



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Meryem Günay Gürleyik

**REKTUM TÜMÖRÜ NEDENİYLE AMELİYAT
EDİLEN HASTALARDA ÇEVRESEL CERRAHİ
SINIRIN NÜKSE VE SAĞKALIMA ETKİSİ**

Dr. Emre Bozdemir

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2024



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

REKTUM TÜMÖRÜ NEDENİYLE AMELİYAT
EDİLEN HASTALARDA ÇEVRESEL CERRAHİ
SINIRIN NÜKSE VE SAĞKALIMA ETKİSİ

Dr. Emre Bozdemir

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Oğuzhan Sunamak

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2024

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle önümü aydınlatan kıymetli hocalarım Op. Dr. Mehmet TALU ve Prof. Dr. Meryem Günay GÜRLEYİK'e,

Tez süreci boyunca hiçbir desteği esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Oğuzhan SUNAMAK'a ve tezime önemli katkılarından dolayı Doç. Dr. Cebrail AKYÜZ'e,

Cerrahi eğitimime önemli katkıları olan Prof. Dr. Erkan ÖZKAN'a, Op. Dr. Metin TILKI'ye, Doç. Dr. Ali SÜRMEİİOĞLU'ya, Doç. Dr. Hakan ÖZDEMİR'e, Doç. Dr. Zehra ÜNAL ÖZDEMİR'e, Doç. Dr. Münire KAYAHAN'a, Doç. Dr. Evren BESLER'e, Op. Dr. Doğan ERDOĞAN'a, Op. Dr. Süleyman TOKER'e, Op. Dr. Gülten ÇİÇEK OKUYAN'a, Op. Dr. Ferdi CAMBAZTEPE'ye, Op. Dr. Ayşegül AKTAŞ'a, Op. Dr. Damla BEYAZADAM'a,

Ayrıca asistanlık sürecimin bir bölümünde beraber çalıştığımız Prof. Dr. Mehmet Ali UZUN'a, Prof. Dr. Ali AKTEKİN'e, Prof. Dr. Aysun ŞİMŞEK'e, Prof. Dr. V. Melih KARA'ya, Doç. Dr. Sevcan ALKAN KAYAOĞLU'ya, Doç. Dr. Emre GÜNAY'a, Doç. Dr. Hacı Hasan ABUOĞLU'ya, Doç. Dr. Hakan UZUNOĞLU'ya, Op. Dr. İsmail Ege SUBAŞI'ya,

Bu yolu beraber yürüdüğüm, omuz omuza çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Büyük özveriyle çalışan tüm hemşire, sekreter ve personellerimize,

Beni büyütüp bugünlere getiren, maddi ve manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim aileme,

Ve son olarak hayatıma anlam katan, mutluluk kaynağım, biricik eşim Selen'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emre BOZDEMİR

İstanbul - 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
RESİM LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ANATOMİ	2
2.2. HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ	3
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.4. ETİYOLOGENEZ	4
2.5. TARİHÇE	6
2.6. TANI	7
2.6.1. Anamnez	7
2.6.2. Radyolojik Görüntüleme.....	8
2.6.3. Endoskopik Girişimler	9
2.7. EVRELEME	10
2.8. Tedavi	13
2.8.1. Lokal Eksizyon	16
2.8.2. Cerrahi Tedavi	21
2.8.3. Onkolojik Tedavi	25
2.8.4. Nüks Hastalığın Yönetimi	25
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	46
7. KAYNAKLAR	47

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
APR	: Abdominoperineal rezeksiyon
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CEA	: Karsinoembriyogenik antijen
ÇCS	: Çevresel cerrahi sınır
EMR	: Endoskopik mukozal rezeksiyon
ESD	: Endoskopik submukozal diseksiyon
EUS	: Endoskopik ultrasonografi
FOLFOX	: Lökovorin, 5-fluorourasil, Oksaliptatin
HNPCC	: Herediter non-polipozis kolon kanseri
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
LAR	: Low anterior rezeksiyon
LVİ	: Lenfovasküler invazyon
MMR	: Miss-match repair
NAKT	: Neoadjuvan kemoterapi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PNİ	: Perinöral invazyon
RT	: Radyoterapi
TEM	: Transanal endoskopik mikrocerrahi
TME	: Total mezorektal eksizyon
TNT	: Total neoadjuvan terapi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu 8. Baskıya Göre Kolorektal Kanserlerde T Evrelemesi	10
Tablo 2: AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu 8. Baskıya Göre Kolorektal Kanserlerde N Evrelemesi	11
Tablo 3: AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu 8. Baskıya Göre Kolorektal Kanserlerde M Evrelemesi	11
Tablo 4: Prognostik Evreleme	12
Tablo 5: Rektum Tümörlerinde Tedavi Algoritması	13
Tablo 6: cT1 Tümörlerin Yönetimi	14
Tablo 7: cT3-4NxM0 veya TxN1-2M0 tümörlerin yönetimi	15
Tablo 8: Rektum tümörlerinin lokal eksizyona uygunluk kriterleri	17
Tablo 9: Tis ve T1 rektum tümörlerinde tedavi algoritması	17
Tablo 10: Metastatik Olmayan Rektal Adenokarsinomların Başlangıç Tedavisi	24
Tablo 11: Demografik ve klinikopatolojik verilerin dağılımı	29
Tablo 12: Klinikopatolojik ve prognostik verilerin dağılımı	30
Tablo 13: Sağkalım ve ROC analizi.....	31
Tablo 14: Lokal Nüks ve ROC Analizi.....	32
Tablo 15: Uzak metastaz ve ROC analizi	33
Tablo 16: ÇCS ile klinikopatolojik verilerin ilişkisi	35
Tablo 17: Tümör Evresi ve ÇCS İlişkisi	36
Tablo 18: ÇCS ile mezorektum bütünlüğü, tümör boyutu ve prognostik verilerin ilişkisi	37
Tablo 19: Multivaryant analiz sonuçları	38
Tablo 20: Kaplan Meier (Log Rank)	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Rektumun Fasyaları.....	3
Şekil 2: Kolorektal Kanser Karsinogenezi	5
Şekil 3: Kolorektal Kanser Karsinogenezi (devamı)	5
Şekil 4: Rektum Kanserinin Tarihçesi.....	7
Şekil 5: EMR Tekniğinin Uygulanışı	18
Şekil 6: ESD Tekniğinin Uygulanışı	19
Şekil 7: EFTR Tekniğinin Uygulanışı	19
Şekil 8: Transanal Endoskopik Mikrocerrahi	20
Şekil 9: Total Mezorektal Eksizyon	22
Şekil 10: Çevresel Cerrahi Sınırın Şematik Gösterimi	23
Şekil 11: Sağkalım ve ROC Eğrisi	31
Şekil 12: Lokal Nüks ve ROC Eğrisi	32
Şekil 13: Uzak metastaz ve ROC Eğrisi	33
Şekil 14: Kaplan Meier Eğrileri	39

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Rektum Tümörünün Radyolojik görüntüleri	8
Resim 2: TAMIS Portu	21



ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amacımız; çevresel cerrahi sınır (ÇCS) pozitifliğini etkileyen faktörleri araştırmak ve ÇCS pozitifliğinin lokal nüks, uzak metastaz ve sağkalım üzerindeki etkilerini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2013 ile Aralık 2018 tarihleri arasında SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde rektum malign neoplazmı tanısı ile opere olan 236 hastanın verileri incelendi. Çalışma tek merkezli ve retrospektif olarak yürütüldü. Hastaların demografik özellikleri ve temel klinik verileri, hastane bilgi sistemi üzerinden elde edildi. ÇCS pozitifliği üzerinde etkili olan faktörlerin incelenmesi açısından uygulanan ameliyat tekniği, neoadjuvan tedavi alıp almadığı, tümör boyutu, çıkarılan mezorektumun bütünlüğü ve tümör evresi bilgileri kaydedildi. ÇCS'nin prognoz üzerine etkilerinin incelenmesi için lokal nüks veya uzak metastaz gelişip gelişmediği ve sağkalım bilgileri kaydedildi. Hastalar ÇCS <5 mm ve ÇCS ≥5 mm olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup arasında lokal nüks, uzak metastaz ve sağkalım açısından anlamlı farklılık olup olmadığı incelendi.

Bulgular: Mortalite oranı ÇCS ≥5 mm olan grupta %38.7 iken; ÇCS <5 mm olan grupta bu oran %59.8 olarak bulundu (p<0,05). Uzak metastaz ÇCS ≥5 mm olan grupta %13.4 iken; ÇCS <5 mm olan grupta bu oran %29.1 olarak bulundu (p<0,05). Lokal nüks ÇCS ≥5 mm olan grupta %11.8 iken; ÇCS <5 mm olan grupta bu oran %21.4 olarak bulundu (p<0,05). Tümörün diferansiyasyon derecesinin, lenfovasküler invazyon (LVİ) pozitifliğinin (%50.4'e karşılık %25.2), perinöral invazyon (PNİ) pozitifliğinin (%46.2'ye karşılık %16.8) ÇCS pozitifliği üzerinde anlamlı artışa neden olduğu tespit edilmiştir (p<0.05). ÇCS <5 mm olan grupta tümör boyutu ortalama 43.3 mm iken, ÇCS ≥5 mm olan grupta 32.5 mm olarak bulunmuş ve anlamlı fark saptanmıştır (p<0.05). Patolojik T ve N evresi arttıkça ÇCS pozitifliği anlamlı şekilde yükseldi (p<0.05). Mezorektumu komplet olarak çıkarılabildiği olan hastalar ÇCS pozitifliği olan grubun %33.3'ünü oluştururken; ÇCS negatif grubun %54.6'sını oluşturmaktadır. Bu oran mezorektumu inkomplet olarak çıkarılabilen hastalarda ise

ÇCS pozitif grupta %32.5 iken; ÇCS negatif grupta %13,4 olarak hesaplandı ve anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Abdominoperineal rezeksiyon (APR) yapılan hastalarda ÇCS pozitif ve negatif gelme oranları sırasıyla %23.9 ve %10.9 iken; low anterior rezeksiyon (LAR) yapılanlarda bu oranlar sırasıyla %40.2 ve %61.3 olarak bulundu ve anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Neoadjuvan kemoterapi (KT) / radyoterapi (RT) alan ve almayan gruplar arasında ÇCS açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.994$). Çok değişkenli analizde LAR operasyonu, PNI, TNM evresi ve mezorektum bütünlüğü ÇCS ile anlamlı-bağımsız etkinlik göstermiştir ($p<0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda ÇCS < 5 mm olan grupta lokal nüks ve uzak metastaz oranı anlamlı olarak artarken; nüksüz, metastazsız ve genel sağkalım süreleri anlamlı olarak azalmaktadır. Tümörün diferansiyasyon derecesinin, LVI ve PNI pozitifliğinin, ÇCS pozitifliği üzerinde anlamlı artış oluşturduğu tespit edilmiştir. Tümör boyutu, patolojik T ve N evresi arttıkça ÇCS pozitifliğinin anlamlı şekilde arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Patoloji piyesinde mezorektumun komplet olarak çıkarılmış olmasının ÇCS pozitifliğini anlamlı derecede azalttığı izlenmiştir. Çok değişkenli analizde LAR operasyonu geçirmiş olmak, PNI pozitif olması, TNM evresinin yüksek olması ve mezorektumun komplet olarak çıkarılamaması, ÇCS pozitifliği ile anlamlı-bağımsız etkinlik göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Rektum kanseri, çevresel cerrahi sınır, lokal nüks, uzak metastaz, sağkalım

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate the factors that influence the positivity of the circumferential resection margin (CRM) and to determine the impact of a positive CRM on local recurrence, distant metastasis, and related survival.

Material and Method: Data of 236 patients who underwent surgery for rectal malignant neoplasms at the General Surgery Clinic of SBU Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital between January 2013 and December 2018 were analyzed. The demographic characteristics and basic clinical data of the patients were obtained from the medical records and the hospital information system. Surgical technique, whether neoadjuvant treatment was received, tumor size, integrity of resected mesorectum, and tumor stage were recorded to investigate the factors influencing the positivity of CRM. To analyze the effect of CRM on prognosis, local recurrence or distant metastasis and survival data were recorded.

Findings: Mortality was found to be 38.7% in the group with a CRM ≥ 5 mm, compared to 59.8% in the group with a CRM < 5 mm ($p < 0.05$). Distant metastasis was observed in 13.4% of the group with a CRM ≥ 5 mm, whereas this rate was 29.1% in the group with a CRM < 5 mm ($p < 0.05$). Local recurrence was 11.8% in the group with a CRM ≥ 5 mm, compared to 21.4% in the group with a CRM < 5 mm ($p < 0.05$). It was determined that the degree of tumor differentiation, lymphovascular invasion (LVI) positivity (50.4% vs. 25.2%), and perineural invasion (PNI) positivity (46.2% vs. 16.8%) significantly increased CRM positivity ($p < 0.05$). The average tumor size was 43.3 mm in the group with a CRM < 5 mm and 32.5 mm in the group with a CRM ≥ 5 mm, showing a significant difference ($p < 0.05$). As the pathological T and N stages increased, CRM positivity was significantly higher ($p < 0.05$). Patients with a complete mesorectal excision comprised 33.3% of the CRM positive group, whereas they accounted for 54.6% of the CRM negative group. In contrast, among patients with an incomplete mesorectal excision, 32.5% were in the CRM positive group and 13.4% were in the CRM negative group, showing a significant difference ($p < 0.05$). The rates of CRM positivity and negativity were 23.9% and 10.9%, respectively, in patients who

underwent abdominoperineal resection (APR), and 40.2% and 61.3%, respectively, in those who underwent low anterior resection (LAR), with significant differences ($p < 0.05$). No significant difference was found between groups receiving neoadjuvant chemotherapy/radiotherapy and those not receiving it regarding CRM status ($p = 0.994$). In multivariate analysis, LAR surgery, PNI, TNM stage, and mesorectal integrity showed significant-independent efficacy with CRM ($p < 0.05$).

Conclusion: In our study, it was found that the rates of local recurrence and distant metastasis were significantly increased in the group with a CRM < 5 mm; while recurrence-free, metastasis-free, and overall survival times were significantly decreased. The degree of tumor differentiation, LVI positivity, and PNI positivity were significantly associated with increased CRM positivity. It was concluded that CRM positivity significantly increased with tumor size and pathological T and N stages. Complete mesorectal excision was observed to significantly reduce CRM positivity. In multivariate analysis, undergoing LAR surgery, having PNI positivity, higher TNM stage, and incomplete mesorectal excision showed significant-independent associations with CRM positivity.

Keywords: Rectal cancer, circumferential resection margin, local recurrence, distant metastasis, survival

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Rektum kanseri binlerce yıldır bilinen bir hastalıktır. Bilinen ilk rektum rezeksiyonunu 1739 yılında Fransız Jean Faget gerçekleştirmiştir (1). 20. yüzyılın başlarında William Ernest Miles tarafından abdominoperineal rezeksiyon (APR) yöntemi geliştirilmiştir (2). 1982 yılında Alan Park low anterior rezeksiyon (LAR) yöntemini tanımlamıştır (3). 1980'lerde Richard Heald arka bağırsağın embriyolojik gelişimini göz önünde bulundurarak rektumun, mezorektum ile beraber levator ani seviyesine kadar çıkarıldığı total mezorektal eksizyon (TME) tekniğini tanımladı (4). Kemoterapi ve radyoterapinin de etkin şekilde kullanılması mortaliteyi ciddi anlamda düşürmüştür (5).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2020 yılında yayımlanan GLOBOCAN 2020 raporunda, rektum kanserinin tüm kanserler arasında yedinci sırada insidansa sahip olduğu ve ölüm oranının dünya çapında kansere bağlı ölümlerde onuncu sırada yer aldığı gösterilmiştir (6). Ülkemizde, Kanser Dairesi Başkanlığı'nın yayımlamış olduğu rektum kanseri güncel verileri de Dünya Sağlık örgütü verileri ile paralellik göstermektedir (7).

Rektum kanseri ameliyatlarında çevresel cerrahi sınırın önemini ilk olarak Phil Quirke 1986 yılındaki çalışmasında öne sürmüştür (8). İlerleyen yıllarda bu görüşü onaylayan birçok çalışma yapılmıştır (9).

Çalışmamızda cerrahi tedavi sonucunda çevresel cerrahi sınırın uzaklığı ile lokal nüks, uzak metastaz veya sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Çevresel cerrahi sınır (ÇCS) ile nüks ve sağkalım ilişkisi saptanması halinde, çevresel cerrahi sınırın yeterli şekilde elde edilebilmesinin hangi faktörlerden etkilendiğini araştırmayı planladık. Hastanın neoadjuvan tedavi alıp almadığı, tümör boyutu, T ve N evreleri, uygulanan ameliyat tekniği ve çıkarılan mezorektumun bütünlüğünün çevresel cerrahi sınır uzaklığı ile ilişkili olabileceği; dolayısıyla da lokal nüks, uzak metastaz ve genel sağkalım ile de anlamlı ilişki içinde olabileceği hipotezinden yola çıkarak çalışmamızı tasarladık.

