaşmış) LİRK olarak tanımlanırlar. Histopatolojik olarak ise rektum duvarını penetre eden (T3 ve T4) tümörler, LİRK'dir. Günümüzde LİRK yerine “rezektabl” ya da “anrezektabl/non-rezaktabl” terimleri giderek daha çok kullanılmaktadır (12).

Bir tümöre anrezektabl diyebilmek için preoperatif radyolojik incelemeler her zaman doğru sonuç vermezler. Özellikle T evrelemesi açısından tanısal testler, sınırlı T3 (T3a ve T3b) ile ekstensif T3 (T3c ve T3d) tümörlerinin ayrımında başarılı olamamaktadır. Öte yandan primer tümörün mezorektal fasyaya olan uzaklığı lokal nüks açısından büyük önem gösterir. MRG'de primer tümör ile mezorektal fasya arasındaki mesafe ölçülerek tümörün rezektabl ya da anrezektabl olduğuna karar verilmelidir. Önceki yıllarda tümör ile mezorektal fasya arasındaki mesafe 5 mm'den az ise bu durum negatif ÇRS sağlayabilmek açısından riskli olarak kabul edilmekteydi. Bu mesafe önce 2 mm, günümüzde ise 1 mm olarak saptanmıştır (48). Sonuç olarak, tümör ile mezorektal fasya arasındaki mesafe olarak tanımlanan ÇRS, MRG'de birebir ölçülebilmektedir ve bu değerlendirme lokal nüks riski açısından T evrelemesine göre daha iyi bir prognostik faktördür (49). Rektum kanserinde preoperatif MRG incelemesinde, primer tümör ile mezorektal fasya arasındaki mesafe ≤ 1 mm ise cerrahi ile negatif ÇRS sağlayabilmek zordur (50,51).

Preoperatif Değerlendirme ve Klinik Evreleme

Hastaların dışkılama, üriner ve cinsel fonksiyonları ameliyat öncesi mutlaka sorgulanmalıdır (52).

Rektal tuşe ve rijd rektosigmoidoskopi, hastada lokal eksizyon ya da radikal rezeksiyon kararında, hastanın neoadjuvan tedavi alıp almayacağı konularında çok önemli bilgiler verir (12).

Tüm hastalara toraks metastazlarını dışlamak üzere toraks görüntülemesi yapılmalıdır. Rektum kanserlerinde karaciğer metastazı olmaksızın doğrudan akciğer metastazı olma ihtimali (aşağı rektumun venöz drenajının hemoroidal venler aracılığı ile vena kava'ya olmasından kaynaklanır) vardır (12).

Abdominopelvik BT rejijyonel tümör yayılımını, lenf nodu ve uzak metastazları, tümöre ait komplikasyonları (örneğin; perforasyon, fistül) gösterir ve hemen her rektum kanserli hastaya önerilir. Rektum kanserli hastalarda karaciğer metastazlarının olup olmadığını belirlenmesi çok önemlidir. Evre IV olan bu hastaların bir kısmında, preoperatif KT'yi takiben yapılacak senkron ya da aşamalı hepatik rezeksiyon ve primer rektum tümörünün rezeksiyonu ile 5 yıllık hastalıksız sağ kalım yaklaşık %40'dır (12).

Pozitron emisyon tomografi (PET)-BT preoperatif evrelemede rutin olarak henüz kullanılmamaktadır. Günümüzde, özellikle postoperatif izlemde CEA yükselmesi olan ancak, standart görüntüleme yöntemlerinin negatif sonuçlandığı olgularda PET-BT'ye başvurulmaktadır. Kemoterapi gören hastalarda sensivitesi düşmektedir. Bu nedenle son kemoterapi tarihinden en erken 1 ay sonra yapılması uygundur (12).

Rektum kanserli hastalarda CEA ve CA 19-9 yükselebilir ancak, bunların tanı ya da tarama testi olarak kullanılması önerilmez. CEA rektum kanseri için prognostik değer taşıyabilir. Aynı evredeki hastalardan CEA değeri 5 ng/mL'den yüksek olanlarda prognoz daha kötüdür. Ameliyattan sonra CEA değeri normale dönmeyen hastalarda geride tümör bırakılmış olabilir ve ileri tetkik gerekir. Postoperatif izlemde CEA yükselmesi ise nüks hastalıkla ilişkili olabilir. Tüm bu nedenlerle preoperatif her hastada rutin olarak CEA bakılmalıdır (12).

Endorektal ultrasonografi (ERUS), BT ve MRG'yi karşılaştıran pek çok çalışmada ERUS rektum kanserinin T evrelemesinde diğer iki yöntemden üstün bulunmuştur (53). Tüm bunlara rağmen ERUS sonuçlarının uygulayıcıya bağımlı olarak ciddi değişiklikler gösterdiği ve bu yöntemin bir öğrenme dönemi olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. ERUS'ta aşağı evreleme (yanlışlıkla düşük evreleme) sorunu ile yukarı evreleme (yanlışlıkla yüksek

evreleme) sorunundan daha sık karşılaşılır (54). ERUS'un perirektal lenf nodu evrelemesinde başarısı yüksek değildir. ERUS eşliğinde lenf nodu biyopsisinin yeri ise tartışmalıdır ve rutin olarak kullanılmaz. Klinik uygulamada ERUS ve MRG çoğu kez birlikte kullanılmaktadır. MRG özellikle ÇRS saptamak için gereklidir (55).

Kolonoskopi senkron lezyonların (%3-5) saptanması için her hastada önerilir. Obstrüksiyon nedeniyle kolon preoperatif değerlendirilememişse rezeksiyondan sonra tam kolonoskopi yapılması ihmal edilmemelidir (12).

Cerrahi Tedavi Seçenekleri

Anterior ve aşağı anterior rezeksiyon: Anterior rezeksiyon terimi rektum rezeksiyonundan sonra anastomoz yapılan kısmın peritoneal refleksiyonun üzerinde kaldığı ameliyatlara için kullanılır. Aşağı anterior rezeksiyon (AAR) ise rektum rezeksiyonundan sonra anastomoz düzeyinin peritoneal refleksiyonun altında kaldığı ameliyatlara tanımlar. Anterior ya da aşağı anterior rezeksiyonlar sigmoid ve rektum tümörlerinin transabdominal yoldan çıkarılmasını tanımlayan ameliyatlardır. Rektum kanserlerinde AAR'un onkolojik ilkeleri, total mezorektal eksizyon tekniği ile belirlenmiştir (12).

Barsak devamlılığının sağlanması her hasta için arzu edilen bir durumdur ancak, rektum kanserinde primer amaç onkolojik ilkelere uygun davranmaktır. Sfinkter koruyucu cerrahi ikincil amaç olabilir. Distal ve radial rezeksiyon sınırları cerrahi başarı için yaşamsal önem taşır. Günümüzde rektum kanseri cerrahisinde temiz distal sınır için tümörün 2 cm altına inilerek rezeksiyon yapılması yeterli kabul edilir (56-58). Asıl önemli olan radial (çevresel rezeksiyon sınırı) sınırdır.

Abdominoperineal rezeksiyon: Abdominopelvik rezeksiyon (APR) abdomen ve perineden yapılan insizyonlarla primer tümörün tam proktectomi ile çıkarılmasını ve hastaya kalıcı stoma yapılmasını gerektirir. Distal rektal sınır kısaldıkça APR uygulama sıklığı da yıllar içinde azalma eğiliminde olmuştur (59). APR'nin onkolojik sonuçları, postoperatif mortalite ve morbiditesi AAR'ye göre daha olumsuzdur. Bazı çalışmalarda APR ve AAR spesimenleri karşılaştırılmış, APR spesimenlerinin tümör çevresi doku hacminin daha az olduğu görülmüştür. Bu durumun ÇRS pozitifliği, lokal nüks ve daha kötü 5 yıllık sağ kalımla ilişkili olduğu saptanmıştır (60,61).

Ayrıca APR’de abdominal yaklaşımdaki teknik güçlüklerin komplikasyonlarla olan ilişkisi de gösterilmiştir. AAR’ye göre APR’de daha fazla intraoperatif rektum/tümör perforasyon riski vardır ve bu risk iyi bilindiği üzere lokal nüks ve mortalite ile ilişkilidir (12).

Lokal eksizyon: T1 ve T2 erken distal rektum kanserleri anal yoldan (transanal) lokal eksizyonla tedavi edilebilirler. Transanal yol dışında, anal sfinkter kesilerek (transsfinkterik) ya da posterior parasakral yaklaşımla (Kraske rezeksiyonu) da lokal eksizyon mümkündür (62). Bu son iki yaklaşım transanal yola kıyasla daha morbid girişimlerdir (63). Üç tip lokal eksizyon yöntemi de (transanal, transsfinkterik eksizyon ve orta hat posterior proktotomi yolu) tümörün komşu rektum ile birlikte tek bir parça halinde çıkarılmasına olanak verir. Transanal yol en çok kullanılan yöntemdir. Eksizyon sınırları temiz gelmezse radikal rezeksiyon düşünülür. Transanal lokal eksizyon, major abdominal operasyon için ciddi eşlik eden hastalığı olan kişilerde, APR ameliyatını red eden hastalarda, yaygın uzak metastaz nedeniyle kısa yaşam beklentisi olanlarda uygulanabilecek düşük morbiditesi olan bir girişimdir (12).

Geleneksel transanal yaklaşım ile distal ve orta rektum yerleşimli (anal verge’den 10 cm proksimale kadar) tümörlere ulaşılabilir. Oysa transanal endoskopik mikrocerrahi (TEM) daha yukarıdaki lezyonlara ulaşmayı sağlayan (dentat çizgiden 18 cm proksimale kadar) minimal invaziv bir tekniktir (64,65). TEM tekniği pahalı bir özel ekipman ve ciddi bir öğrenme dönemi gerektirir. Bu nedenlerle yaygın bir kullanım alanı bulamamıştır. Distal lezyonlara uygulanması güçtür. Geniş alet çapı anal sfinkterlerde çoğunlukla geçici olmak üzere fonksiyonel bozulmaya yol açar (12).

Sonuç olarak; düşük riskli T1 rektum kanserleri için lokal eksizyon kabul edilebilir onkolojik sonuçlar sağlar ancak, yüksek riskli (kötü diferansiye/ muskularis propriya ya da perirektal yağ invazyonu/lenfovasküler invazyon) T1 tümörler ve T2 tümörler (66) için tedavi seçenekleri; radikal cerrahi ya da lokal eksizyona adjuvan tedavinin eklenmesidir. Bu durumda hastaları ayrıntılı bilgilendirmek ve karar sürecine katılmalarını sağlamak gerekir. Düşük riskli hastalara bile lokal eksizyon önerirken hastaların radikal cerrahiye kıyasla daha yüksek lokal nüks riskini, daha uzun bir izlem dönemini kabul ettiklerinden ve lokal nüks gelişirse kurtarma (“salvage”) cerrahi şansının azalacağını anladıklarından emin olunmalıdır (12).

Neoadjuvan Tedavi

Günümüzde, Doğu Avrupa ülkelerinin çoğunda, Amerika Birleşik Devletleri’nde ve ülkemizde, LİRK’de standart tedavi olarak neoadjuvan KRT (67); Kuzey Avrupa ülkelerinde

ise neoadjuvan RT (68) sonrasında cerrahi uygulanmaktadır. Mevcut veriler, evre II veya III rektum kanserli hastalar için optimum tedavi yaklaşımının sürekli 5- FU infüzyonuyla eş zamanlı RT (neoadjuvan KRT)'yi izleyen total mezorektal eksizyonla yapılan radikal rezeksiyon olduğunu desteklemektedir (12).

Preoperatif yaklaşımın olası avantajları; T4 gibi lokal ileri rektum tümörlerinde küratif radikal rezeksiyona olanak sağlayacak şekilde, evre ve boyutsal olarak tümörün gerilemesi ve aşağı yerleşimli tümörlerde sfinkterlerin korunabilmesi olarak özetlenebilir (69). Neoadjuvan tedavi rezektabl rektum kanserleri için de kullanılmaktadır. Üstelik RT preoperatif olarak verildiğinde, cerrahi öncesi tümör içindeki oksijen konsantrasyonu daha yüksek olduğundan postoperatif uygulamaya göre daha etkili olmaktadır ve tümörün radyosensitivitesi artabilmektedir. Preoperatif KRT'den sonra patolojik tam yanıt oranları %10-25'lere çıkabilmektedir (70). Son olarak, preoperatif radyoterapinin teorik bir avantajından; radyasyon alan rektumun rezeksiyonundan sonra radyoterapiden etkilenmemiş inen kolonun anastomoz için kullanılmasından söz edilebilir (12).

Preoperatif radyoterapinin en önemli dezavantajı, preoperatif evrelemedeki yetersizlikler nedeniyle erken evre tümörü (pT1-N0) olan ya da saptanamamış metastatik hastalığı bulunan ileri evre hastalara uygulanabilmesidir (69). Ayrıca, preoperatif KRT ve TME gibi cerrahi teknikler, postoperatif komplikasyon oranlarının artmasına ve uzun dönemde üriner sorunlara, dışkılama değişikliklerine ve cinsel işlev bozukluklarına yol açabilmektedir (71,72). Primer rezektabl rektum kanseri nedeniyle yalnızca TME ile tedavi edilen hastalar ile lokal ileri rektum kanseri nedeniyle multimodal tedavi uygulanan hastalıksız sağkalım sağlanmış hastalar karşılaştırıldığında, ikinci grupta sağlığa ilişkin yaşam kalitesinde pek çok ölçütün bozulduğu gösterilmiştir (73,74).

Rezektabl rektum kanseri olan hastalarda optimum preoperatif RT fraksiyonunun ve uygun cerrahi zamanının tespit edilmesi için yapılan çok merkezli, randomize, kör olmayan, faz 3, non-inferiority çalışması olan Stockholm III çalışmasında kısa süreli RT ve gecikmiş cerrahinin kısa süreli RT ve hemen cerrahiye iyi bir alternatif olduğu sonucuna varılmıştır (75).

Anrezektabl lokal ileri tümörlerin standart tedavisi preoperatif KRT ve ardından cerrahidir. İnkomplet rezeke edilmiş (tam rezeke edilememiş) ve mikroskobik rezidü kalan hastalara uygulanan postoperatif RT (adjuvan RT) sağ kalımı artırmakta ve lokal nüksü azaltmaktadır, ancak geride gros (makroskobik) rezidü kalan hastalarda daha az yararlı olmaktadır (12,76,77).

Adjuvan Tedavi

Rezektabl tümörü olan hastalarda adjuvan tedavi: Uppsala çalışması kısa süreli RT'ye (5,1 Gy X 5) karşı konvensiyonel fraksiyonasyonla postoperatif 60 Gy'i karşılaştırdı (78). Preoperatif RT kolunda sağ kalımda anlamlı bir fark olmaksızın (% 42'ye karşın % 38) lokal nükste anlamlı azalma (% 13'e karşın % 22) görüldü. Eş zamanlı 5-FU bazlı KT ile birlikte konvensiyonel RT dozlarının preoperatif veya postoperatif olarak kullandığı NSABP R-03 çalışmasında preoperatif kolda SKC oranı daha yüksekti ve hastalıksız sağ kalım oranı postoperatif koldan daha yüksekti (%44'e karşın % 34) (79).

Alman CAO/ARO/AIO-94 çalışması, üst, orta ve alt rektum yerleşimli evre II/III rezektabl rektal kanser için preoperatif 5-FU bazlı KRT'ye karşı postoperatif kombine modalite (RT ve KT) tedaviyi araştırmak için yapılmıştır. Daha iyi lokal kontrol, azalmış toksisite ve aşağı yerleşimli tümörlerde artmış SKC oranı ile birlikte lokal ileri rektum kanserli hastalar için preoperatif KRT bu çalışmadan sonra günümüzde standart neoadjuvant tedavi haline gelmiştir. Beş yıllık sağ kalım açısından iki grup arasında fark görülmemiştir (80,81).

Anrezektabl tümörü olan hastalarda adjuvan tedavi: Preoperatif kombine tedavi (neoadjuvan KRT) aldıktan sonra rezeksiyon yapılan rektal kanserli hastalar için postoperatif KT verilmesinin yararlı olup olmadığı tartışılmakta olan bir konudur. Bu konuya odaklanmış bir çalışmada araştırmacılar, LİRK'li hastalarda faz 2 çalışması gerçekleştirmişlerdir (82): Randomize olmayan bu çalışmada postoperatif KT 5 yıllık sağkalımı % 52'den %84'e, nüksüz sağ kalımı % 48'den %74'e çıkarmıştır. Neoadjuvan tedavi almış LİRK'li hastalarda cerrahi tedaviden sonra, patoloji raporu nasıl sonuçlanırsa sonuçlansın tüm hastalara 4 kür 5-FU (500 mg/m² /gün: 4 haftada bir 5 gün) verilmesi gerekmektedir (12).

Lokal ileri rektum kanserli hastalarda tam doz preoperatif KRT ve R0 cerrahi rezeksiyona rağmen hastaların üçte birinde lokal nüks görülmektedir. Lokal nüks preoperatif KRT'den sonra rezeksiyonun R0 olmadığı olgularda daha da yüksektir. İntraoperatif elektron "beam" radyoterapi (İORT), bazı merkezlerde, gros rezidü kalmışsa, rezeksiyon sınırları pozitif ise, ya da tümör yapışıklılığı saptanmışsa preoperatif RT (5-FU ile kombine veya değil) ve cerrahi rezeksiyon ile birlikte kullanılmaktadır (83-86).

Lokal ileri rektum kanserli hastalarda yaygın olarak tercih edilen tedavi yaklaşımı, 5.5 hafta boyunca tam doz preoperatif RT ile eş zamanlı olarak infüzyon şeklinde 5-FU (225

mg/m2/gün haftada 5 gün) verilmesidir. Hastalarca iyi tolere edilen RT dozu, pelvise 45 Gy'nin (28x1.8 Gy fraksiyonlar) ardından tümöre 5.4 Gy “boost” verilmesi şeklindedir (12).

Neoadjuvan Tedaviye Tam Yanıt

Preoperatif KRT ile olguların yaklaşık ¼'ünde patolojik tam yanıt (pTY) elde edilmektedir (12,87-89) ve bu oran son çalışmalarda artarak %95'e kadar çıkmıştır (90,91). Bu durum, günümüzde radikal cerrahi preoperatif KRT'den sonra tam klinik yanıt elde edilmiş hastalar için geçerliliğini sürdürse de, preoperatif KRT'den sonra radyolojik görüntüleme ve klinik yöntemlerle tam yanıt alındığı düşünülen bazı seçilmiş olgulara cerrahi yapmama sorusunu gündeme getirmiştir.

Son yıllarda yayınlanan derlemelerde “bekle ve gör” yönteminin onkolojik olarak güvenlik kaybı olmadan hastaları major cerrahi ve kalıcı kolostomiden koruduğu, yeniden büyümü gelişen hastalarda ise kurtarma cerrahisi ile iyi sonuçlar alındığı gösterilmiştir (92-94).

Diğer bir yaklaşım preoperatif KRT'den sonra klinik olarak tam yanıt ya da tama yakın yanıt alınan hastalarda lokal eksizyon yapılmasıdır. Böyle 7 seriyi derleyen bir çalışmada, ypT0 olan 53 hastada lokal eksizyondan sonra lokal nüks gelişmezken, ypT1 olan 45 hastada lokal eksizyondan sonra %2 lokal nüks ile karşılaşıldı (95).

Postoperatif İzlem

İlk 3 yıl 3 ayda bir öykü ve fizik muayene, CEA (adjuvan kemoterapi alan hastalarda yükselir, kemoterapi programı tamamen bittikten sonra izlenmesi uygun olur), toraks BT, abdominopelvik BT yapılır. 3 yıldan sonra 5. Yıl tamamlanana kadar 6 ayda bir öykü, fizik muayene, CEA izlenir (12).

Fleksibl ya da rijit proktosigmoidoskopi 6 ayda bir yapılır ve 5 yıl devam edilir (12).

Kolonoskopi tam olmak kaydıyla preoperatif ya da peroperatif dönemde yapılmış olmalıdır. Tıkayıcı tümör nedeniyle yapılamamışsa postoperatif 3-6 ay içinde yapılmalıdır. Hasta tümörsüz ve polipsiz bir kolona sahipse tekrar kolonoskopi 3 yıl sonra ardından da 5 yılda bir yapılır (12).

Rezeksiyon sonrasında CEA seviyesi yüksek hastaların takibinde kolonoskopi, toraks, abdomen ve pelvis BT taramaları yapılmalı ve PET taraması düşünülmelidir. Eğer CEA seviyesi yüksekken görüntüleme çalışmalarını sonuçları normalse, hastalık tanımlanana veya CEA seviyesi stabil kalana ya da düşene kadar her 3 ayda bir BT tekrarlanır (12).

Bilgisayarlı tomografi taramaları negatif iken CEA'nın yüksek olduğu durumlarda PET taraması yapılır. Yüksek CEA seviyesi olan, görüntüleme yöntemleri negatif olan hastalarda “kör” veya “CEA-yönelimli” laparotomi veya laparoskopi tavsiye edilmez (12).

Rektum Kanseri Cerrahisi Komplikasyonları

Rektum kanseri olan hastalarda cerrahi öncesinde de cerrahi sonrasında da dışkı tutamama, üriner disfonksiyon ve cinsel işlev bozukluğu görülmektedir. Prospektif bir çalışmada erkek hastalarda ameliyat öncesi üriner disfonksiyon %80,1, ameliyat sonrası %88,9; kadın hastalarda ise ameliyat öncesi üriner disfonksiyon %75, ameliyat sonrası %78 olarak tespit edilmiştir. Erkeklerde ameliyat öncesi erektil disfonksiyon %41,7, ameliyat sonrası %63,9 (%27,8 kötüleşme); kadınlarda ameliyat öncesi %83,3, ameliyat sonrası %94 oranında (%11,1 kötüleşme) cinsel disfonksiyon olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak; rektum kanseri için cerrahi sonrası cinsel ve üriner problemlerin yaygın, kadın hastalarda cinsel disfonksiyonun erkeklerden daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. Rektum kanser tedavisi sonrası ürogenital disfonksiyonun nörojenik veya nörojenik olmayan birçok sebebi olabilir. TME sonrası ürogenital disfonksiyonun majör sebebinin otonom sinirlere yaralanma olduğu düşünülmektedir. Nörojenik olmayan sebepler arasında; perivezikal dokularda inflamatuvar değişiklikler, değişen perineal anatomi, immobilizasyon, ağrı sebebiyle perineal relaksasyonun azalması, strese bağlı sempatik hiperaktivitesi sebebiyle mesane boynunu açmada başarısızlık, mesane distansiyonu ve yüksek intravenöz sıvı yüklemesi sonucu kontraktilitede azalma veya anestezi ajanlarının rezidüel etkileri nedeniyle mesane sedasyonu sayılabilmektedir (96).

Rektum kanseri cerrahisinde anterior rezeksiyonlar sonrasında dışkı tutamama şikayeti görülebilir. Mekanizması tam olarak bilinmese de üzerinde durulan olası nedenler; rektum mobilizasyonu sırasında oluşturulan denervasyon (otonomik nöropraksi), staplerin transanal uygulanması sırasında oluşturulan sfinkter hasarı ve neorektal kapasitenin azalmasıdır (97,98). Anterior rezeksiyon sendromu; anterior rezeksiyon sonrasında gözlenen defekasyon sayısında artış, defekasyon düzeninde bozulma (az miktarda ama sık olarak defekasyon yapılması), urgency (defekasyonu bir süre erteleyebilme kabiliyetinde bozulma), tenesmus (ağrılı da olabilen defekasyonu tam yapamama hissi) ve gayta kaçırma gibi inkontinans problemlerini içeren bir tabloyu tanımlamaktadır. Hastalarda bu durumlardan bazıları ya da tümü gözlenebilir. Aksini bildiren yayınlar bulunsa da (99,100); genelde anastomoz düzeyinin “anal verge”ye daha yakın olduğu (<5-6 cm) hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

Rektum kanserinin intraoperatif komplikasyonları şunlardır (101):

- Anastomoz uçlarının devaskularizasyonu
- Anastomoz hattında hematoma
- Dar anastomoz
- İntraoperatif kontaminasyon
- Komşu organ yaralanmaları
- Kolonun dönük olarak anastomozu

Rektum kanserinin postoperatif komplikasyonları şunlardır (101):

- Dikiş yetersizliği
- Paralitik ileus
- Mekanik obstrüksiyon
- Kolo-kütan fistüller
- İnsizyon açılması
- Yara enfeksiyonu
- İntraabdominal abse

Anastomoz Kaçakları

Kolorektal cerrahi sonrası anastomoz kaçağı (AK) önemli ve potansiyel olarak hayatı tehdit edici bir postoperatif komplikasyondur. İnsidansı %1-19'dur ve anastomotik komplikasyonlara bağlı postoperatif mortalite oranı %6-22'dir (102-106). Kolorektal cerrahi sonrası ölümlerin yaklaşık üçte biri anastomotik komplikasyonlara bağlıdır (107). AK, intra ve ekstraluminal kompartmanlar arasında geçişe yol açan, anastomoz bölgesindeki (neorektal rezervuarların sütur ve stapler çizgileri dahil) barsak duvarının bir defekti olarak tanımlanır (108). Anastomotik kaçağa yol açan çok sayıda lokal ve genel faktörler vardır:

1-Lokal faktörler: Anastomoz kaçağı için en önemli risk faktörü anastomozun anal verge'den uzaklığıdır (109). Anastomoz ne kadar aşağıda yerleşiyorsa (özellikle anal verge'ye uzaklığı 6 cm'den kısa ise) fistül riski o kadar yükselir.

Mekanik zımbalama ile elle dikme arasında AK açısından fark olmadığı gösterilmiştir (110).

Özelleşmiş cerrahların AK oranının özelleşmemiş cerrahlara göre daha düşük olduğunu (111), iki grup arasında fark olmadığını (112) ve hatta tecrübesiz cerrahların fistül

komplikasyonu oranının bu cerrahların daha az komplike vakaları tercih etme eğilimine sahip olması nedeniyle daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır (113).

Kolokolik anastomoz öncesi mekanik barsak temizliği (MBT) yapılması, barsak lümenini feçesten temizleyerek ve barsaktaki bakteri yükünü azaltarak anastomoz ayrılması (dehiscence) gibi infeksiyöz postoperatif komplikasyonların oranını teorik olarak azaltır. Ancak çalışmalar MBT'nin anastomoz kaçak oranı üzerine etkisini gösterememiştir (114,115).

Birçok çalışma laparoskopik kolorektal cerrahinin intraoperatif kan kaybını, postoperatif ağrıyı, ileus ve hastane yatışını azaltarak erken postoperatif sonlanım üzerinde olumlu etkisinin olduğunu göstermiştir (116,117). Amerika'da yapılan çok merkezli bir çalışmada laparoskopik cerrahi ile tüm postoperatif komplikasyonlarda ve AK'de (%9,42 vs. %13,47) açık cerrahiye kıyasla azalma saptanmıştır (118). Başka çalışmalarda ise laparoskopik cerrahi ve açık cerrahi arasında AK açısından fark bulunmamıştır (117,119).

Robotik yaklaşım konvansiyonel laparoskopik cerrahinin teknik güçlüklerine potansiyel olarak çözüm olabilir. Bir derlemede robotik kolorektal cerrahinin güvenli ve uygulanabilir olduğu ama erken postoperatif sonlanım veya komplikasyon profili açısından laparoskopik kolorektal cerrahiden üstünlüğü olmadığı, öğrenme sürecinin daha kısa olduğu ama operasyon süresinin daha uzun olduğu ve daha pahalı olduğu gösterilmiştir (120). AK açısından bazı çalışmalarda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da robotik kolorektal cerrahi ile daha düşük (121), bazılarında ise daha yüksek (122) AK oranları gösterilmiştir.

Seçici “geçersiz kılıcı” (defunctioning) stoma ile fekal yönlendirme, eğer hastada AK riskinin yüksek olduğu düşünülüyorsa ya da ayrışma gelişmişse, AK'yi ortadan kaldırmasa da etkilerini azaltarak hayat kurtarıcı olacaktır (123). Ancak Dutch Surgical Audit'te anastomoz kaçağı açısından geçersiz kılıcı stoması olan ve olmayan hastalar arasında fark bulunmamıştır (% 6,4 vs. % 7,5) (124). Anastomozun nekrozu veya stenozu, abse veya peristomal selülit gibi stoma kapatılırken oluşabilecek komplikasyonlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin bir çalışmada aşağı rektal anastomozu ve yönlendirici ileostomisi olan hastalarda stoma kapatma sırasında %25 morbidite ve %2 mortalite saptanmıştır (125).

Rutin olarak dren yerleştirilmesi tartışmalıdır ve meta-analizler dren yerleştirilmesinin AK'yi azaltma, semptomları veya ilişkili komplikasyonların şiddetini azaltma ya da uyarıcı olarak fonksiyon görme açısından herhangi bir faydasını gösterememiştir (126).

Bir çalışmada preoperatif RT anastomoz ayrışması için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (127). Hollanda Çalışması'nda ise preoperatif kısa süreli RT ve TME yapılan

hastalarda AK oranı %12, sadece TME yapılan hastalarda ise %11 saptanarak gruplar arasında fark bulunmamıştır (128). Uzun süreli RT ve kemoradyoterapinin AK riskini artırabileceği düşünülebilir. Neoadjuvan RT anastomoz kaçağı için risk faktörü olarak kabul edilse de, daha iyi lokal kontrol, genel sağkalım ve sfinkter fonksiyonu koruma oranları nedeniyle rektal kanseri tedavisinde neoadjuvan RT'den vazgeçilmemelidir (127). İntraoperatif ya da hemen ameliyat sonrası RT uygulamasının kolon anastomozlarının iyileşmesi üzerine etkisi gösterilmemiştir (129).

İntraperitoneal Cisplatin uygulaması, cerrahiden sonraki ilk hafta içinde, anastomoz iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri nedeniyle önerilmez (130). İntraperitoneal metotreksatin da intraoperatif veya hemen ameliyat sonrası uygulanması anastomoz rezistansını düşürdüğü içi önerilmez (131). Doksorubisin veya sisplatin ve mitomisin C ile hipertermik intraoperatif intraperitoneal kemoterapi (Peritoneal karsinomatoziste cerrahi olarak görülebilen tüm tümöral oluşumların rezeksiyonunu takiben selektif kemoterapötiklerin büyük volümde sıvı ile intraperitoneal olarak verilmesi) uygulamasının fistül oluşma riskini artırdığı gösterilmiştir (132). İntraperitoneal adriamisin veya 5-fluorourasil uygulaması ise anastomozlar açısından risk teşkil etmez (131,133). Bevacizumab içeren postoperatif KT uygulaması spontan ayrışma veya anastomozdan kolo-kutanöz fistül oluşumu gibi gecikmiş kolorektal anastomotik komplikasyonlara yol açabilir. Risk aşağı yerleşimli anastomozu olan ve rektal bölgeye preoperatif RT alan hastalarda artmıştır (134).