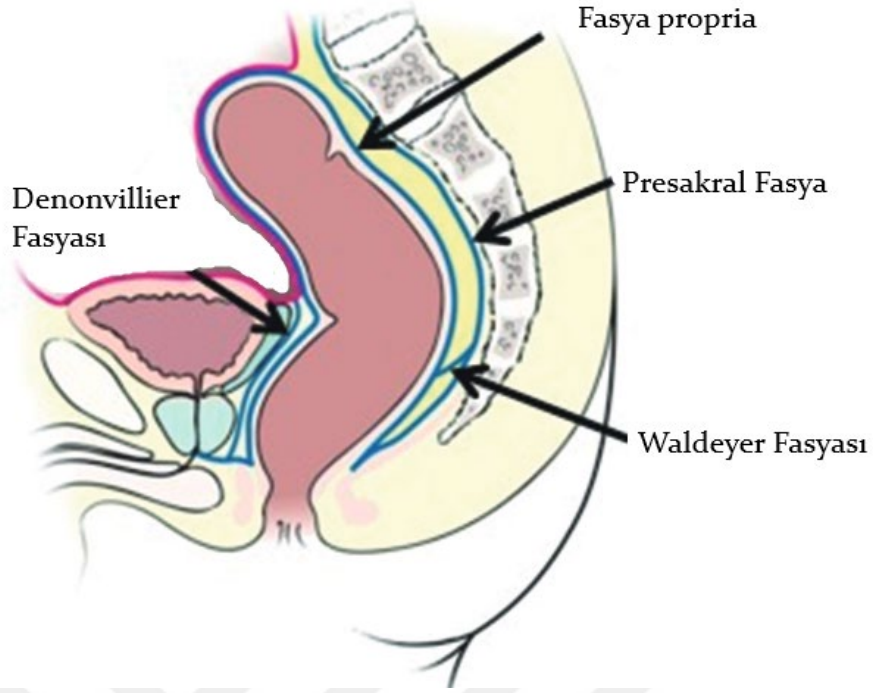
2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANATOMİ

Rektumun başlangıç ve sonlanma noktaları tartışmalı bir konudur. Anatomistler rektumun sonlanım noktası olarak dentat çizgiyi kabul ederken; cerrahlar anal girimi sonlanım noktası olarak kabul etmektedir. Anal girimin 6 cm proksimaline kadar olan kısma alt rektum, 7. cm'den 11. cm'ye kadar olan kısma orta rektum, 12.-15. cm arasına ise üst rektum adı verilir (10). Taenia coli'nin başladığı noktada rektumun bitip sigmoid kolonun başladığı kabul edilir. Rektumun posterior kısmı tamamen retroperitoneal iken, anterior rektumun alt üçte birlik kısmı retroperitonealdir.

Mezorektum, rektumu çevreleyen yağlı dokudur. Mezorektum içerisinde rektumun kan dolaşımını sağlayan damarlar ve lenfatik dolaşımını sağlayan lenf kanalları yer almaktadır. Bu nedenle rektum tümörü nedeniyle yapılan ameliyatlarda, mezorektumun tam olarak çıkarılması metastatik yayılımın ve lokal nüksün önüne geçmek için büyük önem taşımaktadır (4).

Mezorektumun üzerini mezorektal fasya veya fasya propria denen kolajen lifler kaplamaktadır (Şekil 1). Parietal fasya veya presakral fasya denen yapı sakrumun üzerini örter. Presakral fasya ile fasya propria arasında 'kutsal plan' adı verilen avasküler bir alan bulunur. Rektum ameliyatlarında damar ve sinir yaralanmalarını azaltmak için bu plandan ilerlenir. S4 vertebra düzeyinde presakral fasya ve mezorektal fasya birleşerek Waldeyer fasyasını oluşturur. Denonvillier fasyası ise rektum ön duvarı ile seminal vezikülleri birbirinden ayırır (11).



Şekil 1: Rektumun Fasyaları (11)

Rektumun arteriyel beslenmesini 3 farklı arter sağlar. Üst rektumu inferior mezenterik arterin bir dalı superior rektal arter besler. Orta rektum internal iliak arterin dalı olan orta rektal arter tarafından beslenir. Alt rektum ise internal pudental arterden çıkan inferior rektal arter tarafından beslenir.

Rektumun venöz dolaşımı arterlere eşlik eden venlerle sağlanır. Superior rektal ven inferior mezenterik ven aracılığıyla portal dolaşıma katılırken orta ve inferior rektal venin içeriği internal iliak ven ile vena cava inferiora aktarılır.

Üst ve orta rektumun lenfatik drenajı inferior mezenterik lenf düğümlerine drene olurken; alt rektum lenfatikleri hem inferior mezenterik lenf düğümlerine hem de internal iliak lenf düğümlerine drene olur. Anal kanalın drenajı ise inguinal lenf nodlarına doğru gerçekleşmektedir (12).

2.2. HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ

Embriyolojik dönemde gastrointestinal sistem 4. haftada gelişmeye başlar. Endodermden üreyen ilkel bağırsak 3 bölümden oluşur: ön bağırsak, orta bağırsak ve son bağırsak. Son bağırsak, distal transvers kolondan proksimal anüse kadar olan ve inferior mezenterik arter tarafından beslenen kısmın gelişiminden sorumludur.

Gestasyonun 6. haftasında kloaka, ürorektal septum tarafından ürogenital sinüs ve rektum olarak ikiye bölünür. Distal anal kanal ektodermden köken alır, endodermal ve ektodermal tabakaların geçiş bölgesine dentat çizgi adı verilir (12).

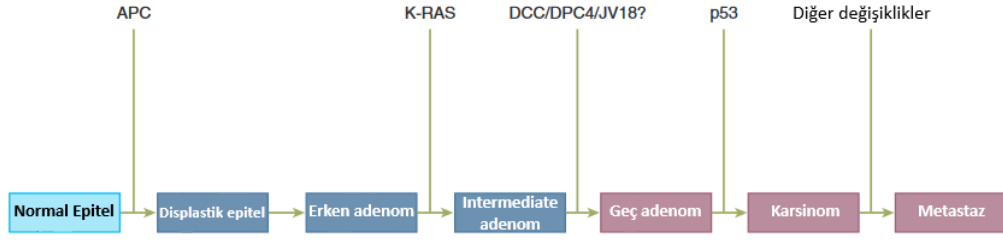
Rektum duvarını histolojik olarak 4 farklı tabaka oluşturur. En içeride yer alan mukoza tabakasında gastrointestinal sistemdeki diğer bölgelerin mukozalarından farklı olarak pilika ve villuslar izlenmez. Mukozanın hemen dışında submukoza tabakası yer alır. Bu tabakada damarlar, lenfatikler ve sinirler (Meissner pleksusu) bulunur. Mukozanın dışındaki katman olan musküler tabakada iç tarafta sirküler, dış tarafta longitudinal olmak üzere kas tabakaları bulunur. Bu iki kas tabakasının arasında ise Auerbach pleksusu yer alır. En dışarıda ise kolonu örten ve kolon duvarına sağlamlık kazandıran seroza bulunur. Seroza damar ve lenfatik yapılar içerir.

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

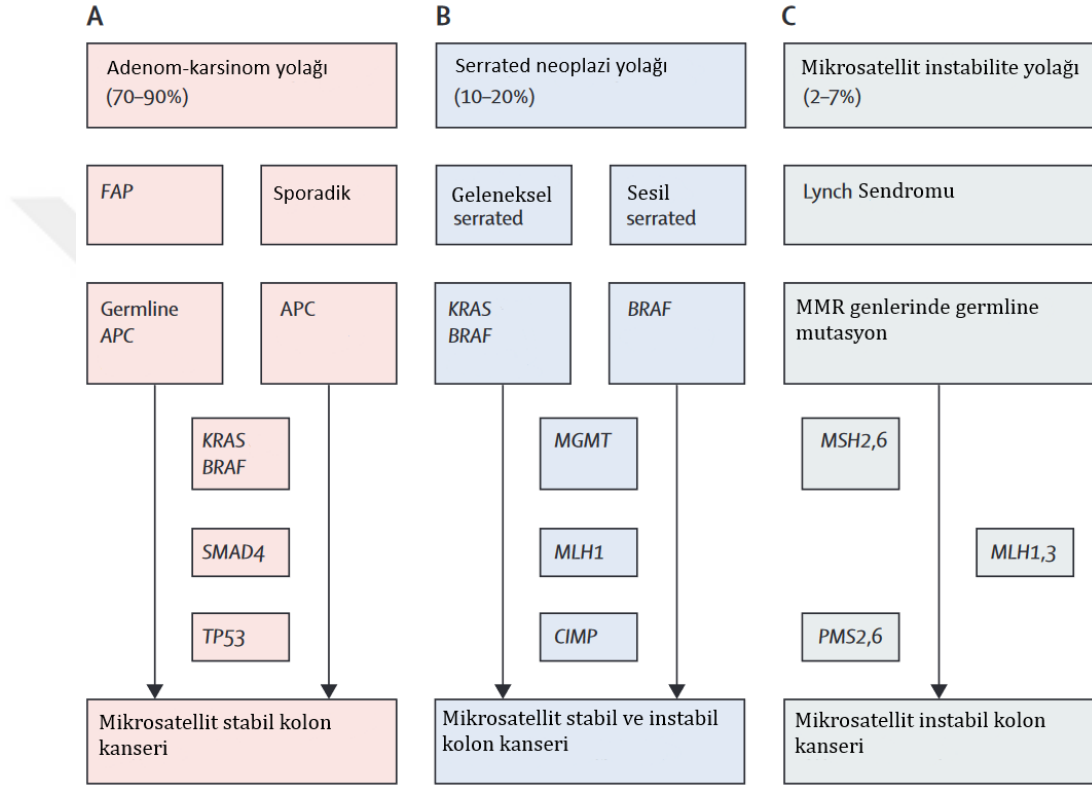
Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 yılında yayımladığı GLOBOCAN 2020 raporuna göre rektum kanseri, tüm kanserler içerisinde insidansı en fazla olan 7. kanser türüdür; prevalansı en fazla olan 5. kanserdir. Dünya genelinde her yıl yaklaşık 340 bin ölüme neden olan rektum kanseri en fazla mortaliteye sebep olan 10. kanserdir. Erkeklerde en sık görülen 6. kanserken, kadınlarda 9. sırada yer almaktadır. Erkeklerde kadınlara göre 1.5 kat daha sık görülür. Erkeklerde en sık mortaliteye sebep olan 8. kanserken, kadınlarda 10. sıradadır (6). Ülkemizde Kanser Dairesi Başkanlığı'nın yayımlamış olduğu rektum kanseri güncel verileri de dünya ile paralellik göstermektedir (7).

2.4. ETİYOLOGENEZ

Rektum kanseri, premalign lezyon olarak başlayıp invaziv karsinoma adım adım ilerleyen bir seyre sahiptir (13). İlk olarak APC geninde meydana gelen mutasyonlar yolağı başlatır (Şekil 2). K-RAS onkojeni, SMAD4 ve DCC tümör süpresör genleri, 17p delesyonu ve p53 geninde meydana gelen mutasyonlar karsinogenezde rol oynar. MSH2, MLH1 ve PMS2 gibi miss-match repair (MMR) genlerinde meydana gelen mutasyonlar herediter non-polipozis koli sendromuna neden olabildiği gibi sporadik kolon kanserlerinde de görülebilir (Şekil 3).



Şekil 2: Kolorektal kanser karsinogenezi (12)



Şekil 3: Kolorektal kanser karsinogenezi (devamı) (14)

Familyal adenomatöz polipozis sendromu APC gen mutasyonu nedeniyle ortaya çıkan kolonda multipl poliplerle seyreden bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda familyal adenomatöz polipozis tanılı hastaların 35 yaşına kadar tedavi almadığı durumda kanser tanısı alma oranı %95 olarak bildirilmiştir. Tedavi edilmediği takdirde yaşam boyu kanser gelişme ihtimali %100 kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda ortalama kanser tanısı alma yaşı yaklaşık 35-40 olarak bildirilmiştir (15).

HNPCC tüm kolorektal kanserlerin %3'ünü oluşturmaktadır. MLH1, MSH2, MSH 6, PMS2 gibi miss-match repair genlerinin mutasyonu sonucu ortaya çıkar.

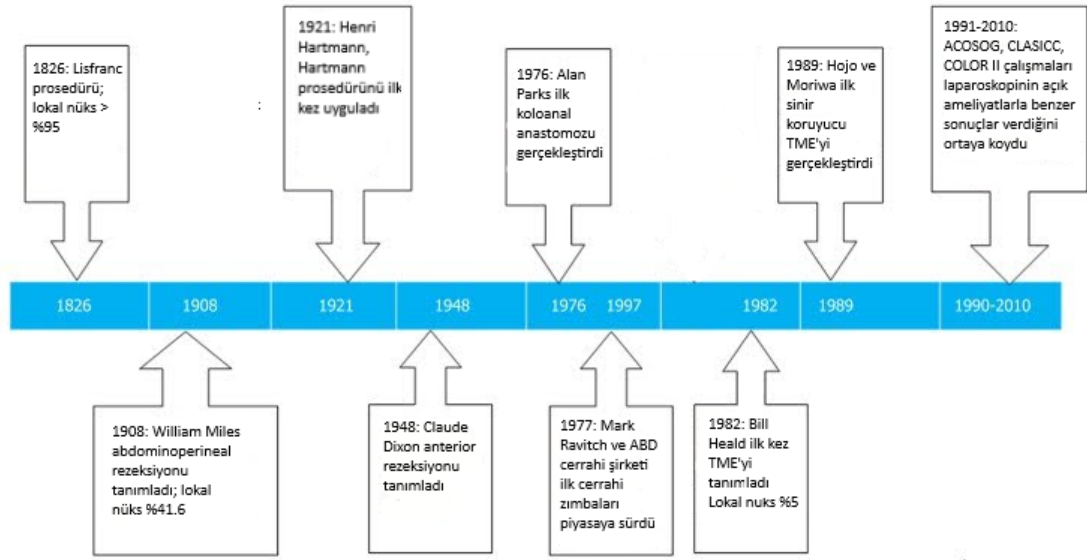
Kanser tanısı alanların ortalama yaşı 68 olarak bildirilmiştir. Yaşam boyu kolorektal kanser gelişme riski %40 seviyelerinde bildirilmiştir (16).

Beslenmenin kolorektal kanser üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (17), (18). Lifli gıdalardan zengin diyetin kolorektal kanser riskini düşürdüğü belirtilirken, alkol alımının kolorektal kanser riskini artırdığı gösterilmiştir (19).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda normal popülasyona göre kolorektal kanser görülme riski 6 kata kadar artmıştır (20). İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastaların, normal popülasyona göre 7.7 yaş daha erken kanser tanısı aldığı gösterilmiştir (21).

2.5. TARİHÇE

Rektum kanseri yıllardır bilinen bir patoloji olmasına rağmen 18. yüzyılda geliştirilen cerrahi yöntemlere kadar tedavi edilemez bir hastalık olarak değerlendirilmiştir. 1739 yılında Jean Faget bilinen ilk rektum rezeksiyonunu yapmış fakat başarılı olamamıştır (Şekil 4). Başarılı ilk rektum rezeksiyonunu 1826 yılında Lisfranc yapmıştır (1). 1908 yılında Williams Ernest Miles APR tekniğini tanımlamıştır, bu teknikle lokal rekürrens oranı %41'e kadar düşmüştür (22). 1938'de Henri Hartmann, kendi ismiyle anılan Hartmann prosedürünü tarif ettiği makalesini yayımlamıştır. APR'ye göre mortalite oranında 5 kata yakın azalma olduğu belirtilmiştir (23). Amerikan cerrah Claude Dixon 1948 yılında anterior rezeksiyon tekniğini tanımlamıştır (24). 1982'ye gelindiğinde Richard Heal TME tekniğini tanımlamıştır. Bu teknik öncesi %20 civarında olan lokal nüks oranının %3'e kadar düştüğü bildirilmiştir (25), (26). 1986 yılında Quirke ve arkadaşları çevresel cerrahi sınır pozitifliğinin lokal nüks üzerindeki etkilerini gösteren çalışmalarını yayımlamışlardır (8). Günümüzde multidisipliner yaklaşım ve kombine tedavilerin uygulanması ile rektum kanseri tedavisinde mortalite ve morbidite gittikçe azalmaktadır.



Şekil 4: Rektum cerrahisinin tarihçesi (27)

2.6. TANI

2.6.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Semptomlar: Erken evrelerde genellikle asemptomatiktir. Hastalar sıklıkla hematokezya, karın ağrısı ve tuvalet alışkanlıklarında değişiklik tarif eder. İlerleyen aşamalarda obstrüksiyona bağlı kabızlık, kusma ve karında şişkinlik şikayetleri ortaya çıkabilir. Rektal ağrı ve tenesmus da hastaların tarif ettiği şikayetler arasındadır. Birçok malignitede görüldüğü gibi rektum kanserinde de kilo kaybı sık görülen semptomlar arasındadır.

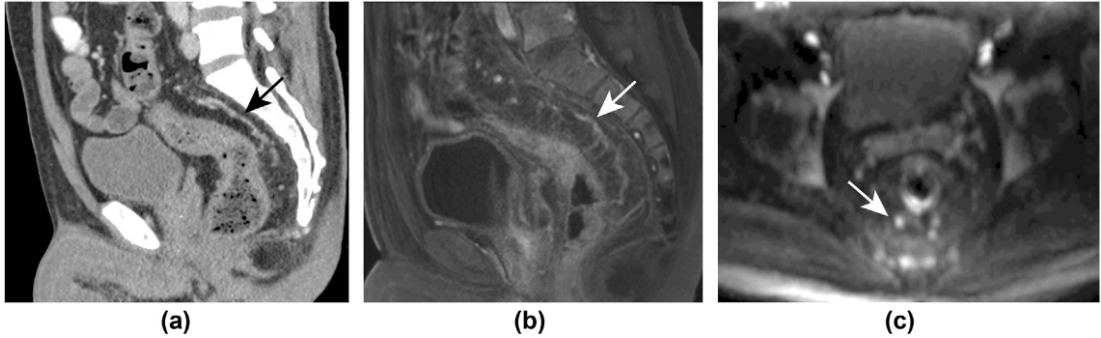
Parmakla rektal muayene: Parmakla rektal muayenede ele gelen kitlesel lezyon rektum kanseri tanısı koymada en kolay ve en hızlı uygulanan yöntemdir. Muayenede tümörün anal girime uzaklığı, sfinkterlerle ilişkisi, pelvik duvara fiksasyonu olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Bulgular: Açıklanamayan demir eksikliği anemisi görülebilir. Gaitada gizli kan pozitifliği görülür. Karaciğer metastazı görülmesi durumunda karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik görülebilir. Karsinoembriyjenik antijen (CEA) yüksekliğinin

tanı ve taramadaki güvenilirliği tartışma konusudur. Yapılan çalışmalarda CEA'nın kolorektal kanser tanısındaki duyarlılığı %46, özgüllüğü %89 olarak bildirilmiştir (28). Kolorektal kanser nedeniyle opere edilmiş hastaların postoperatif takibinde CEA yüksekliği nüks açısından fikir verebilmektedir. Postoperatif takipte 5 yıl süreyle CEA bakılması önerilmektedir.

2.6.2. Radyolojik Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG): Rektum kanserinin lokal evrelemede ilk tercih görüntüleme olmasının yanı sıra karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde de rolü giderek artmaktadır (29). Tümörün hangi T evresinde olduğu endoskopik rezeksiyon, cerrahi tedavi ve neoadjuvan tedavi kararlarını belirleyeceğinden preoperatif dönemde MRG ile değerlendirme kritik öneme sahiptir (Resim 1). Yüksek çözünürlüklü rektal MRG'nin, preop dönemde ÇCS değerlendirilmesinde %90'ın üzerinde özgüllük gösterdiğini belirten çalışmalar mevcuttur (30). MRG'nin karaciğer metastazlarını göstermede %93 duyarlılık ile hem BT'yi hem de PET'i geride bıraktığı gösterilmiştir (31).



Resim 1: (a) BT'de kalınlaşmış rektum duvarı ve mezorektumda ok işareti ile gösterilen belirginleşmiş vasküler yapı. (b) Serozadan damarlara uzanan kalınlaşmış dokuyu göstermekte (c) Ekstramural vasküler tutulumu gösteren MRG görüntüsü (29).

Bilgisayarlı tomografi (BT): Rektum tümörünün lokal evrelemede duyarlılığı ve özgüllüğü MRG'nin gerisindedir (32). Bununla birlikte son yıllarda BT teknolojilerindeki gelişmelerle birlikte BT kolonografinin, rektum tümörlerinin lokal değerlendirmesinde daha başarılı sonuçlar verdiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur

(33). Sıklıkla akciğer ve karaciğere uzak metastaz açısından değerlendirme yapılması amacıyla kullanılır.

Pozitron emisyon tomografisi (PET): Kullanımı rutin olarak önerilmez. Belli durumlarda uzak metastaz araştırılması için kullanılır.

- Senkron tümör görülen hastalarda
- BT veya MR'da uzak metastaz şüphesi oluşan hastalarda
- Tanı sırasında yüksek metastaz riski bulunan hastalarda
- İntravenöz kontrast madde verilmesinin kontrendike olduğu hastalarda
- Postoperatif takipte metastaz şüphesi oluşan hastalarda

PET görüntülemesi kullanılabilir (34).

Endoskopik Ultrasonografi (EUS): Erken evre rektum tümörlerinin değerlendirilmesinde katkı sağlar. Endoskopik rezeksiyon için uygun erken evre vakaları belirlemede duyarlılığı %96 olarak bildirilmiştir (35).

2.6.3. Endoskopik Girişimler

Kolonoskopi ve rektosigmoidoskopi rektum kanseri tanısında en değerli tetkiklerdendir. Tümör tanısının konulmasında, lokalizasyonun belirlenmesinde ve tümörden biyopsi alınarak histopatolojik tanı koymada etkilidir. Prekanseroz poliplerin polipektomi ile tedavi edilmesini de sağlar. Aynı zamanda rektum tümörüne %3,9 oranında eşlik edebileceği bildirilmiş senkron kolon tümörü varlığının araştırılmasını da sağlar (36). Preop dönemde obstrüksiyon nedeniyle total kolonoskopi yapılamayan hastalarda, postoperatif dönemde rezidüel kolonun tamamının kolonoskopi ile değerlendirilmesi önerilir (37).

Küçük boyutlu, non-palpabl lezyonların operasyon sırasında lokalizasyonunun daha rahat belirlenebilmesi için endoskopik işaretleme tercih edilen yöntemlerdendir. Günümüzde düşük evreli bazı tümörler endoskopik rezeksiyon yöntemleri ile tedavi edilebilmektedir.

Total kolonoskopinin tamamlanamadığı durumlarda BT kolonografinin kullanımını öneren çalışmalar mevcuttur (38). Fakat BT kolonografide polipektomi ve

biyopsi yapılamayacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Ek tetkik gerektirebileceği ve ek maliyet oluşturacağından kullanımı tartışmalıdır.

2.7. EVRELEME

Kolorektal kanserlerin evrelemede Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) TNM evreleme sistemini önermektedir. AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu'nun 8. Baskısı 2017 yılında yayımlanmış olup günümüzde güncelliğini korumaktadır (Tablo 1-4).

Preoperatif dönemdeki klinik evrelemeyi belirtmek için cTNM, postoperatif dönemde patolojik evrelemeyi belirtmek için pTNM kısaltmaları kullanılır. Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan değerlendirmelerde yTNM, tekrar eden tümörleri ifade etmek için rTNM kısaltmaları kullanılır.

Tablo 1: AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu 8. Baskıya göre kolorektal kanserlerde T evrelemesi

T evresi	Açıklama
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre dair kanıt yok
Tis	Karsinoma <i>in situ</i> , tutulum mukoza ile sınırlı (lamina propria tutulumu mevcut, fakat muskularis mukozaya uzanım yok)
T1	Submukoza tutulumu mevcut
T2	Muskularis propria tutulumu mevcut
T3	Subseroza tutulumu mevcut. Retroperitoneal kısımlarda perirektal doku invazyonu görülebilir.
T4	Seroza invazyonu mevcut veya komşu yapılara invazyon
T4a	Seroza invazyonu (tümör perforasyonu veya tümöre bağlı inflamasyon yoluyla seroza invazyon dahil)
T4b	Komşu yapılara invazyon

Tablo 2: AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu 8. Baskıya göre kolorektal kanserlerde N evrelemesi

N evresi	Açıklama
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Lenf düğümü metastazı yok
N1	1-3 adet perirektal lenf düğümü tutulumu
N1a	1 adet bölgesel lenf düğümü tutulumu
N1b	2-3 adet bölgesel lenf düğümü tutulumu
N1c	Lenf düğümü pozitifliği yok, ancak subseroza/mezenter/retroperitoneal perirektal dokularda tümör depozitleri mevcut
N2	4 ve daha fazla bölgesel düğüm tutulumu
N2a	4-6 adet bölgesel lenf düğümü tutulumu
N2b	7 veya daha fazla bölgesel lenf düğümü tutulumu

Tablo 3: AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu 8. Baskıya göre kolorektal kanserlerde M evrelemesi

M evresi	Açıklama
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bir bölgeye veya organa metastaz (peritoneal metastaz yok)
M1b	≥2 bölge veya organa metastaz (peritoneal metastaz yok)
M1c	Peritoneal metastaz mevcut

Tablo 4: AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu 8. Baskıya göre TNM Evrelemesi

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

Bunlara ek olarak göz önünde bulundurulması tavsiye edilen bazı faktörler bildirilmiştir.

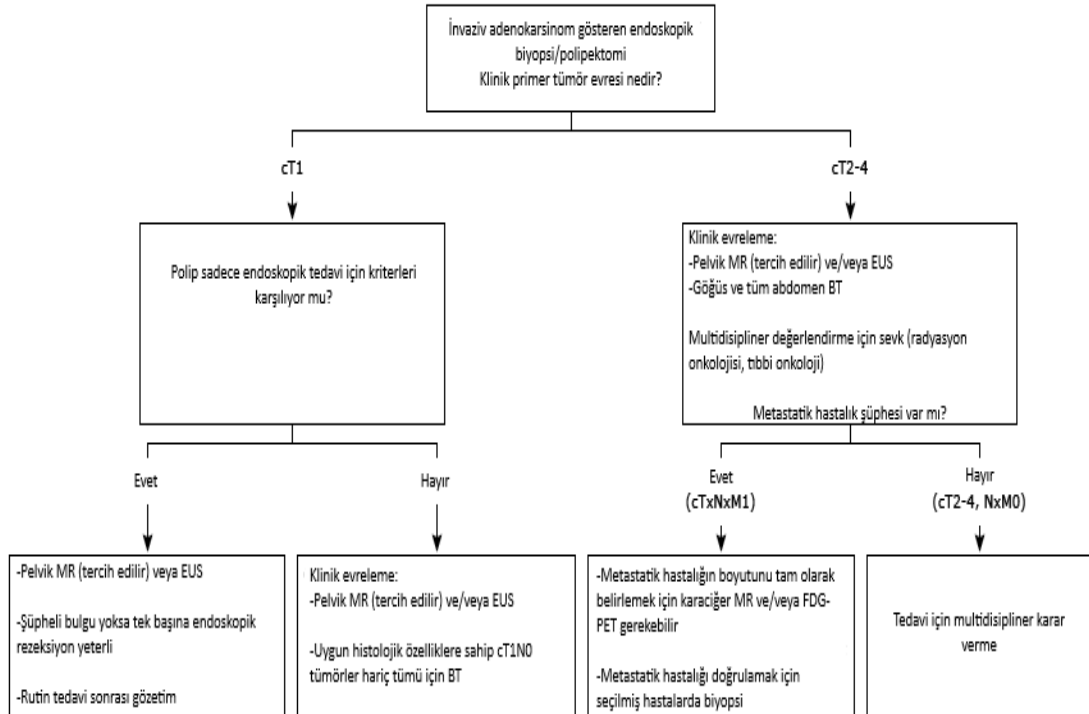
- Preoperatif CEA seviyesi
- Lenfovasküler ve perinöral invazyon durumu
- Mikrosatellit instabilite
- KRAS, NRAS ve BRAF mutasyonları
- Neoadjuvan tedavi almış hastalar için tümör regresyon skoru

2.8. TEDAVİ

Rektum kanserlerinin büyük çoğunluğunu adenokarsinomlar oluşturur. Primer rektal skuamöz hücreli karsinomlar oldukça nadirdir ve anal kanal kanserleri gibi yönetilirler. Adenokarsinomların yönetiminde ise tümörün yerleşimi ve evresine göre tedavi yaklaşımı farklılıklar gösterir.

Kolonoskopi esnasında bir polip görüldüğünde biyopsi alınmalıdır. Frajil, ülsera görünümde, tümör şüphesi uyandıran polipoid lezyonlara ise polipektomi uygulanmalı ve patoloji sonucu takip edilmelidir (Tablo 5). 5 mm'den küçük polipler için genellikle forseps ile polipektomi uygulanır. 5-10 mm arası poliplerde snare ile polipektomi tercih edilen yöntemdir. 10 mm'den büyük poliplerde polipin tipine göre farklı seçenekler mevcuttur. Saplı poliplerde snare, sesil poliplerde endoskopik lokal eksizyon teknikleri tercih edilebilir. Sesil ve büyük boyutlu lezyonlar daha güvenli cerrahi sınırlar ile çıkarılabilmesi için transanal endoskopik mikrocerrahi (TEM) veya transanal minimal invaziv cerrahi (TAMIS) açısından değerlendirilmelidir.

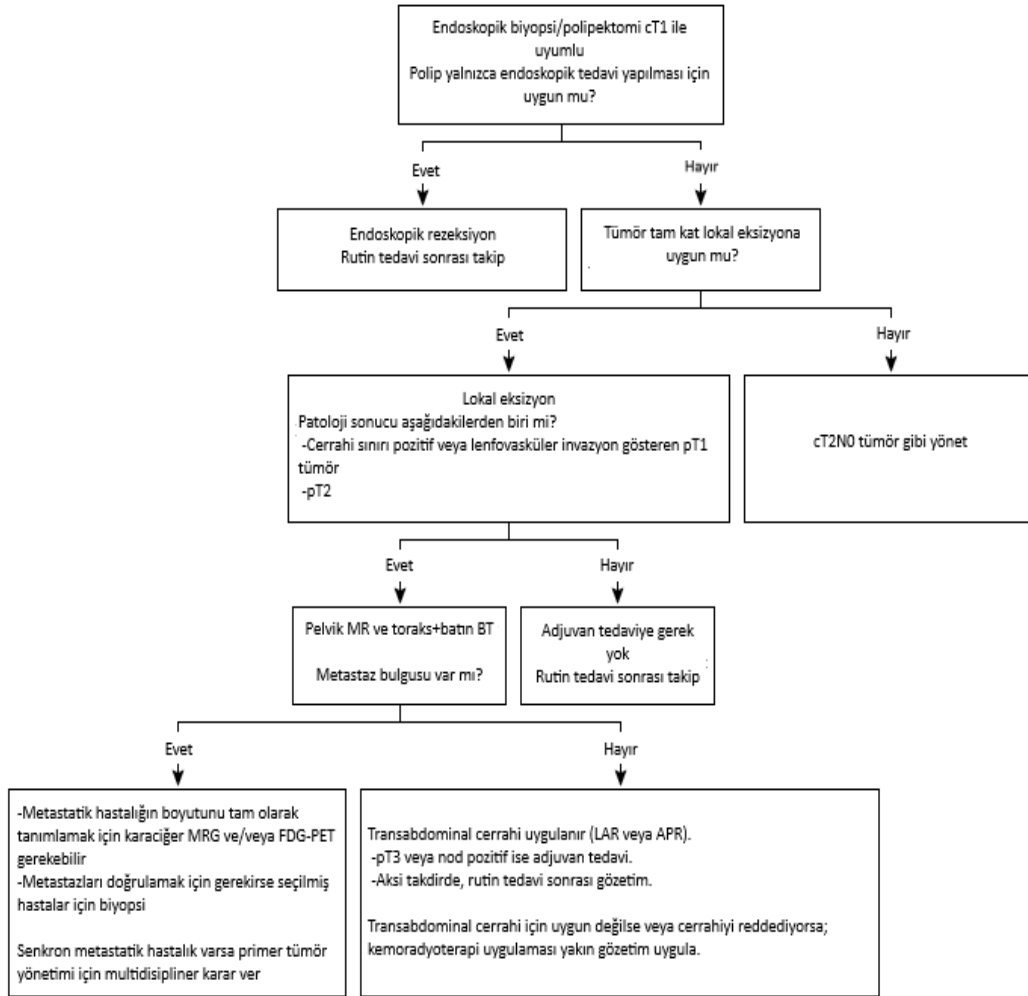
Tablo 5: Rektum tümörlerinde tedavi algoritması (39)



cT1N0 tümörlerin tedavi yaklaşımı: İlk tercih uygun endoskopik yöntem ile en-bloc rezeksiyondur (Tablo 6). Rezeke edilen materyalin patoloji sonucunda aşağıdaki kriterlerden birinin görülmesi durumunda yapılan rezeksiyonun yetersiz olduğu kabul edilir (40).

- Az diferansiye tümör
- Lenfovasküler ve/veya perinöral invazyon
- Cerrahi sınır pozitifliği
- Submukozaya 1 mm veya daha fazla miktarda invazyon saptanması
- Parçalı eksizyon
- Orta-yüksek derece tümör tomurcuklanması.

Tablo 6: cT1 tümörlerin yönetimi (41)



Hangi durumlarda neoadjuvan tedavi verileceği konusu halen tartışmalıdır (Tablo 7). European Society for Medical Oncology (ESMO) kılavuzuna göre çevresel cerrahi sınır pozitifliği tehlikesi yoksa, levator tutulumu yoksa, mezorektal fasya temizse, ektranodal tutulum yoksa ve muskularis propria ötesinde 5 mm veya daha az invazyon derinliği görülüyorsa lenf düğümü tutulumu olsa bile neoadjuvan verilmeyip öncelikli olarak cerrahi tedavi uygulanmasını önermektedir (42).

Neoadjuvan tedaviye tam yanıt veren hastalarda cerrahi uygulamanın gerekliliği başka bir tartışma konusudur. Son dönemde neoadjuvan tedavi sonrasında tam yanıt sağlanan ve cerrahi operasyonu tolere edemeyeceği düşünülen hastalarda 'bekle ve gör' yöntemi uygulanmaya başlanmıştır. Bu yöntemle takip edilen hastalarda kür ve uzun süreli sağkalım raporlayan birçok çalışma yayımlanmıştır (44).

T2N1 ve T3N0-1 tümörü olan hastalarda kemoterapi (KT) cevabına göre KRT kararı verilmesi uygun bir seçenektir. Bu sayede hastaların radyoterapiden (RT) ve RT'ye bağlı toksik etkilerden korunması sağlanır.

Metastatik hastalığın yönetilmesi: Primer tümörün semptomatik olup olmaması ve metastatik lezyonun rezektabilitesi tedavi planını şekillendirir. Hem primer tümör hem de metastatik tümör rezeke edilebilir durumdaysa neoadjuvan KRT sonrası cerrahi operasyon planlanabilir. Bir diğer yaklaşım ise ilk başta KT ile başlanıp tedavinin seyrine göre KRT ile devam etmektir. Belirgin bir regresyon görülmesi sonrası KRT'nin atlanarak cerrahi tedaviye geçilmesi de bir seçenektir. Rezeksiyon tercih edilen durumlarda metastaz ve primer tümörün aynı seansta çıkarılıp çıkarılmaması ise tartışmalıdır.