2-Genel faktörler: Birçok çalışmada, muhtemelen pelvik anatomideki farklılıklar nedeniyle, anastomoz kaçağı sıklığı erkeklerde kadınlara göre daha fazla bulunurken (103,135,136), birçok çalışmada da kadın ve erkekler arasında AK sıklığı açısından fark bulunmamıştır (137-139).

Obezlerde artmış mezokolon kalınlığı ve abdominal basınç ile sonuçlanan artmış vücut kitle indeksi anastomoz yapılmasını güçleştirir. Ayrıca VKİ yüksek hastalarda mikrosirkülasyon bozulur ve anastomoz bölgesindeki iyileşme kapasitesi azalır (140).

Malnutrisyonun, ciddi düzeyde olduğu zaman, kolonik anastomoz ve yara iyileşmesi üzerinde olumsuz etkileri gösterilmiştir (139).

Aneminin anastomoz iyileşmesi üzerine olumsuz etkisinin gösterildiği çalışmalar olduğu gibi (141), böyle bir etkisinin olmadığı da gösterilmiştir (142) ve muhtemelen malnutrisyon, cerrahi tipi veya hipovolemi gibi diğer faktörlerle birlikte aneminin anastomoz iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi olmaktadır.

Kan transfüzyonunun immun sistemde baskılanmaya yol açarak AK riskini artırdığı gösterilmiştir (142).

Medikal komorbiditeleri yansıtan yüksek ASA (104) ya da Charlson skorunun (124) AK riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Uzun operasyon zamanı; pelvis aşağısında çalışmak, önceki ameliyatlardan kaynaklanan yapışıklıklar, daha önce RT almış olmak, kanama, obezite veya tecrübesiz cerrahi ekip gibi intraoperatif zorluklar nedeniyledir ve anastomoz kaçağı için risk faktörüdür (104) ve laparoskopik rezeksiyonlarda operasyon zamanının daha uzun olduğu da akılda tutulmalıdır (143).

Acil cerrahi hem AK hem de postoperatif mortalite açısından risk faktörüdür (124). Bu hastalarda genel durum bozukluğu ve beslenme durumu morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (124).

Kronik steroid tedavisinin AK ile ilişkisi gösterilmiştir (144).

3-Anastomoz kaçağının tipleri, tanı ve tedavisi: Erken ve geç AK tanımları literatürde net değildir; taburculuk sonrası, 6, 21 veya 30 gün sonrası (postoperatif) kabul edenler vardır, ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada postoperatif altıncı günden sonra gelişen AK'nin geç AK olarak tanımlanması önerilmiştir (145). Bu iki çeşit AK'nin postoperatif seyirleri farklıdır. Erken AK olan hastalarda yeniden laparotomi oranı daha yüksekken (145,146), stomanın uzun süreli kalıcılığı geç AK olan hastalarda daha fazladır (147). AK'lerin üçte biri postoperatif 30. günden sonra görülür (148).

Bir çalışmada, erkek cinsiyet ve rektal kanser hem erken hem geç AK için bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Genç yaş, artmış vücut kitle indeksi (VKİ), laparoskopik cerrahi, acil cerrahi ve yönlendirici ileostominin olmaması erken AK için; Charlson komorbidite indeksi, yüksek ASA skoru, tümör büyümesi nedeniyle ek rezeksiyon ve preoperatif RT geç AK için risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Erken AK için risk faktörlerinin çoğu cerrahi zorluğu yansıtacak şekilde cerrahi ile ilişkili faktörlerdir. Geç AK için risk faktörleri hastaların ve dokuların kırılabilirlik düzeyini gösterecek şekilde hasta ilişkili faktörlerdir (149).

Rahbari et al. tarafından önerilen AK derecelendirmesi genelde rektum kanserinde kullanılmaktadır. Buna göre grade A terapötik bir girişim gerektirmez, grade B laparotomi gerekmeden aktif girişime ihtiyaç duyar, grade C ile laparotomi gerektirir (108).

Kaçaktan şüphe edildiğinde tanı amaçlı BT, kontrast enema, endoskopi ve yeniden operasyon uygulanabilir (150).

Yeniden operasyon sonrasında genelde anastomoz sökülür ve kalıcı stoma oluşturulur. Grade A ve B kaçaklarda, drenaj ve/veya antibiyotik tedavileri ile birlikte veya bunlar olmadan anastomoz onararak kurtarılabilir (151,152).

Retrospektif bir çalışmada anastomoz oluşturulan 600 hasta incelenmiştir. Dört yüz seksen yedi hastada malign nedenlerle anastomoz oluşturulmuştur (396 kolon kanseri, 91 rektal kanser). Genel olarak kaçak oranı %10 bulunurken, rektal rezeksiyonlarda %18,8 bulunmuştur. Kaçak saptanan hastaların dörtte birinde BT negatif saptanmıştır ve bu da geç tanı konmasına yol açmıştır. Kaçak durumunda BT ile tanı konması ortalama 8,5 gün, yeniden ameliyat ile ortalama 4,3 gün sürmüştür ve erken kaçaktan şüphelenildiğinde BT'den ziyade yeniden operasyona daha sık başvurulması gerektiği sonucu çıkmıştır. Hastaların $\frac{3}{4}$ 'ünde kalıcı stoma oluşturulmuştur ve anastomoz iptal edilmiştir (153). Başka bir çalışmada rektal kanser cerrahisi sonrası anastomoz kaçağı gelişen hastaların %43'ü transanal drenaj ile tedavi edilmiştir ve yeniden ameliyat edilen grup ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (152).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Teze konu olan çalışmamız için alınan Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun onay yazısı ektedir (Ek 1).

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 2010-2019 yılları arasında rektum kanseri tanısıyla cerrahi geçiren hastaların retrospektif dosya taramaları üzerinde gerçekleştirildi.

Çalışmaya 2010-2019 yılları arasında 18 yaşından büyük ve rektum kanseri tanısı almış ve kliniğimizde cerrahi operasyon geçiren, radyasyon onkolojisi ve medikal onkoloji klinikleri tarafından adjuvan ve neoadjuvan tedavi uygulanan hastalar dahil edildi. Hasta verilerine merkezi arşivden ve onkoloji kliniklerinin arşivlerinden ulaşıldı. Hastaların adjuvan ve neoadjuvan tedavi almalarına göre iki grup oluşturuldu. Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri, tümör evrelemesi, metastaz durumu, organ ve lenf nodu tutulumları, cerrahi tipi, aldıkları adjuvan ve neoadjuvan tedaviler, AK varlığı, mortalitesi ve serum CEA düzeyleri hasta dosyalarından kayıt edildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin analizi için SPSS v.22 paket programı kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleriyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (Medyan) (minimum-maksimum) olarak; kategorik değişkenler için ise frekans ve yüzde (%) olarak gösterildi. Normal dağılıma uygunsuzluğu tespit edilen kategorik

değişkenler ile laboratuvar ölçümleri sonucu elde edilen sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında ise non parametrik testlerden Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arası kıyaslamalarda Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Bağımlı kategorik değişkenler arası kıyaslamalarda McNemar testi kullanıldı. İstatistiki anlamlılık düzeyi olarak $p \leq 0,05$ kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmaya, 2010-2019 yılları arasında 18 yaşından büyük ve rektum kanseri tanısı almış ve kliniğimizde cerrahi operasyon geçiren, radyasyon onkolojisi ve medikal onkoloji klinikleri tarafından adjuvan ve neoadjuvan tedavi uygulanan 319 hasta dahil edildi. Abdominopelvik rezeksiyon yapılan hastalar ve acil ameliyat edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar AK açısından yatış süresince değerlendirildi, taburculuk sonrası gelişen geç AK'ler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların % 48,6'sının (n=155) adjuvan tedavi aldığı, %51,4'ünün (n=164) ise neoadjuvan tedavi aldığı saptandı.

Çalışmaya katılan hastaların en genci 27, en yaşlısı 85 yaşında idi. Yaş ortalamasının $58,6 \pm 13,21$ yıl olduğu bulundu. Çalışmaya katılan hastaların %56,1'inin (n=179) erkek, %43,9'unun (n=140) ise kadın olduğu saptandı. Hastaların vücut ağırlıkları ortalaması $74,52 \pm 13,7$ kg idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

	Ortalama±Standart Sapma (Minimum-Maksimum)
Yaş (yıl)	58,6±13,21 (27-85)
Kilogram (kg)	74,52 ±13,7 (42-105)
Cinsiyet	n (%)
Erkek	179 (%56,1)
Kadın	140 (%43,9)

n: sayı

Çalışmaya katılan tüm hastaların %48,6'sına (n=155) adjuvan tedavi, %51,4'üne (n=164) ise neoadjuvan tedavi uygulandığı bulunurken, hastaların %89,3'ünün (n=285) RT aldığı, %86,8'inin (n=277) (KT) aldığı, %76,1'inin (n=243) ise hem RT hem de KT aldığı bulundu.

Neoadjuvan tedavi alan hastaların cerrahi öncesinde %86,6'sının (n=142) RT aldığı, %89,6'sının (n=147) KT aldığı bulunurken; adjuvan tedavi alan hastaların cerrahi sonrası %92,3'ünün (n=143) RT aldığı, %83,9'unun (n=130) KT aldığı bulundu. Neoadjuvan ve adjuvan tedavi alan hastalar arasında hem KT hem de RT alma durumları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışmaya katılan hastaların adjuvan ve neoadjuvan tedavi olarak aldıkları radyoterapi ve kemoterapinin dağılımı

	Adjuvan tedavi (n=155)	Neoadjuvan tedavi (n=164)	p
Kemoterapi Alan (n=86)	%83,9 (n=130)	%89,6 (n=147)	0,128
Radyoterapi Alan (n=90)	%92,3 (n=143)	%86,6 (n=142)	0,101

n: sayı

Adjuvan tedavi alan hastaların %42,6'sının (n=66) kadın, %57,4'ünün (n=89) erkek olduğu, neoadjuvan tedavi alan hastaların ise %45,1'inin (n=74) kadın, %54,9'unun (n=90) erkek olduğu bulunurken; adjuvan ve neoadjuvan tedavi alanlar arasında cinsiyet bakımından istatistiksel yönden anlamlı bir farkın olmadığı bulundu ($p=0,648$).

Çalışmaya katılan hastaların %81,5'inin (n=260) preoperatif CEA değerlerine ulaşılırken, %91,5'inin (n=238) CEA değeri >10 ve %8,5'unun (n=22) ise <10 olduğu bulundu. Çalışmaya katılan hastaların %89,3'ünün (n=285) ise postoperatif CEA değerlerine ulaşıldığı; %41,1'inin (n=117) CEA değeri >10 ve %58,9'unun (n=168) ise <10 olduğu bulundu. Adjuvan ve neoadjuvan tedavi alan hastaların preoperatif ve postoperatif CEA değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışmaya katılan hastaların preoperatif ve postoperatif karsinoembriyonik antijen değerlerinin karşılaştırılması

	Adjuvan tedavi alan	Neoadjuvan tedavi alan	p
Preoperatif CEA >10 (n=238)	%91,5 (n=119)	%91,5 (n=119)	1,000
Preoperatif CEA <10 (n=22)	%8,5 (n=11)	%8,5 (n=11)	
Postoratif CEA >10 (n=117)	%37,2 (n=51)	%44,6 (n=66)	0,206
Postoperatif CEA <10 (n=168)	%62,8 (n=86)	%55,4 (n=82)	

CEA: Karsinoembriyonik antijen, n: sayı.

Hem adjuvan tedavi alan hastaların hem de neoadjuvan tedavi alan hastaların postoperatif CEA >10 oranının preoperatif CEA >10 oranına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı bulundu ($p<0,001$).

Tablo 4. Preoperatif ve postoperatif karsinoembriyonik antijen değerlerinin karşılaştırılması

		CEA <10	CEA >10	p
Adjuvan tedavi alan	Preoperatif CEA <10 (n=11)	%7,9 (n=10)	%0,8 (n=1)	<0,001
	Preoperatif CEA >10 (n=117)	%53,5 (n=68)	%37,8 (n=48)	
Neoadjuvan tedavi alan	Preoperatif CEA <10 (n=11)	%6,2 (n=8)	%0,8 (n=3)	<0,001
	Preoperatif CEA >10 (n=117)	%47,3 (n=61)	%44,2 (n=57)	

CEA: Karsinoembriyonik antijen, n: sayı.

Çalışmaya katılan hastaların %16,3'üne (n=52) anterior rezeksiyon, %73'üne (n=233) low anterior rezeksiyon, %10,7'sine (n=34) ise very low anterior rezeksiyon yapıldığı bulundu.

Adjuvan ve neoadjuvan tedavi alan hastaların cerrahi türlerinin dağılımı Tablo 5'te gösterilmiş olup; gruplar arasında cerrahi türlerin dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı bulundu ($p=866$).

Tablo 5. Adjuvan ve neoadjuvan tedavi alan hastaların cerrahi türlerinin dağılımı

	Adjuvan tedavi (n=155)	Neoadjuvan tedavi (n=164)	p
Anterior rezeksiyon (n=52)	%51,9 (n=27)	%48,1 (n=25)	0,866
Low Anterior rezeksiyon (n=233)	%48,1 (n=112)	%51,9 (n=121)	
Very Low Anterior Rezeksiyon (n=34)	%47,1 (n=16)	%52,9 (n=18)	

n: sayı

Cerrahi sonrası patolojilerin TNM sınıflamasına göre değerlendirilmesi Tablo 6’da gösterilmiştir. Adjuvan tedavi alan hastalar ile neoadjuvan tedavi alan hastalar arasında TNM türleri bakımından istatistiksel yönden anlamlı bir farkın olmadığı bulundu ($p>0,05$).

Tablo 6. TNM sınıflaması

	Adjuvan tedavi (n=155)	Neoadjuvan tedavi (n=164)	p
T1 (n=22)	%54,5 (n=12)	%45,5 (n=10)	0,758
T2 (n=16)	%56,3 (n=9)	%43,8 (n=7)	
T3 (n=112)	%50 (n=56)	%50 (n=56)	
T4 (n=169)	%46,2 (n=78)	%53,8 (n=91)	
N0 (n=120)	%48,3 (n=58)	%51,7 (n=62)	0,208
N1 (n=93)	%45,2 (n=42)	%54,8 (n=51)	
N2 (n=60)	%60 (n=36)	%40 (n=24)	
Nx (n=46)	%41,3 (n=19)	%58,7 (n=27)	
M0 (n=289)	%47,8 (n=138)	%51,2 (n=151)	0,352
M1 (n=30)	%56,7 (n=17)	%43,3 (n=13)	

T: tümör, **N:** lenf nodu, **M:** metastaz, **n:** sayı.

Çalışmaya katılan hastaların %83,1’inde (n=265) perinöral invazyon sorgulandığı, %16,6’sında (n=44) perinöral invazyon varlığının tespit edildiği ve %84,9’unda (n=271) lenfatik invazyon sorgulandığı, %16,6’sında (n=44) lenfatik invazyon varlığının tespit edildiği bilgisine ulaşıldı.