Rezeke edilemeyen metastatik rektum kanserlerinde tedavi planını primer tümörün rezektabilitesi belirler. Obstrüksiyon, perforasyon veya kanama gibi bulgular bulunması durumunda ostomi açılması, palyatif rezeksiyon ve endoskopik stent uygulanması seçenekler arasındadır. Primer tümör asemptomatik ise sistemik kemoterapi uygulanır.

2.8.1. Lokal Eksizyon

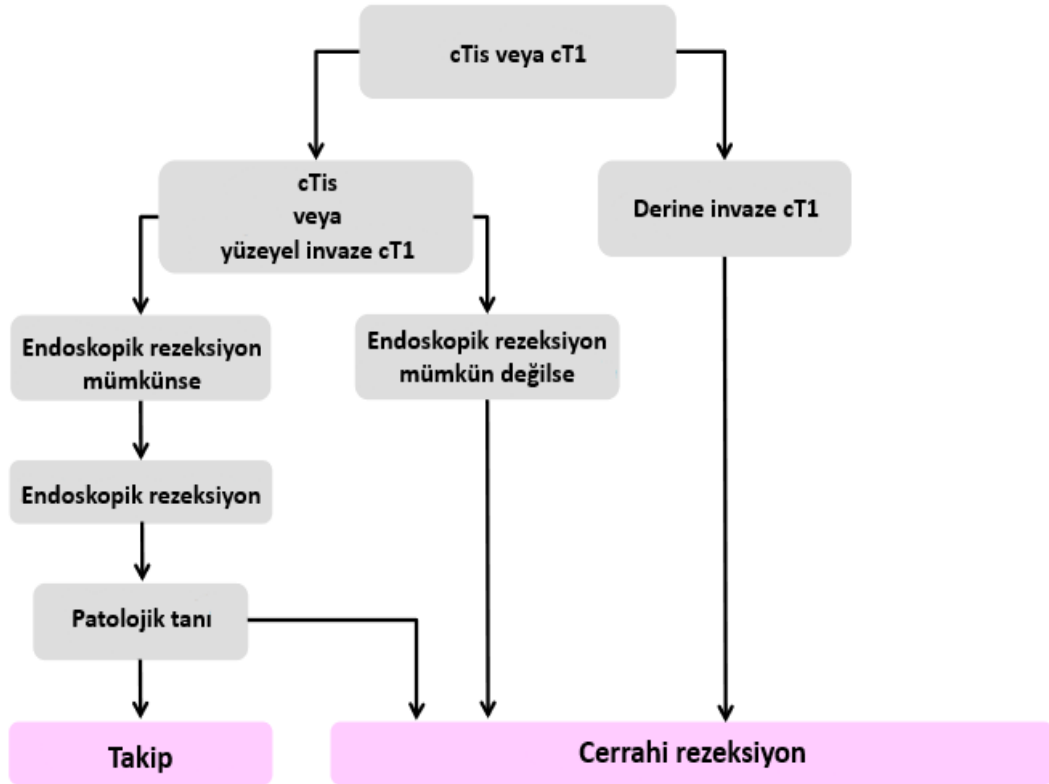
T0 ve T1 lezyonlar erken kolorektal karsinomlar olarak adlandırılır. Erken kolorektal karsinomu olan hastalar içerisinde lenf nodu metastazı şüphesi düşük olan,

boyutu ve yerleşimi itibariyle en-bloc rezeksiyona uygun olan lezyonlar için lokal eksizyon önerilmektedir (Tablo 8,9). Endoskopik yöntemler ve konvansiyonel yöntemler mevcuttur.

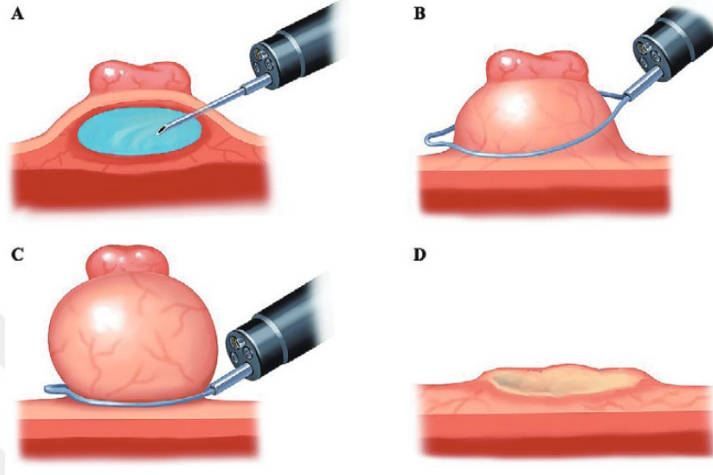
Tablo 8: Rektum tümörlerinin lokal eksizyona uygunluk kriterleri (45)

Anatomik	Histolojik	Evre
<4 cm olması	Kötü diferansiye olmaması	T0 veya T1 olması
Rektumun sirküler olarak <%50'sini sarması	Lenfovasküler/perinöral invazyon olmaması	N0 olması
Mobil olması	Tümör tomurcuklanması yok	
	sm1 veya sm2 olması	

Tablo 9: Tis ve T1 rektum tümörlerinde tedavi algoritması (46)

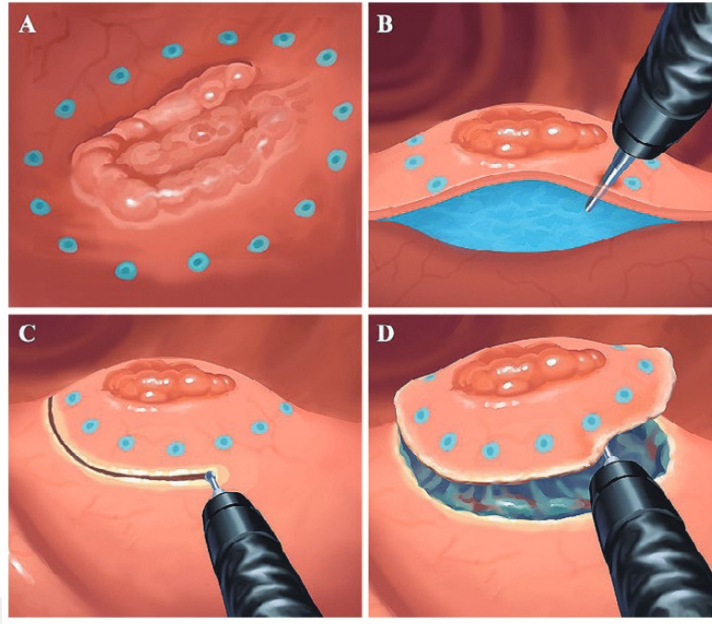


- **Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR):** EMR işleminde yüzeysel tümörlerin submukozasına salin veya sodyum hyalüronat solüsyonu enjekte edildikten sonra snare ile yüksek frekanslı akım uygulanarak rezeksiyon gerçekleştirilir (Şekil 5). 2 cm'nin altındaki lezyonlarda tercih edilir.



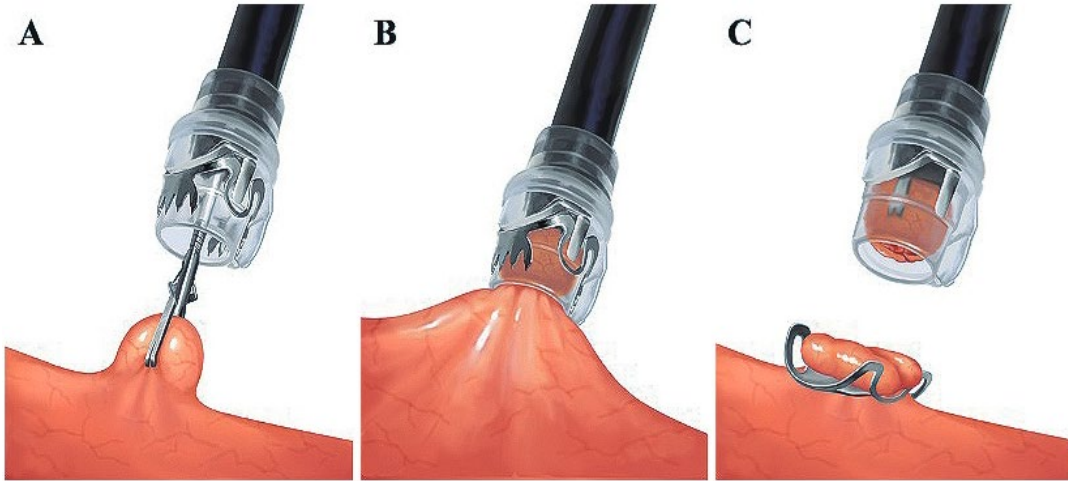
Şekil 5: EMR tekniğinin uygulanışı (47)

- **Endoskopik Submukozal Diseksiyon (ESD):** ESD işleminde salin veya sodyum hyalüronat solüsyonu yüzeysel tümörün submukoza tabakasına enjekte edildikten sonra lezyonun çevresi iğne uçlu elektrokoter ile kesilir ve submukoza tabakası diseke edilir (Şekil 6). Bu teknikte tümör boyutu fark etmeksizin tümör tek parça olarak rezeke edilebilir.



Şekil 6: ESD tekniğinin uygulanışı (47)

- **Endoskopik Tam Kat Rezeksiyon (EFTR):** 2 cm'den küçük lezyonlarda özel bir cihaz ile uygulanabilen yeni bir tekniktir. Tümör, cihazın haznesine doğru hafifçe çekildikten sonra snare ile rezeke edilirken aynı anda sirküler bir klips ile klipslenir (Şekil 7).



Şekil 7: EFTR tekniğinin uygulanışı (47)

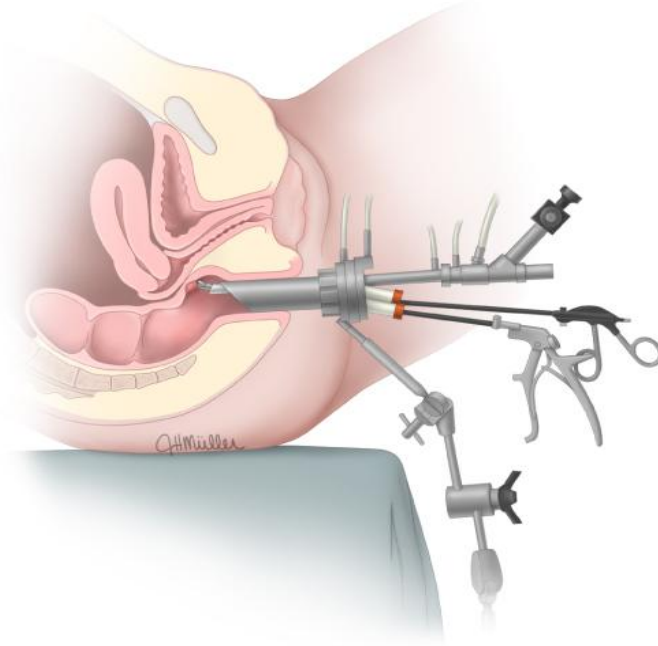
Rektum lümeninin yarısından fazlasını dolduran tümörlerde EMR tavsiye edilmemektedir, tecrübeli kişilerce yapılacak bir ESD önerilmektedir. ESD'nin mümkün olmadığı durumlarda cerrahi tedavi değerlendirilmelidir. Komplikasyon riski

yüksek görülen zorlu vakalarda kombine endoskopik ve laparoskopik cerrahi önerilmektedir (48).

Lezyonun en-bloc olarak çıkarılması nüks açısından kritik öneme sahiptir. Yapılan çalışmalarda en bloc çıkarılan lezyonlarda lokal rekürrens oranı %0.7 ile %2.7 arasında değişirken; parçalı çıkarılan lezyonlarda lokal rekürrens oranının %23.5'e kadar çıktığı bildirilmiştir (49). Tecrübeli merkezlerce yapıldığında endoskopik rezeksiyonun, laparoskopik rezeksiyondan daha düşük maliyete ve daha düşük komplikasyon oranına sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (50).

Transanal Eksizyon: Geleneksel ekartörler kullanarak yapılan konvansiyonel bir yöntemdir. Sadece distal rektum tümörlerinde kullanılabilen bir tekniktir. Ekartasyon ve tümörün görülebilirliği açısından ciddi kısıtlamalar mevcuttur. Bu nedenle temiz cerrahi sınırlarla eksizyon yapmak oldukça zorlu olabilir.

Transanal Endoskopik Mikrocerrahi (TEM): İlk olarak 1980'lerin başında uygulanmıştır (51). Rijit bir proktoskop kullanılarak laparoskopik kamera ve aletlerle tümör rezeke edilir. Sonrasında eksizyonun yapıldığı doku laparoskopik aletlerle suture edilir (Şekil 8).



Şekil 8: Transanal endoskopik mikrocerrahi (52)

Transanal Minimal İnvaziv Cerrahi (TAMIS): Daha proksimaldeki tümörlere eksize edebilmeye imkan sağlayan 2010 yılında geliştirilmiş daha yeni bir tekniktir. TEM ile çok benzer olmakla beraber daha iyi görüş açısı sağlayan bir tekniktir. Rijit proktoskop yerine çok kanallı özel bir port kullanılmaktadır (Resim 2). Yapılan çalışmalarda nüks ve morbidite açısından TEM'e karşı bir üstünlüğü olamamakla beraber teknik kolaylık sağladığı bildirilmiştir (53).



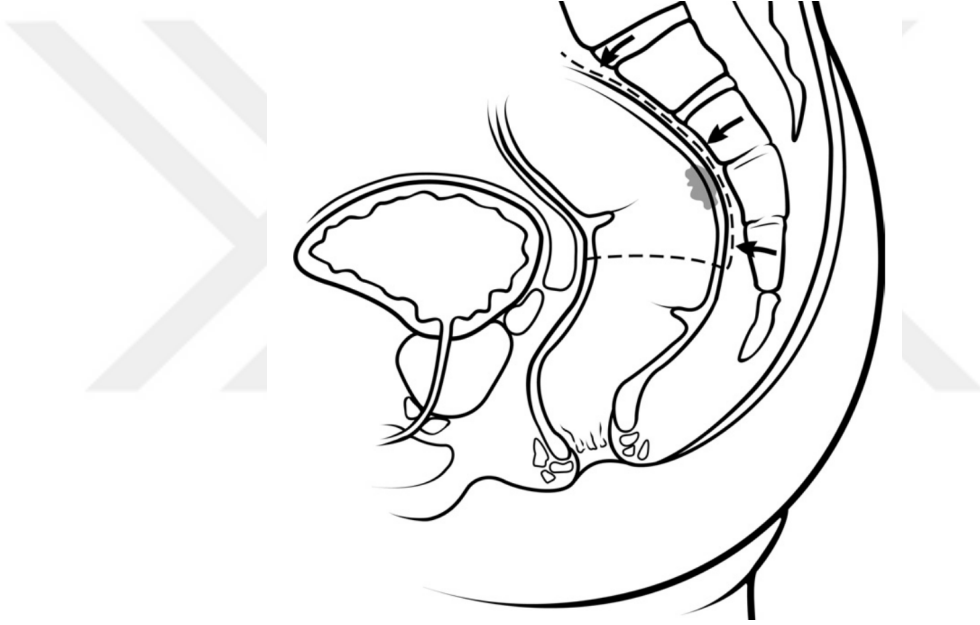
Resim 2: TAMIS portu (54)

2.8.2 Cerrahi Tedavi

Endoskopik rezeksiyon için uygun olmayan tümörler farklı cerrahi teknikler açısından değerlendirilir. T2N0 tümörler öncelikli olarak cerrahi için değerlendirilebilir. Lokal ileri hastalıklarda neoadjuvan tedavi olmaksızın cerrahi tedavinin hastalığı kontrol altına almakta yeterli olmadığı bildirilmiştir (55). İyi bir preoperatif değerlendirme sonrası multidisipliner yaklaşım günümüzde ön plana çıkmıştır.

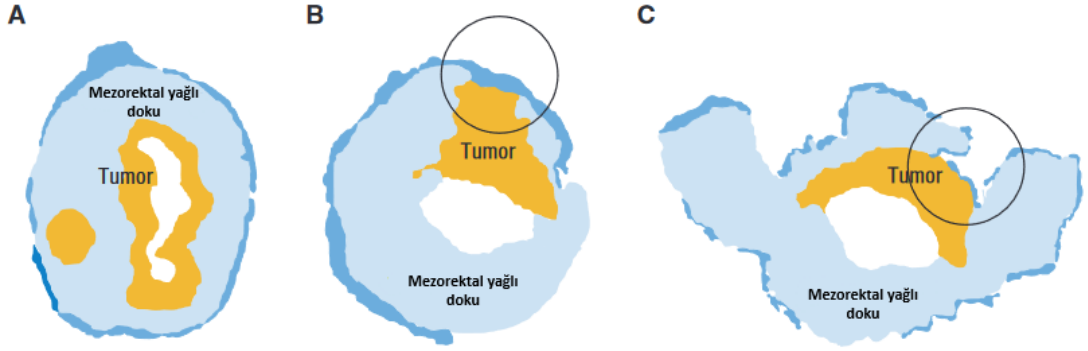
Heald ve arkadaşlarının tanımladığı TME tekniği (4) günümüzde onkolojik cerrahide standart olarak kabul edilmektedir. Bu teknik öncesi %20 civarında olan lokal nüks oranının %3'e kadar düştüğü bildirilmiştir (25), (26). Bu teknikte rektum,

mezorektum ile beraber tamamen çıkarılır. Pelvik bölgedeki damar ve sinirlere zarar verilmeden rezeksiyon imkanı elde edilir ve temiz cerrahi sınırlar elde edilmesi kolaylaşır (Şekil 9). Alt rektum tümörü nedeniyle opere edilen hastalarda levator ani seviyesine kadar inilmesi yeterli görülürken; orta ve üst rektum tümörlerinde distalde hangi seviyeye inilmesi gerektiği konusu tartışmalıdır. Bir görüşe göre, primer tümörün 5 cm distaline inmenin yeterli onkolojik sonuçları verdiği ve daha proksimalde anastomoz imkanı vererek morbiditeyi azalttığı savunulmaktadır. Diğer görüşe göre, tümörün seviyesi fark etmeksizin levator ani seviyesine kadar inilerek TME uygulanmasının en ideal çözüm olduğu savunulmaktadır (56).



Şekil 9: Total mezorektal eksizyon (57)

Çevresel cerrahi sınır rektum kanseri cerrahisinde önemli bir yer teşkil eder. Çevresel cerrahi sınır, mezorektal fasyanın rezeksiyon hattıyla tümör dokusu arasındaki mesafeyi ifade eder (Şekil 10). Yeterli cerrahi sınırın sağlanamadığı operasyonlardan sonra lokal nüks ve uzak metastaz görülme sıklığında artış gözlenmektedir (58). TME temiz çevresel cerrahi sınırlar elde edilmesini sağlayarak hastaliksız sağkalım sürelerinde önemli iyileşmeler görülmesine neden olmuştur.



Şekil 10: A) Negatif ÇCS. B) TME'ye rağmen pozitif ÇCS C) İnkomplet mezorektal fasya eksizyonu sonrası pozitif ÇCS (9)

Üst ve orta rektum tümörlerinde en az 5 cm distal cerrahi sınır sağlanması önerilirken; alt rektum tümörlerinde 2 cm cerrahi sınırın yeterliliğini savunan yayınlar mevcuttur (59), (60). Neoadjuvan tedavi sonrası ameliyata alınan hastalarda cerrahi sınırın 1 cm'nin altında olduğu durumlarda bile nüks açısından anlamlı bulgu saptanmadığını gösteren güncel çalışmalar da bulunmaktadır (61).

Lenfovasküler ve Perinöral invazyon: Kötü prognoz ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur . Evreyi etkilemese dahi evre II tümörlerin yönetiminde adjuvan tedavi kararı üzerinde etkili olabilmektedir (62), (63).

Low Anterior Rezeksiyon (LAR): Sfinkter fonksiyonları uygun seviyede olan hastalarda, yeterli distal cerrahi sınırın sağlanabildiği T2-T3 tümörlerde LAR operasyonu tercih edilir. Bu teknikte tümör temiz cerrahi sınırlarla çıkarıldıktan sonra proksimal kolon ansı ile rektum güdüğü veya anal kanal arasında anastomoz yapılır. Anastomoz güvenliği ile ilgili şüphe olması durumunda geçici olarak koruyucu loop ileostomi açılabilir. Günümüzde neoadjuvan KT ve RT'nin de etkin şekilde kullanılması sayesinde, sfinkter koruyucu teknikler ile APR'nin benzer nüks ve sağkalım oranlarına sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (64).

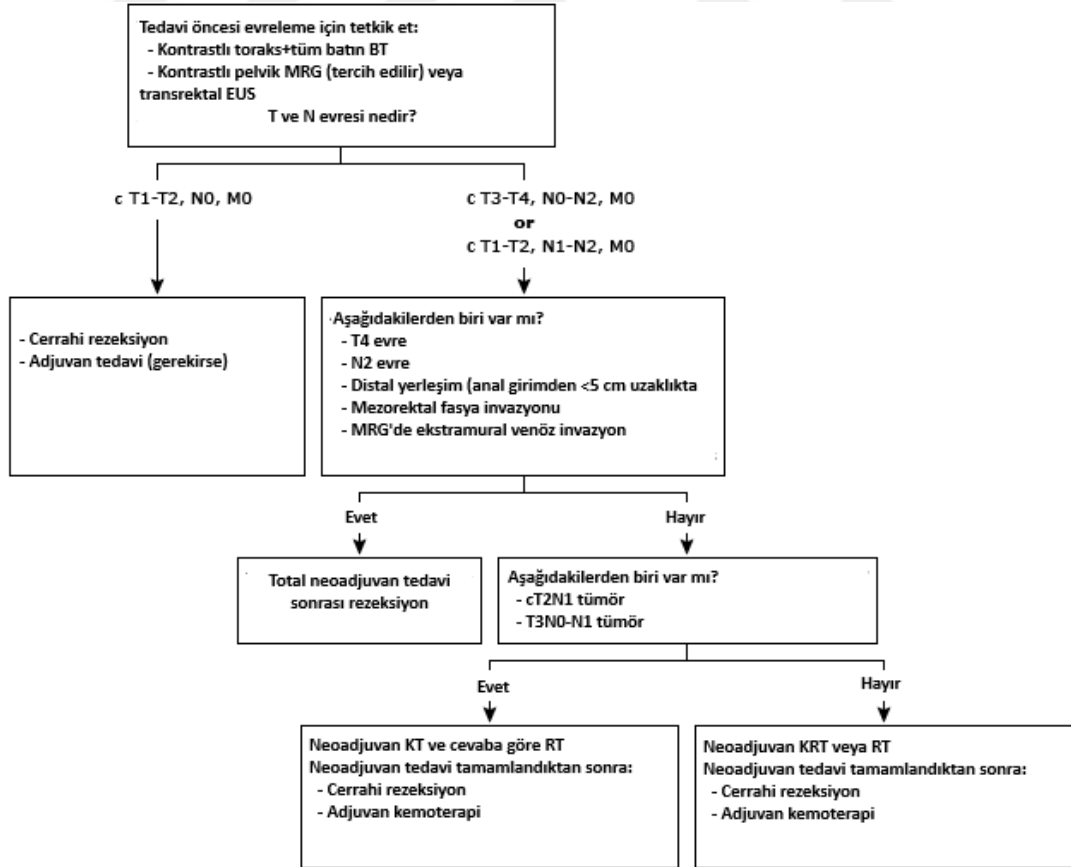
Abdominoperineal Rezeksiyon (APR): Tümörün distalinde yeterli cerrahi sınırın sağlanamadığı ve sfinkterin korunamadığı durumlarda tercih edilir. Bu yöntemde tümörün proksimalinde yeterli cerrahi sınır sağlandıktan sonra transeksiyon

gerçekleştirilir ve proksimal kolon ansı kalıcı ostomi olarak ağızlaştırılır. Distalde ise anüs, rektum ve sigmoid kolon en bloc olarak çıkarılır. Kalıcı ostomi gerektirdiği için ilk sırada tercih edilmez. Daha önceden sfinkter koruyucu cerrahi geçirip lokal nüks nedeniyle tekrar opere edilecek hastalar ve preop dönemde sfinkter fonksiyonu yeterli olmayan hastalar APR için adaydır.

Distale yapılan anastomozlarla kalıcı ostomili hastalar arasındaki yaşam kalitesini karşılaştıran bazı çalışmalarda iki grup arasında anlamlı yaşam kalitesi farkı olmadığı bildirilmiştir (65).

Laparoskopik Yaklaşım: Hem LAR, hem de APR laparoskopik yöntemle de uygulanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda laparoskopik ameliyatların açık ameliyatlara göre nüks ve sağkalım açısından anlamlı bir farkı olmadığı gibi; hasta konforu ve yaşam kalitesi gibi parametrelerde daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (66).

Tablo 10: Metastatik olmayan rektal adenokarsinomların başlangıç tedavisi (67)



2.8.3 Onkolojik Tedavi

Cerrahi rezeksiyon, rektum kanseri için tek küratif tedavi kabul edilmekle birlikte ameliyat öncesi veya sonrasında uygulanan kemoterapi ve radyoterapinin sağkalım ve nüks üzerinde önemli etkileri olduğu ortaya çıkmıştır (5). Neoadjuvan KRT T3-T4 tümörü olanlarda, lenf düğümü pozitifliği olanlarda, tümörü distal rektum yerleşimli olanlarda tercih edilir.

Neoadjuvan tedavi, ameliyat öncesinde tümör boyutunda azalma sağlayarak sfinkterlerin korunma ihtimalini artırır. Cerrahi sınır pozitifliği ihtimalini azaltır. Ekstramural vasküler tutulum veya komşu organ invazyonu olan durumlarda regresyon sağlayabilir. Adjuvan tedaviye nazaran neoadjuvan tedavi toksik etkiyi ve morbiditeyi azaltarak tedavinin tamamlanma ihtimalini arttırmayı amaçlar. Birçok onkolog neoadjuvan tedavi sonrası opere edilen hastalarda, postoperatif dönemde de FOLFOX gibi bir rejim ile 4 aylık KT verilmesini önermektedir.

Total neoadjuvan tedavi (TNT): Lokal ileri tümörlerde tercih edilir. Preoperatif dönemde FOLFOX adı verilen florourasil, oksaliplatin ve lökovorinden oluşan rejimin verildiği KT'ye ek olarak RT uygulandıktan sonra hastanın opere edilmesine dayanan yaklaşımdır. KT, uzun süreli RT ardından verilebileceği gibi kısa süreli RT ardından da uygulanabilir (5).

Kısa dönem neoadjuvan RT: Tam kür neoadjuvan KRT'yi tolere edemeyeceği düşünülen hastalarda tercih edilir. 1 hafta boyunca 5 seansta uygulanır.

Preoperatif dönemde KT verilmesini takiben tedavi yanıtına göre seçilmiş hastalarda RT vermemek de seçenekler arasındadır. Böylece RT'nin toksik etkilerinden hastanın korunması amaçlanır. T2N1M0, T3N0M0 ve T3N1M0 hastalarda tercih edilebilir.

Başlangıçta APR planlanan hastaların neoadjuvan tedavi sonrası LAR için uygun hale gelebileceğine dair anlamlı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur (68) .

2.8.4 Nüks Hastalığın Yönetimi

Nüks şüphesi olan her hasta tüm batın ve toraks BT, tüm vücut PET ve total kolonoskopi ile taranmalıdır. Elde edilen bulgulara göre ek tetkikler gerekebilir.

Operabl olan nüks hastalarda pelvik ekzantrasyon gibi radikal operasyonlar gerekebilir. Aşağıdaki durumlarda cerrahi tedavi kontrendikedir.

- Pelvik duvar tutulumu
- Anrezektabl ekstrapelvik tümör
- Eksternal iliakların tümörle tam tutulumu
- Paraaortik lenf nodu tutulumu
- S1-S2 seviyesinin üzerinde sinir kökü tutulumu
- Bilateral üreter tutulumu (göreceli)

Çoğu hasta için cerrahi tedavinin yanı sıra kombine tedavi önerilir. Preoperatif dönemde KRT verildikten sonra 5-8 hafta beklenecek cerrahi uygulanır. Postoperatif dönemde de 4-6 ay boyunca adjuvan KT tercih edilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya başlamadan önce T.C Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı 04/12/2023 tarihli toplantısında HNEAH-KAEK 2023/222 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

- ◆ Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri;
 - 18 yaşından büyük kadın ve erkek hastalar
 - Rektum adenokarsinomu nedeniyle açık veya laparoskopik yöntemle low anterior rezeksiyon veya abdominoperineal rezeksiyon uygulanan hastalar
 - Postoperatif patolojisinde rektum adenokarsinomu tanısı alan hastalar
 - Operasyondan sonra en az 5 yıllık takibi olan hastalar
- ◆ Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;
 - 18 yaş altı tüm hastalar
 - Başka bir primer kanser varlığı
 - Operasyon öncesi uzak metastazı olan hastalar
 - Gebe hastalar
 - Operasyon sonrası ilk 30 gün içerisinde mortalite ile sonuçlanan hastalar
 - Verileri eksik veya verilerine ulaşılamayan hastalar
 - Preoperatif dönemde ciddi enfeksiyöz veya kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalar
 - Son 5 yıl içerisinde başka bir sistemik malignitesi olan hastalar

Çalışmamız SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde tek merkezli olarak gerçekleştirildi. Çalışma retrospektif olarak yürütüldü. Ocak 2013 ile Aralık 2018 tarihleri arasında SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde rektum malign neoplazmi tanısı ile opere olan 236 hastanın verileri incelendi. Evrelemede American Joint Committee of Cancer (AJCC) 8. baskıdaki TNM evreleme sistemi kullanıldı. Hastalar ÇCS uzaklığına göre <5 mm ve ≥ 5 mm olarak iki gruba ayrıldı. ÇCS <5 mm olan grup

ÇCS pozitif kabul edilirken, ÇCS ≥ 5 mm olan grup ÇCS negatif olarak kabul edildi. Aşağıda belirtilen verilerin bu hasta gruplarındaki etkileri incelendi.

Hastaların demografik özellikleri ve temel klinik verileri hasta dosyaları ve hastane bilgi sistemi üzerinden geriye dönük taranarak elde edildi. Hastaların demografik özellikler yanında şu veriler kaydedildi:

- ◆ Uygulanan ameliyat prosedürü
- ◆ Neoadjuvan veya adjuvan tedavi alıp almadığı
- ◆ Çevresel cerrahi sınırın uzaklığı
- ◆ Tümörün en uzun çapının uzunluğu
- ◆ Tümörün T ve N evreleri
- ◆ Çıkarılan mezorektumun bütünlüğü
- ◆ Lokal nüks veya uzak metastaz gelişip gelişmediği
- ◆ Hastalısız sağkalım ve genel sağkalım bilgileri

İstatistik Yöntemi

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov, Shapiro-Wilk test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Mann-Whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Tablo 11: Demografik ve klinikopatolojik verilerin dağılımı

		Min - Maks	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş		20.0 - 94.0	64.0	63.3 ± 12.3
Cinsiyet	Kadın			97 41.1%
	Erkek			139 58.9%
Uygulanan Ameliyat	LAR			120 50.8%
	APR			41 17.4%
	Lap. LAR			54 22.9%
	Lap. APR			21 8.9%
Neoadjuvan Kemoterapi	(-)			111 47.0%
	(+)			125 53.0%
Neoadjuvan Radyoterapi	(-)			139 58.9%
	(+)			97 41.1%
Adjuvan Kemoterapi	(-)			58 24.6%
	(+)			144 61.0%
	Bilgi yok			34 14.4%
Adjuvan Radyoterapi	(-)			75 31.8%
	(+)			57 24.2%
	Bilgi yok			104 44.1%
Diferansiyasyon	Az			21 8.9%
	Orta			185 78.4%
	İyi			30 12.7%
Lenfovasküler İnvazyon	(-)			147 62.3%
	(+)			89 37.7%
Perinöral İnvazyon	(-)			162 68.6%
	(+)			74 31.4%

Tablo 12: Klinikopatolojik ve prognostik verilerin dağılımı

	Min-Maks	Medyan	Ort.±ss/n-%
T Evresi	I		28 11.8%
	II		42 17.8%
	III		146 61.9%
	IVA		11 4.7%
	IVB		9 3.8%
	N Evresi	0	
IA			37 15.7%
IB			18 7.6%
IC			9 3.8%
IIA			17 7.2%
IIB			18 7.6%
Evre	I		57 24.1%
	IIA		74 31.4%
	IIB		9 3.8%
	IIIA		11 4.7%
	IIIB		50 21.2%
	IIIC		35 14.8%
Mezorektum Bütünlüğü	İnkomplet		54 22.9%
	Komplete		78 33.1%
	Yakın		
	Komplet		104 44.1%
Tümör Boyutu (mm)	2.0 - 160.0	35.0	37.8 ± 24.8
Lokal Nüks	(-)		197 83.5%
	(+)		39 16.5%
Uzak Metastaz	(-)		186 78.8%
	(+)		50 21.2%
Çevresel Cerrahi Sınır (mm)	0.0 - 60.0	6.0	9.3 ± 9.4
Takip Süresi (Ay)	1.0 - 147.0	66.0	65.5 ± 37.5

Çalışmamızda yer alan 236 hastanın demografik özellikleri, temel klinik verileri, tümör diferansiyasyon derecesi, LVI-PNI varlığı, uygulanan ameliyat tekniği ve neoadjuvan tedavi alıp almadığı kaydedildi (Tablo 11). Hastanın tümör boyutu, T ve N evreleri, çıkarılan mezorektumun bütünlüğü, lokal nüks, uzak metastaz ve genel sağkalım verileri incelendi (Tablo 12).

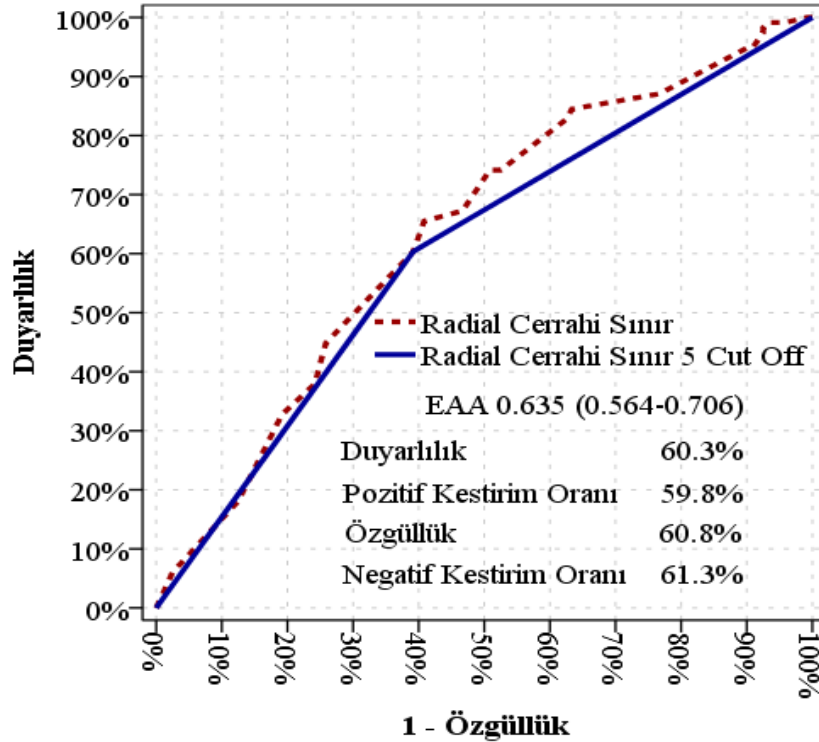
Mortal seyreden hastaların ayırımında **ÇCS'nin** anlamlı [Eğri altı alan 0.635 (0.564-0.706)] etkinliği gözlenmiştir (p=0.000). Mortal seyreden ve seyretmeyen hastaların karşılaştırılmasında **ÇCS=5 cut off değerinin** anlamlı [Eğri altı alan 0.606 (0.534-0.678)] etkinliği olduğu gözlenmiştir (p=0.005). (Tablo 13)

ÇCS=5 cut off değerinde Mortalite ile sonuçlanan ve sonuçlanmayan hastaların ayırımında duyarlılık %60.3, pozitif kestirim %59.8, özgüllük % 60.8, negatif kestirim %61.3'tü. (Şekil 11)

Tablo 13: Sağkalım ve ROC analizi (p=0.005)

	Eğri Altı Alan	%95 Güven Aralığı	p
ÇCS	0.635	0.564 - 0.706	0.000
ÇCS=5 Cut off	0.606	0.534 - 0.678	0.005

Şekil 11: Sağkalım ve ROC eğrisi



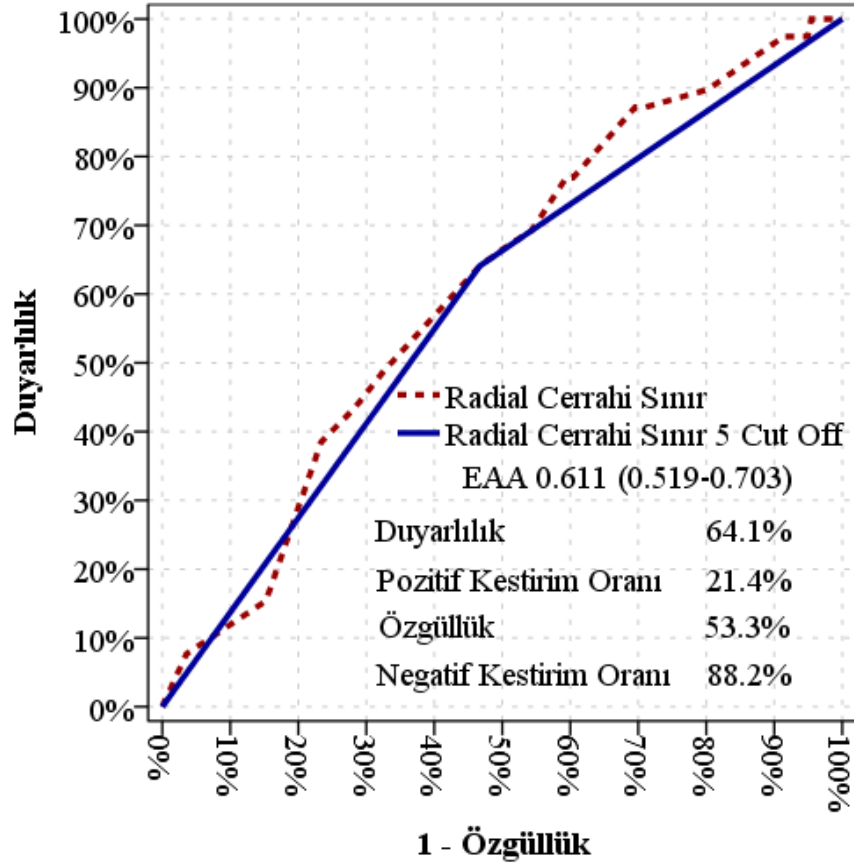
ÇCS'nin lokal nüks üzerinde anlamlı [Eğri altı alan 0.611 (0.519-0.703)] etkinliği gözlenmiştir (p=0.028). Lokal nüks olan ve olmayan hastaların ayırımında **ÇCS=5 cut off değerinin** anlamlı [Eğri altı alan 0.587 (0.501-0.684)] etkinliği olduğu gözlenmiştir (p=0.046). (Tablo 14)

ÇCS=5 cut off değerinde lokal nüks görülen ve görülmeyen hastaların ayırımında duyarlılık %64.1, pozitif kestirim %21.4, özgüllük % 53.3, negatif kestirim %88.2'ydi. (Şekil 12)

Tablo 14: Lokal nüks ROC analizi (p=0.046)

	Eğri Altı Alan	%95 Güven Aralığı	p
ÇCS	0.611	0.519 - 0.703	0.028
ÇCS=5 Cut off	0.587	0.501 - 0.684	0.046

Şekil 12: Lokal nüks ROC eğrisi



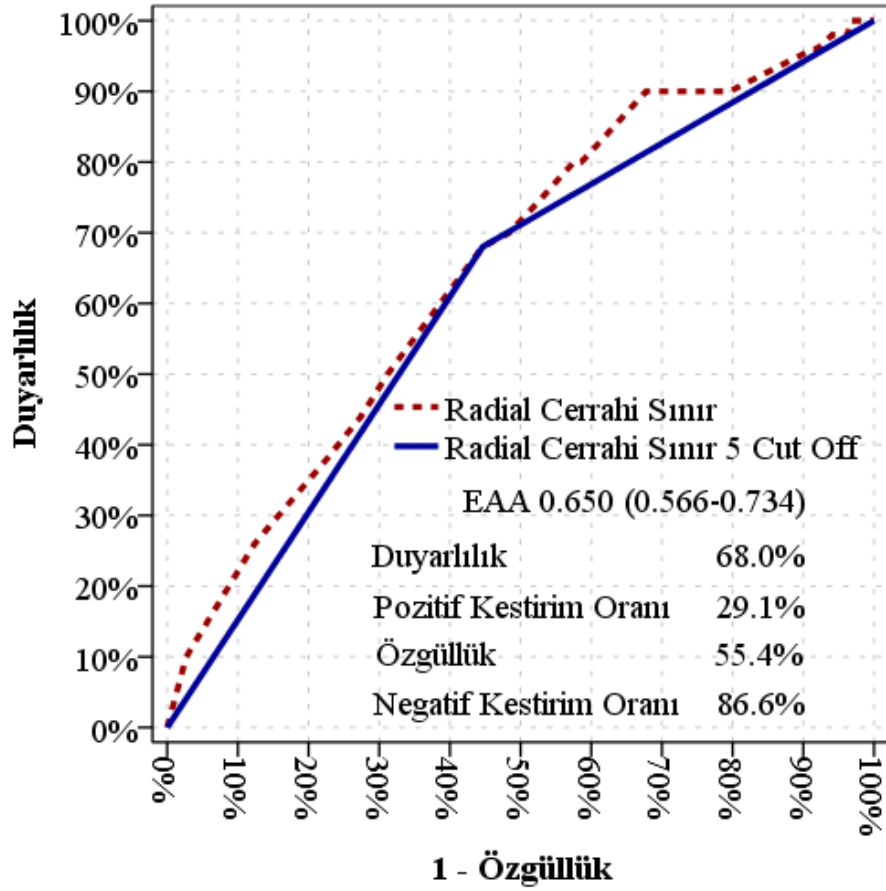
Uzak metastaz görülen ve görülmeyen hastaların ayırımında **ÇCS'nin** anlamlı [Eğri altı alan 0.650 (0.566-0.734)] etkinliği gözlenmiştir (p=0.001). Uzak metastaz olan ve olmayan hastaların ayırımında **ÇCS 5 cut off değerinin** anlamlı [Eğri altı alan 0.617 (0.531-0.703)] etkinliği olduğu gözlenmiştir (p=0.011). (Tablo 15)

ÇCS 5 cut off değerinde uzak metastaz görülen ve görülmeyen hastaların ayırımında duyarlılık %68.0, pozitif kestirim %29.1, özgüllük % 55.4, negatif kestirim %86.6'ydı. (Şekil 13)

Tablo 15: Uzak metastaz ve ROC analizi (p=0.011)

	Eğri Altı Alan	%95 Güven Aralığı	p
ÇCS	0.650	0.566 - 0.734	0.001
ÇCS=5 Cut off	0.617	0.531 - 0.703	0.011

Şekil 13: Uzak metastaz ROC eğrisi



ÇCS <5 mm ve ≥ 5 mm olan gruplar arasında hastaların yaşı, cinsiyet dağılımı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. ÇCS ≥ 5 mm olan grupta LAR ameliyatı oranı, ÇCS <5 mm olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. ÇCS ≥ 5 mm olan grupta APR ameliyatı oranı, ÇCS <5 mm olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. ÇCS <5 mm ve ≥ 5 mm olan gruplarda laparoskopik LAR ve laparoskopik APR ameliyatlarının oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. ÇCS <5 mm ve ≥ 5 mm olan gruplar arasında neoadjuvan kemoterapi ve neoadjuvan radyoterapi oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. ÇCS <5 mm ve ≥ 5 mm olan gruplarda neoadjuvan tedavi yanıtı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. ÇCS <5 mm ve ≥ 5 mm olan gruplarda adjuvan kemoterapi, radyoterapi oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. ÇCS ≥ 5 mm olan grupta iyi diferansiyasyon oranı ÇCS <5 mm olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. ÇCS ≥ 5 mm olan grupta LVI ve PNI pozitifliği oranı ÇCS <5 mm olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü (Tablo 16).

Çevresel cerrahi sınır ≥ 5 mm olan grupta T evresi çevresel cerrahi sınır <5 mm olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Çevresel cerrahi sınır ≥ 5 mm olan grupta N Evresi 0 olan hastaların oranı çevresel cerrahi sınır <5 mm olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Çevresel cerrahi sınır ≥ 5 mm olan grupta TNM evresi çevresel cerrahi sınır <5 mm olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü (Tablo 17).

Tablo 16: ÇCS ile klinikopatolojik verilerin ilişkisi

	Çevresel Cerrahi Sınır <5 mm		Çevresel Cerrahi Sınır ≥5 mm		P
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş	64.2 ± 13.0 66.0		62.4 ± 11.6 61.0		0.244 ^t
Cinsiyet	Kadın	45 38.5%	52 43.7%		0.414 ^{X²}
	Erkek	72 61.5%	67 56.3%		
<i>Ameliyat</i>					
LAR		47 40.2%	73 61.3%		0.001 ^{X²}
APR		28 23.9%	13 10.9%		0.008 ^{X²}
Lap. LAR		29 24.8%	25 21.0%		0.490 ^{X²}
Lap. APR		13 11.1%	8 6.7%		0.236 ^{X²}
Neoadjuvan	(-)	55 47.0%	56 47.1%		0.994 ^{X²}
Kemoterapi	(+)	62 53.0%	63 52.9%		
Neoadjuvan	(-)	68 58.1%	71 59.7%		0.810 ^{X²}
Radyoterap	(+)	49 41.9%	48 40.3%		
Adjuvan	(-)	23 23.0%	35 34.3%		0.076 ^{X²}
Kemoterapi	(+)	77 77.0%	67 65.7%		
Adjuvan	(-)	28 48.3%	47 63.5%		0.079 ^{X²}
Radyoterap	(+)	30 51.7%	27 36.5%		
Diferansiasyon	Az	18 15.4%	3 2.5%		0.001 ^{X²}
	Orta	89 76.1%	96 80.7%		
	İyi	10 8.5%	20 16.8%		
LVI	(-)	58 49.6%	89 74.8%		0.000 ^{X²}
	(+)	59 50.4%	30 25.2%		
PNI	(-)	63 53.8%	99 83.2%		0.000 ^{X²}
	(+)	54 46.2%	20 16.8%		

^tBağımsız örneklem t test ^{X²}Ki-kare test

Tablo 17: Tümör evresi ve ÇCS ilişkisi

	Çevresel Cerrahi Sınır		Çevresel Cerrahi		p	
	<5 mm		Sınır ≥5 mm			
	n	%	n	%		
T Evresi	I	9	7.7%	19	16%	0.001 ^{X²}
	II	14	12.0%	28	23.5%	
	III	77	65.8%	69	58.0%	
	IVA	8	6.8%	3	2.5%	
	IVB	9	7.7%	0	0.0%	
	0	55	47.0%	82	68.9%	
N Evresi	IA	21	17.9%	16	13.4%	0.001 ^{X²}
	IB	13	11.1%	5	4.2%	
	IC	8	6.8%	1	0.8%	
	IIA	7	6.0%	10	8.4%	
	IIB	13	11.1%	5	4.2%	
	I	15	12.8%	42	35.3%	
IIA	32	27.4%	42	35.3%		
IIB	9	7.7%	0	0.0%		
IIIA	8	6.8%	3	2.5%		
IIIB	33	28.2%	17	14.3%		
IIIC	20	17.1%	15	12.6%		

^{X²} Ki-kare test

ÇCS ≥5 mm olan grupta mezorektum bütünlüğü ÇCS <5 mm olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. ÇCS ≥5 mm olan grupta tümör boyutu ÇCS <5 mm olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha düşüktü (Tablo 18).

ÇCS ≥5 mm olan grupta lokal nüks ve uzak metastaz oranı ÇCS <5 mm olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha düşüktü. ÇCS ≥5 mm olan grupta mortalite oranı ÇCS <5 mm olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha düşüktü (Tablo 18).

ÇCS ≥5 mm olan grupta genel sağkalım süresi ÇCS <5 mm olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti (Tablo 18).

Tablo 18: ÇCS ile mezorektum bütünlüğü, tümör boyutu ve prognostik verilerin ilişkisi

	Çevresel Cerrahi Sınır		Çevresel Cerrahi Sınır		p	
	<5 mm		≥5 mm			
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
Mezorektum Bütünlüğü						
İnkomplet	38	32.5%	16	13.4%	0.000 ^{X²}	
Komplete Yakın	40	34.2%	38	31.9%		
Komplet	39	33.3%	65	54.6%		
Tümör Boyutu (mm)	43.3 ± 25.3	40.0	32.5 ± 23.2	30.0	0.000 ^m	
Lokal Nüks	(-)	92	78.6%	105	88.2%	0.047 ^{X²}
	(+)	25	21.4%	14	11.8%	
Uzak Metastaz	(-)	83	70.9%	103	86.6%	0.003 ^{X²}
	(+)	34	29.1%	16	13.4%	
Mortalite	(-)	47	40.2%	73	61.3%	0.001 ^{X²}
	(+)	70	59.8%	46	38.7%	
Takip Süresi (Ay)	58.8 ± 40.1	54.0	72.2 ± 33.7	71.0	0.007 ^m	

^mMann-Whitney u test / ^{X²}Ki-kare test

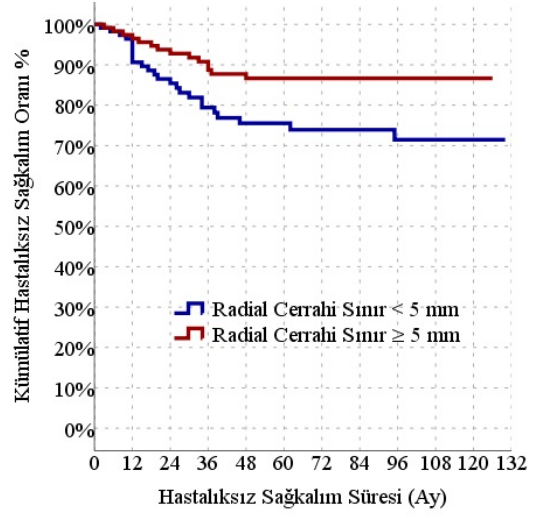
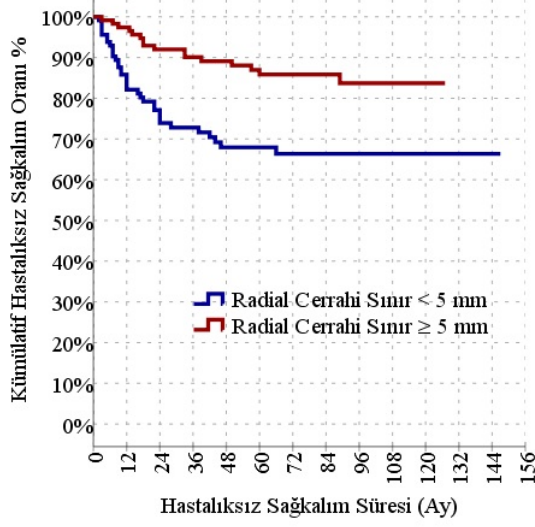
Tek değişkenli modelde ÇCS <5 mm ve ÇCS ≥5 mm olan grup hastaların ayrımında LAR ve APR ameliyatlarının, diferansiyasyon derecesinin, lenfovasküler invazyonun, perinöral invazyonun, T evresinin, N evresinin, TNM evresinin, mezorektum bütünlüğünün, tümör boyutunun, sağkalım süresinin, lokal nüks olmasının, nüks olmadan sağkalım süresinin, uzak metastaz olmasının, metastaz olmadan sağkalım süresinin, mortalite oranının anlamlı (p<0.05) etkinliği gözlenmiştir (Tablo 19).

Tablo 19: Multivaryant analiz sonuçları

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
<i>Ameliyat</i>						
LAR	0.909	0.858 - 0.963	0.001	0.929	0.871 - 0.992	0.028
APR	1.125	1.029 - 1.230	0.010			
Diferansiyasyon	2.935	1.560 - 5.519	0.001			
LVI	0.331	0.191 - 0.574	0.000			
PNI	0.236	0.129 - 0.431	0.000	0.303	0.156 - 0.589	0.000
T Evresi	0.949	0.917 - 0.981	0.002			
N Evresi	0.952	0.921 - 0.984	0.003			
Evre	0.951	0.929 - 0.973	0.000	0.962	0.938 - 0.986	0.003
Mezorektum Bütünlüğü	1.955	1.389 - 2.752	0.000	1.896	1.294 - 2.777	0.001
Tümör Boyutu (Mm)	0.981	0.970 - 0.993	0.001			
Sağkalım Süresi (Ay)	1.010	1.003 - 1.017	0.007			
Lokal Nüks	0.491	0.241 - 1.000	0.050			
Nüks Olmadan	1.009	1.002 - 1.016	0.011			
Sağkalım Süresi (Ay)						
Uzak Metastaz	0.379	0.196 - 0.734	0.004			
Metastaz Olmadan	1.011	1.004 - 1.018	0.001			
Sağkalım Süresi (Ay)						
Mortalite	0.423	0.251 - 0.713	0.001			

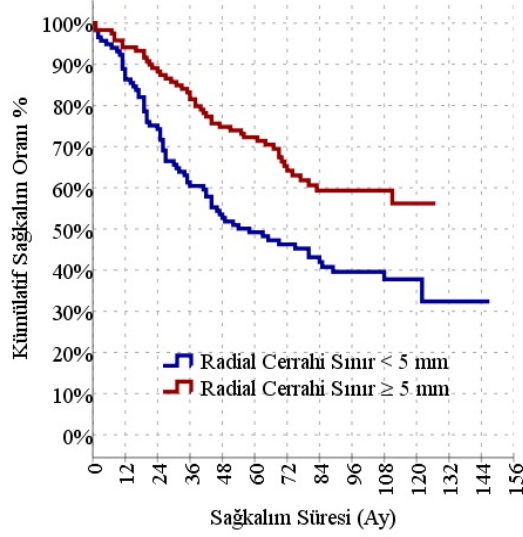
Lojistik Regresyon (Forward LR)

Çok değişkenli modelde ÇCS <5 mm ve ÇCS ≥5 mm olan grup hastaların ayırımında LAR ameliyatının, perinöral invazyonun, TNM evresinin, mezorektum bütünlüğünün anlamlı-bağımsız (p<0.05) etkinliği gözlenmiştir (Tablo 19).



A

B



C

Şekil 14: Kaplan Meier eğrileri. **A)** Lokal nüks olmadan sağkalım ($p=0.017$). **B)** Uzak metastaz olmadan sağkalım ($p=0.001$). **C)** Genel sağkalım ($p=0.001$)

Tablo 20: Kaplan Meier (Log Rank)

A) Lokal Nüks		Lokal Nüksüz Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	p
Çevresel Cerrahi Sınır	< 5 mm	101.6	91.9 - 111.2	0.017
	≥ 5 mm	112.4	105.8 - 119.1	
Toplam		109.1	103.2 - 115.1	

B) Uzak Metastaz		Metastazsız Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	p
Çevresel Cerrahi Sınır	< 5 mm	104.0	92.0 - 116.0	0.001
	≥ 5 mm	112.1	105.3 - 118.9	
Toplam		116.8	109.5 - 124.2	

C) Genel Sağkalım		Genel Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	p
Çevresel Cerrahi Sınır	< 5 mm	76.2	65.4 - 86.9	0.001
	≥ 5 mm	92.0	83.9 - 100.2	
Toplam		89.8	82.2 - 97.3	

ÇCS < 5 mm (101.6 ay) olan grupta öngörülen lokal nüks olmadan sağkalım süresi ÇCS ≥ 5 mm (112.4 ay) olan gruptan öngörülen hastalıksız sağkalım süresi anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 20) (Şekil 14-A)

ÇCS < 5 mm (104.0 ay) olan grupta öngörülen uzak metastaz olmadan sağkalım süresi ÇCS ≥ 5 mm (112.1 ay) olan gruptan öngörülen hastalıksız sağkalım süresi anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 20) (Şekil 14-B)

ÇCS < 5 mm (76.2 ay) olan grupta öngörülen genel sağkalım süresi ÇCS ≥ 5 mm (92.0 ay) olan gruptan öngörülen hastalıksız sağkalım süresi anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 20) (Şekil 14-C)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda rektum tümörü nedeniyle opere edilen 236 hastanın lokal nüks, uzak metastaz ve mortalite verileri retrospektif olarak incelendi. ÇCS uzaklığı ≥ 5 mm olan grupta mortalite, lokal nüks ve uzak metastaz açısından anlamlı olarak daha iyi sonuçlar elde edildiği görüldü. Buradan hareketle yeterli ÇCS elde edebilmek için gerekli olan faktörler incelendi. Tümör boyutu, yüksek T evresi, yüksek N evresi, LVI pozitifliği, PNI pozitifliği, kötü diferansiyasyon, mezorektumun komplet olarak çıkarılmaması yetersiz ÇCS ile anlamlı olarak ilişkili bulundu. Neoadjuvan tedavi ile ÇCS arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Multivaryant analizde ÇCS < 5 mm ve ÇCS ≥ 5 mm olan grup hastaların ayırımında LAR ameliyatının, perinöral invazyonun, TNM evresinin ve mezorektum bütünlüğünün anlamlı-bağımsız ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir.

Kelly ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yayımlanan çalışmada (69) 1561 hasta incelenmiş ve ÇCS'nin sağkalım süresi ile ilişkisi irdelenmiştir. Hastalar ÇCS uzaklıkları açısından < 1 mm, 1-5 mm, 5-10 mm ve > 10 mm olarak gruplandırılmıştır. Genel sağkalımları değerlendirildiğinde ÇCS > 10 mm olan grubun sağkalımı, < 1 mm ve 1-5 mm arası olan gruplara göre anlamlı şekilde daha iyi olarak saptanmıştır. ÇCS > 10 mm olan grup ile 5-10 mm arası olan grup arasında genel sağkalımda anlamlı fark saptanmamış olup bu nedenle rektum ameliyatlarında ÇCS uzaklığının mümkün olduğunca 5 mm ve üzerinde tutulması tavsiye edilmiştir. Bu çalışma ile benzer bir şekilde bizim hasta grubumuzda genel sağkalımda anlamlı fark oluşturacak ÇCS değerini bulmak için yaptığımız ROC analizinde ÇCS için cut off değeri 5 mm olarak saptadık. ÇCS ≥ 5 mm olan grupta sağkalım anlamlı olarak daha yüksekti. Kelly ve arkadaşlarının çalışmasında APR, TNM evresi, tümör boyutu ile ÇCS arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da APR, yüksek TNM evresi ve artan tümör boyutu ile pozitif ÇCS arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Her iki çalışmada da neoadjuvan tedavi ile ÇCS arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Kelly ve arkadaşlarının çalışmasında ÇCS > 10 mm olan grupta 5 yıllık sağkalım oranı %66, 5-10 mm arası grupta %66.6, 1-5 mm arası grupta %51.7, < 1 mm grubunda ise %43.2 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda < 5 mm olan grubun 5 yıllık sağkalımı %49.8

olarak bulunmuşken ≥ 5 mm grupta bu değer %72.6 olarak bulunmuştur. Kelly ve arkadaşlarının çalışmasında multivaryant analizde yaş ve cinsiyet anlamlı fark oluştururken bizim çalışmamızda yaş ve cinsiyetin anlamlı fark oluşturmadığı görüldü. Her iki çalışmanın multivaryant analizinde de TNM evresi anlamlı fark oluşturmuştur.

Qi Liu ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan çalışmada (70) ÇCS ile prognoz arasındaki ilişki 7811 hasta üzerinde incelenmiştir. Hastalar ÇCS'ye göre 0-1 mm, 1.1-2 mm, 2.1-5 mm, 5.1-10 mm ve >10 mm olarak gruplara ayrılmış. İleri TNM evresi, büyük tümör boyutu ve ileri diferansiyasyon derecesi ile kötü sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Çalışmada ÇCS <1 mm olması ile kötü sağkalım arasında ilişki bulunmuştur. ÇCS >5 mm olan grubun mortalite oranı, ÇCS < 5 mm olan grubun mortalite oranından daha iyi olmakla birlikte arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmanın tartışma bölümünde cerrahların en az 1 mm ÇCS sağlaması, mümkünse ÇCS ≥ 5 mm üzerinde olacak şekilde cerrahi sınır sağlanması önerilmiştir. Bizim çalışmamızda cut off değer olarak 5 mm belirlenmiş olup ÇCS ≥ 5 mm olan grupta sağkalım oranının %21,1 daha fazla olduğu görülmüştür.

Hillary Simon ve arkadaşları 2021 tarihli çalışmasında (71) toplam 47331 hastayı ÇCS <1 mm ve ÇCS >1 mm olacak şekilde iki gruba ayrıldıktan sonra, ÇCS üzerine etki eden klinikopatolojik parametreleri tespit etmeyi amaçlamıştır. Neoadjuvan kemoradyoterapi alan grupta ÇCS < 1 mm olan hastaların sayısı anlamlı şekilde daha fazla görülmüştür (%31,8'e karşılık %34.1). Bizim çalışmamızda ise neoadjuvan tedavi ile ÇCS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durumun neoadjuvan tedavinin genellikle ileri evre tümörlerde tercih edilmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Hillary Simon ve arkadaşlarının çalışmasında ÇCS < 1 mm olan grupta; yüksek T ve N evresi, yüksek prognostik evre, LVI pozitifliği, PNI pozitifliği, büyük tümör boyutu ve kötü diferansiyasyon görülme sıklığı bizim çalışmamızda da olduğu gibi anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir. Hillary Simon ve arkadaşlarının çalışmasında açık cerrahi operasyon yapılan hastalarda ÇCS pozitifliği anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Biz de çalışmamızda açık cerrahi ile ÇCS pozitifliği arasında anlamlı ilişki olduğunu tespit ettik. Bu durumun, açık cerrahinin T ve N evresi ileri, invazyon riski yüksek tümörlerde daha çok tercih edilmesi nedeniyle ortaya çıktığını düşündük. Multivaryant analizde bizim çalışmamızla paralel olarak açık cerrahi ve PNI ile ÇCS arasında anlamlı fark saptanmıştır. Bizim çalışmamızdan

farklı olarak, Simon ve arkadaşlarının çalışmasının multivaryant analizinde T evresi, tümör boyutu ve diferansiyasyon derecesi anlamlı sonuç vermiştir. Bizim çalışmamızda anlamlı fark oluşturduğu görülen TNM evresi, bu çalışmanın multivaryant analizinde anlamlı fark göstermemiştir.

Ana Galvez ve arkadaşları tarafından 2023 yılında 1599 hasta üzerinde yapılan çalışmada (72) ÇCS <1 mm olan grupta lokal nüks oranı %33,3 iken, ÇCS \geq 1 mm olan grupta bu oran %4.8 olarak hesaplanmış ve anlamlı fark saptanmıştır. Bizim çalışmamızda lokal nüks oranı ÇCS <5 mm olan grupta %21.4 iken ÇCS \geq 5 mm olan grupta %11.8 olarak bulundu ve anlamlı fark saptandı. Galvez'in çalışmasında uzak metastazın ÇCS pozitif grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. 5 yıllık sağkalımın ÇCS negatif olan grupta %77.5, ÇCS pozitif grupta %43.6 olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, ÇCS <5 mm olan grubun 5 yıllık sağkalımı %49.8 olarak bulunmuşken; ÇCS \geq 5 mm grupta bu değer %72.6 olarak bulunmuştur. Galvez ve arkadaşlarının çalışmasında TNM evresi, T ve N evresi, diferansiyasyon derecesi, LVI ve PNI ile ÇCS pozitifliği arasında anlamlı fark saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu parametreler ile ÇCS pozitifliği arasında benzer şekilde anlamlı ilişki saptanmıştır. Galvez ve arkadaşlarının çalışması ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da neoadjuvan ve adjuvan tedavi ile ÇCS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Galvez'in çalışmasında LAR ile APR arasında anlamlı fark saptanmamıştır; bizim çalışmamızda ise APR uygulanan hastalarda ÇCS pozitifliği daha yüksek saptanmıştır. Galvez ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da TME ile ÇCS arasında anlamlı fark saptanmıştır. Galvez ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %84.8'inde mezorektum komplet, %9.38'inde komplete yakın, %5.79'unda ise inkomplet olarak çıkarılmıştır. Bizim çalışmamızda ise hastaların %44.1'inde mezorektum komplet, %33'ünde komplete yakın, %22.9'unda inkomplet olarak çıkarılmıştır.

Kiichi Sugimoto ve arkadaşlarının 2023 yılında yayınladıkları çalışmada (73) 412 hasta üzerinde yapılan incelemede ÇCS <1 mm olan hastalar ÇCS pozitif kabul edilmiştir. Çalışmamızda cut off değer 5 mm olarak saptanmış ve ÇCS<5 mm olan hastalar ÇCS pozitif kabul edilmiştir. Sugimoto'nun çalışmasında cerrahi sınırı pozitif olan grupta metastazsız 5 yıllık sağkalım belirgin şekilde daha kötü olarak bildirilmiş (%15.7'e karşılık %70.2); genel sağkalıma bakıldığında ÇCS <1 mm olan grupta

%26.5, ÇCS >1 mm olan grupta %86.3 sağkalım bildirilmiştir. Lokal nüks olmadan sağkalım oranlarında ÇCS pozitif grupta anlamlı şekilde daha kötü sonuçlar elde edilmiştir (%49.3'e karşılık %92.6). ÇCS pozitif grupta anlamlı şekilde tümör büyüklüğünde, T evresinde, açık cerrahi uygulanma oranında ve APR uygulanma oranında yükseklik saptanmış. Çalışmamızda da ÇCS <5 mm olmasının hem lokal nüks hem de uzak metastaz üzerinde anlamlı şekilde olumsuz etkisi olduğu sonucuna ulaşılmıştır. ÇCS üzerinde etkili faktörlerden T evresi, tümör boyutu ve APR uygulanması konusunda bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Sugimoto ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, bizim çalışmamızda N evresi yüksek olan hastalarda ÇCS'nin pozitif gelme oranında anlamlı olarak yüksek görüldü.

Erik Agger ve arkadaşlarının 2023 yılında 8593 hasta üzerinde yaptığı meta-analiz çalışmasında (74) rektum tümörü nedeniyle opere edilen hastalar ÇCS <1 mm, 1-2 mm arası ve >2 mm olacak şekilde 3 gruba ayrılmış ve bu gruplar arasında uzak metastaz açısından anlamlı fark olup olmadığını incelemiştir. 1-2 mm arası ve >2 mm grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ÇCS <1 mm grubunda uzak metastaz oranı %30.7 iken ÇCS >1 mm grubunda %18.3 olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda, ÇCS <5 mm grubunda %29.1, ÇCS ≥5 mm grubunda ise %13.4 uzak metastaz olduğu görüldü.

Erik Agger ve arkadaşları 2020 yılında yaptıkları çalışmada (75) ÇCS ile lokal nüksün ilişkisini araştırmayı amaçlamışlar ve ÇCS <1 mm olan grupta lokal nükste anlamlı artış saptamışlardır. ÇCS uzaklığı 1-2 mm arası grup ile >2 mm olan grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ÇCS <1 mm olan grupta anlamlı olarak daha fazla lokal nüks olduğu belirtilmiştir. İncelenen tüm hastaların %3.8'inde lokal nüks geliştiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda bu oran %16.5 olarak bulundu. Agger ve arkadaşlarının çalışmasında, çıkarılan mezorektum bütünlüğü ile alakalı veriler paylaşılmadığından kıyaslama yapmamız mümkün olmamıştır.

Alex Martinez-Perez ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladığı meta-analizde (76), laparoskopik ameliyat uygulanan 1697 hastanın 135'inde (%7,9) ve açık ameliyat uygulanan 1292 hastanın 79'unda (%6,1) ÇCS'nin 1 mm'nin altında olduğu görülmüş olup bu sonuçlarda anlamlı fark saptanmamıştır. Yine de bu çalışmada laparoskopinin onkolojik sonuçlar açısından güvenilirliğin sorgulanması gerektiği ifade edilmiştir. Öte yandan Klein ve arkadaşlarının 2019'daki çalışmasında (77) ÇCS pozitifliği, açık

ameliyatlarda daha sık görülmüştür (%10,5'e karşı %6,7; $p < 0,001$). Bizim çalışmamızda ise laparoskopik ameliyatlara açık ameliyatlara arasında anlamlı ÇCS pozitifliği farkı saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Sonuç olarak, çevresel cerrahi sınır rektum kanseri nedeniyle yapılan ameliyatlarda bağımsız bir prognostik faktördür ve cerrahlar mezorektumun temiz çevresel cerrahi sınırlarla çıkarılmasına özen göstermelidir. Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada ÇCS için asgari mesafe 1 mm olarak değerlendirilmiştir. Biz ise çalışmamızda ÇCS için cut-off değeri 5 mm olarak bulduk ve $\text{ÇCS} \geq 5$ mm olan hastaların anlamlı şekilde daha iyi prognoza sahip olduğu sonucuna vardık. Bu nedenle 5 mm'lik ÇCS üzerine daha büyük hasta grupları üzerinde yeni çalışmalar yapmanın önem arz ettiği kanaatine ulaştık.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmanın tek merkezli bir çalışma olması ve bu nedenle hasta sayısının sınırlı olması kısıtlılıklardan biridir. Hastaların kemoterapi rejimleri ve süreleri ile alakalı ayrıntılı bilgiye sistemimizden ulaşamamaktadır. Farklı kemoterapi rejimlerinin etkileri ayrı ayrı değerlendirilememiştir. Bunun yanı sıra bazı hastalarımızın radyoterapi süreçleri ile alakalı kesin bilgilere ulaşamamıştır ve bu hastalar radyoterapi konusunda bilgi alınamayan hastalar olarak ayrıca gruplandırılarak sonuçlara dahil edilmemiştir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda hastaların yaş ve cinsiyetleri ile ÇCS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tümörün diferansiyasyon derecesi, LVI pozitifliği, PNI pozitifliği ÇCS pozitifliği üzerinde anlamlı etkiye sahip olarak tespit edilmiştir. Tümör boyutu, Patolojik T ve N evresi arttıkça ÇCS pozitifliğinin anlamlı şekilde arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Patoloji piyesinde mezorektumun komplet olarak çıkarılmış olmasının ÇCS pozitifliğini anlamlı derecede azalttığı izlenmiştir.

LAR yapılan hastalarda ÇCS'nin ≥ 5 mm olma oranı anlamlı şekilde daha yüksek olarak saptanırken ($p < 0.05$); APR yapılan hastalarda, LAR yapılanların aksine, ÇCS'nin ≥ 5 mm olma oranı anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p < 0.05$). Buradaki farklılığın ön planda tümör yerleşimi ve hasta seçimi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Laparoskopik yöntemler ile açık yöntemler arasında ÇCS pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Neoadjuvan KT veya RT alan ve almayan gruplar arasında ÇCS açısından anlamlı fark saptanmadı.

ÇCS < 5 mm olan grupta lokal nüks ve uzak metastaz oranı anlamlı olarak artarken; nüksüz ve metastazsız sağkalım süreleri anlamlı olarak azalmaktadır.

Çok değişkenli analizde LAR operasyonu, PNI, TNM evresi ve mezorektum bütünlüğü ÇCS ile anlamlı-bağımsız etkinlik göstermiştir.

Sonuç olarak tek değişkenli modelde ÇCS < 5 mm ve ÇCS ≥ 5 mm olan grup hastaların ayırımında LAR ve APR ameliyatlarının, diferansiyasyon derecesinin, lenfovasküler invazyonun, perinöral invazyonun, T evresinin, N evresinin, TNM evresinin, mezorektum bütünlüğünün ve tümör boyutunun anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir. ÇCS ≥ 5 mm olan hasta grubunda sağkalım süresinde anlamlı artış görülürken, lokal nüks ve uzak metastaz görülme sıklığında anlamlı azalma gözlenmiştir ($p < 0.05$). Çok değişkenli modelde ÇCS < 5 mm ve ÇCS ≥ 5 mm olan grup hastaların ayırımında LAR ameliyatının, perinöral invazyonun, TNM evresinin, mezorektum bütünlüğünün anlamlı-bağımsız ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Graney MJ, Graney CM. Colorectal surgery from antiquity to the modern era. *Dis Colon Rectum*. 1980;23(6):432-441.
2. 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.
3. Parks AG, Percy JP. Resection and sutured colo-anal anastomosis for rectal carcinoma. *Br J Surg*. 2005 Dec 7;69(6):301-4.
4. Heald RJ, Ryall RDH. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *The Lancet*. 1986 Jun;327(8496):1479-82.
5. Boublikova L, Novakova A, Simsa J, Lohynska R. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: the evidence and expectations. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023 Dec;192:104196.
6. Cancer today [Internet]. [cited 2024 Jan 31]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>
7. Kanser_Rapor_2018.pdf [Internet]. [cited 2024 Jan 30]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf
8. Quirke P, Dixon MF, Durdey P, Williams NS. Local Recurrence Of Rectal Adenocarcinoma Due To Inadequate Surgical Resection: Histopathological Study of Lateral Tumour Spread and Surgical Excision. *The Lancet*. 1986 Nov 1;328(8514):996-9.
9. Nagtegaal ID, Quirke P. What Is the Role for the Circumferential Margin in the Modern Treatment of Rectal Cancer? *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26(2):303-12.
10. Salerno G, Sinnatamby C, Branagan G, Daniels IR, Heald RJ, Moran BJ. Defining the rectum: surgically, radiologically and anatomically. *Colorectal Dis*. 2006 Sep;8(s3):5-9.
11. Lee JM, Kim NK. Essential Anatomy of the Anorectum for Colorectal Surgeons Focused on the Gross Anatomy and Histologic Findings. *Ann Coloproctology*. 2018 Apr;34(2):59-71.
12. Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Kao LS, et al., editors. *Schwartz's principles of surgery*. Eleventh edition. New York: McGraw-Hill; 2019.
13. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1988 Sep 1;319(9):525-32.
14. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet Lond Engl*. 2019 Oct 19;394(10207):1467-80.
15. Dinarvand P, Davaro EP, Doan JV, Ising ME, Evans NR, Phillips NJ, et al. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Arch Pathol Lab Med*. 2019 Nov;143(11):1382-98.
16. Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, Antoniou AC, Lee A, Giles GG, et al. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2017 Mar;26(3):404-12.
17. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Hu FB, Mayer RJ, et al. Association of Dietary

- Patterns With Cancer Recurrence and Survival in Patients With Stage III Colon Cancer. *JAMA*. 2007 Aug 15;298(7):754.
18. Tabung FK, Liu L, Wang W, Fung TT, Wu K, Smith-Warner SA, et al. Association of Dietary Inflammatory Potential With Colorectal Cancer Risk in Men and Women. *JAMA Oncol*. 2018 Mar 1;4(3):366–73.
 19. Cho E, Lee JE, Rimm EB, Fuchs CS, Giovannucci EL. Alcohol consumption and the risk of colon cancer by family history of colorectal cancer. *Am J Clin Nutr*. 2012 Feb;95(2):413–9.
 20. Mattar MC, Lough D, Pishvaian MJ, Charabaty A. Current Management of Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer. *Gastrointest Cancer Res GCR*. 2011;4(2):53–61.
 21. Brackmann S, Andersen SN, Aamodt G, Roald B, Langmark F, Clausen OPF, et al. Two distinct groups of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jan;15(1):9–16.
 22. 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.
 23. Ronel DN, Hardy MA. Henri Albert Hartmann: Labor and discipline. *Curr Surg*. 2002 Jan;59(1):59–64.
 24. Dixon CF. Anterior Resection for Malignant Lesions of the Upper Part of the Rectum and Lower Part of the Sigmoid. *Ann Surg*. 1948 Sep;128(3):425–42.
 25. Heald RJ, Chir. M, Smedh RK, Kald A, Sexton R, Moran BJ. Abdominoperineal excision of the rectum—An endangered operation. *Dis Colon Rectum*. 1997 Jul;40(7):747–51.
 26. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 2005 Dec 7;69(10):613–6.
 27. Feeney G, Sehgal R, Sheehan M, Hogan A, Regan M, Joyce M, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer management. *World J Gastroenterol*. 2019 Sep 7;25(33):4850–69.
 28. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, Li K, Liu X, Chen H, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic and Prognostic Serum Biomarkers of Colorectal Cancer. *PLoS ONE*. 2014 Aug 8;9(8):e103910.
 29. Goiffon RJ, O’Shea A, Harisinghani MG. Advances in radiological staging of colorectal cancer. *Clin Radiol*. 2021 Dec;76(12):879–88.
 30. Taylor FGM, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Blomqvist L, Swift IR, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Jan 1;32(1):34–43.
 31. Choi SH, Kim SY, Park SH, Kim KW, Lee JY, Lee SS, et al. Diagnostic performance of CT, gadoxetate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: Systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2018;47(5):1237–50.
 32. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, Nelemans P, Bakers FCH, Beets GL, et al. Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Nov;207(5):984–95.

33. Hoshino N, Sakamoto T, Hida K, Sakai Y. Diagnostic accuracy of computed tomography colonography for tumor depth in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2019 Sep;30:126–30.
34. Rodríguez-Fraile M, Cózar-Santiago MP, Sabaté-Llobera A, Caresia-Aróztegui AP, Delgado-Bolton RC, Orcajo-Rincon J, et al. FDG PET/CT in colorectal cancer. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol Engl Ed*. 2020 Jan;39(1):57–66.
35. Campbell C, Conway J, Lavette LE, Jahann D, Waters G, Ashburn J, et al. Endorectal Ultrasound (ERUS): an Accurate and Invaluable Tool for Identifying Suitable Candidates for Transanal Excision/Transanal Endoscopic Microsurgery (TAE/TEM) in Early-Staged Rectal Tumors. *J Gastrointest Surg*. 2023;27(12):3086–7.
36. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, de Wilt JHW, Ouwendijk RJT, Kuipers EJ, et al. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. *Cancer Epidemiol*. 2011 Oct;35(5):442–7.
37. Macrae FA, Parikh AR, Ricciardi R. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 5]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer?csi=df75329e-e304-4aed-bca7-decfce95acb7>
38. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal Cancer: CT Colonography and Colonoscopy for Detection—Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2011 May;259(2):393–405.
39. Goldberg RM. Overview staging rectal cancer - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F131308&topicKey=ONC%2F106743>
40. Vogel JD, Felder SI, Bhamra AR, Hawkins AT, Langenfeld SJ, Shaffer VO, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2022 Feb;65(2):148–77.
41. Goldberg RM. Overview of management of cT1 rectal cancer - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F131309&topicKey=ONC%2F106743>
42. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul;28:iv22–40.
43. Goldberg RM. Initial mgt of LA rectal cancer (cT3-4 or N+) - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 12]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F131311&topicKey=ONC%2F106743&search=rectal%20cancer&rank=2~150&source=see_link
44. López-Campos F, Martín-Martín M, Fornell-Pérez R, García-Pérez JC, Die-Trill J, Fuentes-Mateos R, et al. Watch and wait approach in rectal cancer: Current controversies and future directions. *World J Gastroenterol*. 2020 Aug 7;26(29):4218–39.
45. Young DO, Kumar AS. Local Excision of Rectal Cancer. *Surg Clin North Am*. 2017

- Jun;97(3):573–85.
46. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;25(1):1–42.
 47. Shinji S, Yamada T, Matsuda A, Sonoda H, Ohta R, Iwai T, et al. Recent Advances in the Treatment of Colorectal Cancer: A Review. *J Nippon Med Sch*. 2022 Jun 25;89(3):246–54.
 48. Landry M, Cavalea AC, Bhat SG, Heidel RE, Casillas MA, Russ AJ. Combined Endoscopic and Laparoscopic Surgery versus Laparoscopic Colectomy: Improved Patient Outcomes for Endoscopically Unresectable Neoplasms. *Am Surg*. 2020 Mar 1;86(3):e164–6.
 49. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, et al. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc*. 2020 Jan;32(2):219–39.
 50. Law R, Das A, Gregory D, Komanduri S, Muthusamy R, Rastogi A, et al. Endoscopic resection is cost-effective compared with laparoscopic resection in the management of complex colon polyps: an economic analysis. *Gastrointest Endosc*. 2016 Jun;83(6):1248–57.
 51. Buess G, Theiss R, Günther M, Hutterer F, Pichlmaier H. [Transanal endoscopic microsurgery]. *Leber Magen Darm*. 1985 Nov;15(6):271–9.
 52. Saur NM, Bleier J. Transanal endoscopic microsurgery - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=SURG%2F58698&topicKey=ONC%2F106743>
 53. Devane LA, Daly MC, Albert MR. Transanal Endoscopic Platforms: TAMIS versus Rigid Platforms: Pros and Cons. *Clin Colon Rectal Surg*. 2022 Mar;35(2):93–8.
 54. Hompes R, Rauh SM, Ris F, Tuynman JB, Mortensen NJ. Robotic transanal minimally invasive surgery for local excision of rectal neoplasms. *Br J Surg*. 2014 Apr;101(5):578–81.
 56. Pechlivanides G, Gourtsoyianni S, Gouvas N, Sougklakos J, Xynos E. Management of the adenocarcinoma of the upper rectum: a reappraisal. *Updat Surg*. 2021 Apr;73(2):513–26.
 57. Rajput A, Bullard Dunn K. Surgical Management of Rectal Cancer. *Semin Oncol*. 2007 Jun;34(3):241–9.
 58. Detering R, Rutgers MLW, Bemelman WA, Hompes R, Tanis PJ. Prognostic importance of circumferential resection margin in the era of evolving surgical and multidisciplinary treatment of rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2021 Aug;170(2):412–31.
 59. Mezhir JJ, Smith KD, Fichera A, Hart J, Posner MC, Hurst RD. Presence of distal intramural spread after preoperative combined-modality therapy for adenocarcinoma of the rectum: what is now the appropriate distal resection margin? *Surgery*. 2005 Oct;138(4):658–63; discussion 663–664.
 60. Delaney CP, Lawrence JK, Keller DS, Champagne BJ, Senagore AJ. Operative Techniques in Laparoscopic Colorectal Surgery. Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 248 p.
 61. Manegold P, Taukert J, Neeff H, Fichtner-Feigl S, Thomusch O. The minimum distal resection margin in rectal cancer surgery and its impact on local recurrence - A retrospective cohort analysis. *Int J Surg Lond Engl*. 2019 Sep;69:77–83.

62. Cienfuegos JA, Martínez P, Baixauli J, Beorlegui C, Rosenstone S, Sola JJ, et al. Perineural Invasion is a Major Prognostic and Predictive Factor of Response to Adjuvant Chemotherapy in Stage I-II Colon Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017 Apr;24(4):1077–84.
63. Amri R, England J, Bordeianou LG, Berger DL. Risk Stratification in Patients with Stage II Colon Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016 Nov;23(12):3907–14.
64. Silberfein EJ, Kattepogu KM, Hu CY, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig B, et al. Long-term survival and recurrence outcomes following surgery for distal rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010 Nov;17(11):2863–9.
65. Kasperek MS, Hassan I, Cima RR, Larson DR, Gullerud RE, Wolff BG. Long-term quality of life and sexual and urinary function after abdominoperineal resection for distal rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2012 Feb;55(2):147–54.
66. Lujan J, Valero G, Biondo S, Espin E, Parrilla P, Ortiz H. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: results of a prospective multicentre analysis of 4,970 patients. *Surg Endosc*. 2013 Jan;27(1):295–302.
67. Goldberg RM. Initial Rx of pMMR/MSS non-met rectal cancer - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 11]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/image?image_Key=ONC%2F138397&topic_Key=ONC%2F106743
68. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1731–40.
69. Kelly SB, Mills SJ, Bradburn DM, Ratcliffe AA, Borowski DW. Effect of the circumferential resection margin on survival following rectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2011 Feb 24;98(4):573–81.
70. Liu Q, Luo D, Cai S, Li Q, Li X. Circumferential resection margin as a prognostic factor after rectal cancer surgery: A large population-based retrospective study. *Cancer Med*. 2018 Jul 10;7(8):3673–81.
71. Simon HL, de Paula TR, Profeta da Luz MM, Kiran RP, Keller DS. Predictors of Positive Circumferential Resection Margin in Rectal Cancer: A Current Audit of the National Cancer Database. *Dis Colon Rectum*. 2021 Sep 1;64(9):1096–105.
72. Galvez A, Biondo S, Trenti L, Espin E, Kraft M, Farres R, et al. Prognostic Value of the Circumferential Resection Margin After Curative Surgery for Rectal Cancer: A Multicenter Propensity Score-Matched Analysis. *Dis Colon Rectum*. 2023 Jul;66(7):887.
73. Sugimoto K, Takahashi H, Yuki, Irie T, Kawaguchi M, Kobari A, et al. Positive Circumferential Resection Margin in Rectal Cancer Is a Robust Predictor of Poor Long-term Prognosis With Clinicopathological Bias Between Groups Compensated by Propensity-score Matching Analysis. *Anticancer Res*. 2023 Aug;43(8):3623–30.
74. Agger E, Jörgren F, Lydrup ML, Buchwald P. Circumferential Resection Margin is Associated With Distant Metastasis After Rectal Cancer Surgery: A Nation-wide Population-based Study Cohort. *Ann Surg*. 2023 Feb 1;277(2):e346–52.

75. Agger EA, Jörgren FH, Lydrup MLA, Buchwald PL. Risk of local recurrence of rectal cancer and circumferential resection margin: population-based cohort study. *Br J Surg*. 2020 Apr;107(5):580–5.
76. Martínez-Pérez A, Carra MC, Brunetti F, de'Angelis N. Pathologic Outcomes of Laparoscopic vs Open Mesorectal Excision for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg*. 2017 Apr 19;152(4):e165665.
77. Klein MF, Vogelsang RP, Gögenur I. Circumferential Resection Margin After Laparoscopic and Open Rectal Resection: A Nationwide Propensity Score Matched Cohort Study. *Dis Colon Rectum*. 2019 Oct;62(10):1177–85.