Perinöral ve lenfatik invazyon varlığı açısından adjuvan tedavi alan hastalar ile neoadjuvan tedavi alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı bulundu (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplara göre perinöral ve lenfatik invazyon varlığının dağılımı

	Adjuvan tedavi alan	Neoadjuvan tedavi alan	P
Perinöral invazyon varlığı (n=44)	%59 (n=12)	%45,5 (n=10)	0,758
Lenfatik invazyon varlığı (n=72)	%51,4 (n=37)	%48,6 (n=35)	0,700

n: sayı

Çalışmaya katılan hastaların %23,5'inin (n=75) anastamoz kaçağı tespit edilerek opere edildiği; anastamoz kaçağı varlığı bakımından adjuvan tedavi alan hastalar ile neoadjuvan tedavi alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplara göre anastamoz kaçağı varlığının dağılımı

	Adjuvan tedavi alan (n=155)	Neoadjuvan tedavi alan (n=164)	P
Anastamoz kaçağı olan (n=70)	%46,7 (n=35)	%43,3 (n=40)	0,758

Çalışmaya dahil edilen hastaların %28,2'sinin (n=90) öldüğü bulunurken, adjuvan ve neoadjuvan tedavi alan gruplar arasında mortalite bakımından istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı bulundu (p=0,856).

Çalışmaya katılıp ölen hastaların yaş ortalamasının 58,68±0,87 yıl, sağ olan hastaların yaş ortalamasının ise 58,4±1,39 yıl olduğu bulunurken; sağ kalanlarla ölenler arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı bulundu (p=0,871).

Çalışmaya katılan hastaların vücut ağırlıkları ortalamasının 74,38±0,89 kg olduğu bulunurken; sağ kalanlarla ölenler arasında vücut ağırlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı bulundu (p=0,822).

Çalışmaya katılan erkek hastaların %55,6'sının (n=50), kadın hastaların ise %44,4'ünün (n=40) öldüğü bulunurken; sağ kalanlarla ölenler arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı bulundu (p=0,900).

Çalışmaya katılan hastaların cerrahi türüne göre mortalite dağılımı Tablo 9’da gösterilmiş olup; sağ kalanlarla ölenler arasında cerrahi türleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı bulundu ($p=0,880$).

Tablo 9. Cerrahi türüne göre mortalite dağılımı

	Sağkalım (n=229)	Mortalite (n=90)	p
Anterior rezeksiyon (n=52)	%15,7 (n=36)	%17,8 (n=16)	0,880
Low Anterior rezeksiyon (n=233)	%73,8 (n=169)	%71,1 (n=64)	
Very Low Anterior Rezeksiyon (n=34)	%10,5 (n=24)	%11,1 (n=10)	

n: sayı.

Çalışmaya katılan hastaların %11,6’sına (n=37) laparoskopik cerrahi uygulandığı bunların 7’sinin öldüğü bulunurken; laparoskopi yapılan ve yapılmayan hastalar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı bulundu ($p=0,182$).

Mortaliteye göre cerrahi sonrası patolojilerin TNM sınıflamasının dağılımı Tablo 10’da gösterilmiştir. Sağ kalanlarla ölenler arasında TNM türleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı bulundu ($p>0,05$)

Tablo 10. Mortaliteye göre cerrahi sonrası patolojilerin TNM sınıflamasının

	Sağkalım (n=229)	Mortalite (n=90)	p
T1 (n=22)	%7,4 (n=17)	%5,6 (n=5)	0,578
T2 (n=16)	%5,7 (n=13)	%3,3 (n=3)	
T3 (n=112)	%33,2 (n=76)	%40 (n=36)	
T4 (n=169)	%53,7 (n=123)	%51,1 (n=46)	
N0 (n=120)	%37,6 (n=86)	%37,8 (n=34)	0,862
N1 (n=93)	%29,3 (n=67)	%28,9 (n=26)	
N2 (n=60)	%19,7 (n=45)	%16,7 (n=15)	
Nx (n=46)	%13,5 (n=31)	%16,7 (n=15)	
M0 (n=289)	%90,8 (n=208)	%90 (n=81)	0,819
M1 (n=30)	%9,2 (n=21)	%10 (n=9)	

T: tümör, N: lenf nodu, M: metastaz, n: sayı.

Mortaliteye göre perinöral ve lenfatik invazyon varlığının dağılımı Tablo 11’de gösterilmiştir. Sağ kalanlarla ölenler arasında perinöral ve lenfatik invazyon varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı bulundu ($p>0,05$)

Tablo 11. Mortaliteye göre perinöral ve lenfatik invazyon varlığının dağılımı

	Sağkalım (n=229)	Mortalite (n=90)	P
Perinöral invazyon varlığı (n=44)	%17,2 (n=33)	%15,7 (n=11)	0,679
Lenfatik invazyon varlığı (n=72)	%27,3 (n=54)	%24,7 (n=18)	0,655

n: sayı

Mortaliteye göre preoperatif ve postoperatif CEA dağılımı Tablo 12’de gösterilmiştir. Sağ kalan ve ölen hastaların preoperatif CEA dağılımı incelendiğinde; ölen hastalarda preoperatif CEA >10 oranının sağ kalanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu ($p=0,045$). Postoperatif CEA değerleri bakımından ölenler ile sağ kalanlar arasında anlamlı farkın olmadığı bulundu ($p=0,946$).

Tablo 12. Mortaliteye göre preoperatif ve postoperatif karsinoembriyonik antijen değerlerinin dağılımı

	Sağ Kalım (n=229)	Mortalite (n=90)	P
Preoperatif CEA >10 (n=238)	%89,4 (n=169)	%97,2 (n=69)	0,045
Preoperatif CEA <10 (n=22)	%10,6 (n=20)	%2,8 (n=2)	
Postoperatif CEA >10 (n=117)	%58,8 (n=84)	%41,2 (n=33)	0,946
Postoperatif CEA <10 (n=168)	%59,3 (n=120)	%40,7 (n=48)	

CEA: Karsinoembriyonik antijen, **n:** sayı.

Mortaliteye göre preoperatif CEA ile postoperatif CEA arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi Tablo 13’te gösterilmiş olup; hem sağ olan hastalarda hem de ölen hastalarda preoperatif CEA oranları ile postoperatif CEA oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu bulundu ($p=0,000$).

Tablo 13. Mortaliteye göre preoperatif ve postoperatif karsinoembriyonik antijen değerlerinin karşılaştırılması

		CEA <10	CEA >10	p
Sağkalım	Preoperatif CEA <10 (n=11)	%84,9 (n=90)	%0,8 (n=77)	<0,001
	Preoperatif CEA >10 (n=117)	%15,1 (n=16)	%37,8 (n=4)	
Mortalite	Preoperatif CEA <10 (n=11)	%95,1 (n=39)	%100 (n=28)	<0,001
	Preoperatif CEA >10 (n=117)	%4,9 (n=2)	%0	

CEA: Karsinoembriyonik antijen, n: sayı.

Çalışmaya katılan hastaların mortalite durumlarına göre anastamoz kaçağı varlığı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farkın olmadığı bulundu ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Mortalite durumlarına göre anastamoz kaçağı bakımından grupların karşılaştırılması

		Sağkalım (n=229)	Mortalite (n=90)	p
Anastamoz kaçağı	Yok (n=244)	%76 (n=174)	% 77,8 (n=70)	0,734
	Var (n=75)	%24 (n=55)	%22 (n=20)	

n: sayı.

Çalışmaya katılan hastaların mortalite durumlarına göre kemoterapi ve radyoterapi alma durumları karşılaştırıldığında mortalite bakımından gruplar arasında anlamlı farkın olmadığı bulundu ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Mortalite durumlarına göre radyoterapi ve kemoterapi alma durumlarının karşılaştırılması

		Sağkalım (n=229)	Mortalite (n=90)	p
Radyoterapi	Alan (n=285)	%89,1 (n=204)	% 90 (n=81)	0,811
	Almayan (n=34)	%10,9 (n=25)	%10 (n=9)	
Kemoterapi	Alan (n=86)	%85,6 (n=196)	% 90 (n=81)	0,294
	Almayan (n=14)	%14,4 (n=33)	%10 (n=9)	

n: sayı.

Çalışmaya katılan hastaların anastamoz kaçağı varlığına göre yaş ve vücut ağırlıkları ortalaması istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anastamoz kaçağı olanlarla olmayanlar arasında yaş bakımından istatistiksel yönden anlamlı bir farkın olmadığı bulunurken ($p=0.227$), anastamoz kaçağı olan hastalarda vücut ağırlığı ortalamasının daha düşük olduğu bulundu ($p=0.042$). Çalışmaya katılan hastaların anastamoz kaçağı varlığına göre cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anastamoz kaçağı olanlarla olmayanlar arasında cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı bulundu (Tablo 16).

Tablo 16. Anastamoz kaçağı varlığına göre yaş, vücut ağırlığı ortalamaları ve cinsiyet dağılımının karşılaştırılması

	Anastamoz kaçağı yok (n=244)	Anastamoz kaçağı var (n=75)	p
Yaş (yıl)	59,11±12,73	56,95±14,64	0,227
Kilogram (kg)	75,33±13,44	71,88±14,23	0,042
Cinsiyet	n (%)		p
Erkek	134 (%74,9)	45 (%25,1)	0,438
Kadın	110 (%78,6)	30 (%21,4)	

n: sayı

Çalışmaya katılan hastaların cerrahi türlerine göre anastomoz kaçağı varlığı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farkın olmadığı bulundu ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Cerrahi türüne göre anastamoz kaçağı durumlarının karşılaştırılması

	Anastamoz kaçağı yok (n=244)	Anastamoz kaçağı var (n=75)	p
Anterior rezeksiyon (n=52)	%73,1 (n=38)	%26,9 (n=14)	0,774
Low Anterior rezeksiyon (n=233)	%76,8 (n=179)	%23,2 (n=54)	
Very Low Anterior Rezeksiyon (n=34)	%79,4 (n=27)	%20,6 (n=7)	

n: sayı

Çalışmaya katılan hastaların anastamoz kaçağı varlığına göre laparoskopik cerrahileri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farkın olmadığı bulundu ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Anastamoz kaçağı varlığına göre cerrahilerin dağılımları

	Anastamoz kaçağı yok (n=244)	Anastamoz kaçağı var (n=75)	p
Laparoskopik cerrahi	n (%)		
Yapıldı	213 (%75,5)	69 (%24,5)	0,266
Yapılmadı	31 (%83,3)	6 (%8)	

n: sayı

Çalışmaya katılan hastaların anastamoz kaçağı varlığına göre TNM sınıflaması istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; anastamoz kaçağı olanlarla olmayanlar arasında T türleri bakımından istatistiksel yönden anlamlı bir fark olmamasına rağmen, anastomoz kaçağı olanların %66,7'sinde T4 varken anastomoz kaçağı olmayanların %48,8'inde T4 vardır ($p=0,057$). Anastamoz kaçağı olanlarla olmayanlar arasında lenf nodu bakımından istatistiksel yönden anlamlı bir fark vardır ($p=0,021$). Anastamoz kaçağı olanlarla olmayanlar arasında metastaz bakımından istatistiksel yönden anlamlı bir fark yoktur ($p=0,379$) (Tablo 19).

Tablo 19. Anastamoz kaçağı varlığı durumlarına göre TNM sınıflamasının karşılaştırılması

	Anastamoz kaçağı yok (n=244)	Anastamoz kaçağı var (n=75)	p
T1 (n=22)	%86,4 (n=19)	%13,6 (n=3)	0,057
T2 (n=16)	%81,3 (n=13)	%18,8 (n=3)	
T3 (n=112)	%83 (n=93)	%17 (n=19)	
T4 (n=169)	%70,4 (n=119)	%29,6 (n=50)	
N0 (n=120)	%84,2 (n=101)	%15,8 (n=19)	0,021
N1 (n=93)	%72 (n=67)	%28 (n=26)	
N2 (n=60)	%65 (n=39)	%35 (n=21)	
Nx (n=46)	%80,4 (n=37)	%19,6 (n=9)	
M0 (n=289)	%77,2 (n=223)	%22,8 (n=66)	0,379
M1 (n=30)	%70 (n=21)	%30 (n=9)	

T: tümör, N: lenf nodu, M: metastaz, n: sayı

Anastamoz kaçağı varlığına göre perinöral ve lenfatik invazyon varlığının dağılımı Tablo 20’de gösterilmiştir. Anastamoz kaçağı olanlarla olmayanlar arasında perinöral ve lenfatik invazyon varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı bulundu ($p>0,05$).

Tablo 20. Anastamoz kaçağı varlığına göre perinöral ve lenfatik invazyon varlığının dağılımı

	Anastamoz kaçağı yok (n=244)	Anastamoz kaçağı var (n=75)	p
Perinöral invazyon varlığı (n=44)	%75 (n=33)	%25 (n=11)	0,633
Lenfatik invazyon varlığı (n=72)	%75 (n=54)	%25 (n=18)	0,555

n: sayı

Anastamoz kaçağı varlığına göre preoperatif ve postoperatif CEA değerlerinin dağılımı Tablo 20’de gösterilmiştir. Anastamoz kaçağı olanlarla olmayanlar arasında preoperatif ve postoperatif CEA değerlerinin dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı bulundu ($p>0,05$) (Tablo21).

Tablo 21. Anastamoz kaçağı varlığına göre preoperatif ve postoperatif karsinoembriyonik antijen değerlerinin dağılımı

	Anastamoz kaçağı yok (n=244)	Anastamoz kaçağı var (n=75)	p
Preoperatif CEA >10 (n=238)	%79 (n=188)	%21 (n=50)	0,111
Preoperatif CEA <10 (n=22)	%63,6 (n=14)	%36,9 (n=8)	
Postoperatif CEA >10 (n=117)	%79,5 (n=93)	%20,5 (n=24)	0,589
Postoperatif CEA <10 (n=168)	%59,3 (n=129)	%23,2 (n=39)	

CEA: Karsinoembriyonik antijen, n: sayı

Anastamoz kaçağı varlığına göre preoperatif CEA ile postoperatif CEA arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi Tablo 22’de gösterilmiş olup; hem anastamoz kaçağı olan hem de anastamoz kaçağı olmayan hastalarda preoperatif CEA oranları ile postoperatif CEA oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu bulundu ($p=0.000$).

Tablo 22. Anastamoz kaçağı varlığına göre preoperatif ve postoperatif karsinoembriyonik antijen değerlerinin karşılaştırılması

		CEA <10	CEA >10	p
Anastamoz kaçağı yok (n=244)	Preoperatif CEA <10 (n=14)	%6 (n=12)	%1 (n=2)	<0,001
	Preoperatif CEA >10 (n=185)	%50,3 (n=100)	%42,7 (n=85)	
Anastamoz kaçağı var (n=75)	Preoperatif CEA <10 (n=8)	%10 (n=6)	%100 (n=2)	<0,001
	Preoperatif CEA >10 (n=49)	%50,9 (n=29)	%35,1 (n=20)	

CEA: Karsinoembriyonik antijen, n: sayı

Çalışmaya katılan hastaların anastamoz kaçağı varlığına göre kemoterapi ve radyoterapi alma durumları karşılaştırıldığında anastamoz kaçağı bakımından gruplar arasında anlamlı farkın olmadığı bulundu ($p>0,05$) (Tablo 23).

Tablo 23. Anastamoz kaçağı varlığına durumlarına göre radyoterapi ve kemoterapi alma durumlarının karşılaştırılması

		Anastamoz kaçağı yok (n=244)	Anastamoz kaçağı var (n=75)	p
Radyoterapi	Alan (n=285)	%90,2 (n=220)	% 86,7 (n=65)	0,391
	Almayan (n=34)	%9,8 (n=24)	%13,3 (n=10)	
Kemoterapi	Alan (n=86)	%87,3 (n=213)	% 85,3 (n=64)	0,660
	Almayan (n=42)	%12,7 (n=31)	%14,7 (n=11)	

n: sayı

Anastomoz kaçağı prediktörlerini bulmak için yapılan univaryant analizlerde; cinsiyet, yaş, kilo, cerrahi tipi, laparoskopik cerrahi, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, neoadjuvan veya adjuvan tedavi, perinöral tutulum, lenfatik invazyon, RT veya KT alma ile anastomoz kaçağı arasındaki ilişki incelendi. N2 lenf nodu tutulumu ile anastomoz kaçağı arasında ilişki

(p=0,021) saptandı. Ayrıca anastomoz kaçağı olan hastaların daha zayıf olduğu ($75,33 \pm 13,44$ kilo vs. $71,88 \pm 14,23$, p=0,042) görüldü.

Radyoterapi ve KT'nin AK üzerine etkisi olup olmadığını araştırmak için neoadjuvan tedavi alan 164 hastamız içinde ve adjuvan tedavi alan 155 hastamız içinde RT ve KT alan hastalar ile bunlardan birini alan hastalar arasında AK gelişimi açısından fark olup olmadığı araştırılmıştır ve fark bulunmamıştır (Tablo 24, 25).

Tablo 24. Neoadjuvan tedavi olarak hem kemoterapi hem radyoterapi verilen hastalar ile bunlardan sadece biri uygulanan hastaların anastomoz kaçağı açısından karşılaştırılması

	Anastamoz kaçağı yok (n=124)	Anastamoz kaçağı var (n=40)	p
Neoadjuvan olarak radyoterapi ve kemoterapi alan (n=125)	%75,8 (n=94)	%77,5 (n=31)	0,827
Neoadjuvan olarak radyoterapi ve kemoterapiden birini alan (n=39)	% 24,2 (n=30)	%22,5 (n=9)	

Tablo 25. Adjuvan tedavi olarak hem kemoterapi hem radyoterapi verilen hastalar ile bunlardan sadece biri uygulanan hastaların anastomoz kaçağı açısından karşılaştırılması

	Anastamoz kaçağı yok (n=120)	Anastamoz kaçağı var (n=35)	p
Adjuvan olarak radyoterapi ve kemoterapi alan (n=118)	%79,2 (n=95)	% 65,7 (n=23)	0,1
Adjuvan olarak radyoterapi ve kemoterapiden birini alan (n=37)	%20,8 (n=25)	% 34,3 (n=12)	

TARTIŞMA

Çalışmamızda; serum CEA düzeylerinin postoperatif dönemde anlamlı düzeyde düştüğünü, başlangıçta CEA düzeyi yüksek olan hastalarda mortalite oranının daha yüksek olduğunu, zayıf hastalarda ve N2 lenf nodu tutulumu olan hastalarda AK'nin daha fazla olduğunu, neoadjuvan ve adjuvan tedavi alan hastalar arasında anastomoz kaçağı gelişimi açısından fark olmadığını, neoadjuvan ve adjuvan tedavi olarak RT ve KT birlikte kullanımı ile bunlardan birinin kullanımı arasında AK gelişimi açısından fark olmadığını ve AK olan hastalarda mortalitenin artmadığını bulduk.

AK, intra ve ekstraluminal kompartmanlar arasında geçişe yol açan, anastomoz bölgesindeki (neorektal rezervuarların sütür ve stapler çizgileri dahil) barsak duvarının bir defekti olarak tanımlanır (108). Kolorektal cerrahi sonrası AK önemli ve potansiyel olarak hayatı tehdit edici bir postoperatif komplikasyondur. İnsidansı %1-19'dur ve anastomotik komplikasyonlara bağlı postoperatif mortalite oranı %6-22'dir (102-106). Kolorektal cerrahi sonrası ölümlerin yaklaşık üçte biri anastomotik komplikasyonlara bağlıdır (107). Rektum kanserlerinde AK gelişme riski daha yüksektir. Örneğin bir çalışmada kolorektal kanser nedeniyle opere edilen hastalarda genel olarak AK oranı %10 bulunurken, rektal rezeksiyonlarda %18,8 bulunmuştur (153). Rektal rezeksiyon sonrası gelişen AK'de mortalite oranı daha yüksektir ve %22-50'ye kadar mortalite oranı gözlenmiştir (107,154,155). Rahbari et al. tarafından önerilen AK derecelendirmesi genelde rektum kanserinde kullanılmaktadır. Buna göre grade A terapötik bir girişim gerektirmez, grade B laparotomi gerekmeden aktif girişime ihtiyaç duyar, grade C ile laparotomi gerektirir (108). Kaçaktan şüphe edildiğinde tanı amaçlı BT, kontrast enema, endoskopi ve yeniden operasyon uygulanabilir (150).

Yeniden operasyon sonrasında genelde anastomoz sökülür ve kalıcı stoma oluşturulur. Grade A ve B kaçaqlarda, drenaj ve/veya antibiyotik tedavileri ile birlikte veya bunlar olmadan anastomoz onarılarak kurtarılabilir (151,152). Bir çalışmada rektal kanser cerrahisi sonrası anastomoz kaçağı gelişen hastaların %43'ü transanal drenaj ile tedavi edilmiştir ve yeniden ameliyat edilen grup ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (152). İyi yönetildiği takdirde AK'de mortalite önlenebilmektedir. Bir çalışmada low anterior rezeksiyon uygulanan hastaların %10'unda AK gelişmiş ve hiçbirinde mortalite görülmemiştir (156). Başka bir çalışmada da low anterior rezeksiyon uygulanan hastaların %11'inde AK gelişmiş ve hiçbirinde operatif mortalite gözlenmemiştir (157). Ancak şunun altı çizilmelidir ki; AK nedeniyle tedavi gören ve sağkalan hastalarda artmış perioperatif morbidite, hasar görmüş neorektumdaki uyum sorunu nedeniyle daha kötü fonksiyonel sonlanım, daha uzun stoma süresi, artmış lokal rekürrens insidansı ve uzun dönemde daha düşük sağkalım söz konusudur (158-160). Çalışmamıza anterior rezeksiyon, low anterior rezeksiyon ve very low anterior rezeksiyon uygulanan hastalar dahil edilmişti. AK gelişimi açısından bu prosedürlerin uygulandığı hastalar arasında fark bulunmadı. Hastalarımızın %23,5'inde AK saptanmış ve bu oranın literatürde belirtilen oranlardan biraz yüksek olduğu görülmüştür. Genel mortalite oranımız %28,2, AK gelişen hastalarda mortalite oranımız %26,6 olarak bulunmuştur ve AK gelişiminin mortaliteyi artırmadığı görülmüştür.

Erken ve geç AK tanımları literatürde net değildir; taburculuk sonrası, 6, 21 veya 30 gün sonrası (postoperatif) kabul edenler vardır, ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada postoperatif altıncı günden sonra gelişen AK'nin geç AK olarak tanımlanması önerilmiştir (145). Bu iki çeşit AK'nin postoperatif seyirleri farklıdır. Erken AK olan hastalarda yeniden laparotomi oranı daha yüksekken (145,146), stomanın uzun süreli kalıcılığı geç AK olan hastalarda daha fazladır (147). AK'lerin üçte biri postoperatif 30. günden sonra görülür (148).

Literatürde; erkek cinsiyet, ileri yaş, aşağı yerleşimli anastomoz, malign hastalık, yüksek "American Society of Anesthesiologists" skoru, uzun ameliyat süresi, acil ameliyat, preoperatif RT, perioperatif kan kaybı ve transfüzyon AK ile ilişkili bulunmuştur (104,161-168). Bir çalışmada, erkek cinsiyet ve rektal kanser hem erken hem geç AK için bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Genç yaş, artmış vücut kitle indeksi (VKİ), laparoskopik cerrahi, acil cerrahi ve yönlendirici ileostominin olmaması erken AK için; Charlson komorbidite indeksi, yüksek ASA skoru, tümör büyümesi nedeniyle ek rezeksiyon ve preoperatif RT geç AK için risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Erken AK için risk faktörlerinin çoğu cerrahi zorluğu yansıtacak şekilde cerrahi ile ilişkili faktörlerdir. Geç AK

için risk faktörleri hastaların ve dokuların kırılabilirlik düzeyini gösterecek şekilde hasta ilişkili faktörlerdir (149).

Günümüzde lokal ileri rektum kanseri tedavisinde uygulanması gereken standart yaklaşım neoadjuvan uzun süreli KRT uygulanmasıdır. Eş zamanlı KT seçeneği 5-FU veya benzeri kapesitabindir. Tedavi sonrası uzak yinelemelerin kontrolü açısından adjuvan KT uygulanmalıdır. Neoadjuvan KRT öncesi indüksiyon KT'sinin katkısı konusunda yeterli bilgi mevcut değildir (169). Neoadjuvan RT veya KRT'nin AK gelişmesi üzerine etkileri tartışmalıdır ve bu durumda AK tanımıdaki farklılıklar da etkilidir. Bir prospektif çalışmada kısa süreli neoadjuvan RT'nin AK riskini artırmadığı gösterilmiştir (170). Başka bir prospektif çalışmada laparoskopik cerrahi uygulanan hastalarda neoadjuvant KRT tedavisi, “geçersiz kılıcı” stoması olan hastalarda AK için risk faktörü olarak gösterilmiş, ama kanser nedeni low anterior rezeksiyon yapılan tüm hastalar değerlendirildiğinde neoadjuvant KRT tedavisi AK için bir risk faktörü olarak gösterilememiştir (128). Diğer çalışmalarda preoperatif RT veya KRT geç AK için risk faktörü olarak gösterilmiştir (146,147,149,171). Preoperatif RT sadece tümör dokusunu değil çevredeki sağlıklı dokuyu da etkilediğinden, preoperatif RT'nin anastomoz çevresinde yara iyileşmesini etkileyerek geç AK'ye yol açtığı düşünülmektedir (149). Çalışmamızdaki tüm hastalar neoadjuvan ve/veya adjuvan tedavi aldıklarından cerrahi+adjuvan ve/veya neoadjuvan tedavi ile sadece cerrahi tedavi kıyaslaması yapılamamıştır. Ancak neoadjuvan tedavi olarak RT ve KT birlikte alan hastalar ile bunlardan yalnızca bir tanesini alan hastalar ve adjuvan tedavi olarak RT ve KT birlikte alan hastalar ile bunlardan yalnızca bir tanesini alan hastalar kıyaslandığında, bu gruplar arasında AK açısından fark saptamadık. Neoadjuvan ve/veya adjuvan tedavinin geç AK ile ilişkili olmasının ve bizim ise sadece erken AK'li hastaları çalışmaya dahil etmiş olmamızın, RT ve KT birlikte alan hastalar ile bunlardan yalnızca bir tanesini alan hastalar arasında AK açısından fark bulmamamızda etkili olduğunu düşünüyoruz.

Bazı çalışmalarda evre 3-4 rektum kanseri ve kötü differansiye ya da musinoz adenokarsinom erken AK için bağımsız risk faktörleri olarak gösterilse de (147), başka çalışmalarda gösterilememiştir (149). Çalışmamızda bu çalışma (147) ile benzer olarak N2 lenf nodu tutulumu ile (yani evre 3C ve 4 rektum kanseri ile) AK arasında ilişki saptadık.

Birçok çalışmada, muhtemelen pelvik anatomideki farklılıklar nedeniyle, anastomoz kaçağı sıklığı erkeklerde kadınlara göre daha fazla bulunurken (103,135,136), bir çok çalışmada da kadın ve erkekler arasında anastomoz kaçağı sıklığı açısından fark bulunmamıştır (137-139). Obezlerde artmış mezokolon kalınlığı ve abdominal basınç ile

sonuçlanan artmış vücut kitle indeksi anastomoz yapılmasını güçleştirir. Ayrıca VKİ yüksek hastalarda mikrosirkülasyon bozulur ve anastomoz bölgesindeki iyileşme kapasitesi azalır (140). Bir çalışmada laparoskopik cerrahinin erken AK için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (149). Başka çalışmalarda ise laparoskopik cerrahi ve açık cerrahi arasında AK açısından fark bulunmamıştır (117,119).

Çalışmamızda AK gelişen hastaların daha zayıf olduğunu saptadık. Bu bulgumuz literatürdeki VKİ'si yüksek hastalarda AK riskinin daha fazla olduğu bulgusu ile uyuşmamaktadır. Ancak hastalarımızın sadece kilosu kaydedildiği için VKİ hesaplanamamıştır. Yine çalışmamızda erkek cinsiyet ve laparoskopik cerrahi ile AK arasında ilişki saptamadık. Literatürde ilişki saptanan çalışmaların yanında ilişki saptanmayan çalışmaların da olmasında ve literatürde AK için risk faktörü olarak gösterilen değişkenlerin çalışmamızda tekrarlanamamasında erken ve geç AK tanımlarının net olmamasının ve çalışmadan çalışmaya geçişle birlikte taburculuk sonrası gelişen AK'nin ve postoperatif 6., 21. veya 30. günlerden sonra gelişen AK'nin geç AK olarak kabul edilmesinin etkili olduğunu düşünüyoruz.

Anastomoz kaçağı olan ve olmayan hastalar arasında, sağkalan ve ölen hastalar arasında ve neoadjuvan ve adjuvan tedavi alan hastalar arasında preoperatif ve postoperatif CEA düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmıştır. Bütün hastalarda postoperatif CEA>10 ng/ml oranının preoperatif döneme göre belirgin düştüğü gözlenmiştir. Preoperatif CEA düzeyi <10 ng/ml olan hastalarda sağkalım oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,045). Postoperatif CEA düzeyi ile sağkalım arasında ilişki kurulamamıştır.

Kolorektal kanserli hastaların %17-47'sinde serum CEA yükselir (172,173), ancak sensitivitesi tarama testi olarak kullanılacak kadar yüksek değildir. Serum CEA düzeyi rektum kanseri için prognostik değer taşıyabilir. Aynı evredeki hastalardan CEA değeri 5 ng/mL'den yüksek olanlarda prognoz daha kötüdür (174). Ameliyattan sonra CEA değeri normale dönmeyen hastalarda geride tümör bırakılmış olabilir ve ileri tetkik gerekir. Postoperatif izlemde CEA yükselmesi ise nüks hastalıkla ilişkili olabilir. Tüm bu nedenlerle preoperatif her hastada rutin olarak CEA bakılmalıdır (12).

CEA düzeyi düşük olan hastalarımızın sağkalım oranının yüksek olması literatür ile uyumludur. Preoperatif ve postoperatif CEA düzeyleri arasında anlamlı fark saptanması ve postoperatif CEA düzeyi ile sağkalım arasında fark saptanmaması, cerrahi ve adjuvan ve/veya neoadjuvan tedaviler ile tümörün efektif bir şekilde tedavi edildiğini göstermektedir. Literatürde serum CEA düzeyinin cut-off değeri 5 ng/ml kabul etmektedir, ancak

hastanemizin biyokimya laboratuvarının referans değerlerinin farklı olması nedeniyle cut-off değeri 10 ng/ml kabul edilmiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif bir çalışmadır. Abdominopelvik rezeksiyon yapılan hastalar ve acil cerrahi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar adjuvan ve neoadjuvan tedavi alıp almadıklarına göre sınıflandırılmıştır bu yüzden iki tedaviyi de alan hasta sayısı bilgisine sahip değiliz. Sadece taburculuğu kadar olan AK'ler çalışmaya dahil edilmiş, geç AK'ler dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen AK (+) hastaların uzun dönem akıbetleri ile ilgili verimiz bulunmamaktadır. Ayrıca AK gelişen hastalarımızın çoğu opere edilmiş olsa da, bununla ilgili ayrıntılı verimiz de bulunmamaktadır. Diğer yandan, 319 gibi yüksek bir hasta sayısına sahip olması ve bir kliniğin 10 yıllık verilerini yansıtması açısından çalışmamız değerlidir.

Sonuç olarak; neoadjuvan ve adjuvan tedavi alan hastalar arasında AK gelişimi açısından fark bulunmamaktadır. Neoadjuvan ve adjuvan olarak RT ve KT'den herhangi birinin kullanımı ve her iki tedavinin birlikte kullanımı anastomoz kaçağı riskini artırmamaktadır. Anastomoz kaçağı olan hastalarda mortalite artmamaktadır. Daha iyi lokal kontrol, genel sağkalım ve sfinkter fonksiyonu koruma oranları nedeniyle rektum kanseri tedavisinde bu tedavilerden vazgeçilmemelidir.

SONUÇLAR

Rektum kanseri tanısıyla ameliyat edilen hastalarda neoadjuvan ve adjuvan tedavinin AK ve mortalite üzerine etkilerini araştırmayı amaçladığımız çalışmamızda;

1. Serum CEA düzeylerinin postoperatif dönemde anlamlı düzeyde düşmüştür,
2. Başlangıçta serum CEA düzeyi yüksek olan hastalarda mortalite oranı daha yüksektir,
3. Zayıf hastalarda ve N2 lenf nodu tutulumu olan hastalarda AK daha sık görülmüştür,
4. Neoadjuvan ve adjuvan tedavi alan hastalar arasında AK gelişimi açısından fark bulunmamıştır
5. Neoadjuvan ve adjuvan tedavi olarak RT ve KT birlikte kullanımı ile bunlardan birinin kullanımı arasında AK gelişimi açısından fark bulunmamıştır,
6. AK olan hastalarda mortalitenin artmadığı görülmüştür.

ÖZET

Rektum kanseri tanısıyla ameliyat edilen hastalarda, neoadjuvan ve adjuvan tedavinin anastomoz kaçakları ve mortalite üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 2010-2019 yılları arasında 18 yaşından büyük ve rektum kanseri tanısı almış ve kliniğimizde cerrahi operasyon geçiren, radyasyon onkolojisi ve medikal onkoloji klinikleri tarafından adjuvan ve neoadjuvan tedavi uygulanan hastalar dahil edildi. Abdominopelvik rezeksiyon yapılan hastalar ve acil ameliyat edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Sadece taburculuğa kadar ortaya çıkan anastomoz kaçakları çalışmaya dahil edildi. Hasta verilerine merkezi arşivden ve onkoloji kliniklerinin arşivlerinden ulaşıldı. Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri, tümör evrelemesi, metastaz durumu, organ ve lenf nodu tutulumları, cerrahi tipi, aldıkları adjuvan ve neoadjuvan tedaviler, anastomoz kaçağı varlığı, mortalitesi ve serum karsinoembriyonik antijen düzeyleri hasta dosyalarından kayıt edildi.

Çalışmaya 179'u (%56,1) erken, 140'ı (%43,9) kadın 319 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $58,6 \pm 13,21$ yıl idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların % 48,6'sının (n=155) adjuvan, %51,4'ünün (n=164) ise neoadjuvan tedavi aldığı saptandı. Hastaların %89,3'ünün (n=285) aldığı, %86,8'inin (n=277) i aldığı, %76,1'inin (n=243) ise hem radyoterapi hem de kemoterapi aldığı bulundu. Çalışmaya katılan hastaların %23,5'inde (n=75) anastomoz kaçağı tespit edildi. Adjuvan ve neoadjuvan tedavi alan hastalar arasında anastomoz kaçağı sıklığı açısından fark görülmedi ($p=0,758$). Radyoterapi ve kemoterapinin anastomoz kaçağı üzerine etkisi olup olmadığını araştırmak için neoadjuvan tedavi alan 164 hastamız içinde ve adjuvan tedavi alan 155 hastamız içinde radyoterapi ve kemoterapi alan hastalar ile bunlardan birini alan hastalar arasında anastomoz kaçağı gelişimi açısından fark olup olmadığı araştırılmıştır

ve fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,827$ ve $p=0,1$). Anastomoz kaçağı olan hastalarda mortalitenin artmadığı görüldü. N2 lenf nodu tutulumu olan hastalarda Anastomoz kaçağı daha sık görüldü ($p=0,021$). Anastomoz kaçağı görülen hastalar daha zayıftı ($75,33\pm13,44$ vs. $71,88\pm14,23$ kg, $p=0,042$). Preoperatif serum karsinoembriyonik antijen düzeyi >10 ng/ml olan hastalarda mortalite daha yüksekti ($p=0,045$). Serum karsinoembriyonik antijen düzeylerinin postoperatif dönemde anlamlı düzeyde düştüğü görüldü ($p<0,001$).

Neoadjuvan ve adjuvan tedavi alan hastalar arasında anastomoz kaçağı gelişimi açısından fark bulunmamaktadır. Neoadjuvan ve adjuvan olarak radyoterapi ve kemoterapiden herhangi birinin kullanımı ve her iki tedavinin birlikte kullanımı anastomoz kaçağı riskini artırmamaktadır. Anastomoz kaçağı olan hastalarda mortalite artmamaktadır. Daha iyi lokal kontrol, genel sağkalım ve sfinkter fonksiyonu koruma oranları nedeniyle rektum kanseri tedavisinde bu tedavilerden vazgeçilmemelidir.

Anahtar kelimeler: Rektum kanseri, radyoterapi, kemoterapi, anastomoz kaçağı

THE EFFECTS OF NEOADJUVANT AND ADJUVANT TREATMENTS ON ANASTOMOTIC LEAKAGE AND MORBIDITY IN RECTUM CANCER

SUMMARY

In our study, we aimed to investigate the effects of neoadjuvant and adjuvant therapies on the anastomotic leakage and morbidity in patients who underwent surgery due to rectum cancer.

Patients who were older than 18 years of age, were diagnosed as having rectum cancer, underwent surgical operation in our clinic between 2010-2019 and were treated with adjuvant and/or neoadjuvant treatment administered by radiation oncology and medical oncology clinics, were included in this study. The data of the patients were obtained from the central archive and the archives of the oncology clinic. Patients who underwent abdominopelvic resection and patients who underwent emergency surgery were not included in the study. Only the anastomotic leakages which had appeared until the discharge were included in the study. Demographic data, tumor staging, presence of metastasis, organ and lymph node involvement, type of surgery, adjuvant and/or neoadjuvant treatments, presence of anastomotic leakage, mortality and serum carcinoembryonic antigen levels were recorded from the patients' files.

Tree hundred nineteen patients were included in the study, of whom 179 (56.1%) were male and 140 (43.9%) were female. The mean age of the patients was 58.6 ± 13.21 years. Of the patients included in the study, 48.6% (n=155) received adjuvant therapy and 51.4%

(n=164) received neoadjuvant therapy. It was found that 89.3% (n=285) of the patients received radiotherapy, 86.8% (n=277) received chemotherapy, and 76.1% (n=243) received both radiotherapy and chemotherapy. Anastomotic leakage was detected in 23.5% (n=75) of the patients participating in the study. There was no difference in terms of anastomotic leakage frequency between the patients receiving adjuvant and neoadjuvant therapy ($p=0.758$). To investigate whether radiotherapy or chemotherapy had an effect on anastomotic leakage, we investigated whether there was a difference in terms of anastomotic leakage development between the patients receiving radiotherapy or chemotherapy alone or both radiotherapy and chemotherapy as adjuvant treatment in 155 patients and as neoadjuvant treatment in 164 patients and did not find any difference ($p=0.827$ and $p=0.1$, respectively). Mortality did not increase in patients with anastomotic leakage. Anastomotic leakage was more common in patients with N2 lymph node involvement ($p=0.021$). Patients with anastomotic leakage were more lightweighted (75.33 ± 13.44 vs. 71.88 ± 14.23 kg, $p=0.042$). Mortality was higher in patients with preoperative serum carcinoembryonic antigen level >10 ng/ml ($p=0.045$). Serum carcinoembryonic antigen levels decreased significantly during the postoperative period ($p<0.001$).

There was no difference between neoadjuvant and adjuvant therapies in terms of the development of anastomotic leakage. The use of any of radiotherapy and chemotherapy as neoadjuvant or adjuvant therapy and the combined use of both radiotherapy and chemotherapy did not increase the risk of anastomotic leakage. Mortality did not increase in patients with anastomotic leakage. Because of better local control, overall survival and sphincter function preservation rates, these treatments should not be abandoned in the treatment of rectum cancer.

Keywords: Rectum cancer, radiotherapy, chemotherapy, anastomotic leakage

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, Jemal A: Colorectal cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67(3):177-93.
2. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ankara: TC Sağlık Bakanlığı Yayınları 2018.
3. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. Lancet 2001;358(9290):1291-304.
4. Rider WD, Palmer JA, Mahoney LJ, Robertson CT: Preoperative irradiation in operable cancer of the rectum: report of the Toronto trial. Can J Surg 1977;20(4):335-8.
5. The evaluation of low dose pre-operative X-ray therapy in the management of operable rectal cancer; results of a randomly controlled trial. Br J Surg 1984;71(1):21-5.
6. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pene F, Kempf P, Bosset JF, Gignoux M, Arnaud JP, Desai C: Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Ann Surg 1988;208(5):606-14.
7. Miles WE: A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon (1908). CA Cancer J Clin 1971;21(6):361-4.
8. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD: The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? Br J Surg 1982;69(10):613-6.
9. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H: Elective colon and rectal surgery differ in risk factors for wound infection: results of prospective surveillance. Ann Surg 2006;244(5):758-63.

10. Pronio A, Di Filippo A, Narilli P, Mancini B, Caporilli D, Piroli S, Vestri A, Montesani C: [Anastomotic dehiscence in colorectal surgery. Analysis of 1290 patients]. Chir Ital 2007;59(5):599-609.
11. Mulholland MW, Doherty GM: Complications in Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2006;504-5.
12. Terzi MC: Rektum Kanseri. Klinik Konular ve İlgili Cerrahi Teknik Atlası TCD Cerrahi Online Dergi <http://www.tcdcerrahi.org/bolum/674> Erişim tarihi: 10.02.2020.
13. Kanellos I, Blouhos K, Demetriades H, Pramateftakis MG, Mantzoros I, Zacharakis E, Betsis D: The failed intraperitoneal colon anastomosis after colon resection. Tech Coloproctol 2004;8(Suppl 1):53-5.
14. Stocchi L, Pemberton JH: The Anatomy and Physiology of the Rectum and Anus Including Applied Anatomy. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract 2002;Vol IV:332-56.
15. Jorge JNM: Anorectal Anatomy and Physiology. Fundamentals of Anorectal Surgery 1998;1-24.
16. Alemdaroğlu K, Akçalı T: Kolon Rektum ve anal bölge hastalıkları Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, 2 Baskı 2004;21-30;33-8;477-86.
17. Buğra D: Genel Konular Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları Alemdaroğlu K, Akçalı T, Buğra D (Editörler) 2004, 2. Baskı, İstanbul.
18. Moore KL, Dalley AF: Pelvis ve Perineum. Kliniğe Yönelik Anatomi 2007, Nobel Kitabevi 4.Baskı, İstanbul:385-8.
19. Kodner IJ, Robert D: Colon, Rectum and Anus Schwartz's Principles of Surgery 1999;1284-90.
20. Romolo JL: Embryology and anatomy of the colon. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, Philadelphia 1996;3-16.
21. Moore KL, Dalley AF: Abdomen, Pelvis and Perineum Clinically Oriented Anatomy, 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, USA 2006;193-354, 357-476.
22. Sancak B, Cumhuri M: Kalın Barsak, Pelvis ve Perineum Fonksiyonel Anatomi Baş-Böyun ve İç Organlar, 1 Baskı 1999, METU Press, Ankara:241-52, 303-16.
23. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394-424.
24. Ferlay J EM, Lam F, et al.: Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, Accessed 28 February 2020.
25. Ferlay J EM, Lam F, et al.: Global Cancer Observatory: Cancer Today Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018 Available from:

http://gcoiarcfr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheetpdf, accessed 28 February 2020.

26. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F: Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017;66(4):683-91.
27. Surveillance E, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2015 Sub (1973-2013 varying) - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2014 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2016, based on the November 2015 submission.
28. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A: Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol* 2019;14(2):89-103.
29. De Rosa M, Pace U, Rega D, Costabile V, Duraturo F, Izzo P, Delrio P: Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer (Review). *Oncol Rep* 2015;34(3):1087-96.
30. Knudsen AB, Zauber AG, Rutter CM, Naber SK, Doria-Rose VP, Pabiniak C, Johanson C, Fischer SE, Lansdorp-Vogelaar I, Kuntz KM: Estimation of Benefits, Burden, and Harms of Colorectal Cancer Screening Strategies: Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016;315(23):2595-609.
31. Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, Guimbaud R, Buecher B, Bignon YJ, Caron O, Colas C, Noguès C, Lejeune-Dumoulin S, Olivier-Faivre L, Polycarpe-Osaer F, Nguyen TD, Desseigne F, Saurin JC, Berthet P, Leroux D, Duffour J, Manouvrier S, Frébourg T, Sobol H, Lasset C, Bonaïti-Pellié C; French Cancer Genetics Network: Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011;305(22):2304-10.
32. Hampel H, de la Chapelle A: The search for unaffected individuals with Lynch syndrome: do the ends justify the means? *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(1):1-5.
33. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M: Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J* 1991;84(5):575-8.
34. Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SJ, Rodgers CC, Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P: Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008;57(11):1545-53.
35. Rich T, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G: Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983;52(7):1317-29.
36. Minsky BD, Mies C, Recht A, Rich TA, Chaffey JT: Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. I. Patterns of failure and survival. *Cancer* 1988;61(7):1408-16.

37. Willett CG, Lewandrowski K, Donnelly S, Shellito PC, Convery K, Eliseo R, Compton CC: Are there patients with stage I rectal carcinoma at risk for failure after abdominoperineal resection? *Cancer* 1992;69(7):1651-5.
38. Penner RM: Approach to minimal bright red blood per rectum in adults. UpToDate Erişim tarihi: 20.02.2020.
39. Edge S, Byrd, D.R., Compton, C.C., Fritz, A.G., Greene, F., Trotti, A. (Eds.): *AJCC Cancer Staging Manual*. New York: Springer-Verlag. 2002.
40. Compton CC, Greene FL: The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54(6):295-308.
41. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ: A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Ann Surg* 2002;236(4):416-21; discussion 421.
42. Compton CC: Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7):1016-25.
43. Compton CC: Key issues in reporting common cancer specimens: problems in pathologic staging of colon cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(3):318-24.
44. Lai LL, Fuller CD, Kachnic LA, Thomas CR, Jr.: Can pelvic radiotherapy be omitted in select patients with rectal cancer? *Semin Oncol* 2006;33(6 Suppl 11):S70-4.
45. Crucitti F, Sofo L, Doglietto GB, Bellantone R, Ratto C, Bossola M, Crucitti A: Prognostic factors in colorectal cancer: current status and new trends. *J Surg Oncol Suppl* 1991;2:76-82.
46. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Dixon MF, Quirke P: Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;344(8924):707-11.
47. Mawdsley S, Glynne-Jones R, Grainger J, Richman P, Makris A, Harrison M, Ashford R, Harrison RA, Osborne M, Livingstone JI, MacDonald P, Mitchell IC, Meyrick-Thomas J, Northover JM, Windsor A, Novell R, Wallace M: Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):745-52.
48. Wexner SD, Rotholtz NA: Surgeon influenced variables in resectional rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2000;43(11):1606-27.
49. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A, von Meyenfeldt MF, Baeten CG, van Engelshoven JM: Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001;357(9255):497-504.

50. Beets-Tan RG, Beets GL: Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology* 2004;232(2):335-46.
51. Bissett IP, Fernando CC, Hough DM, Cowan BR, Chau KY, Young AA, Parry BR, Hill GL: Identification of the fascia propria by magnetic resonance imaging and its relevance to preoperative assessment of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44(2):259-65.
52. McGory ML, Shekelle PG, Ko CY: Development of quality indicators for patients undergoing colorectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(22):1623-33.
53. Solomon MJ, McLeod RS: Endoluminal transrectal ultrasonography: accuracy, reliability, and validity. *Dis Colon Rectum* 1993;36(2):200-5.
54. Hulsmans FJ, Tio TL, Fockens P, Bosma A, Tytgat GN: Assessment of tumor infiltration depth in rectal cancer with transrectal sonography: caution is necessary. *Radiology* 1994;190(3):715-20.
55. Valentini V, Glimelius B, Minsky BD, Van Cutsem E, Bartelink H, Beets-Tan RG, Gerard JP, Kosmidis P, Pahlman L, Picciocchi A, Quirke P, Tepper J, Tonato M, Van de Velde CJ, Cellini N, Latini P: The multidisciplinary rectal cancer treatment: main convergences, controversial aspects and investigational areas which support the need for an European Consensus. *Radiother Oncol*, Pahlman L, Picciocchi A, et al: 2005;76(3):241-50.
56. Wolmark N, Fisher B: An analysis of survival and treatment failure following abdominoperineal and sphincter-saving resection in Dukes' B and C rectal carcinoma. A report of the NSABP clinical trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *Ann Surg* 1986;204(4):480-9.
57. Vernava AM, 3rd, Moran M, Rothenberger DA, Wong WD: A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175(4):333-6.
58. Williams NS, Dixon MF, Johnston D: Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg* 1983;70(3):150-4.
59. You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H: Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg* 2007;245(5):726-33.
60. West NP, Finan PJ, Anderin C, Lindholm J, Holm T, Quirke P: Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3517-22.
61. Holm T, Ljung A, Haggmark T, Jurell G, Lagergren J: Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007;94(2):232-8.
62. Onaitis M, Ludwig K, Perez-Tamayo A, Gottfried M, Russell L, Shadduck P, Pappas T, Seigler HF, Tyler DS: The Kraske procedure: a critical analysis of a surgical approach for mid-rectal lesions. *J Surg Oncol* 2006;94(3):194-202.

63. Gimbel MI, Paty PB: A current perspective on local excision of rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2004;4(1):26-35; discussion 36-27.
64. Christoforidis D, Cho HM, Dixon MR, Mellgren AF, Madoff RD, Finne CO: Transanal endoscopic microsurgery versus conventional transanal excision for patients with early rectal cancer. *Ann Surg* 2009;249(5):776-82.
65. Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM, Baldarelli M, De Sanctis A, Lezoche G: Long-term results in patients with T2-3 N0 distal rectal cancer undergoing radiotherapy before transanal endoscopic microsurgery. *Br J Surg* 2005;92(12):1546-52.
66. Brodsky JT, Richard GK, Cohen AM, Minsky BD: Variables correlated with the risk of lymph node metastasis in early rectal cancer. *Cancer* 1992;69(2):322-6.
67. Madoff RD: Chemoradiotherapy for rectal cancer--when, why, and how? *N Engl J Med* 2004;351(17):1790-2.
68. Berardi R, Maccaroni E, Onofri A, Giampieri R, Bittoni A, Pistelli M, Scartozzi M, Pierantoni C, Bianconi M, Cascinu S: Multidisciplinary treatment of locally advanced rectal cancer: a literature review. Part 1. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(14):2245-58.
69. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Reichman B, Saltz L, Sigurdson ER, Frankel J: Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992;10(1):79-84.
70. Bosset JF, Magnin V, Maingon P, Manton G, Pelissier EP, Mercier M, Chaillard G, Horiot JC: Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: long-term results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(2):323-7.
71. Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H, van den Brink M, Maas CP, Martijn H, Rutten HJ, Wiggers T, Kranenbarg EK, Leer JW, Stiggelbout AM: Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23(9):1847-58.
72. Pollack J, Holm T, Cedermark B, Holmstrom B, Mellgren A: Long-term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function. *Dis Colon Rectum* 2006;49(3):345-52.
73. Palmer G, Martling A, Lagergren P, Cedermark B, Holm T: Quality of life after potentially curative treatment for locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(11):3109-17.
74. Wilson TR, Alexander DJ: Clinical and non-clinical factors influencing postoperative health-related quality of life in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2008;95(11):1408-15.
75. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund A, Cedermark B, Radu C, Johansson H, Machado M, Hjern F, Hallbook O, Syk I, Glimelius B, Martling A: Optimal

fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):336-46.

76. Sulen A, Gullaksen SE, Bader L, McClymont DW, Skavland J, Gavasso S, Gjertsen BT: Signaling effects of sodium hydrosulfide in healthy donor peripheral blood mononuclear cells. *Pharmacol Res* 2016;113(Pt A):216-27.
77. Ghossein NA, Samala EC, Alpert S, DeLuca FR, Ragins H, Turner SS, Stacey P, Flax H: Elective postoperative radiotherapy after incomplete resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1981;24(4):252-6.
78. Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP: Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol* 2006;80(1):4-12.
79. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, Kahlenberg MS, Baez-Diaz L, Ursiny CS, Petrelli NJ, Wolmark N: Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5124-30.
80. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R; German Rectal Cancer Study Group: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731-40.
81. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab HR, Villanueva MT, Witzigmann H, Wittekind C, Beissbarth T, Rödel C: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1926-33.
82. Chan AK, Wong AO, Langevin J, Jenken D, Heine J, Buie D, Johnson DR: Preoperative chemotherapy and pelvic radiation for tethered or fixed rectal cancer: a phase II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):843-56.
83. Nakfoor BM, Willett CG, Shellito PC, Kaufman DS, Daly WJ: The impact of 5-fluorouracil and intraoperative electron beam radiation therapy on the outcome of patients with locally advanced primary rectal and rectosigmoid cancer. *Ann Surg* 1998;228(2):194-200.
84. Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, Cha S, Haddock M, Devine R, Fieck JM, Wolff B, Dozois R, O'Connell MJ: Locally advanced primary colorectal cancer: intraoperative electron and external beam irradiation +/- 5-FU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(3):601-14.
85. Kim HK, Jessup JM, Beard CJ, Bornstein B, Cady B, Stone MD, Bleday R, Bothe A, Jr., Steele G, Jr., Busse PM: Locally advanced rectal carcinoma: pelvic control and morbidity following preoperative radiation therapy, resection, and intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(4):777-83.

86. Krempien R, Roeder F, Oertel S, Roebel M, Weitz J, Hensley FW, Timke C, Funk A, Bischof M, Zabel-Du Bois A, Niethammer AG, Eble MJ, Buchler MW, Treiber M, Debus J: Long-term results of intraoperative presacral electron boost radiotherapy (IOERT) in combination with total mesorectal excision (TME) and chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(4):1143-51.
87. Rodel C, Martus P, Papadoupoulos T, Fuzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, Liersch T, Hohenberger W, Raab R, Sauer R, Wittekind C: Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8688-96.
88. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Jr., Silva e Sousa AH, Jr., Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J: Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240(4):711-7; discussion 717-8.
89. Chau I, Brown G, Cunningham D, Tait D, Wotherspoon A, Norman AR, Tebbutt N, Hill M, Ross PJ, Massey A, Oates J: Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(4):668-74.
90. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, Sao Juliao GP, Proscurshim I, Sabbagh C, Lynn PB, Perez RO: Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(4):822-8.
91. Gerard JP, Barbet N, Gal J, Dejean C, Evesque L, Doyen J, Coquard R, Gugenheim J, Benizri E, Schiappa R, Baudin G, Benezery K, François E: Planned organ preservation for early T2-3 rectal adenocarcinoma: A French, multicentre study. *Eur J Cancer* 2019;108:1-16.
92. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, Baxter NN: A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(7):501-13.
93. Kong JC, Guerra GR, Warriar SK, Ramsay RG, Heriot AG: Outcome and Salvage Surgery Following "Watch and Wait" for Rectal Cancer after Neoadjuvant Therapy: A Systematic Review. *Dis Colon Rectum* 2017;60(3):335-45.
94. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Myint AS, Rooney PS, Susnerwala S, Blower A, Saunders MP, Wilson MS, Scott N, O'Dwyer ST: Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol* 2016;17(2):174-83.
95. Borschitz T, Wachtlin D, Mohler M, Schmidberger H, Junginger T: Neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2-3 rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(3):712-20.

96. Dulskas A, Samalavicius NE: A prospective study of sexual and urinary function before and after total mesorectal excision. *Int J Colorectal Dis* 2016;31(6):1125-30.
97. Winter DC, Murphy A, Kell MR, Shields CJ, Redmond HP, Kirwan WO: Perioperative topical nitrate and sphincter function in patients undergoing transanal stapled anastomosis: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Dis Colon Rectum* 2004;47(5):697-703.
98. Molloy RG, Moran KT, Coulter J, Waldron R, Kirwan WO: Mechanism of sphincter impairment following low anterior resection. *Dis Colon Rectum* 1992;35(5):462-4.
99. Chatwin NA, Ribordy M, Givel JC: Clinical outcomes and quality of life after low anterior resection for rectal cancer. *Eur J Surg* 2002;168(5):297-301.
100. Jehle EC, Haehnel T, Starlinger MJ, Becker HD: Level of the anastomosis does not influence functional outcome after anterior rectal resection for rectal cancer. *Am J Surg* 1995;169(1):147-52; discussion 152-3.
101. Yesilkaya Y: Kolon ameliyatlari ve komplikasyonlari. Editör: Sayek İ, Temel Cerrahi. Vol.1, 2. baskı, Güneş Kitabevi, Ankara. 1996;1191-200.
102. Rickert A, Willeke F, Kienle P, Post S: Management and outcome of anastomotic leakage after colonic surgery. *Colorectal Dis* 2010;12(10 Online):e216-23.
103. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M: Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 1998;85(3):355-8.
104. Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier-Konrad B, Morel P: Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis* 2008;23(3):265-70.
105. Yeh CY, Changchien CR, Wang JY, Chen JS, Chen HH, Chiang JM, Tang R: Pelvic drainage and other risk factors for leakage after elective anterior resection in rectal cancer patients: a prospective study of 978 patients. *Ann Surg* 2005;241(1):9-13.
106. Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA: Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. *Ann Surg* 2007;245(2):254-8.
107. Alberts JC, Parvaiz A, Moran BJ: Predicting risk and diminishing the consequences of anastomotic dehiscence following rectal resection. *Colorectal Dis* 2003;5(5):478-82.
108. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, Holm T, Wong WD, Tiet E, Moriya Y, Laurberg S, den Dulk M, van de Velde C, Büchler MW: Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010;147(3):339-51.
109. Damen N, Spilsbury K, Levitt M, Makin G, Salama P, Tan P, Pentter C, Platell C: Anastomotic leaks in colorectal surgery. *ANZ J Surg* 2014;84(10):763-8.

110. Lustosa SA, Matos D, Atallah AN, Castro AA: Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Sao Paulo Med J* 2002;120(5):132-6.
111. Martling A, Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Holm T: The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89(8):1008-13.
112. Singh KK, Aitken RJ: Outcome in patients with colorectal cancer managed by surgical trainees. *Br J Surg* 1999;86(10):1332-6.
113. Sorensen LT, Jorgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jorgensen P: Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg* 1999;86(7):927-31.
114. Guenaga KF, Matos D, Wille-Jorgensen P: Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(9);CD001544.
115. Wille-Jorgensen P, Guenaga KF, Matos D, Castro AA: Pre-operative mechanical bowel cleansing or not? an updated meta-analysis. *Colorectal Dis* 2005;7(4):304-10.
116. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM: Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365(9472):1718-26.
117. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ, Haglind E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy AM: Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005;6(7):477-84.
118. Kang CY, Chaudhry OO, Halabi WJ, Nguyen V, Carmichael JC, Stamos MJ, Mills S: Outcomes of laparoscopic colorectal surgery: data from the Nationwide Inpatient Sample 2009. *Am J Surg* 2012;204(6):952-7.
119. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, Cuesta MA, van der Pas MH, de Lange-de Klerk ES, Lacy AM, Bemelman WA, Andersson J, Angenete E, Rosenberg J, Fuerst A, Haglind E; COLOR II Study Group: A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372(14):1324-32.
120. Aly EH: Robotic colorectal surgery: summary of the current evidence. *Int J Colorectal Dis* 2014;29(1):1-8.
121. Kwak JM, Kim SH, Kim J, Son DN, Baek SJ, Cho JS: Robotic vs laparoscopic resection of rectal cancer: short-term outcomes of a case-control study. *Dis Colon Rectum* 2011;54(2):151-6.
122. Baek JH, Pastor C, Pigazzi A: Robotic and laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a case-matched study. *Surg Endosc* 2011;25(2):521-5.

123. Dehni N, Schlegel RD, Cunningham C, Guiguet M, Tiret E, Parc R: Influence of a defunctioning stoma on leakage rates after low colorectal anastomosis and colonic J pouch-anal anastomosis. *Br J Surg* 1998;85(8):1114-7.
124. Bakker IS, Grossmann I, Henneman D, Havenga K, Wiggers T: Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. *Br J Surg* 2014;101(4):424-32; discussion 432.
125. Williams LA, Sagar PM, Finan PJ, Burke D: The outcome of loop ileostomy closure: a prospective study. *Colorectal Dis* 2008;10(5):460-4.
126. Jesus EC, Karliczek A, Matos D, Castro AA, Atallah AN: Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4);CD002100.
127. Kobayashi M, Mohri Y, Ohi M, Inoue Y, Araki T, Okita Y, Kusunoki M: Risk factors for anastomotic leakage and favorable antimicrobial treatment as empirical therapy for intra-abdominal infection in patients undergoing colorectal surgery. *Surg Today* 2014;44(3):487-93.
128. Marijnen CA, Kapiteijn E, van de Velde CJ, Martijn H, Steup WH, Wiggers T, Kranenbarg EK, Leer JW: Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20(3):817-25.
129. Thornton FJ, Barbul A: Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1997;77(3):549-73.
130. Makrin V, Lev-Chelouche D, Even Sapir E, Paran H, Rabau M, Gutman M: Intraperitoneal heated chemotherapy affects healing of experimental colonic anastomosis: an animal study. *J Surg Oncol* 2005;89(1):18-22.
131. Arikan AY, Senel FM, Akman RY, Can C: Comparison of the effects of various anticancer agents on intestinal anastomosis after intraperitoneal administration. *Surg Today* 1999;29(8):741-6.
132. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, Trillet-Lenoir V, Sayag-Beaujard AC, Francois Y, Vignal J, Gilly FN: Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol* 2003;10(8):863-9.
133. Fukuchi SG, Seeburger JL, Parquet G, Rolandelli RH: Influence of 5-fluorouracil on colonic healing and expression of transforming growth factor-beta 1. *J Surg Res* 1999;84(2):121-6.
134. Bege T, Lelong B, Viret F, Turrini O, Guiramand J, Topart D, Moureau-Zabotto L, Giovannini M, Goncalves A, Delperro JR: Bevacizumab-related surgical site complication despite primary tumor resection in colorectal cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2009;16(4):856-60.

135. Law WI, Chu KW, Ho JW, Chan CW: Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg* 2000;179(2):92-6.
136. Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, Merrie AE: Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg* 2006;76(7):579-85.
137. Alves A, Panis Y, Trancart D, Regimbeau JM, Pocard M, Valleur P: Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg* 2002;26(4):499-502.
138. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, Divino CM: Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery: a case-control study. *Arch Surg* 2010;145(4):371-6; discussion 376.
139. Kumar A, Daga R, Vijayaragavan P, Prakash A, Singh RK, Behari A, Kapoor VK, Saxena R: Anterior resection for rectal carcinoma - risk factors for anastomotic leaks and strictures. *World J Gastroenterol* 2011;17(11):1475-9.
140. Frasson M, Flor-Lorente B, Rodriguez JL, Granero-Castro P, Hervas D, Alvarez Rico MA, Brao MJ, Sanchez Gonzalez JM, Garcia-Granero E: Risk Factors for Anastomotic Leak After Colon Resection for Cancer: Multivariate Analysis and Nomogram From a Multicentric, Prospective, National Study With 3193 Patients. *Ann Surg* 2015;262(2):321-30.
141. Zaharie F, Mocan L, Tomus C, Mocan T, Zaharie R, Bartos D, Bartos A, Vlad L, Iancu C: [Risk factors for anastomotic leakage following colorectal resection for cancer]. *Chirurgia (Bucur)* 2012;107(1):27-32.
142. Golub R, Golub RW, Cantu R, Jr., Stein HD: A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Coll Surg* 1997;184(4):364-72.
143. Kim CW, Baek SJ, Hur H, Min BS, Baik SH, Kim NK: Anastomotic Leakage After Low Anterior Resection for Rectal Cancer Is Different Between Minimally Invasive Surgery and Open Surgery. *Ann Surg* 2016;263(1):130-7.
144. Slieker JC, Komen N, Mannaerts GH, Karsten TM, Willemsen P, Murawska M, Jeekel J, Lange JF: Long-term and perioperative corticosteroids in anastomotic leakage: a prospective study of 259 left-sided colorectal anastomoses. *Arch Surg* 2012;147(5):447-52.
145. Li YW, Lian P, Huang B, Zheng HT, Wang MH, Gu WL, Li XX, Xu Y, Cai SJ: Very Early Colorectal Anastomotic Leakage within 5 Post-operative Days: a More Severe Subtype Needs Relaparatomy. *Sci Rep* 2017;7:39936.
146. Morks AN, Ploeg RJ, Sijbrand Hofker H, Wiggers T, Havenga K: Late anastomotic leakage in colorectal surgery: a significant problem. *Colorectal Dis* 2013;15(5):e271-5.
147. Shin US, Kim CW, Yu CS, Kim JC: Delayed anastomotic leakage following sphincter-preserving surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2010;25(7):843-9.

148. Borstlap WAA, Westerduin E, Aukema TS, Bemelman WA, Tanis PJ: Anastomotic Leakage and Chronic Presacral Sinus Formation After Low Anterior Resection: Results From a Large Cross-sectional Study. *Ann Surg* 2017;266(5):870-7.
149. Sparreboom CL, van Groningen JT, Lingsma HF, Wouters M, Menon AG, Kleinrensink GJ, Jeekel J, Lange JF: Different Risk Factors for Early and Late Colorectal Anastomotic Leakage in a Nationwide Audit. *Dis Colon Rectum* 2018;61(11):1258-66.
150. Hirst NA, Tiernan JP, Millner PA, Jayne DG: Systematic review of methods to predict and detect anastomotic leakage in colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2014;16(2):95-109.
151. Blumetti J, Chaudhry V, Cintron JR, Park JJ, Marecik S, Harrison JL, Prasad LM, Abcarian H: Management of anastomotic leak: lessons learned from a large colon and rectal surgery training program. *World J Surg* 2014;38(4):985-1.
152. Sirois-Giguere E, Boulanger-Gobeil C, Bouchard A, Gagne JP, Gregoire RC, Thibault C, Bouchard P: Transanal drainage to treat anastomotic leaks after low anterior resection for rectal cancer: a valuable option. *Dis Colon Rectum* 2013;56(5):586-92.
153. Gessler B, Eriksson O, Angenete E: Diagnosis, treatment, and consequences of anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(4):549-56.
154. Karanjia ND, Corder AP, Holdsworth PJ, Heald RJ: Risk of peritonitis and fatal septicaemia and the need to defunction the low anastomosis. *Br J Surg* 1991;78(2):196-8.
155. Scott N, Jackson P, al-Jaberi T, Dixon MF, Quirke P, Finan PJ: Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 1995;82(8):1031-3.
156. Harris LJ, Phillips BR, Maxwell PJ, Isenberg GA, Goldstein SD: Outcomes of low anterior resection anastomotic leak after preoperative chemoradiation therapy for rectal cancer. *Am Surg* 2010;76(7):747-51.
157. Rodriguez-Ramirez SE, Uribe A, Ruiz-Garcia EB, Labastida S, Luna-Perez P: Risk factors for anastomotic leakage after preoperative chemoradiation therapy and low anterior resection with total mesorectal excision for locally advanced rectal cancer. *Rev Invest Clin* 2006;58(3):204-10.
158. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC: Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2001;88(3):400-4.
159. Akyol AM, McGregor JR, Galloway DJ, Murray G, George WD: Recurrence of colorectal cancer after sutured and stapled large bowel anastomoses. *Br J Surg* 1991;78(11):1297-1300.
160. Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, Klein Kranenbarg E, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, van de Velde CJ: Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2005;92(2):211-6.

161. Krarup PM, Jorgensen LN, Andreasen AH, Harling H: A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. *Colorectal Dis* 2012;14(10):e661-667.
162. Boccola MA, Buettner PG, Rozen WM, Siu SK, Stevenson AR, Stitz R, Ho YH: Risk factors and outcomes for anastomotic leakage in colorectal surgery: a single-institution analysis of 1576 patients. *World J Surg* 2011;35(1):186-95.
163. Pommergaard HC, Gessler B, Burcharth J, Angenete E, Haglind E, Rosenberg J: Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2014;16(9):662-71.
164. Matthiessen P, Hallbook O, Andersson M, Rutegard J, Sjudahl R: Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004;6(6):462-9.
165. Kruschewski M, Rieger H, Pohlen U, Hotz HG, Buhr HJ: Risk factors for clinical anastomotic leakage and postoperative mortality in elective surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007;22(8):919-927.
166. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H: Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg* 2006;202(3):439-44.
167. Komen N, Dijk JW, Lalmahomed Z, Klop K, Hop W, Kleinrensink GJ, Jeekel H, Ruud Schouten W, Lange JF: After-hours colorectal surgery: a risk factor for anastomotic leakage. *Int J Colorectal Dis* 2009;24(7):789-95.
168. Jestin P, Pahlman L, Gunnarsson U: Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a case-control study. *Colorectal Dis* 2008;10(7):715-21.
169. Özkök S, Sert F: Lokal İleri Rektum Kanseriinde Neoadjuvan ve Adjuvan Radyoterapi Uygulamaları. Şanlı UA, editör *Kolorektal Kanserler*, 1. Baskı Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018;69-79.
170. Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Steup WH, Taat CW, Rutten HJ, Wiggers T, van Krieken JH, Hermans J, Leer JW, van de Velde CJ: Total mesorectal excision (TME) with or without preoperative radiotherapy in the treatment of primary rectal cancer. Prospective randomised trial with standard operative and histopathological techniques. Dutch ColoRectal Cancer Group. *Eur J Surg* 1999;165(7):410-20.
171. Lim SB, Yu CS, Kim CW, Yoon YS, Park IJ, Kim JC: Late anastomotic leakage after low anterior resection in rectal cancer patients: clinical characteristics and predisposing factors. *Colorectal Dis* 2016;18(4):O135-40.
172. Tarantino I, Warschkow R, Schmied BM, Guller U, Mieth M, Cerny T, Buchler MW, Ulrich A: Predictive Value of CEA for Survival in Stage I Rectal Cancer: a Population-Based Propensity Score-Matched Analysis. *J Gastrointest Surg* 2016;20(6):1213-22.
173. Probst CP, Becerra AZ, Aquina CT, Tejani MA, Hensley BJ, Gonzalez MG, Noyes K, Monson JR, Fleming FJ: Watch and Wait?--Elevated Pretreatment CEA Is Associated

with Decreased Pathological Complete Response in Rectal Cancer. *J Gastrointest Surg* 2016;20(1):43-52; discussion 52.

174. Lee JH, Kim DY, Kim SH, Cho HM, Shim BY, Kim TH, Kim SY, Baek JY, Oh JH, Nam TK, Yoon MS, Jeong JU, Kim K, Chie EK, Jang HS, Kim JS, Kim JH, Jeong BK: Carcinoembryonic antigen has prognostic value for tumor downstaging and recurrence in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy and curative surgery: A multi-institutional and case-matched control study of KROG 14-12. *Radiother Oncol* 2015;116(2):202-8.



EKLER



Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2019/341	
	PROTOKOL ADI	Rektum Kanserlerinde Neoadjuvan ve Adjuvan Tedavinin Anastomoz Kaçakları ve Morbitide Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Prof. Dr. İrfan COŞKUN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 18/13		
	Tarih:06.11.2019		
Fakültemiz Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. İrfan COŞKUN'un sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Nigara ASRATOVA'nın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.			
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E (H)	E H	
Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E (H)	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E H	E H	Mazeretli
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	Mazeretli
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E (H)	E H	
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E (H)	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülşüm ÖNAL Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E (H)	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.

Ek 2

KİŞİSEL VERİLERİN İŞLENMESİ VE VERİ PAYLAŞIMI İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Sayın Katılımcı;

Sizin kişisel verileriniz, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’nda ifade edilen araştırmanın yapılabilmesi için kaydedilmekte ve işlenmektedir.

Size ait kişisel veriler, açık rızanız ile onay verilmesi durumunda sizin tarafınızdan verilen veriler ve ilgili tedavi kurumundan derlenen veriler dâhil olmak ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere otomatik ya da otomatik olmayan yollarla sözlü, yazılı olarak veya elektronik ortamda toplanabilir.

Trakya Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı’nda “Rektum kanserinde anastamoz kaçaklarına ve mortaliteye etki eden faktörleri belirlemek” amacı ile “Rektum Kanserlerinde Neoadjuvan ve Adjuvan Tedavinin Anastamoz Kaçakları ve Morbidite Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması” isimli bir araştırma yapmaktadır. Bu kapsamda sizin hastalığınız ile ilgili bilgiler bir veri tabanına yüklenerek başka araştırmacıların kullanımına açılacaktır.

Veri tabanı Trakya Üniversitesi bünyesinde oluşturulacaktır. Araştırma sonuçları eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Veriler kodlanarak bilgisayara girilecek kimlik bilgileriniz saklı tutulacaktır. Ancak ilgili veriler çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Verilerinizin veri tabanına eklenmesi için sizden herhangi bir ödeme talep edilmeyecek size de bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılmayı reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Kayıt sisteminden herhangi bir aşamada yazılı bildirim yaparak onayınızı çekme hakkına sahipsiniz.

6698 Sayılı Kişisel Verilerin Korunması Hakkındaki Kanun’unun 11inci maddesi çerçevesinde aşağıda yer alan haklara sahipsiniz. Bu yöndeki taleplerinizi T.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AB. Balkan Yerleşkesi 22030 Edirne irtibat adresine yazılı olarak bildirebilirsiniz.

Kişisel verilerinizin;

- a) İşlenip işlenmediğini öğrenme,
- b) İşlenmişse bilgi talep etme,
- c) İşlenme amacını ve amacına uygun kullanılıp kullanılmadığını öğrenme,
- d) Eksik / yanlış işlenmişse düzeltilmesini isteme,

- e) Kanun'un 7inci maddesinde öngörülen şartlar çerçevesinde silinmesini, yok edilmesini isteme,
- f) Kişisel verilerin (d) bendi uyarınca düzeltildiği veya (e) bendi uyarınca silindiği/yok edildiği durumlarda, kişisel verilerin aktarıldığı üçüncü kişilere de söz konusu durumun bildirilmesini isteme,
- g) Münhasıran otomatik sistemler ile analiz edilmesi nedeniyle aleyhinize bir sonucun ortaya çıkmasına itiraz etme,
- ğ) Kanuna aykırı olarak işlenmesi sebebiyle zarara uğramanız hâlinde zararın giderilmesini talep etme,
- h) Kişisel Verileri Koruma Kanunu'nun 13'üncü maddesi kapsamında başvurunuzun reddedilmesi, verilen cevabın yetersiz bulunması veya süresinde başvuruya cevap verilmemesi durumunda Kurula şikayet,

hakkına sahiptir.

MUVAFAKATNAME:

Kanun uyarınca tarafıma yapılan araştırma ile ilgili olarak araştırmacı veri sorumlusunun ve bulunduğu durumda temsilcisinin kimliğine, benim kişisel verilerimin hangi amaçla işleneceğine, işlenen kişisel verilerin kimlere ve hangi amaçla aktarılabilmesine, kişisel veri toplamanın yöntemine ve hukuki sebebine ilişkin bilgilendirme yapıldığını beyan ve kabul ederim. Bu çerçevede, kişisel verilerimin toplanmasına, kaydedilmesine, depolanmasına, işlenmesine, veri tabanında tutularak periyodik olarak güncellenmesine ve yeniden düzenlenmesine, sınıflandırılmasına, anonim hale getirilmesine, Kanun'da sayılan diğer şekillerde işlenebilmesine ve mevzuatın izin verdiği durumlarda ve ölçüde üçüncü kişilere açıklanmasına, devredilmesine, aktarılmasına ve/veya paylaşılmasına muvafakat ediyorum.

Tarih :

İmza :

Hastanın Adı :

Soyadı :

TC Kimlik No:

Adres :

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

"Rektum Kanserlerinde Neoadjuvan ve Adjuvan Tedavinin Anastamoz Kaçakları ve Morbidite Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması" konulu retrospektif araştırmamız için size ait hasta dosyası ve sağlık kayıtlarınızdaki verileri kullanmak zorundayım. Bu nedenle

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (AÇIK AD.....) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- **Araştırmanın bilimsel adı:**

Rektum Kanserlerinde Neoadjuvan ve Adjuvan Tedavinin Anastamoz Kaçakları ve Morbidite Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması

- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:**

Rektum kanserlerinin araştırılması

- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:**

Prof. Dr. İrfan ÇOŞKUN, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

- **Araştırmanın amacı:**

Rektum kanserinde anastamoz kaçaklarına ve mortaliteye etki eden faktörleri belirlemek

- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):**

Tez çalışması

- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:**

01.09.2019- 01.10.2019

- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı: 319**

2010-2019 yılları arasında rektum kanseri tanısıyla opere olan ve adjuvan veya neoadjuvan tedavi alan tüm hastalar

- **Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:**

Dosya taraması

- **Araştırmanın deneysel kısımları:**
- **Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı:**

- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:**

Rektum kanseri tanısıyla opere olan ve adjuvan veya neoadjuvan tedavi alan 18 yaşından büyük tüm hastalar

- **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:**

Yok

- **Gönüllünün sorumlulukları:**

Yok

- **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:**

- **Risklere karşı alınan önlemler:**

Risk bulunmamakta

- **Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları:**

Yok

- **Araştırmaya bağlı olarak bir zarar olduğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler:**

Yok

- **Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler:** Yok
- **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:**
- **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** YÖK tarafından yayınlanacaktır
- **Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası:**

Araš. Gör. Dr. Nigara ASRATOVA DURSUN, 0 552 225 32 22

- **Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı:**

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılarda sunulabileceği ya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.

Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- **Gönüllünün; (El yazısı ile)**

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- **Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)**

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- **Açıklamaları yapan araştırmacının**

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih: