



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**REKTUM KANSERİNDE
NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ VE
CERRAHİ TEKNİĞİN PATOLOJİK VE
ERKEN ONKOLOJİK SONUÇLARA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Anıl ÖZEN

Antalya, 2024



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**REKTUM KANSERİNDE
NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ VE
CERRAHİ TEKNİĞİN PATOLOJİK VE
ERKEN ONKOLOJİK SONUÇLARA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Anıl ÖZEN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Muhittin YAPRAK

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2024

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince bana çok değerli fırsatları tanıyan ve üzerimizde sonsuz emeği olan tüm hocalarıma ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Cumhuri ARICI'ya,

Tezimin hazırlanması aşamasında bilgisini, zamanını, desteğini ve sabrını esirgemeyen ve her zaman yanımda olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Muhittin YAPRAK'a,

Bilgilerini ve tecrübelerini benden esirgemeyen, bildikleri her şeyi bana öğretmeyi çalışan ve yardımına koşan tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım süresince gece ve gündüz verdikleri katkı ve yardımlardan dolayı tüm hemşire ve personellere,

Son olarak, her zaman yanımda olan aileme ve hayatımı güzelleştiren, en zor zamanlarda dahi yanımda olan her şeyden çok sevdiğim eşim Özlem ÖZEN'e

Sonsuz sevgi ve saygılarımla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
Şekiller Dizini	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Embriyoloji	3
2.2. Rektumun Anatomisi	3
2.2.1. Rektumun Vasküler Yapıları	5
2.2.2. Rektumun Venöz ve Lenfatik Drenajı	6
2.2.3. Rektumun İnnervasyonu	7
2.3. Rektumun Histolojisi	8
2.4. Rektumun Fizyolojisi ve Fonksiyonu	9
2.5. Kolorektal Kanser	9
2.5.1. Epidemiyoloji	9
2.5.2. Etiyoloji	11
2.5.3. Kolorektal Kanser Patogenezi ve Genetiği	12
2.5.4. Rektum Kanserinde Klinik Değerlendirme	14
2.5.5. Rektum Kanserinde Tanı Yöntemleri	15
2.5.6. Rektum Kanserinde Evreleme	18
2.5.7. Rektum Kanserinin Tedavisi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	54
7. ÖZET	55
8. ABSTRACT	57

9. KAYNAKLAR	59
10. EKLER	67
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Onayı	67



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	Amerikan Kanser Komitesi
APR	Abdominoperineal Rezeksiyon
ASA	American Society of Anesthesiologist
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CEA	Karsinoembriyonik Antijen
CRC	Kolorektal Kanser
ERUS	Endoskopik Rektal Ultrason
ESMO	European Society Medical Oncology
FAP	Ailesel Adenomatöz Polipozis
HNPCC	Hereditier Nonpolipozis Kolon Kanseri
IMA	İnferior Mezenterik Arter
IRA	İnferior Rektal Arter
KRT	Kemoradyoterapi
LAR	Low Anterior Rezeksiyon
LARC	Lokal İleri Evre Rektum Kanseri
LCRT	Uzun Süreli Kemoradyoterapi
MRA	Orta Rektal Arter
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAT	Neoadjuvan Tedavi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
RT	Radyoterapi
SCRT	Kısa Süreli Radyoterapi
SRA	Superior Rektal Arter
TME	Total Mezokolik Eksizyon
TNT	Total Neoadjuvan Terapi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WHO	World Health Organization

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. GLOBOCAN 2022 Kanser İstatistikleri	10
2.2. Kolorektal Kanser Risk Faktörleri	12
2.3. Rektum Kanserin Değerlendirilmesi ve Tercih Edilen Yöntemler	17
2.4. Kolorektal Kanserde TNM Evrelemesi AJCC 2018	19
2.5. Kolorektal Kanserde Evreleme AJCC 2018	20
2.6. Açık, Laparoskopik, Robotik Tekniklerin Avantajları ve Dezavantajları	25
4.1. Tüm Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	30
4.2. Hastaların Preoperatif Değerlendirmesi	31
4.3. Hastalara Uygulanmış Tedavi Yöntemleri	32
4.4. Tüm Hastaların Patolojik Sonuçları	34
4.5. Neoadjuvan Kemoradyoterapinin Patoloji Sonuçlarına ve Nükse Etkisi	36
4.6. Cerrahi Tekniğe Göre Demografik ve Klinik Bilgiler	38
4.7. Lenf Nodu Sayısını Etkileyen Faktörler	40
4.8. Neoadjuvan Kemoradyoterapiye Göre Sağ Kalım ve Nüks Analizleri	42
4.9. Ameliyat Şeklinin Genel ve Hastalısız Sağkalıma Etkileri	43
4.10. Genel Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi	47
4.11. Hastalısız Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Rektum Anatomisi	4
2.2. Erkek ve Kadında Rektumun Fasyal İlişkileri	5
2.3. Kolon ve Rektumun Arterleri	6
2.4. Rektumun Lenfatik Drenajı	7
2.5. Kolorektal Kanser Patogenezi	13
2.6. Rektum Kanserinde Tedavi Algoritması	21
3.1. Çalışmaya Alınma Diyagramı	28
4.1. Genel Sağ Kalım Analizi	40
4.2. Hastalıksız Sağkalım Analizi	41
4.3. Neoadjuvan Kemoradyoterapinin Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalıma Etkisi	42
4.4. Ameliyat Şekline Göre Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım Grafikleri	43
4.5. Evrelere Göre Genel Sağkalım Analizi	44
4.6. Lenfovasküler İnvazyonun ve Perinöral İnvazyonun Sağ Kalıma Etkisi	44
4.7. Tümör Diferansiyasyonunun Genel Sağkalıma ve Hastalıksız Sağkalıma Etkisi	45
4.8. Lenf Nodu Sayısına Göre Genel Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım Analizi	45
4.9. Lenf Nodu Pozitif Hastaların Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım Analizi	46
4.10. CRM Pozitifliğine Göre Genel Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım Analizi	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser WHO'nun verilerine göre kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen 3. kanserdir ve tüm kanserler arasında %10'luk bir orana sahiptir. Ayrıca kanser kaynaklı ölümler arasında 2. sıradadır. Genellikle 50 yaş ve üstü insanlarda görülmekle birlikte genç yaşlarda da görülebilmektedir. Birçok faktör kolorektal kansere sebep olabilmektedir, bunlar arasında işlenmiş etlerin fazla tüketimi, yetersiz meyve ve sebze tüketilmesi, sedanter yaşam tarzı, obezite, sigara tüketimi, aşırı alkol tüketimi gibi durumlar gösterilmektedir¹. Kolorektal kanser erken evrede saptanır ve doğru şekilde tedavi edilirse yüksek oranda tedavi başarısı sağlanabilir.

Rektum kalın barsağın son 15 cm'sini oluşturmaktadır ve kolorektal kanserlerin 1/3'ü rektumdan kaynaklanmaktadır². Rektum kanserinde tanı anında evreleme önem arz etmektedir ve hastaya göre ön planda cerrahi tedavi, neoadjuvan tedaviler veya palyatif tedaviler yapılabilmektedir.

Rektum kanserinin cerrahi tedavileri arasında açık cerrahi ve minimal invaziv yöntemler olan laparoskopik ve robotik cerrahiler bulunmaktadır. Cerrahi tedavi sırasında hastalıklı bölgeyi ve ilgili lenf nodlarını çıkaracak şekilde rezeksiyon yapılır. Bu yöntemde Total Mezokolik Eksizyon (TME) denilmektedir. Cerrahi prosedürler arasında ise en sık uygulananlar Low Anterior Rezeksiyon (LAR), Abdominoperineal Rezeksiyon (APR) yer almaktadır. Rektumun pelvisin içindeki anatomik olarak yeri nedeniyle cerrahi zorlayıcı olabilmektedir. Bu nedenle farklı cerrahi yaklaşımlar zamanla geliştirilmiştir. Her cerrahi tekniği farklı avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır³.

Tüm cerrahi yöntemlerin ortak amacı en iyi onkolojik sonucun sağlanmasıdır. Onkolojik sonuçların en iyi göstergesi hastanın nüks oranları, morbiditesi ve mortalitesidir. En iyi onkolojik sonuç içinse doğru tedavi yöntemi seçilmeli ve cerrahi de onkolojik prensiplere uygun olarak gerçekleştirilmelidir. Cerrahi başarı için yapılan kolon rezeksiyonundan elde edilen spesimenin patolojik incelemesi ve kolon ile birlikte çıkarılan lenf nodu sayısı önemlidir. İyi bir cerrahi sonrası en az 12 lenf nodu çıkarılması gerektiği birçok makalede ve kılavuzda belirtilmekle birlikte⁴⁻⁶, son çıkan yayınlarda özellikle neoadjuvan almış hastalarda bu sayılara ulaşılmasının prognozu kötü etkilemediği bildirilmektedir^{7,8}.

Bu araştırma, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2019-Aralık 2023 tarihleri arasında rektum kanseri cerrahisi yapılan hastaların retrospektif olarak taranması ve Temmuz 2024 tarihine kadar takip edilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Araştırmada, hastaların geçmiş tıbbi kayıtları incelenerek neoadjuvan kemoradyoterapi ve cerrahi prosedürlerin hastaların patolojik ve onkolojik sonuçlarına etkileri karşılaştırılacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

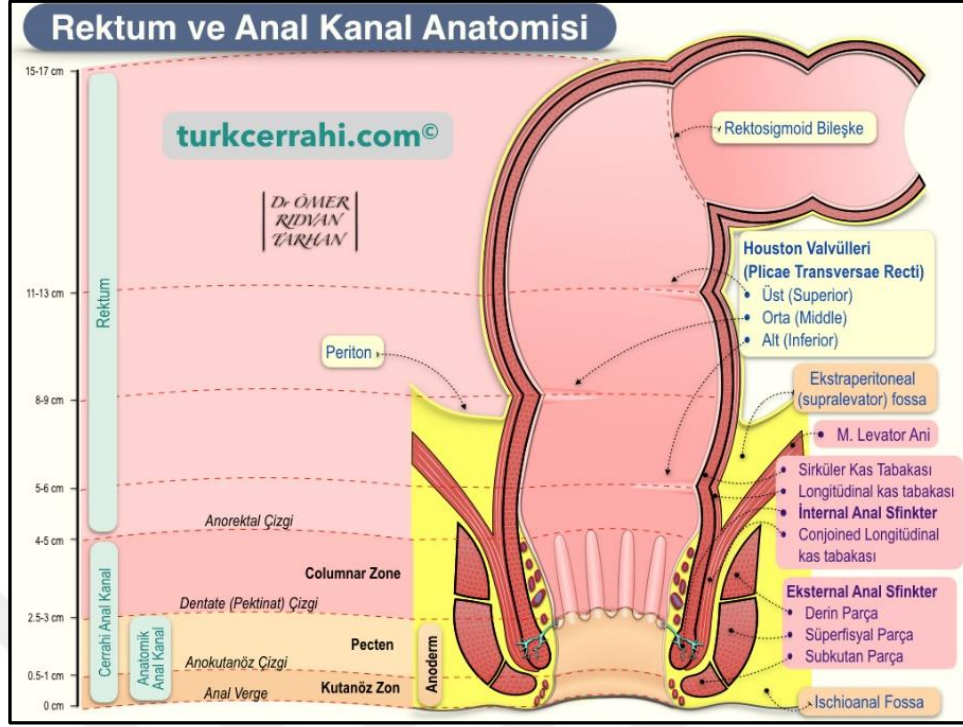
Embriyonik gastrointestinal sistem gestasyonun 4. haftasında gelişmeye başlar. Primitif bağırsak endoderm kökenlidir ve üç segmente ayrılır. Bunlar foregut, midgut ve hindgut şeklindedir. Gestasyonun 6. haftasından sonra midgut 270° döner ve 10. haftada son pozisyonunu alır. Hindgut bu aşamadan sonra distal transvers kolon, inen kolon, rektum ve proksimal anüsü oluşturur. Bu yapıların hepsi inferior mezenterik arterden beslenir. Distal anal kanal ise ektoderm tarafından oluşturulur ve pudental arter tarafından beslenir⁹.

2.2. Rektumun Anatomisi

Rektum, sigmoid kolonun devamı olup, cerrahlara göre sakral promontoryum, anatomistlere göre ise S3 seviyesinde başlar. Rektum, rektosigmoid bileşimden anal kanalın dentat çizgisine kadar 12 ila 15 cm uzunluğundadır¹⁰. Bazı kaynaklar rektumu alt, orta ve üst olarak 3 bölüme ayırmaktadır. Bunlar üst rektum için anal kanal sonrası 15-11 cm arası, orta rektum için 10-6 cm arası ve alt rektum içinse 1-5 arasındır^{6,11}.

Rektumda, tenialar, haustrasyonlar ve apendiks epiploikalar bulunmaz ve haustrasyonlar bulunmadığı için de Latince düz bağırsak anlamına gelen rectum intestinum adı verilmiştir.

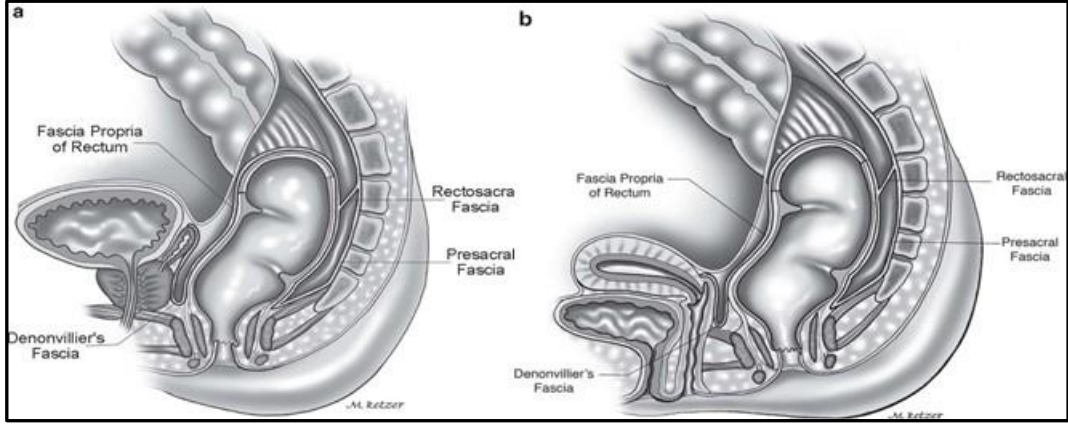
Sigmoid kolonun devamı olan rektum önce sakral fleksiyonda sakrumun konkavitesini takip eder ve daha sonra anorektal fleksiyonda anterior konveksite ile seyreder. Genellikle iki solda ve bir sağda olmak üzere, lümendeki submukozal kıvrımlarla oluşan Houston valfleri adı verilen plikalar vardır. Hilal şeklinde olan plikalar, sol üst, sağ orta, sol altta bulunurlar. Bu valflerin temel işlevi, dışkının anüse doğru hareketini yavaşlatmak ve dışkının aniden çıkmasını engellemektir. Bu valvler sigmoidoskopide, anal vergeden itibaren şu mesafelerde bulunur; 4-7 cm, 8-10 cm, 10-12 cm¹².



Şekil 2.1. Rektum Anatomisi (Türk Cerrahi Derneği, Sanal Akademi)

Periton, rektumun üst üçte birini anterior ve lateral olarak kaplar, ancak orta üçte biri sadece anterior kısmını kaplar. Alt üçte bir ise periton ile kaplanmamıştır, ancak bu seviyede fascia propria bu segmenti çevrelemeye başlar. Bu fasya, lateral olarak daha belirgindir ve lateral rektal stalkları oluşturur. Rektum, S4 seviyesinde presakral fasyaya Waldeyer fasyası ile bağlanır¹³. Bu fasyanın diseksiyonu retropelvik alana giriş için ve mezorektumun tamamen eksizyonu için önem taşımaktadır. Bu fasyanın aşılması halinde vertebral venöz pleksus hasarına yol açabilir ve ciddi kanamalar meydana gelebilir.

Peritoneal yansıma rektumun anteriorunda bulunur ve bireyler arasında değişkenlik gösterir ancak genellikle anal verge'den 6 ila 8 cm uzaklıktadır. Erkeklerde, peritonun mesanenin posterior kısmı ile arasında kalan kesim rektovezikal keseyi oluşturur. Kadınlarda ise, rektum ile posterior serviks arasında kalan kısım ise rektouterin keseyi, diğer adıyla Douglas kesesini oluşturur¹³. Bu kesenin devamı rektumun anterior fasyası olan Denonvilliers fasyasını oluşturur ve pelvik tabana kadar uzanır¹⁴. Erkeklerde semiluminal vezikülleri, kadınlarda ise vajinayı rektumdan ayırır.



Şekil 2.2. Erkek ve Kadında Rektumun Fasyal İlişkileri; **a)** Erkek, **b)** Kadın
Kaynak: https://link.springer.com/chapter/10.1007/b12857_1#citeas¹⁵

Mesorektum, rektumun posterior duvarında bulunur ve fascia propria içerisinde yer alır. Fascia propria, pelvisin duvarlarını ve tabanını kaplayan parietal endopelvik fasyanın yukarı doğru bir uzantısıdır. Fascia propria, perirektal yağ dokusu, lenfatikler, kan damarları ve sinirleri çevreler.

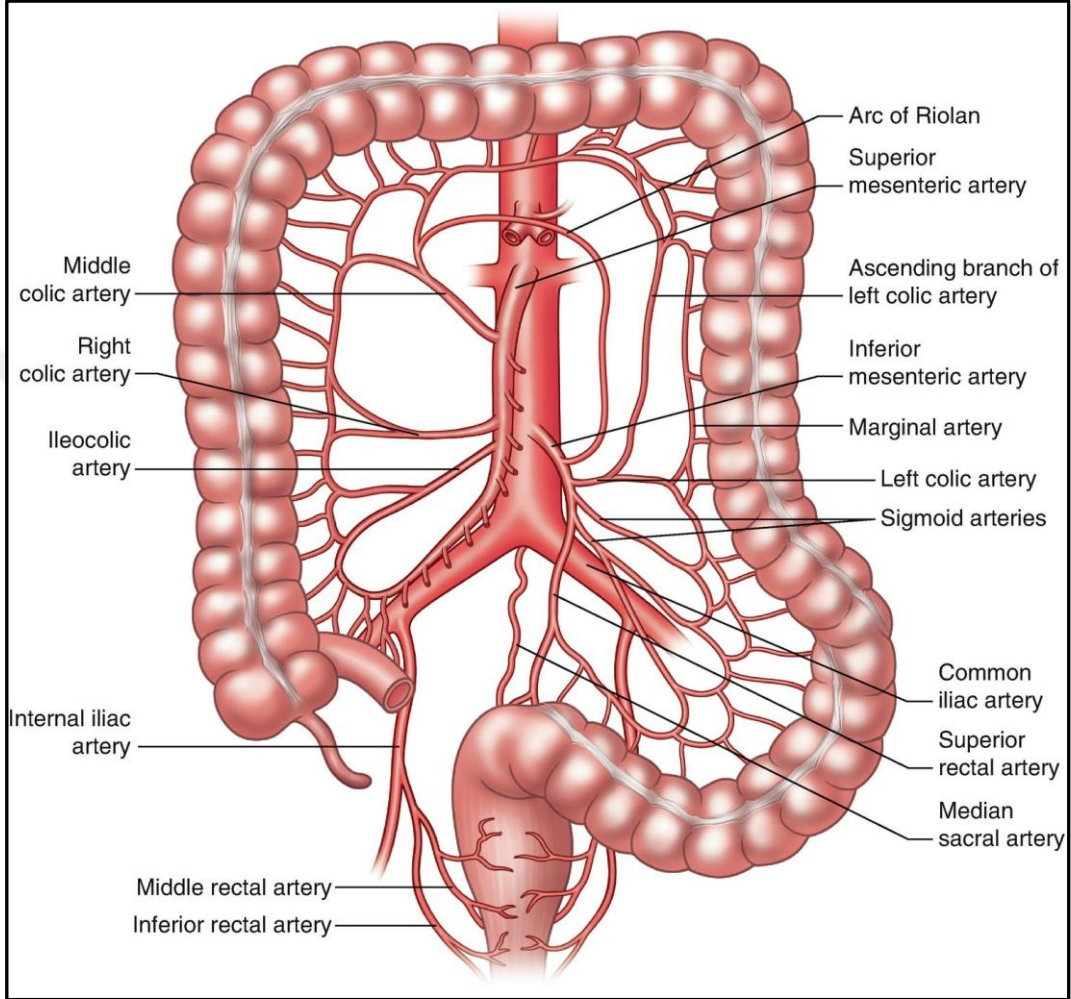
Mesorektum, rektum kanserinin cerrahi tedavisi sırasında çıkarılması önem taşır. Çünkü fascia propria enfeksiyon veya malignitenin yayılmasını önlemek için yeterince güçlü bir bariyer olarak kabul edilmez. Mesorektumun bütün olarak çıkarılmaması, rektum kanserinin lokal nüks insidansında artış ile ilişkilendirilmektedir¹⁶.

Rektumun son kısmını ise pelvik diyafram üzerinde yer alan genişlemiş bir segment olan ampulla oluşturur. Rektum, levator ani kası seviyesinde anal kanala geçiş yaparak biter¹⁰.

2.2.1. Rektumun Vasküler Yapıları

Rektum, superior, orta ve inferior rektal (hemoroidal) arterler tarafından beslenmektedir. Superior rektal arter (SRA), inferior mezenterik arterin (IMA) devamıdır ve inferior mezenterik arter sol iliak damarları geçtikten sonra bu isimle anılır. SRA, bir rektosigmoid dal ve bir üst rektal dal verir ve mesorektumdan kaudale doğru iner. Orta rektal arter (MRA), birçok çalışmada değişken olarak bildirilmiştir. Rektumun bir veya her iki tarafında bulunabilir. MRA, internal iliak veya pudental arterlerin ön dalından köken alır. Inferior rektal arterler (IRA) ise, internal pudental arterin dalları olarak ortaya çıkan çift damarlardır ve internal iliak

arterden köken alırlar. IRA pudental kanaldan başlar ve dağılımında tamamen ekstra pelvik olarak ilerler. IRA, obturator fasyayı ve iskiorektal fossayı geçer ve anal kanalın dış anal sfinkter bölgesinde duvarını delip geçer¹⁷.

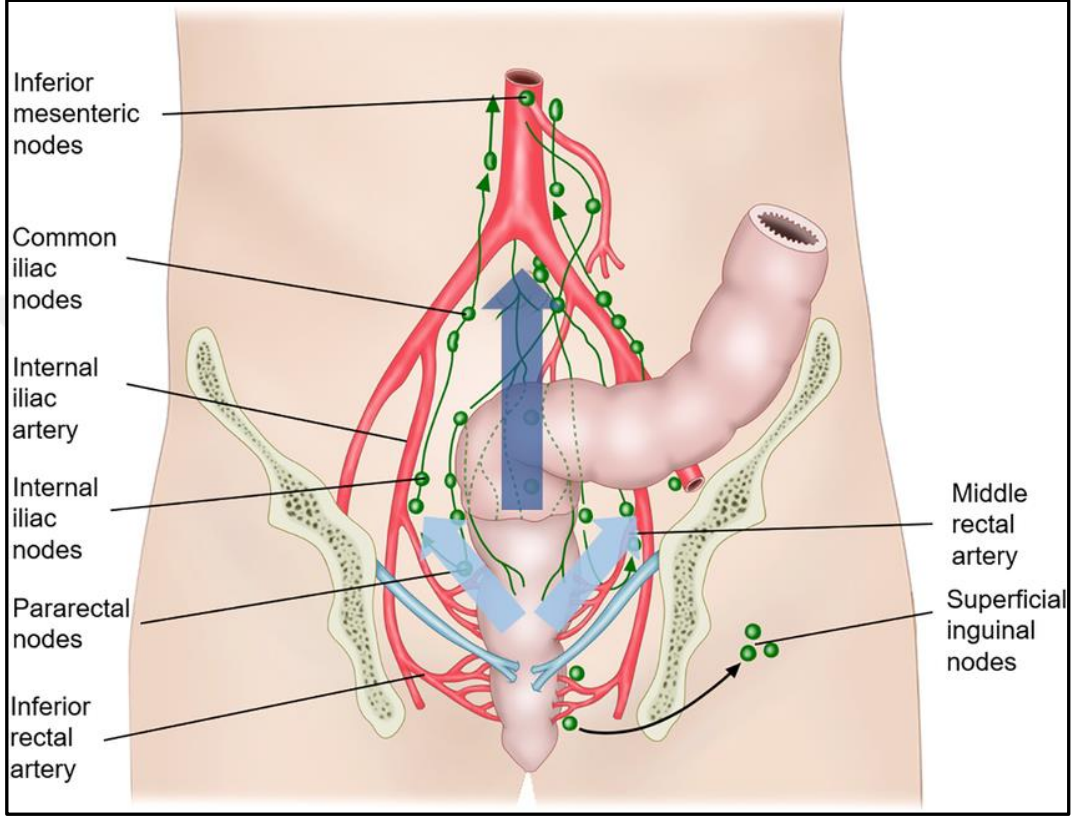


Şekil 2.3. Kolon ve Rektumun Arterleri. Kaynak: ASCRS-Textbook of Colon and Rectal-Surgery¹⁸

2.2.2. Rektumun Venöz ve Lenfatik Drenajı

Rektum ve anüsün venöz drenajı hem portal hem de sistemik sistemler aracılığıyla gerçekleşir. Orta ve alt rektal venler, internal iliak ven yoluyla sistemik sisteme drene olurken, üst rektal ven ise rektum ve üst anal kanalı inferior mezenterik ven aracılığıyla portal sisteme drene olur. Bu iki drenaj sistemi, portal hipertansiyonu olan hastalarda rektal varislerin gelişme potansiyelini açıklar.

Lenfatik drenaj ise rektumun üst üçte ikisi inferior mezenterik lenf nodlarına ve ardından para-aortik lenf nodlarına drene olur. Rektumun alt üçte biri ise üst rektal arter boyunca ve yanlara doğru orta rektal arter boyunca internal iliak lenf nodlarına drene olur¹⁸.



Şekil 2.4. Rektumun Lenfatik Drenajı.

Kaynak: Yoo GS, et al. Clinical implication and management of rectal cancer with clinically suspicious lateral pelvic lymph node metastasis: A radiation oncologist's perspective. Front Oncol 2022; 12 ¹⁹.

2.2.3. Rektumun İnnervasyonu

Rektum, sempatik ve parasempatik sinir liflerinden oluşan otonomik bir innervasyona sahiptir. Sempatik innervasyon, L1'den L3'e kadar uzanan lumbal splanknik sinirlerden gelir. Pregangliyonik sempatik lifler, sol kolonu ve rektumu innerve etmek için inferior mezenterik arteri takip eder. Bu lifler, preaortik ve superior hipogastrik pleksusları oluşturmak üzere birleşir. Bu pleksuslardan gelen sinir lifleri, alt rektuma sempatik innervasyon sağlamak için rektuma yanlardan girerler.

Parasempatik innervasyon, S2-S4 seviyesinden çıkar ve sempatik liflerle birleşerek pelvik pleksusu oluşturur. Postganglionik parasempatik ve sempatik lifler, daha sonra inferior mezenterik pleksus aracılığıyla rektuma dağıtılır. Ayrıca bu sinirler üretra, prostat, seminal veziküller ve mesaneyi de innerve eder²⁰.

Rektal distansiyonun hissi, S2-S4 seviyesinden çıkan parasempatik sistem sayesinde hissedilir²¹.

Cerrahi diseksiyon sırasında, sinirler yaralanma riski altındadır. Rektum rezeksiyonu sırasında sinir yaralanması için birkaç potansiyel yer vardır. İlk potansiyel yaralanma yeri, IMA'nın aorttan çıktığı yerdedir. Bu bölgede sempatik hipogastrik pleksus bulunur; bu nedenle, IMA pedikülünün bağlanması sırasında bir yaralanma retrograd ejakülasyona ve mesane disfonksiyonuna neden olabilir.

Rektumun anterior diseksiyonunda, rektum ile prostat arasındaki fasya ve seminal veziküller bulunur. Bu alanda pelvisin daha derinlerine inen anterior diseksiyon sırasında çoğunlukla parasempatik liflerin zarar görmesine neden olabilir ve bu impotansa yol açar²².

2.3. Rektumun Histolojisi

Rektum, lümeniden başlayarak dört katmandan oluşur. Bunlar mukoza, submukoza, muscularis propria ve kısmi periton ile kaplı serozadır. Mukoza rektumun iç yüzeyini kaplar ve kolumnar hücrelerle kaplıdır. Bu bölümde mukus üretiminden sorumlu goblet hücreleri de bulunmaktadır. Submukoza mukozanın hemen altında yer alır ve zengin bağ dokusu, kan damarları ve sinirlerden oluşur. Muskularis propria, içteki sirküler (dairese) ve dıştaki longitudinal (boyuna) kas liflerinden oluşur. Bu kaslar, dışkıının rektumdan anüse doğru itilmesini sağlar. İç dairese tabaka, anorektal bileşimde kalınlaşarak iç anal sfinkteri oluşturur. Seroza rektumun dış yüzeyini kaplayan bu tabaka, bağ dokusundan oluşur. Rektumun üst kısmı seroza ile kaplıyken, alt kısmı adventisya ile çevrilidir¹³.

2.4. Rektumun Fizyolojisi ve Fonksiyonu

Rektum, öncelikle dışkı depolamak için geçici bir rezervuar olarak işlev görür. Ayrıca defekasyonun kontrolünde ve kontinensin korunmasında önemli bir rol oynar¹³. Rektumun genişlemesi, iç anal sfinkterin refleksi olarak gevşemesine (rektal-anal inhibitör refleksi) neden olur ve içeriklerin anal kanal ile temas etmesine izin verir. Bu “örnekleme refleksi”, duyu epitelyumunun katı dışkıyı sıvı dışkıdan ve gazdan ayırt etmesini sağlar. Eğer dışkılama gerçekleşmezse, rektum gevşer ve dışkılama isteği geçer (uyum yanıtı). Dışkılama, intra-abdominal basıncın Valsalva manevrası ile artırılması, rektal kasılma, puborektalis kasının gevşemesi ve anal kanalın açılması ile devam eder.

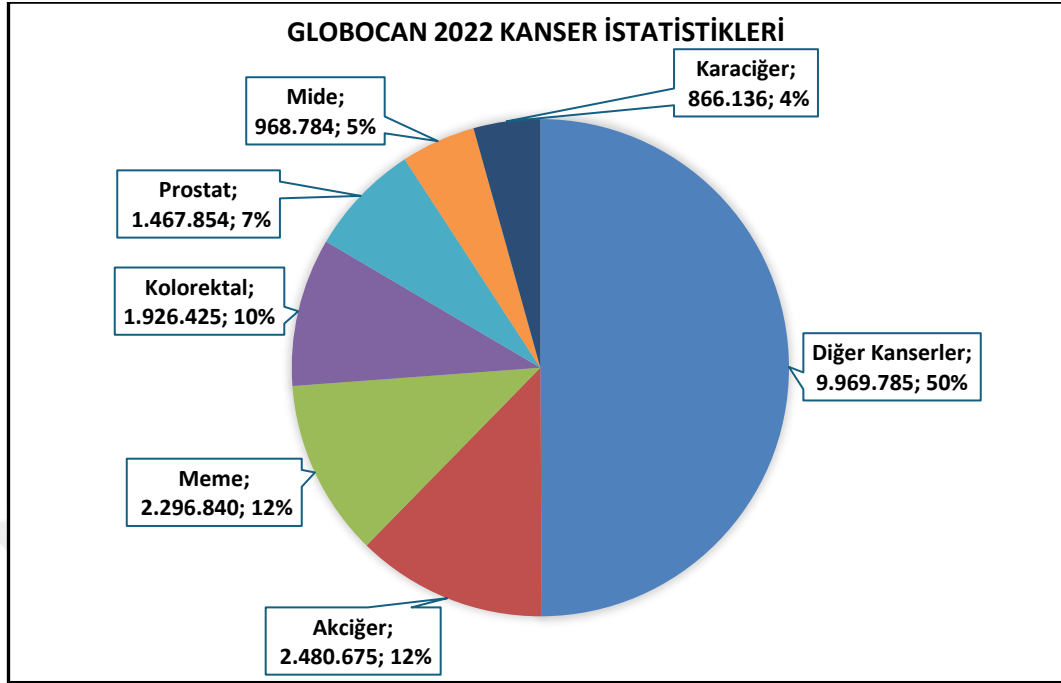
Dinlenme halinde, puborektalis kası distal rektumun etrafında intra-abdominal kuvvetleri pelvik tabana dağıtan nispeten keskin bir açı oluşturur. Dışkılama sırasında, bu açı düzelir ve aşağı doğru kuvvet uygulanmasına izin verir. İç ve dış sfinkterler dinlenme halinde tonik olarak aktiftir. İç sfinkter, dinlenme sırasında çoğu istemsiz sfinkter tonundan (dinlenme basıncı) sorumludur. Dış sfinkter ise istemli sfinkter tonundan (sıkma basıncı) sorumludur. Anal kontinans bozukluğu, zayıf rektal uyum, iç ve/veya dış sfinkter veya puborektalis yaralanması veya nöropati nedeniyle ortaya çıkabilmektedir⁹.

2.5. Kolorektal Kanser

2.5.1. Epidemiyoloji

Kolorektal kanser giderek artan bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Akciğer kanseri, kadınlarda meme, erkeklerde de prostat kanserinden sonra en sık kanser nedenidir ve kanserle ilişkili ölümlerde 2. sırada yer almaktadır. WHO’nun verilerine göre 2022 yılında 1,9 milyondan fazla insan tanı almıştır ve 900.000 ölümlle ilişkilendirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan çalışmalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %65 olarak bildirilmekte ve ortalama tanı yaşı 66, ortalama ölüm yaşı ise 72 olarak görülmektedir. Ömür boyunca kolorektal kansere yakalanma ihtimali ise %4 olduğu araştırmalarla gösterilmiştir²³. Globacean 2022 verilerine göre Türkiye’de kolorektal kanser insidansı 19.8/100.000 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 2.1. GLOBOCAN 2022 Kanser İstatistikleri



European Society for Medical Oncology (ESMO) verilerine göre kolorektal kanserlerin yaklaşık %35'ini rektum kanseri oluşturmaktadır ve Avrupa'da yıllık 125.000 vaka görülmektedir. Bu yaklaşık olarak 15-25/100.000 vaka yapmaktadır ve mortalite 4-10/100.000 civarındandır. Ortanca tanı yaşı 70 olarak görülmekte ve bunun yıllar içerisinde artması beklenmektedir⁶.

Rektum kanserinin erken tanısı, tedavisi ve yönetimi rektum kanseri ile ilişkili mortalite ve morbiditelerin önlenmesinde önem arz etmektedir. Kolorektal hastalarının %90'ının 50 yaş üstünde olmasından dolayı bu yaştan sonra yapılacak olan tarama programlarının etkin kullanımı erken teşhis ve tedavi için oldukça önemlidir²³. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı 50-70 yaş aralığındaki erkek ve kadınlarda 2 yılda bir gaitada gizli kan testi yapılmasını, 50-70 yaş arasında ise 10 yılda bir kolonoskopi yapılmasını önermektedir.

2.5.2. Etiyoloji

Yaş, genetik ve çevresel faktörler, kolorektal kanserin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bunların arasında yaş kolorektal kanser için en önemli risk faktörüdür. Kolorektal kanserin 50 yaşından sonra görülme sıklığı artar ve vakaların %90'ından fazlası 50 yaş üstü bireylerde teşhis edilir. Bu nedenle, ortalama risk taşıyan asemptomatik hastalarda 50 yaşında tarama testlerine başlanması önerilir. Ancak, her yaşta kolorektal kanser gelişebilir, bu nedenle bağırsak alışkanlıklarında önemli değişiklikler, rektal kanama, melena, açıklanamayan anemi veya kilo kaybı gibi semptomlar ciddi bir değerlendirme gerektirir.

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %80'i sporadik olarak ortaya çıkar, %20'si ise aile öyküsü olan hastalarda görülür. Bu tür kalıtsal bozuklukların anlaşılması, genetik testlerin erken tanı için kullanılmasına olan ilgiyi artırmıştır. Tıbbi, hukuki ve etik nedenlerden dolayı, ailevi sendrom şüphesi olan tüm hastalara genetik danışmanlık sunulmalıdır. Kalıtsal kolorektal kanser sendromları arasında Lynch Sendromu (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer), Ailevi Adenomatöz Polipozis (FAP), ve MUTYH-ilişkili polipozis yer alır. Lynch sendromu ve Ailevi Adenomatöz Polipozis, kalıtsal kolorektal kanser sendromlarının büyük bir kısmını oluşturur ve bu sendromlar tüm kolorektal kanser vakalarının yalnızca yaklaşık %5'ini kapsar. Birinci derece akrabalarda kolon kanseri öyküsü bulunması, yukarıda belirtilen kalıtsal kolon kanseri sendromları olmasa bile, kolorektal kanser gelişme riskini %20 oranında artırır. Birinci derece akrabalarda kolorektal kanser öyküsü bulunması durumunda risk, genel popülasyona kıyasla iki katından fazla artar.

Kolorektal kanserle ilişkili diğer faktörler arasında Afro-Amerikan etnik köken, erkek cinsiyet, İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (özellikle ülseratif kolit), obezite, hareketsiz yaşam tarzı, kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi, tütün kullanımı, alkol kullanımı, karına radyasyon öyküsü, akromegali, immünosupresif ilaç kullanımıyla birlikte böbrek nakli, diyabet ve insülin direnci, androjen yoksunluk tedavisi, kolesistektomi, koroner arter hastalığı ve üreterokolik anastomoz yer alır.

Koruyucu faktörler arasında ise düzenli fiziksel aktivite, meyve ve sebze açısından zengin bir diyet, yüksek lifli diyet, folat açısından zengin bir diyet, kalsiyum, süt ürünleri, D vitamini, B6 vitamini, magnezyum alımı, balık tüketimi,

sarımsak ve düzenli olarak aspirin ve Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAID'ler) kullanımı bulunmaktadır^{9,24}.

Tablo 2.2. Kolorektal Kanser Risk Faktörleri

Değiştirilemez Faktörler	Değiştirebilir Faktörler
Etnik Faktörler	Sedanter Yaşam Tarzı
Cinsiyet	Obezite
Yaş	Diyet
Kalıtsal Mutasyonlar	Sigara İçme
İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	Alkol Tüketimi
Radyoterapi	Diyabet ve İnsülin Direnci
Kistik Fibrozis	Bağırsak Mikrobiyotası
Akromegali	
Kolesistektomi	
Androjen Kullanımı	

2.5.3. Kolorektal Kanser Patogenezi ve Genetiği

Kolorektal karsinogenez, anormal hücre çoğalması, hücre farklılaşması, apoptoza direnç, kolorektal tümör hücrelerinin komşu yapılara invazyonu ve uzak metastaz gibi bir dizi fizyopatolojik mekanizmayı içerir. Kolorektal onkogenezi ile ilgili çeşitli genler ve birçok sinyal yolunun etkileşimi bu karmaşık mekanizmada rol oynasa da bu süreç tam olarak anlaşılmış değildir. Kolorektal kanser vakalarının önemli bir kısmı sporadiktir ve birkaç yıl içinde adenoma-karsinoma dizisi içinde yavaşça gelişir. Adenomatöz poliplerin yaklaşık %10'u adenokarsinomaya dönüşür ve bu risk, polip boyutuyla doğrudan orantılıdır²⁵.

Mutasyonlar, onkogenlerin (K-ras) aktivasyonuna ve/veya tümör baskılayıcı genlerin (APC, DCC, p53) inaktivasyonuna neden olabilir. Kolorektal karsinomun, adenomatöz poliplerden bu mutasyonların birikimi ile geliştiği düşünülmektedir.

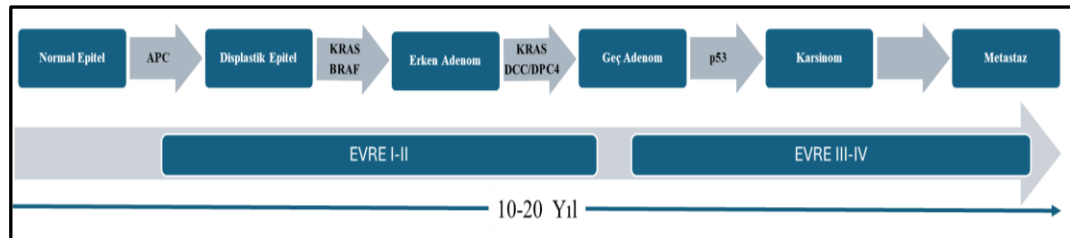
APC genindeki kusurlar ilk olarak ailesel adenomatöz polipozis (FAP) hastalarında tanımlanmıştır ve bu mutasyonlar sporadik kolorektal kanserlerin %80'inde de mevcuttur. APC inaktivasyonu tek başına karsinom ile sonuçlanmaz; bu mutasyon, maligniteye yol açan genetik hasarın birikimi için zemin hazırlar. Ek mutasyonlar arasında K-ras'ın aktivasyonu veya inaktivasyonu gösterilebilir.

K-ras, hücre döngüsünü bozan proto-onkogendir ve mutasyonu, hücre bölünmesinin kontrolsüz hale gelmesine yol açar. K-ras mutasyon durumu, anti-EGFR tedavilerinin ne zaman kullanılacağına karar vermede önemlidir. Diğer EGFR sinyal molekülleri de kolorektal kanser patogenezinde rol oynamaktadır.

Bir diğer önemli mutasyon ise MYH genindekilerdir. MYH, baz eksizyon onarımı genidir ve iki alelin silinmesi, diğer moleküllerde değişikliklere yol açar. MYH mutasyonları ailesel adenomatöz polipozis fenotipi ve sporadik kanserlerle ilişkilendirilmiştir. APC gen mutasyonlarının otozomal baskın bir kalıtım modeli göstermesinin aksine, MYH otozomal resesif bir kalıtım modeli oluşturur.

Bir diğer tümör baskılayıcı gen olan p53 geni de birçok malignitede çok kez tanımlanmıştır. p53 proteini, genetik hasarı olan hücrelerde apoptozu başlatmak için kritiktir. p53 mutasyonları, kolorektal kanserlerin %75'inde mevcuttur.

Kolorektal kanserlerin patogenezinde ve ilerlemesinde ise üç ana genetik yolak belirlenmiştir: Heterozigotluk kaybı (LOH), mikrosatellit instabilitesi (MSI) ve CpG adacık metilasyonu (CIMP). LOH yolu, kolorektal kanserlerin %80'inde görülür. APC gen mutasyonları, DCC ve SMAD4 genlerinin kaybı yine bu yolakla ilişkilidir ve DCC mutasyonları, kolorektal kanserlerin %70'inden fazlasında bulunur ve kötü prognozla ilişkilidir. Mikrosatellit instabilite ise Herediter Nonpolipoz Kolon Kanseri veya Lynch sendromunda tanımlanmıştır, ancak birçok sporadik tümörde de görülür. Mikrosatellitler, genellikle sağ kolon bölgesindedir ve daha iyi prognozla ilişkilidir; heterozigotluk kaybı yolundan kaynaklanan tümörler ise distal kolonda görülür ve daha kötü prognozla ilişkilidir. Devam eden araştırmalar moleküler profil oluşturma'nın prognoz tahmini ve tedaviye yanıtın öngörülmesindeki faydasına odaklanmaktadır^{9,25}.



Şekil 2.5. Kolorektal Kanser Patogenezi

2.5.4. Rektum Kanseriinde Klinik Değerlendirme

Kolorektal kanserde klinik değerlendirme, ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile başlar. Öncelikle, tıbbi ve cerrahi geçmiş dikkatlice sorgulanmalıdır. Bu, gastrointestinal hastalıklara sebep olabilecek altta yatan sorunları belirlemeye sağlar ve cerrahi sonrası değişen gastrointestinal anatomi hakkında bilgi sağlar. Özellikle anorektal şikayetleri olan hastalarda, önceki anorektal cerrahi öyküsü dikkatlice araştırılmalıdır. Kadın hastalarda, obstetrik öykü önemlidir çünkü pelvik taban veya anal sfinkter hasarını tespit etmeye yardımcı olur. Aile öyküsü de dikkate alınmalı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı, polipler ve kolorektal kanser gibi kolorektal hastalıklar kontrol edilmelidir. Ayrıca, genetik sendromları düşündürebilecek diğer kanser öyküleri araştırılmalıdır. İlaç kullanımı detaylı olarak sorgulanmalıdır çünkü birçok ilaç gastrointestinal semptomlara neden olabilir. Cerrahi müdahale önermeden önce, tıbbi tedavinin yeterliliği değerlendirilmelidir. Fizik muayenede, karındaki anormallikleri tespit etmek için ayrıntılı bir karın muayenesi yapılmalı ve anüs ile perine görsel olarak incelenmeli, dikkatli bir dijital rektal muayene gerçekleştirilmelidir⁹.

Özellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde, kolorektal kanser (CRC) en sık gözden kaçan hastalıklardan biridir. Hastalık belirtileri olmayan bireyler genellikle rutin taramalar sırasında tanı alır. Tipik semptomlar arasında rektal kanama, karın ağrısı ve anemi bulunur. İleri evre tümörlerde ise obstrüksiyon bulguları ile hasta tanı alabilir. Belirtiler ve semptomlar tümörün yerine bağlı olarak değişir. Proksimal tümörler genellikle belirgin anemi ile ortaya çıkarken, distal tümörler genellikle rektal kanama ile kendini gösterir. Proksimal kanserlerde kanama ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklik olmaması teşhisi geciktirirken, distal kanserlerde rektal kanama teşhisi daha erken yapmayı sağlar. Diğer nonspesifik semptomlar arasında karında şişlik, alt karın ağrısı, kabızlık, şişkinlik, ishal, iştahsızlık, olağandışı yorgunluk ve istemsiz kilo kaybı bulunur. Karın ağrısı genellikle perforasyon, obstrüksiyona bağlı ileus veya fistül oluşumu gibi komplikasyonlarda görülür. Kilo kaybı, diğer rektal kanama veya tıkanıklık semptomları olmadan nadiren tek başına görülür. İleri yaşı ve demir eksikliği anemisi, sağ taraflı kolorektal kanserin önemli unsurlarıdır. Bazı çalışmalar, rektal kanserin kilo kaybı, kabızlık, ishal ve karın ağrısı ile anlamlı bir ilişkisinin

olmadığını, bazıları ise güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Rektal kanama ve dışkıda gizli distal kolon kanserlerinin %70'inde ve proksimal kanserlerin %39'unda görülür²⁶.

2.5.5. Rektum Kanserinde Tanı Yöntemleri

Rektum kanserinin kesin tanısı alınacak olan biyopsi ile konulmaktadır. Evreleme yapmak için ise tümörün lokalizasyonu, boyutu, lenf ve uzak organ metastazlarının belirlenmesi gerekir. Lokalize hastalığın yerini belirlemede ve biyopsi almada endoskopi kullanılmakta hastalığın evrelemesinde ise görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır.

Tanıda ilk yapılacak olan yöntem dijital rektal muayenedir. Bu yöntem ile en kolay ve hızlı şekilde ön tanı konabilmektedir.

Endoskopi yöntemlerinde, anoskopi, proktoskopi ve kolonoskopiden faydalanılmaktadır. Anoskopi, anal kanalın incelenmesi için kullanılan yaklaşık 8 cm uzunluğunda ve çeşitli boyutlarda bulunan bir alettir. Anoskop, yağlanarak anal kanala yerleştirilir, ardından obtüratör çıkarılarak kanal incelenir. Şiddetli perianal ağrı olan hastalarda anestezi olmadan yapılmamalıdır. Proktoskop, rektum ve distal sigmoid kolonun incelenmesi için kullanılır ve standart proktoskop 25 cm uzunluğundadır. Transanal endoskopik mikrocerrahi ve transanal minimal invaziv cerrahi büyük poliplerin ve tümörlerin çıkarılması için kullanılabilir. Esnek sigmoidoskopi ve kolonoskopi, kolon ve rektumun detaylı incelenmesini sağlar. Sigmoidoskoplar 60 cm, kolonoskoplar ise 100-160 cm uzunluğundadır. Sigmoidoskopi genellikle distal barsak temizliği ve sedasyonsuz yapılabilirken, kolonoskopi için tam bağırsak hazırlığı ve sedasyon gereklidir. Her iki prosedür de tanısal ve terapötik amaçlarla kullanılabilir.

Bir diğer yöntem olan endorektal ve endoanal ultrasonda lokal hastalığın belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Endorektal (ERUS) ultrason, özellikle rektumdaki neoplastik lezyonların invazyon derinliğini değerlendirmek için kullanılır ve normal rektal duvarı beş katmanlı bir yapı olarak gösterir. Ultrason, benign polipleri invaziv tümörlerden ayırt edebilir ve yüzeysel T1-T2 tümörleri derin T3-T4 tümörlerden ayırabilir. Ayrıca, perirektal lenf düğümlerini tespit ederek nodal metastazları gösterebilir. Endoanal ultrason, anal kanalın

katmanlarını, iç ve dış anal sfinkteri ve puborektalis kasını değerlendirir. Sfinkter defektlerini ve karmaşık anal fistülleri belirlemek için kullanışlıdır.

Görüntüleme teknikleri, kolon ve rektum hastalıklarının tanı ve tedavi sürecinde önemli bir rol oynar. Düz röntgenler ve kontrast çalışmaları, özellikle batın içi serbest hava, bağırsak gazı ve tıkanıklık gibi durumların tespitinde kullanılır.

Bilgisayarlı tomografi (BT), batın içi apseler, perikolonik inflamasyon ve kolorektal kanserin evrelendirilmesinde, özellikle karaciğer metastazlarının tespitinde oldukça etkilidir. Ayrıca, oral veya rektal verilen kontrastın ekstrasvazasyonu kolonik perforasyonu veya anastomoz kaçaklarının tanısını doğrulayabilir. Standart BT taraması, intraluminal lezyonların tespitinde nispeten hassas değildir. BT ile yapılan sanal kolonoskopi, geleneksel BT taramasının bazı sınırlamalarını aşmayı amaçlayan bir radyolojik tekniktir. Bu teknoloji, helical BT ve üç boyutlu rekonstrüksiyon kullanarak intraluminal kolon lezyonlarını tespit eder. 1 cm veya daha büyük poliplerin tespitinde %85 ila %90 hassasiyet ve özgüllük gösterir ve geleneksel kolonoskopi ile karşılaştırılabilir. Henüz yaygın olarak kullanılmasa da seçilmiş hastalar için geleneksel kolonoskopiye alternatif olabilir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), özellikle pelvik lezyonların değerlendirilmesinde kullanılır. MRI, rektal tümörlerin kemik tutulumunu veya pelvik yan duvar yayılımını tespit etmede BT'den daha hassastır. Ayrıca, rektal kanserin komşu mezorektuma yayılımını doğru bir şekilde gösterir. MRI, kompleks anal fistüllerin tespit ve değerlendirilmesinde de yararlıdır.

Pozitron emisyon tomografisi (PET), yüksek anaerobik glikoliz seviyelerine sahip dokuları görüntülemek için kullanılır ve malign tümörlerin tespiti için ¹⁸F-florodeoksiglukoz kullanır. PET, kolorektal kanserin evrelendirilmesinde BT'ye yardımcı olarak kullanılır ve tekrarlayan kanser ile fibrozisi ayırt etmekte faydalı olabilir. PET ve BT teknolojilerini birleştirerek (PET/BT), nüksün ve metastatik kolorektal kanserin tanısında kullanılmaktadır.

Gastrointestinal kanamanın değerlendirilmesinde kullanılan sintigrafi, ^{99m}Tc-etiketli kırmızı kan hücresi taraması ("etiketli RBC taraması") olarak bilinir ve dinamik görüntüler kullanarak kanama kaynağını lokalize eder. Hastalar, 4 saate kadar sürebilen görüntüleme aralıklarını tolere edebilmelidir, ancak dakikada 0.05 ila 0.2 mL hızındaki yavaş kanamalar tespit edilebilir⁹.

Laboratuvar çalışmaları da rektum kanseri tanısında önemli rol oynamaktadır. Özellikle dışkıda gizli kan testi kolon kanserinin taranmasında önemli yer tutar ve olası bir tümörün tanısında yardımcı olabilir. Tümör belirteci olarak karsinoembriyonik antijen (CEA), kolorektal kanserli hastaların %60-90'ında yükselebilir. CEA seviyeleri, cerrahi sonrası nüksü erken tespit etmek için takip edilebilir, ancak bu yöntemin hayatta kalma süresine etkisi kanıtlanmamıştır ve CEA, bütün kullanımı gibi diğer faktörler nedeniyle de yükselebilir. Diğer biyokimyasal belirteçler de (örn. ornitin dekarboksilaz, ürokinaz) önerilmiştir, ancak henüz kolorektal kanserin tespiti, evrelemesi veya prognozunu tahmin etmede yeterince duyarlı veya spesifik değildir. Genetik testler, ailesel adenomatöz polipozis (FAP) ve herediter nonpolipozis kolon kanseri (HNPCC) gibi ailevi kolorektal kanser sendromlarını tespit etmek için kullanılabilmektedir^{6,9,27}.

Tablo 2.3. Rektum Kanserinin Değerlendirilmesi ve Tercih Edilen Yöntemler

Değerlendirme	Tercih Edilen Yöntem
Konum	Dijital rektal muayene, Endoskopi
Morfolojik doğrulama	Biyopsi
cT evresi	MRI, ERUS
Sfinkter infiltrasyonu	MRI (ERUS, Dijital Rektal Muayene)
cN evresi	CT, MRI, PET-CT
Tedavi Seçenekleri	Multidisipliner Konsey

2.5.6. Rektum Kanserinde Evreleme

Kolorektal kanser evrelemesi, tümör derinliği, nodal veya uzak metastazların varlığına dayanır. Eski evreleme sistemleri olan Dukes Sınıflaması ve Astler-Coller modifikasyonu, Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) tarafından tanımlanan Tümör-lenf Nodu-Metastaz (TNM) evreleme sistemi ile değiştirilmiştir. AJCC TNM sınıflaması (Tablo 2.4 ve Tablo 2.5), hayatta kalma sonuçlarını yansıtacak şekilde güncellenmiştir:

- **Evre I:** Adenokarsinomlar, muscularis mukozayı geçerek submukoza (T1) veya muscularis propria (T2) ile sınırlıdır ve nodal metastaz yoktur.
- **Evre II:** Tümörler bağırsak duvarını geçerek subserozaya veya nonperitonealize perikolik veya perirektal dokulara (T3) veya diğer organlara veya dokulara ya da visseral peritonu (T4) geçer, ancak nodal metastaz yoktur.
- **Evre III:** Herhangi bir T evresi ile nodal metastazların varlığı.
- **Evre IV:** Uzak metastazların varlığı.

Kolon kanserinde, evre I, II ve III'ü ayırt etmek için çıkarılan spesimenin patolojik incelemesi gereklidir. Rektal kanserde, endorektal ultrason veya MRI preoperatif olarak evreyi tahmin edebilir, ancak nihai sonuç çıkarılan tümör ve bitişik lenf düğümlerinin patolojik incelemesine bağlıdır. Hastalık evresi, 5 yıllık sağkalım ile ilişkilidir. Evre I ve II hastalığı olan hastalar iyi sağkalım oranlarına sahip olabilirken, nodal metastazların varlığı (evre III) sağkalımı azaltır.

Nodal tutulum, kolorektal karsinomda en önemli prognostik faktördür, ancak tümör özellikleri (diferansiyasyon derecesi, müsinöz veya taşlı yüzük-hücre histolojisi, vasküler invazyon ve DNA anöploidi) de prognozu olumsuz etkiler. Preoperatif CEA da prognostik bir gösterge olarak önerilmektedir. İyi seçilmiş hastalarda, özellikle izole karaciğer veya akciğer lezyonlarının metastazektomisi kür sağlayabilir. Bu hastalarda, multidisipliner bir ekibin ve/veya tümör kurulunun dahil edilmesi şiddetle tavsiye edilir⁹.

Tablo 2.4. Kolorektal Kanserde TNM Evrelemesi AJCC 2018 ^{9,28,29}

T—Primer Tümör
TX: Primer tümör değerlendirilemiyor
T0: Primer tümör yok
Tis: Karsinoma in situ: intraepitelyal veya lamina propria invazyonu
T1: Tümör submukozaya invaze olmuş
T2: Tümör muskularis propria'yı invaze etmiş
T3a: Tümör muskularis propria'yı aşarak perikolorektal dokulara invaze olmuş
T4a: Tümör visseral periton yüzeyine penetre olmuş
T4b: Tümör doğrudan diğer organlara veya diğer dokulara invaze
N—Bölgesel Lenf Nodları
NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1a: Bir bölgesel lenf nodunda metastaz
N1b: İki veya üç bölgesel lenf nodunda metastaz
N1c: Bölgesel nodal metastaz olmadan çevre dokularda tümör depozitleri
N2a: Dörtten fazla altından az lenf nodunda metastaz
N2b: Yediden fazla lenf nodunda metastaz
M—Uzak Metastazlar
MO: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz var
M1a: Bir organda sınırlı metastaz (karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan lenf nodları, peritoneal metastaz olmadan)
M1b: Birden fazla organda metastaz (peritoneal metastaz olmadan)
M1c: Periton metastazı (diğer organ tutulumuyla veya olmadan)

Tablo 2.5. Kolorektal Kanserde Evreleme AJCC 2018 ^{6,28,29}

EVRE	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1, T2	N0	M0
Evre II	T3, T4	N0	M0
<i>Evre IIA</i>	T3	N0	M0
<i>Evre IIB</i>	T4a	N0	M0
<i>Evre IIC</i>	T4b	N0	M0
Evre III	Herhangi T	N1, N2	M0
<i>Evre IIIA</i>	T1, T2 T1	N1 N2a	M0
<i>Evre IIIB</i>	T1, T2 T2, T3 T3, T4a	N2b N2a N1	M0
<i>Evre IIIC</i>	T3, T4a T4a T4b	N2b N2a N1, N2	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1
<i>Evre IVA</i>	Herhangi T	Herhangi N	M1a
<i>Evre IVB</i>	Herhangi T	Herhangi N	M1b
<i>Evre IVC</i>	Herhangi T	Herhangi N	M1c

Rektum kanserinin 5 yıllık sağkalımı için yapılan çalışmalarda Evre I için %88, Evre IIA için %81, Evre IIB için %50, Evre IIIA için %83, Evre IIIB için %72, Evre IIIC için %58 ve Evre IV için %13 bulunmuştur³⁰.

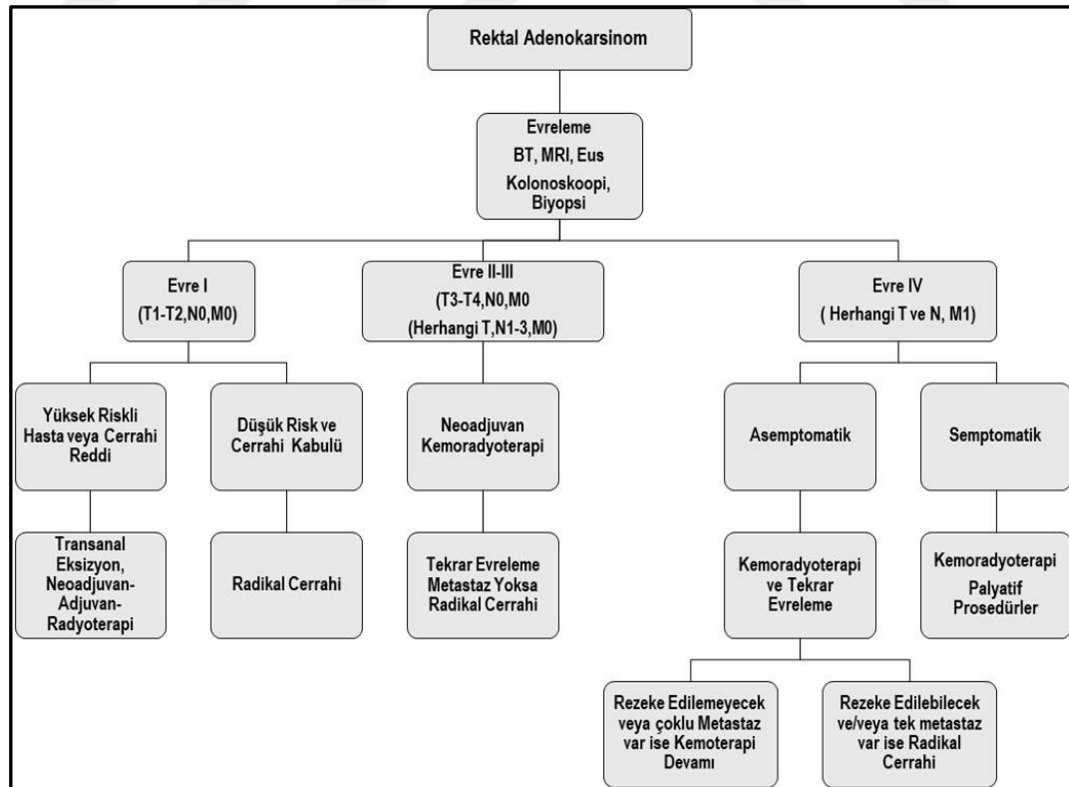
2.5.7. Rektum Kanserinin Tedavisi

Kolon kanserinin tedavisinde amaç, primer tümörün lenfovasküler beslenmesi ile çıkarılmasıdır. Kolonun lenfatikleri ana arteriyel beslenmeyi takip ettiği için, çıkarılacak bağırsak uzunluğu, kanserin bulunduğu segmenti besleyen damarların hangileri olduğuna bağlıdır. Tümör tarafından invaze edilen herhangi bir komşu organ veya doku, örneğin omentum, tümör ile en blok olarak çıkarılmalıdır. Eğer tüm tümör çıkarılamazsa, palyatif prosedürler düşünülmelidir, ancak "debulking" işleminin kolorektal adenokarsinomda nadiren etkili olmaktadır.

Cerrahi sonrası çıkarılan spesimende çıkarılan lenf nodu sayısı, rezeksiyonun onkolojik yeterliliği için önemlidir. Birçok çalışma, yeterli evreleme için rezeke edilen spesimende en az 12 lenf nodunun gerekli olduğunu öne sürmüştür. Ayrıca,

daha fazla nodun çıkarıldığı hastaların uzun dönem sonuçları daha iyidir. Ancak, son zamanlarda bazı araştırmacılar bu durumu sorgulayarak, incelenen lenf nodu sayısının evreleme, adjuvan kemoterapi kullanımı veya hasta sağkalımı ile ilişkilendirilmediğini belirtmiştir³¹. Diğerleri ise negatif lenf nodu sayısının ve/veya lenf nodu oranının (pozitif lenf nodları/toplam lenf nodları) evrelemeyi daha da iyileştirebileceğini öne sürmüştür³²⁻³⁴.

Cerrahi sırasında beklenmedik metastatik hastalıkla karşılaşırsa, primer tümörün rezeksiyonuna devam edip etmeme kararı, metastazın derecesine, primer tümörün yerleşimine, boyutuna, primer tümörü çıkarmak için gereken operasyona ve operatif yaklaşıma bağlıdır. Metastatik hastalık düşük hacimli ise (izole veya potansiyel olarak rezeke edilebilir karaciğer lezyonları) ve primer tümörün rezeksiyonu basitse (segmental kolektomi), rezeksiyona devam etmek muhtemelen makul olacaktır. Öte yandan, metastatik hastalık yüksek hacimli ise (karsinomatozis), özellikle primer tümör minimal semptomatikse, operasyon erken sistemik kemoterapiyi kolaylaştırmak için durdurulmalıdır. Eğer tıkanma bulguları var ise saptırıcı stoma yapılmalıdır⁹.



Şekil 2.6. Rektum Kanserinde Tedavi Algoritması⁹

2.5.7.1. Rektum kanserinde neoadjuvan tedavi

Lokal ileri evre rektum kanserinin (LARC) tedavisi, pelvik anatomisinin karmaşıklığı, dar pelvik alan, otonom sinirlerin ve anal sfinkterin yakınlığı nedeniyle zorludur. Bu faktörler, onkolojik rezeksiyon sonrası lokal nüks riskini ve geç dönem fonksiyonel sekelleri artırmaktadır.

LARC için standart neoadjuvan tedavi (NAT), sfinkter koruma ve lokal kontrol oranlarını iyileştirmiştir. Günümüzde multimodal NAT, radyoterapi (RT) ile veya sistemik kemoterapi ile birlikte uygulanmakta olup, lokal nüks oranları 5-7% ve genel sağkalım oranları %65'tir. Kısa süreli radyoterapi (SCRT), 25 Gy'lik dozun 5 seansta verilmesi ve TME'nin 7 gün içinde veya daha sonra uygulanmasını içerir ve özellikle düşük-orta rektumda bulunan tümörlerde lokal nüksü önemli ölçüde azaltmaktadır. Uzun süreli kemoradyoterapi (LCRT) ise 5-6 hafta boyunca 28 fraksiyonda 45-50 cGy ve eşzamanlı olarak fluorourasil veya kapesitabin kullanımı ile yapılır.

Her iki strateji, genel sağkalım, lokal nüks ve cerrahi komplikasyonlar açısından benzer onkolojik sonuçlar göstermiştir. Bazı çalışmalar, LCRT'nin daha yüksek patolojik tam yanıt oranları ve daha düşük pozitif çevresel marj oranları elde etme potansiyelini göstermiştir. NAT'ye sistemik kemoterapinin eklenmesi, sistemik hastalığın erken tedavi edilmesini ve tedavi uyumunun artırılmasını amaçlamaktadır. Total neoadjuvan Terapi (TNT), SCRT veya LCRT ile tam adjuvan doz kemoterapinin kombinasyonunu içerir ve bu yaklaşım, sistemik nüks riskini azaltmada, patolojik ve klinik yanıt oranlarını artırmada ve organ korumada potansiyel göstermiştir.

NAT ile kombine edilen cerrahi, postoperatif komplikasyonlar ve bağırsak, cinsel ve üriner disfonksiyon gibi geç dönem sekeller dahil olmak üzere önemli morbiditenin azaltılması ile ilişkilidir. TNT, nonoperatif yönetim yaklaşımı benimsenirse özellikle bağırsak fonksiyonunu iyileştirebilir. Ancak, neoadjuvan RT'nin bağırsak fonksiyonu üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak, neoadjuvan tedavi, özellikle TNT, lokal ileri evre rektum kanseri tedavisinde kritik bir rol oynamaktadır ve devam eden araştırmalar, tedavi stratejilerini optimize etmeyi ve hasta sonuçlarını iyileştirmeyi hedeflemektedir^{6,9,28,35}.

2.5.7.2. Rektum kanserinde cerrahi tedavi

Primer tümörün, lenfatik yatağının rezeksiyonu rektum kanseri cerrahisinde önemlidir. Ancak, pelvisin anatomisi ve diğer yapıların (üreterler, mesane, prostat, vajina, iliak damarlar ve sakrum) yakınlığı, rezeksiyonu zor hale getirir. Ayrıca, pelvisin anatomik sınırlamaları nedeniyle bağırsak duvarını aşan rektal kanserlerde negatif radyal marjlar elde etmek daha zordur. Bu nedenle rektum cerrahisinde farklı cerrahi teknikler farklı avantajları ve dezavantajları olması nedeniyle kullanılmaktadır. Bunlar açık, laparoskopik ve robotik cerrahi tekniklerdir.

Farklı cerrahi teknikler uygulansa da cerrahi prensip bütün tekniklerde aynıdır. Total mezorektal eksizyon (TME), aşağı anterior rezeksiyonlar (LAR) veya abdominoperinal rezeksiyonlar (APR) sırasında rektal mezenterin tam rezeksiyonunu sağlamak için anatomik düzlemler boyunca keskin diseksiyon kullanan bir tekniktir. TME hem lokal nüks oranlarını azaltır hem de uzun dönem sağkalım oranlarını iyileştirir. Ayrıca, bu teknik, künt diseksiyona göre daha az kan kaybı ve pelvik sinirler ve presakral pleksus için daha az risk ile ilişkilidir⁹.

LAR, sigmoid kolektomiye benzer şekilde başlar ve sol kolonun mobilizasyonu ve IMA'nın yüksek ligasyonu tüm vakalarda esastır. Splenik fleksürün rutin mobilizasyonu ve inferior mezenterik venin rutin bağlanması yeterli mobilizasyonu sağlamak ve gerilimsiz anastamozun sağlanması için yapılmalıdır. Daha sonra rektumun ön ve arka fasyaları takip edilerek rektumun mobilizasyonu ve diseksiyonu sağlanır. Rektumdaki tümörün distaline kadar yapılan diseksiyon sonrası anal sfinkterler korunarak rektum transeksiyonu gerçekleştirilir ve kolorektal anastamoz gerçekleştirilir. APR sırasında anal sfinkterler korunamayacağı için LAR prosedürüne ek olarak anal yaklaşımla, perianal cilt, sfinkterler ve anal kanal diseke edilerek spesimene dahil edilir. Daha sonra kalıcı kolostomi açılır. LAR yapıldıktan sonra cerrahin tercihine bağlı olarak saptırıcı ileostomi açılabilir. Bu hastanın erken dönem beslenmesi için ve olası anastamoz kaçaklarının yönetimi için faydalı olabilmektedir⁹.

Rektum kanseri cerrahisi sırasında hasta litotomi pozisyonuna getirilir. Steril saha temizliği, örtülmesi ve hastanın intratrekal anestezisi sağlanır. Açık cerrahi göbek altı üstü insizyonla batına girilerek cerrahi gerçekleştirilir.

Laparoskopi sırasında tercihen hastanın sağ kolu kapatılır ve 1 adet 10 mm trokar göbek altından 1 adet 10 mm trokar sağ alt kadrardan ve 2 adette 5 mm trokar üst kadrarlardan girilir ve cerrahi laparoskopik kamera ve enstrümanlarla gerçekleştirilir. Diseksiyon bitiminde rektum transeksiyonu açık ya da kapalı yöntemle yapılabilir. LAR yapılacaksa mini laparotomi ile spesimen dışarı çıkarılır ve anastamoz yapılır. APR yapılacaksa spesimen anal bölgeden çıkarılabilir.

Robotik cerrahide trokar düzeni laparoskopiden farklıdır. 4 adet robot trokarı sol midklavikular alandan sağ alt kadrana düzlemsel şekilde yerleştirilir ve sağ abdominal taraftan asistan trokarları girilir. Geriye kalan kısmı laparoskopi ile benzer şekilde gerçekleştirilir. Her tekniğin kendine özgü avantajları ve dezavantajları vardır (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. Açık, Laparoskopik, Robotik Tekniklerin Avantajları ve Dezavantajları²⁶

Avantajlar	Dezavantajlar
Açık Cerrahi	
Açık cerrahi, cerrahi alanı doğrudan görme imkânı ve dokuların hissedilerek değerlendirilmesini sağlar.	Minimal invaziv cerrahilere göre daha büyük kesiler ve daha fazla doku manipülasyonu nedeniyle iyileşme süreleri daha uzundur.
Açık cerrahi, büyük tümörler, geniş skar dokusu veya diğer faktörlerin olduğu durumlarda cerrahi alana daha geniş erişim sağlar.	Açık cerrahi, daha çok kanama, emboli, pnömoni ve cerrahi alan enfeksiyonları ile daha çok ilişkilidir.
Açık cerrahiler, batin içi yapışıklıkların geleneksel tekniklerle erişimi sınırladığı durumlarda tercih edilir.	Daha uzun postoperatif ileus süresi, daha büyük kesiler ve artan ağrı nedeniyle daha uzun hastanede kalış süresi gerektirir.
Laparoskopik Cerrahi	
Daha küçük kesiler ile, daha az doku hasarı, daha az yara izi, daha hızlı iyileşme süreleri ve daha iyi kozmetik sonuçlar sağlar.	Açık cerrahide 3 boyutlu bir görüntü varken laparoskopide 2 boyutlu bir görüntü vardır.
Daha az postoperatif ağrıya, erken mobilizasyona, minimal analjezik kullanımına ve daha kısa hastanede kalış süresi sağlar.	Kanama kontrolü ve komplikasyon sonrası tamir zordur.
Kamera sayesinde daha iyi bir görüş açısı sağlanabilir ve komplikasyon riski azalır.	Pnömoperitoneum sonrası omuz ağrısı, cilt alt amfizem ve buna bağlı asit-baz dengesi bozuklukları olabilir.
Açık cerrahiye göre daha az ileus riski taşır.	Pnömoperitoneum yapılırken organ yaralanmaları olabilir ayrıca bradikardi ve hipotansiyon gelişebilir.
Robotik Cerrahi	
Laparoskopinin tüm avantajlarını ve açık cerrahinin 3 boyutlu görme avantajını birleştirir.	Diğer tekniklere göre daha pahalıdır ve özel bir eğitim süreci gerekir.
Diğer tekniklere göre daha hassas ve keskin diseksiyon sağlar, erişilmesi zor bölgelere erişimi kolaylaştırır.	Taktil geribildirim olmadığı için komplikasyon riskini arttırabilir.
Cerrah operasyonu oturarak ve steril olmadan yaptığı için daha konforludur.	Öğrenmesi diğer tekniklere zordur ve cerrahi süresini arttırabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 2019- Aralık 2023 tarihleri arasında rektum kanseri cerrahisi yapılan hastaların retrospektif olarak taranmasıyla ve hastaların Temmuz 2024 tarihine kadar takipleriyle yapılmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri olarak, hastaların rektum kanseri tanısı olması, kemoradyoterapi alan hastaların LCRT tedavisini tamamlamış olması, Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde ameliyat olması, cerrahi sonrası hastanın takiplerine devam etmesi, yapılan cerrahinin TME'ye uygun olması ve 18 yaşından büyük olması olarak belirlenmiştir.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri olarak; hastaların tanı anında metakron ve senkron kanseri olması, biyopsi ile kanıtlanmamış rektum kanseri tanısı olmaması, 18 yaşından küçük olması, cerrahinin TME prensiplerine uymaması, hastaların cerrahi sonrası takiplerine gitmemesi olarak belirlenmiştir.

Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu onayı (29.02.2024 tarih ve TBAEK-91 no'lu karar) (Ek-1) ve Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Başhekimlik izni ile hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden LAR ve APR olmuş hastalar tarandı. Toplam 282 hastaya APR ve LAR işlemi yapıldığı bulundu. 124 hasta çalışma dışı bırakıldı. Bu hastaların 38 tanesinde senkron-metakron tümör varlığı olduğu, 32 hastanın TME prensiplerine göre cerrahi yapılmadığı, 27 hastanın benign sebeplerle ameliyat olduğu, 24 hastanın ise takiplerinin yapılmadığı görüldü. 3 hasta ise adenokanser dışı patoloji gelmesi nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Toplam 158 hastanın çalışma kriterlerine uygun olduğu izlendi. Bu hastaların 78 tanesi açık ve laparoskopik konversiyon cerrahi, 52 tanesi laparoskopik cerrahi, 28 tanesi ise robotik cerrahi olduğu tespit edildi (Şekil 3.1).

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri ve tıbbi kayıtları incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi (VKİ), American Society of Anesthesiologist (ASA) skoru, tanı tarihi, tanı anındaki evresi, neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi alıp almadığı, cerrahi türü, cerrahi tekniği, cerrahi süresi, Clavien Dindo skoru, postoperatif ileus ve enfeksiyon olup olmaması ve

postoperatif yoğun bakım ihtiyacı, taburculuk süresi, patolojik sonuçları, nüks, metastaz ve eksitus tarihleri tarandı.

Hastalar yapılan cerrahiye göre LAR ve APR olarak, yapılan tekniğe göre açık, laparoskopik, robotik olarak, neoadjuvan kemoradyoterapi alıp almamasına göre, toplanılan lenf nodu sayısının 12'den az ya da çok olmasına göre, tanı anındaki evrelerine göre ve tümör seviyesine göre gruplandırıldı.

Patoloji tarafından standart yöntemlerle incelenen spesimenlerde tümör histolojik tipi, tümör derinliği (T), metastatik ve toplam lenf nodu sayıları (N), proksimal, distal ve radyal cerrahi sınırlar, tümör çapı, histolojik evre, lenfovasküler ve perinöral invazyon gibi özellikler değerlendirilmiştir. Lenf nodlarının ayıklanmasında, perikolik yağ dokusu formol içinde bekletildikten sonra palpasyon ve kesitlerle incelenmiş, 12'den az lenf nodu bulunduğu tekrar değerlendirme yapılmıştır. Lenf nodlarının kesin sayısı mikroskopik inceleme ile belirlenmiştir.

Hastaların postoperatif takipleri hastane bilgi sistemi üzerinden yapılmış ve onkolojik takipleri incelenmiştir. Hastaların takiplerinde nüks, metastaz, ölüm tarihleri araştırılmıştır. Hastaların ilk ameliyatından sonra yapılan cerrahilerde kayda alınmıştır.

Çalışmanın önceki bölümlerinde bahsedilen türden değişkenlere ait veriler Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Bilgi İşlem Dairesi idaresindeki veri tabanından bir akademik çalışma izni ile elde edilerek MS-Office Excel ortamına aktarılmıştır. Excel ortamındaki veriler ön kontrol ve düzeltme işlemlerinden sonra IBM SPSS Ver.23.0 paket programı ortamına aktarılmıştır.

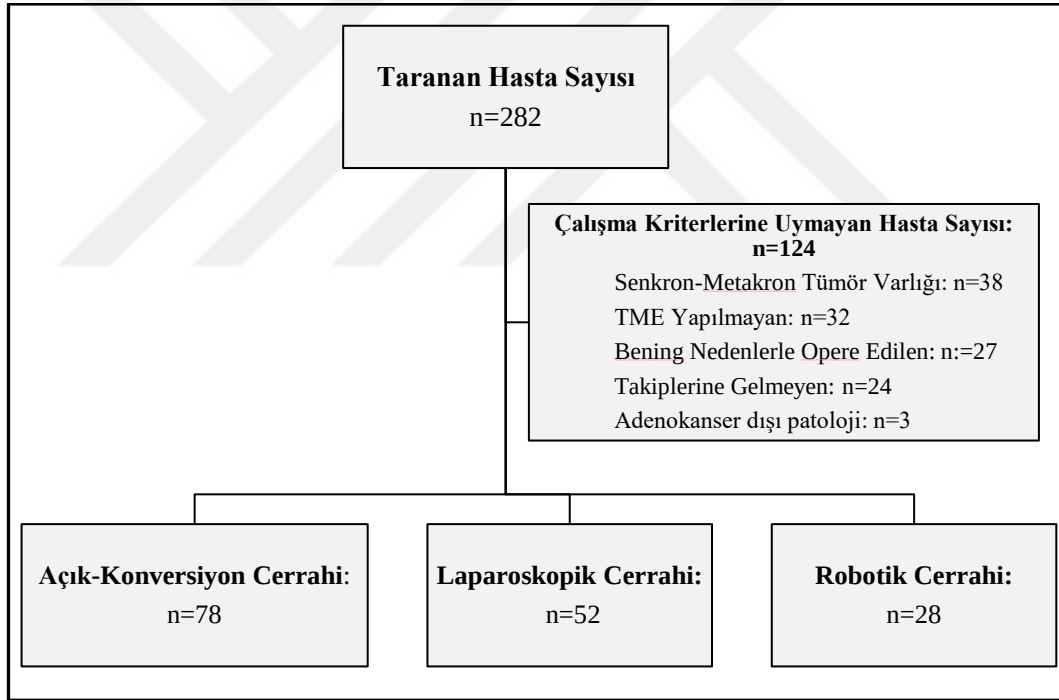
Bu verilerin analizlerinde; tanımlayıcı istatistiksel analizler için sürekli türden verilere aritmetik ortalama, medyan (ortanca), standart sapma, IQR ölçüm işlemleri ve kesikli türden verilere de frekans ve yüzde hesaplamaları yapılmıştır.

Verilerin karşılaştırılmalı analizlerinde ise sürekli türden veriler söz konusu olduğunda; ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız gruplar arası ortalama fark testi (Student t testi) ve bu testin koşulları sağlanmadığında ise parametrik olmayan muadili Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla alt grubun ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında normallik koşulları sağlanıyorsa Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) testi kullanılmıştır. Bu test işlemi sürecinde grupların

homojen dağılımı söz konusu değilse Welch testi, normallik test varsayımlarından olan, çalışmadaki gruplarda yeterli sayıda gözlem verisi olmadığında ise Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. Analizler sonucunda gruplar arasında fark ortaya çıktığında ise farkın hangi ikili alt gruplardan meydana geldiğinin belirlenmesinde ise Post Hoc testlerden Tukey testi kullanılmıştır.

Kesikli türden veriler içeren değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi kullanılmıştır. 2x2 düzeyindeki tablo verilerinin karşılaştırılmasında hücrelerde en az bir adet 5 değerinden küçük beklenen frekansın yer alması durumu söz konusu olduğunda ise Fisher Kesin testi (Fisher Exact test) işlemi yapılmıştır.

Sağ kalım analizleri için Cox Regresyon (Log-Rank ya da bir başka adı ile Mantel Cox yöntemi ile) ve Kaplan-Meier testleri kullanılmıştır.



Şekil 3.1. Çalışmaya Alınma Diyagramı

4. BULGULAR

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 2019-Aralık 2023 tarihleri arasında rektum kanseri nedeniyle ameliyat edilen toplam 158 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar Temmuz 2024 tarihine kadar takip edilmiştir.

Hastaların ortalama yaşı 63,1 (± 12.4), ve yaş aralığı ise 30-96 arasındır. Erkek hasta sayısı 100 (%63,3), kadın hasta sayısı 58 (%36,7) ortalama VKİ değeri 27,1 ($\pm 4,3$) kg/m², rektum kanseri dışında kanser öyküsü olan hasta sayısı ise 9 (%5,7) olarak belirlenmiştir.

ASA skoru I-II arasında olan hasta sayısı 111 (%70,3), III-IV arasına olan hasta sayısı ise 47'dir (%29,7).

Postoperatif Clavien Dindo skoru 3a ve altı olan hasta sayısı 127 (%80,4) iken, 3b ve üstü olan hasta sayısı 31'dir (%19,6). Postoperatif mortalite sayısı (ilk 30 gün) ve Clavien Dindo Skoru 5 olan hasta sayısı 6'dır (%3,8).

80 (%50,6) hastanın ameliyat sonrasında yoğun bakım ihtiyacı olmuş, 25 (%15,8) hastada ise postoperatif enfeksiyon gelişmiş ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine ihtiyacı olmuştur.

23 (%14,6) hasta ise postoperatif ileus olmuş ve 9 (%5,7) hastada ise postoperatif anastomoz kaçağı gelişmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Tüm Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Hasta Sayısı (n)	158
Yaş (Yıl, mean $\pm$SD)	63,1 ($\pm$ 12,4)
Yaş (Min-Max)	30 – 96
Cinsiyet n (%)	
Kadın	58 (%36,7)
Erkek	100 (%63,3)
VKİ (kg/m² mean $\pm$SD)	27,1 ($\pm$ 4,3)
Rektum Kanseri Dışı Kanser Öyküsü n (%)	9 (%5,7)
ASA Skoru n (%)	
I – II	111 (%70,3)
III – IV	47 (%29,7)
Clavien Dindo Skoru n (%)	
3b'den düşük	127 (%80,4)
3a'dan yüksek	31 (%19,6)
Postoperatif Mortalite n (%)	6 (%3,8)
Postoperatif Yoğun Bakım İhtiyacı n (%)	80 (%50,6)
Postoperatif Enfeksiyon n (%)	25 (%15,8)
Postoperatif İleus n (%)	23 (%14,6)
Postoperatif Anastamoz Kaçağı n (%)	9 (%5,7)

Hastaların ameliyat öncesi yapılan evrelemeleri MR, BT ve PET, kolonoskopi sonuçları ve muayene kayıtları değerlendirilerek yapılmıştır.

Hastalar muayene ve kolonoskopi bulguları ile değerlendirildiğinde, 73 (%46,2) hastada alt rektum tümörü var iken 61 (%38,6) hastada orta rektum ve 24 (%15,2) hastada ise üst rektum tümörü bulunmaktadır.

Retrospektif olarak yapılan taramada hastaların 150 tanesinin preoperatif görüntülemelerine ulaşılabilmiş ve T ve N evreleri tespit edilebilmiştir. 8 hastanın verisine ulaşılamamıştır.

Yapılan değerlendirmelerde TI evrede 4 (%2,7), TII evrede 31 (%20,7), TIII evrede 88 (%58,6) ve TIV evrede 27 (%18,0) hasta bulunmaktadır.

Preoperatif lenf nodu durumlarına baktığımızda ise N0 hasta sayısı 49 (%32,7), N1 hasta sayısı 59 (%39,3) ve N2 ve üstü hasta sayısı ise 42 (%28) olarak bulunmuştur.

31 hastanın preoperatif metastatik olduğu tespit edilmiştir.

AJCC 2018 evrelemesine göre 20 (%13,2) hasta evre I, 26 (%17,1) hasta evre II, 75 (%49,3) evre III ve 31 (%20,4) hasta ise evre IV olarak bulunmuştur (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların Preoperatif Değerlendirmesi

Rektum Tümörünün Yerleşim Yeri n (%)	
Alt (0-5 cm)	73 (%46,2)
Orta (6-10 cm)	61 (%38,6)
Üst (11-15 cm)	24 (%15,2)
Preoperatif TNM Evreleri n (%)	
T Evresi (n)	150
I	4 (%2,7)
II	31 (%20,7)
III	88 (%58,6)
IV	27 (%18,0)
N Evresi (n)	150
N0	49 (%32,7)
N1	59 (%39,3)
N2+	42 (%28,0)
M Evresi (n)	152
M0	121 (%79,6)
M1	31 (%20,4)
Postoperatif Evre n (%)	
I	20 (%13,2)
II	26 (%17,1)
III	75 (%49,3)
IV	31 (%20,4)

Hastaların tedavi protokolleri incelendiğinde neoadjuvan kemoradyoterapi alan hasta sayısı 113'tür (%71,5).

113 (%70,1) hastaya Low Anterior Rezeksiyon (LAR) yapılmış ve bu hastaların 107 (%94,6) tanesine loop ileostomi (Lİ), 4 (%3,5) tanesine ise end kolostomi açılmıştır. 2 (%1,3) hastaya ise stoma açılmamıştır.

45 (%28,5) hastaya ise Abdominoperineal Rezeksiyon (APR) yapılmıştır.

61 (%38,6) hasta açık yöntemle ameliyat olmuşken, 52 (%32,9) hasta laparoskopik yöntemle, 28 (%17,7) hasta ise robotik yöntemle ameliyat olmuştur.

17 (%10,8) hasta ise laparoskopiden açık cerrahiye konversiyon olmuşken, robotik cerrahiden konversiyon olan hasta olmamıştır.

14(8,9%) hastaya rektum cerrahisi dışında ek cerrahi girişimler yapılmıştır. Bu hastaların 6 tanesine karaciğer metastazektomi, 4 tanesine iatrojenik vajen yaralanması sebebiyle vajen onarımı, bir tanesine bening sebeplerle TAH+BSO, bir tanesine de iatrojenik üretra yaralanması sebebiyle üretra onarımı bir hastaya insizyonel herni onarımı, bir hastaya da dev polip sebebiyle sağ hemikolektomi uygulanmıştır. Sağ hemikolektomi yapılan hastada sağ kolon nedenli çıkarılan lenf nodları toplam lenf nodu sayısına dahil edilmemiştir.

Ortalama taburculuk süresi clavien dindo skoru 5 olan hastalar çıkarıldıktan sonra ortalama 11 ± 9 gün olarak hesaplanmıştır. En erken taburcu olan hasta 4 günde en geç taburcu olan hasta ise 55 günde taburcu olmuştur.

Tanı ve cerrahi arasındaki ortalama süre neoadjuvan almamış hastalarda $41,7 \pm 57,1$ gün iken neoadjuvan almış hastalarda ortalama $172,9 \pm 120,2$ gündür. Tanı ve cerrahi sürelerindeki uzun süreler genellikle hastaların cerrahi istememelerinden kaynaklanmaktadır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastalara Uygulanmış Tedavi Yöntemleri

Neoadjuvan Kemoradyoterapi n (%)	113 (%71,5)
Cerrahi Teknik n (%)	
LAR	113 (%70,1)
LAR + Lİ	107 (%67,7)
LAR + End Kolostomi	4 (%2,5)
LAR	2 (%1,3)
APR	45 (%28,5)
Cerrahi Yöntem n (%)	
Açık	61 (%38,6)
Laparoskopik	52 (%32,9)
Robotik	28 (%17,7)
Laparoskopik Konversiyon	17 (%10,8)
Rektum Kanseri Dışında Ek Cerrahi İşlem n (%)	14 (%8,9)
Taburculuk Süresi (Gün, mean $\pm$SD)	11 ($\pm$ 9)
Taburculuk Süresi (Gün Min-Maks)	4 – 55
Tanı ve Cerrahi Arasındaki Gün Sayısı (mean $\pm$SD)	
Neoadjuvan Almamış	41,7 ($\pm$ 57,1)
Neoadjuvan Almış	172,9 ($\pm$ 120,2)

Tüm hastaların patolojik sonuçları incelendiğinde 21 (%13,3) hastanın neoadjuvan kemoradyoterapiye tam yanıtı T0 olduğu görülmüştür. T evresi I olan hasta sayısı 10 (%6,3), II olan 42 (%26,6), III olan 78 (%49,4) ve IV olan ise 7 (%4,4) olarak bulunmuştur.

102 (%64,6) hastanın lenf nodu negatif (N0) olduğu görülmektedir. N1 olan hasta sayısı 45 (%28,4) iken, N2 olan hasta sayısı ise 11 (%7) olarak bulunmuştur. N1 ve N2 alt grupları tabloda belirtilmiştir (Tablo 4.4).

Spesimenlerde sayılabilen toplam lenf nodu sayısı ortalama $12,2 \pm 11,1$ iken en az 0 en çok da 72 lenf nodu sayılabilmektedir. Pozitif lenf nodu sayısı ise ortalama $1,41 \pm 5,1$, en az 0 en çok da 44 olarak raporlanmıştır.

Toplam lenf nodu sayısının 12 ve üstünde olduğu toplam 69 (%43,7) hasta bulunmaktadır.

Ortalama distal cerrahi sınır uzaklığı $27,9 \pm 16,9$ mm, CRM sınır pozitifliği olan hasta sayısı 15 (%9,5), ortanca tümör çapı $34,7 \pm 17,5$ mm olarak bulunmuştur.

Tümör diferansiyasyonlarına bakıldığında 21 (%13,3) hastanın kemoterapi sebebiyle tam yanıtı olduğu izlenmiştir. Diğer diferansiyasyonlar ise iyi diferansiye olan 78 (%49,4), orta diferansiye olan 40 (%25,3), kötü diferansiye olan 6 (%3,8) ve müsinöz tip olan 13 (%8,2) hastadır.

36 (%23,2) hastada lenfovasküler invazyon, 65 (%41,9) hastada ise perinöral invazyon izlenmektedir. 3 hastanın lenfovasküler ve perinöral invazyon bulguları patoloji sonuçlarında yer almamaktadır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Tüm Hastaların Patolojik Sonuçları

Patolojik T Evresi n (%)	
0	21 (%13,3)
I	10 (%6,3)
II	42 (%26,6)
III	78 (%49,4)
IV	7 (%4,4)
Patolojik N Evresi n (%)	
N0	102 (%64,6)
N1	45 (%28,4)
N1A	24 (%15,2)
N1B	19 (%12)
N1C	2 (%1,3)
N2	11 (%7)
N2A	6 (%3,8)
N2B	5 (%3,2)
Toplam Lenf Nodu Sayısı (n, mean±SD)	12,2 (±11,1)
Toplam Lenf Nodu Sayısı (n, Min-Maks)	0-72
12 ve Üstü Lenf Nodu Sayısı	69 (%43,7)
Pozitif Lenf Nodu Sayısı (mean±SD)	1,4 (±5,1)
Pozitif Lenf Nodu Sayısı (n, Min-Maks)	0-44
Distal Cerrahi Sınır (mm, mean±SD)	27,9 (±16,9)
CRM Pozitifliği n (%)	15 (%9,5)
Tümör Çapı (mm, mean±SD)	34,7 (±17,5)
Tümör Diferansiyasyonu	
Tam Yanıtlı n (%)	21 (%13,3)
İyi Diferansiye n (%)	78 (%49,4)
Orta Diferansiye n (%)	40 (%25,3)
Kötü Diferansiye n (%)	6 (%3,8)
Müsinöz Tip n (%)	13 (%8,2)
Lenfovasküler İnvazyon n (%)	36 (%23,2)
Perinöral İnvazyon n (%)	65 (%41,9)

Çalışmaya dahil olan 113 (%71,5) hasta neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) almış iken, 45 (%28,5) hasta ise almamıştır.

Neoadjuvan alan hastalarla almayan hastaların patolojik T evreleri 3 grupta incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark göze çarpmaktadır ($p=0,004$). KRT almayan grupta daha yüksek T evreleri görülmektedir.

Yine aynı şekilde patolojik N evreleri kıyaslandığında KRT almayan grupta daha yüksek N evreleri izlenmektedir ($p=0.001$).

Toplam Lenf Nodu sayılarının ortalama değerleri kıyaslandığında ise KRT grubunda $9,2\pm7,2$ iken KRT almayan grupta ise $19,8\pm15$ olduğu görülmüş ve KRT'nin spesimende sayılabilen lenf nodu sayısını anlamlı şekilde azalttığı görülmüştür ($p=0,00$). Yine aynı şekilde pozitif lenf nodlarının ortalama sayıları karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0.07$), fakat KRT almayan grupta daha fazla pozitif lenf nodu çıktığı gözlenmektedir (1 ± 2 ve 3 ± 9).

12 ve üstü lenf nodu çıkan spesimen sayılarının yüzdeleri kıyaslandığında (%33,6 ve %68,9) KRT grubunda anlamlı derecede daha az olduğu görülmektedir ($p=0,00$).

Spesimenlerde görülen tümör çapının KRT alan grupta daha düşük olduğu görülmektedir ($p=0,00$).

Distal cerrahi sınır uzaklıklarında, CRM pozitifliğinde ve nüks oranlarında gruplar arasında bir fark gözlemlenmemiştir ($p=0,59$, $p=0,56$ ve $p=0,68$). Lokal nüks ve uzak metastaz oranları kıyaslandığında da gruplar arası anlamlı farklar görülmemiştir ($p=1.00$, $p=0,61$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Neoadjuvan Kemoradyoterapinin Patoloji Sonuçlarına ve Nükse Etkisi

	KRT+	KRT-	p
n	113 (%71,5)	45 (%28,5)	
Patolojik T evresi n (%)			
0	21 (%18,6)	0 (%0)	0,004 ²
I – II	38 (%33,6)	14 (%31,1)	
III - IV	54 (%47,8)	31 (%68,9)	
Patolojik N evresi n (%)			
N0	82 (%72,5)	20 (%44,5)	0,001 ^b
N1	27 (%24)	18 (%40)	
N2	4 (%3,5)	7 (%15,5)	
Toplam Lenf Nodu Sayısı (mean±SD)	9,2 (±7,2)	19,8 (±15,0)	0,00 ^a
12 ve üstü lenf nodu sayısı n (%)	38 (%33,6)	31 (%68,9)	0,00 ^b
Pozitif Lenf Nodu Sayısı (mean±SD)	1 (±2)	3 (±9)	0,07 ^a
Distal Cerrahi Sınır (mean±SD)	26,6 (±16,8)	28,2±17,1	0,59 ^a
CRM Pozitifliği n (%)	12 (%10,6)	3 (%6,6)	0,56 ^d
Tümör Çapı (mean±SD)	28,72 (±13,7)	49,6±18,5	0,00 ^a
Nüks Oranları n (%)			
Lokal ve/veya Uzak	22 (%20,0)	9 (%23,1)	0,68 ^b
Lokal (%)	8 (%7,3)	2 (%5,1)	1,00 ^d
Uzak (%)	16 (%14,5)	7 (%17,9)	0,61 ^b

^a Student t testi, ^b Chi-square testi, ^d Fisher Exact test

Cerrahi teknikler gruplanırken laparoskopik konversiyon olan hastalar açık grubuna dahil edilmiş olup toplam 3 grup oluşturulmuştur. Bunlar açık, laparoskopik ve robotik gruplardır.

Hastaların ortalama yaşları, cinsiyet oranları, VKİ skorları ve ASA skorları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak eşit bir dağılım olduğu görülmektedir.

Kanser evreleri ve cerrahi teknikler, evre I ve evre II hasları birlikte değerlendirilerek 3 grupta incelendiğinde açık cerrahi olan hastaların daha yüksek evrelere sahip olduğu izlenmektedir (p=0,023). Tümör seviyeleri üst, orta ve alt olarak gruplandığında robotik ve laparoskopik cerrahilerde daha alt seviye rektum

kanserine sahip hastaların ameliyat edildiği görülmektedir ($p=0,005$). Robotik cerrahi yapılan hastaların ve laparoskopik cerrahi yapılan hastaların daha çok neoadjuvan KRT aldığı gözlemlenmektedir ($p=0,012$).

Cerrahi sonrası çıkarılan lenf nodları ortalamaları karşılaştırıldığında açık cerrahi olan hastalarda daha fazla lenf nodu çıkarıldığı görülmektedir (Tamhane testi, $p=0,008$). Neoadjuvan KRT alan hastalarda toplam lenf nodu ortalamaları kıyaslandığında ise gruplar arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir ($p=0,73$). 12 ve üzeri lenf nodu çıkan hasta oranları tüm hastalarda ve KRT alan hastalarda cerrahi gruplar arasında karşılaştırıldığında açık cerrahi yapılan hastalarda daha çok oranda 12 ve üzeri lenf nodu çıktığı görülmüştür ($p=0,002$ ve $p=0,007$).

Ortalama distal cerrahi sınır uzaklığı ve CRM pozitiflikleri ile cerrahi gruplar arasında anlamlı farklar izlenmemiştir ($p=0,40$ ve $p=0,65$).

APR ve LAR yapılan hastaların cerrahi gruplar arasında kıyaslandığında Laparoskopik APR'nin daha çok tercih edildiği görülmektedir ($p=0,00$).

Cerrahi süreler kıyaslandığında ise açık cerrahinin laparoskopik ve robotik cerrahiye kıyasla daha kısa sürdüğü görülmektedir ($p=0,00$). Tukey testi ile robotik ve laparoskopik cerrahi arasında anlamlı bir süre fark olmadığı gösterilmiştir. Açık cerrahi yapılan hastaların daha çok postoperatif yoğun bakım (YB) ihtiyacı doğmuştur ($p=0,00$).

Clavien dindo (CD) skorları, postop ileus hali, LAR yapılan hastalarda anastomoz kaçağı oranları, taburculuk süreleri, nüks oranları arasında anlamlı farklar gözlenmemiştir (p değerleri için Tablo 4.6'ya bakınız).

Takiplerde eksitus oranlarına bakıldığında ise açık cerrahi olan hastaların %35,9'unun eksitus olduğu gözlenmekte iken, en az eksitus oranı %7,1 ile robot grubundadır ($p=0,01$). Ayrıca 30 günde mortalite sadece 6 (%8) hastada açık grubunda görülmüştür (*).

Tablo 4.6. Cerrahi Tekniğe Göre Demografik ve Klinik Bilgiler

	AÇIK		LAP		ROBOT		p
	Mean±sd	n, (%)	Mean±sd	n, (%)	Mean±sd	n, (%)	
n		78 (49,3)		52 (33)		28 (17,7)	
Yaş	65,3±12,9		60,0±12,6		63,1±9,4		0,06 ^c
Cinsiyet Erkek		46 (59,0)		38 (73,1)		16 (57,1)	0,20 ^b
ASA Skoru	1,2	55 (70,5)		38 (73,1)		18 (64,3)	0,712 ^b
	3,4	23 (29,5)		14 (26,9)		10 (35,7)	
VKİ	27,3±4,6		26,5±4,1		27,6±4,1		0,48 ^c
Kanser Evresi	I, II	20 (26,3)		14 (29,2)		12 (42,9)	0,023 ^b
	III	33 (43,4)		27 (56,3)		15 (53,6)	
	IV	23 (30,3)		7 (14,5)		1 (3,6)	
Tümör Seviyesi	1-5	26 (33,3)		30 (57,7)		17 (60,7)	0,005 ^b
	6-10	33 (42,3)		18 (34,6)		10 (35,7)	
	11-15	19 (24,4)		4 (7,7)		1 (3,6)	
Neoadjuvan KRT+		48 (61,5)		40 (76,9)		25 (89)	0,012 ^b
Toplam Lenf Nodu Sayısı	15,0±13,4		9,8±7,6		8,9±7,2		0,008 ^c
Toplam Lenf Nodu (KRT+)	11,1±8,3		7,8±5,7		7,8±6,5		0,73 ^c
≥12 Lenf Nodu		45 (57,6)		17 (32)		7 (25,0)	0,002 ^b
≥12 Lenf Nodu (KRT+)		24 (50,0)		9 (23)		5 (20,0)	0,007 ^b
Distal Cerrahi Sınır (mm)	26,0±17,1		30,1±18,5		29,1±16,4		0,40 ^c
CRM Pozitifliği		9 (11,5)		3 (5,8)		3 (10,7)	0,65 ^b
Cerrahi Grup	LAR	65 (83,3)		26 (50,0)		22 (78,5)	0,00 ^b
	APR	13 (16,6)		26 (50,0)		6 (21,5)	
Cerrahi süre (dk)	257±81		314±88		303±55		0,00 ^c
Postop YB		52 (66,6)		15 (28,8)		13 (46,4)	0,00 ^b
Clavien Dindo Skoru	≤3 ^a	60 (77,0)		45 (86,0)		22 (78,5)	0,39 ^b
	≥3 ^b	18 (23,0)		7 (14,0)		6 (21,5)	
Postop İleus		8 (10,2)		10 (19,2)		5 (17,8)	0,31 ^b
Anastamoz Kaçağı		4 (6,2)		4 (15,4)		1 (4,5)	0,85 ^b
Taburculuk Süresi	11,4±8,4		11,4±11,1		10,4±6,1		0,88 ^c
Eksitus		28 (35,9)		12 (23,1)		2 (7,1)	0,01 ^b
30 Günde Eksitus		6 (8,0)		0 (0,0)		0 (0,0)	*
Nüks		18 (25,4)		10 (20,0)		3 (10,7)	0,27 ^b

^b Chi-square testi, ^c One-Way Anova testi. ^e Welch Testi

Neoadjuvan kemoradyoterapinin, cerrahi tekniğin, hastalık evresinin, patolojik tümör diferansiyasyonun spesimende sayılabilen lenf nodu ortalamasına ve 12 ve üstü lenf nodu olup olmamasına göre değerlendirildiğinde;

Neoadjuvan kemoradyoterapinin spesimende sayılabilen lenf nodu sayısını anlamlı ölçüde düşürdüğü görülmektedir ($p=0,00$). Ayrıca 12 ve üstü lenf nodu ancak KRT alan hastaların ancak %33,6'sında ulaşılabilmişken KRT almayan grupta bu oran %66,4'dür ($p=0,00$).

Cerrahi teknik grupları incelendiğinde laparoskopik konversiyon cerrahinin de açık cerrahiye dahil edildiğinde açık cerrahide çıkarılan lenf nodu sayısının ortalaması $15,0\pm13,4$ iken, laparoskopide $9,8\pm7,6$, robotik cerrahide ise $8,9\pm7,2$ olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak açık cerrahide ortalama daha fazla lenf nodu çıkarıldığı görülmüştür ($p=0.008$). 12 ve üstü lenf nodu sayılabilen hastalara baktığımızda yine %57,7 ile açık cerrahi önde yer almaktadır ($p=0,002$). Bu değerler değerlendirilirken robotik ve laparoskopik grupta daha fazla KRT alan hasta olduğu ve KRT'nin sayılabilen lenf nodu sayısını düşürdüğü unutulmamalıdır.

Evrelere göre sayılabilen lenf nodu kıyaslandığında toplamda sayılabilen ortalama lenf nodu ile gruplar arasında bir fark yok iken ($p=0,32$), Evre II ve Evre IV hastalarda 12 ve üstü lenf nodu sayılabilen hasta sayısı daha fazla olarak göze çarpmaktadır ($p=0,004$).

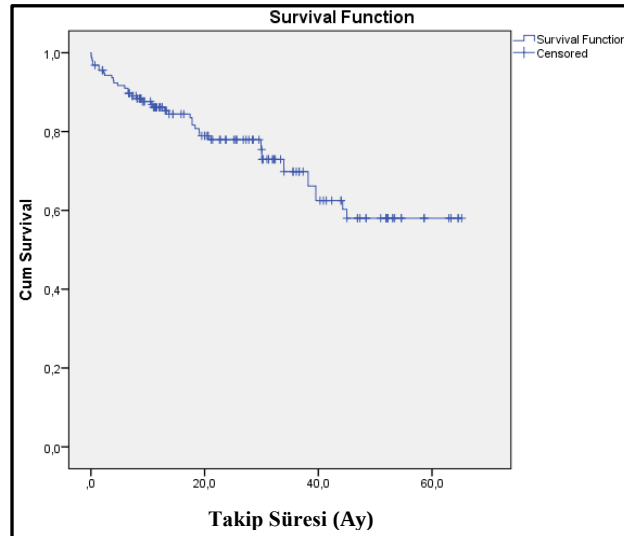
Tümör diferansiyasyonları açısından değerlendirme yaptığımızda tam yanıtlı hastaların hem toplam ortalama lenf nodu sayısının az olduğu hem de 12 ve üstü lenf nodu sayısına ulaşılabilme oranının anlamlı derecede düşük olduğunu görüyoruz ($p=0.002$ ve $p=0,025$).

Tablo 4.7. Lenf Nodu Sayısını Etkileyen Faktörler

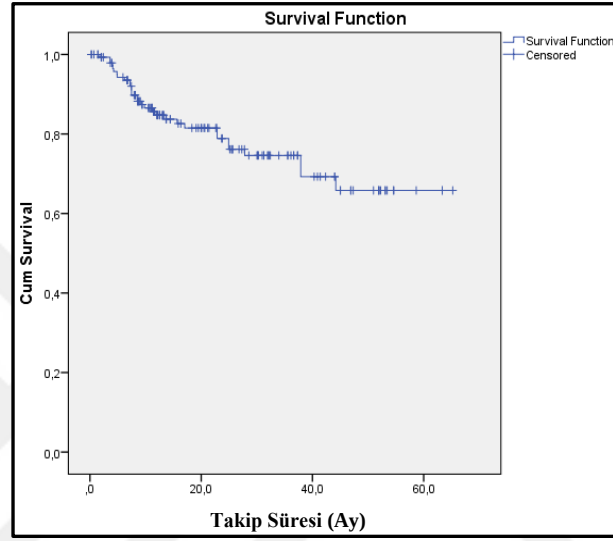
	Toplam Lenf Nodu (Mean±sd)	p	≥12 lenf nodu (n, %)	p
Neoadjuvan KRT				
Var	9,2±7,2	0,00 ^a	38 (33,6)	0,00 ^b
Yok	19,8±14,96		31 (66,4)	
Cerrahi Teknik				
Açık	15,0±13,4	0,008 ^c	45 (57,7)	0,002 ^b
Laparoskopik	9,8±7,6		17 (33,7)	
Robotik	8,9±7,2		7 (25,0)	
Evre				
I	9,0±6,8	0,32 ^c	7 (35,0)	0,004 ^b
II	13,62±9,1		16 (61,5)	
III	11,0±13,1		23 (30,7)	
IV	13,9±8,2		19 (61,3)	
Tümör Diferansiyasyonu				
İyi	13,6±12,6	0,002 ^f	39 (50,0)	0,025 ^b
Orta	13,4±9,7		20 (50,0)	
Kötü	9,0±7,7		1 (16,7)	
Tam Yanıt	5,7±7,1		3 (14,3)	
Müsinöz	12,2±9,0		6 (46,2)	

^a Student-t testi, ^b Chi-square testi, ^c One-Way Anova testi, ^f Kruskall Wallis testi

Çalışmaya dahil edilen 158 hastanın 116'sı (%73,4) yaşarken, 42'si (%26,6) eksitus olmuştur. Ortalama sağkalım süresi 47,3±2,2 iken en son ölüm 45. ayda gözlemlenmiştir. Bir yıllık sağkalım oran %86,7; iki yıllık sağkalım oranı %81 olarak görülmüştür.

**Şekil 4.1.** Genel Sağ Kalım Analizi (^g Kaplan-Meier Analizi)

Toplam 149 hastanın nüks takibi yapılabilmektedir. 6 hasta postoperatif eksitus olması sebebiyle takip edilememiş olup, 3 hastada ise nüks takibi yapılmadığı için analize dahil edilmemiştir. Hastaların takipleri süresi boyunca 31 (%20,8) hastada nüks gelişmiştir. Lokal nüks olan hasta sayısı 10 (%6,7) iken, uzak metastazı olan hasta sayısı 23'tür (%15,4). Ortalama hastalıksız takip süresi $49,7 \pm 2,4$ iken en kısa zamanda nüks ilk 2 ay içinde görülmüş olup en son nüks ise 44. ayda görülmüştür.



Şekil 4.2. Hastalıksız Sağkalım Analizi (Kaplan-Meier Analizi)

Neoadjuvan KRT'nin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalıma etkileri değerlendirildiğinde:

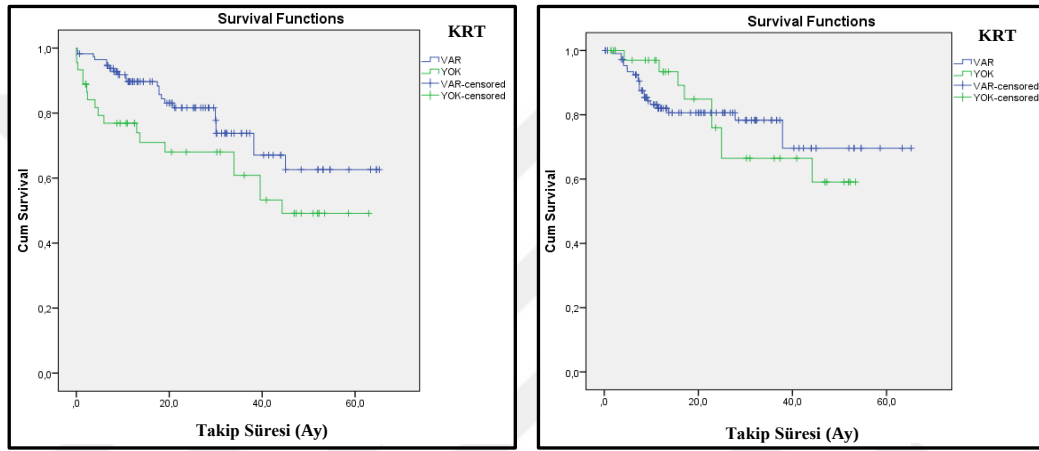
KRT alan hastaların genel sağ kalım analizleri incelendiğinde KRT alan grubun %78,8'i sağ kalırken, ortalama sağkalım zamanı ise $49,9 \pm 2,7$ aydır. KRT almayan grubun genel sağ kalım oranı ise %60,0 ve sağ kalım zamanı ise $40,1 \pm 4,1$ ay olarak bulunmuştur. Sağ kalım oranları arasında anlamlı fark var iken ($p:0,15$) sağ kalım zamanı arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p:0,62$).

KRT alan hastaların hastalıksız sağkalım oranı %72,3 iken hastalıksız sağ kalım zamanı $50,7 \pm 2,8$ aydır. KRT almayan hastaların hastalıksız sağ kalım oranı %53,5 iken hastalıksız sağkalım zamanı $41,2 \pm 3,4$ aydır. Bu değerler arasında istatistiksel bir fark gözlemlenmemiştir ($p=0,70$ ve $p=0,87$).

Tablo 4.8. Neoadjuvan Kemoradyoterapiye Göre Sağ Kalım ve Nüks Analizleri

Neoadjuvan KRT	Genel Sağkalım Oranı (%)	Hastalıksız Sağkalım Oranı (%)	Genel Sağ Kalım (Ay) (mean ±sd)	Hastalıksız Sağkalım (Ay) (mean ±sd)
Var	%78,8	%72,3	49,9±2,7	50,7±2,8
Yok	%60,0	%53,5	40,1±4,1	41,2±3,4
p	0,15 ^b	0,70 ^b	0,62 ^h	0,87 ^h

^b Chi-square testi, ^h Mantel-Cox Testi



a) Kemoterapi ve Sağ Kalım Arasındaki İlişki^g Kaplan-Meier Analizi **b)** Kemoterapi ve Hastalıksız Sağkalım Arasındaki İlişki^g Kaplan-Meier Analizi

Şekil 4.3. Neoadjuvan Kemoradyoterapinin Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalıma Etkisi

Cerrahi tekniğin genel sağ kalıma ve nükse olan etkileri incelendiğinde:

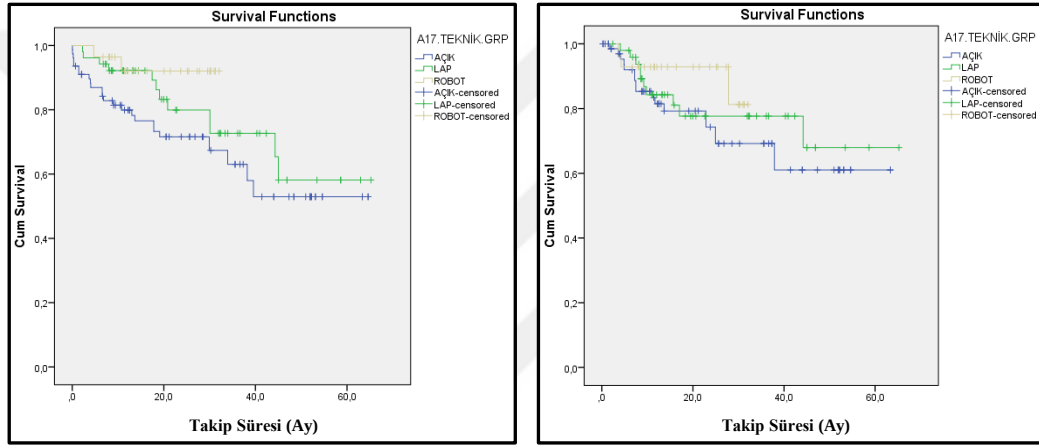
Robotik cerrahi olan hastaların genel sağkalım oranlarının diğer gruplardan iyi olduğu gözlenmektedir ($p=0,01$). Hastalıksız sağkalım analizlerine baktığımızda gruplar arasında fark görülmemektedir ($p=0,10$).

Hastaların genel sağ kalım ve hastalıksız sağkalım grafikleri incelendiğinde robotik grubun daha iyi olduğu gözükse de robotik grubun diğer gruplara göre daha kısa takip süreleri olması nedeniyle istatistiksel anlamlı farklar gözükmemektedir.

Tablo 4.9. Ameliyat Şeklinin Genel ve Hastalıksız Sağkalıma Etkileri

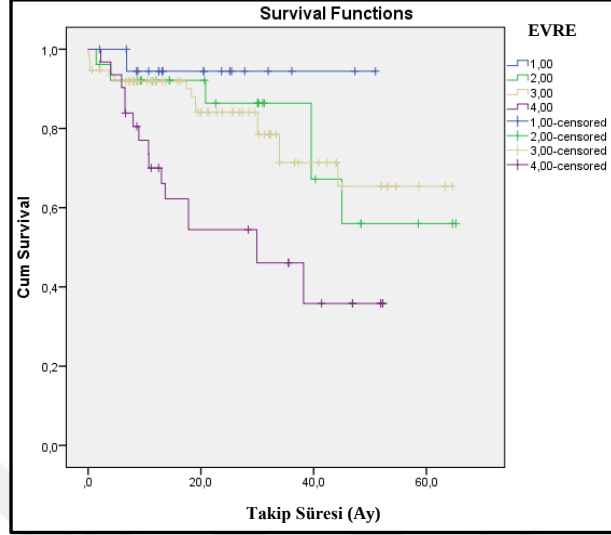
Ameliyat Şekli	Genel Sağkalım Oranı (%)	Hastalıksız Sağkalım Oranı (%)	Genel Sağ Kalım (Ay) (mean ±sd)	Hastalıksız Sağkalım (Ay) (mean ±sd)
Açık	%64,1	%58,7	43,0±3,2	45,7±3,4
Laparoskopik	%76,9	%69,2	49,3±3,8	50,9±4,0
Robotik	%92,9	%85,7	30,2±1,3	29,6±1,4
p	0,01 ^b	0,10 ^b	0,08 ^h	0,34 ^h

^b Chi-square testi, ^h Mantel-Cox Testi



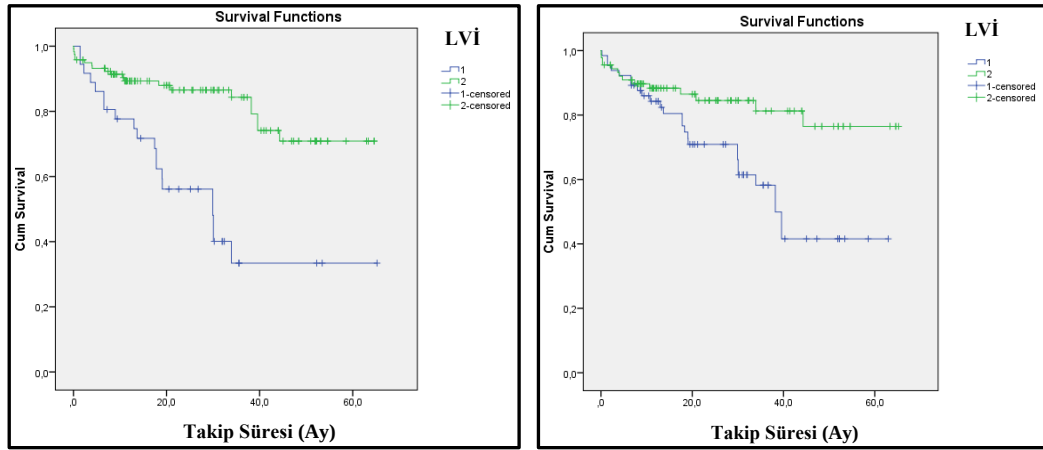
Şekil 4.4. Ameliyat Şekline Göre Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım Grafikleri

Preoperatif evrelerin sağkalım üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde daha yüksek evrenin daha düşük surveyle bağlantısı olduğu görülmektedir ($p=0,002$).



Şekil 4.5. Evrelere Göre Genel Sağkalım Analizi ([§] Kaplan-Meier Analizi)

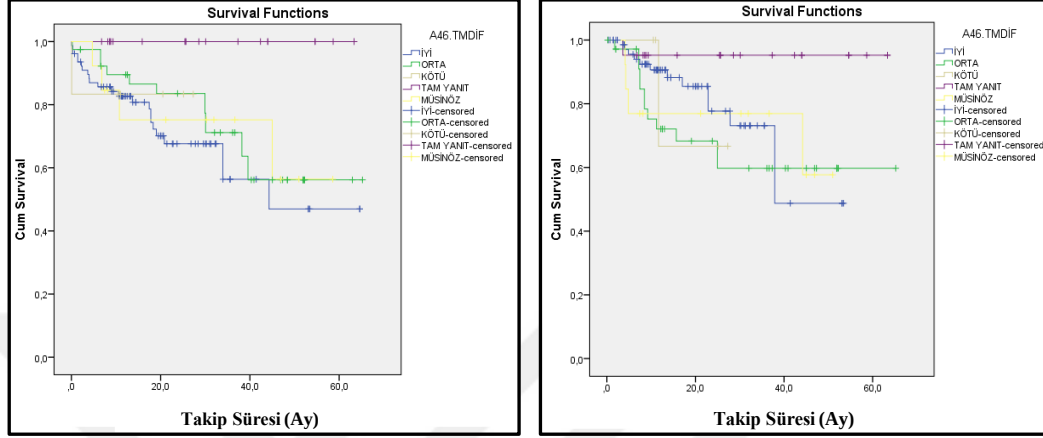
Lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyona göre genel sağkalım değerlendirildiğinde ikisinin de sağkalıma olumsuz katkıları görülmektedir ($p=0,00$ ve $p=0,005$).



a) Lenfovasküler İnvazyonun Genel Sağkalıma Etkisi [§] Kaplan-Meier Analizi, 1: Var, 2: Yok **b)** Perinöral İnvazyonun Genel Sağkalıma Etkisi [§] Kaplan-Meier Analizi

Şekil 4.6. Lenfovasküler İnvazyonun ve Perinöral İnvazyonun Sağ Kalıma Etkisi

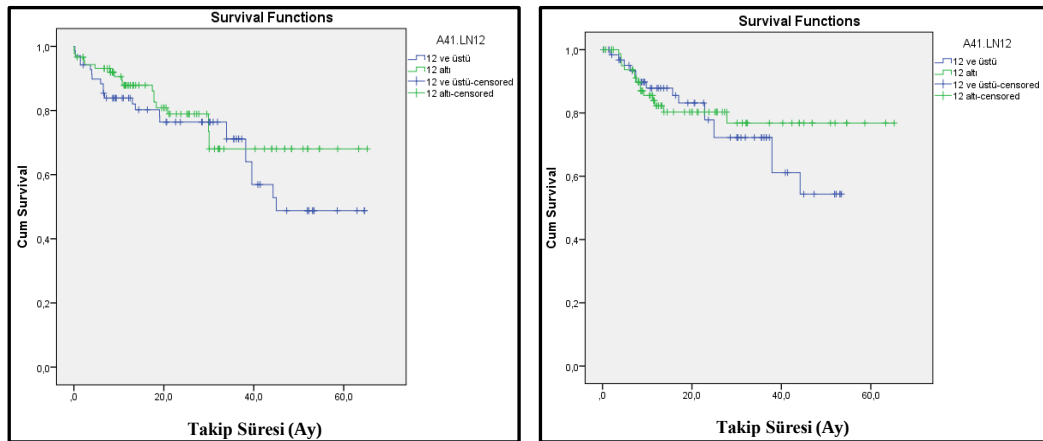
Tümör diferansiyasyonun sağ kalıma ve hastalıksız sağkalıma etkisi incelendiğinde tam yanıtli hastalarda eksitus izlenmediği ve sadece 1 tane nüks izlendiği görülmekle birlikte diğer gruplar arasına anlamlı bir farklar görülmemiştir ($p=0,52$ ve $p=0,19$).



a) Tümör Diferansiyasyonuna Göre Sağkalım Analizi **b) Tümör Diferansiyasyonuna Göre Hastalıksız Sağkalım Analizi** [§] Kaplan-Meier Analizi

Şekil 4.7. Tümör Diferansiyasyonunun Genel Sağkalıma ve Hastalıksız Sağkalıma Etkisi

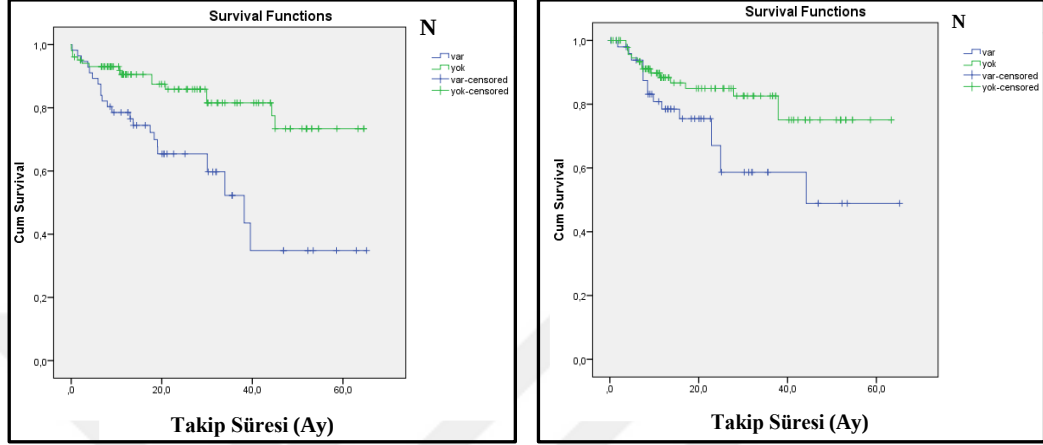
Cerrahi yapıldıktan sonra spesimende sayılabilen lenf nodlarının 12 ve üstünde olması ile altında olması ile genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım grafiği incelendiğinde çıkarılan lenf nodu sayısı ile sağkalım ve nüks arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlenmektedir ($p=0,31$ ve $p=0,47$).



a) Lenf Nodu 12< Olmasına Göre Sağkalım Analizi. **b) Lenf Nodu 12< Olmasına Göre Hastalıksız Sağkalım Analizi.** [§] Kaplan-Meier Analizi

Şekil 4.8. Lenf Nodu Sayısına Göre Genel Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım Analizi

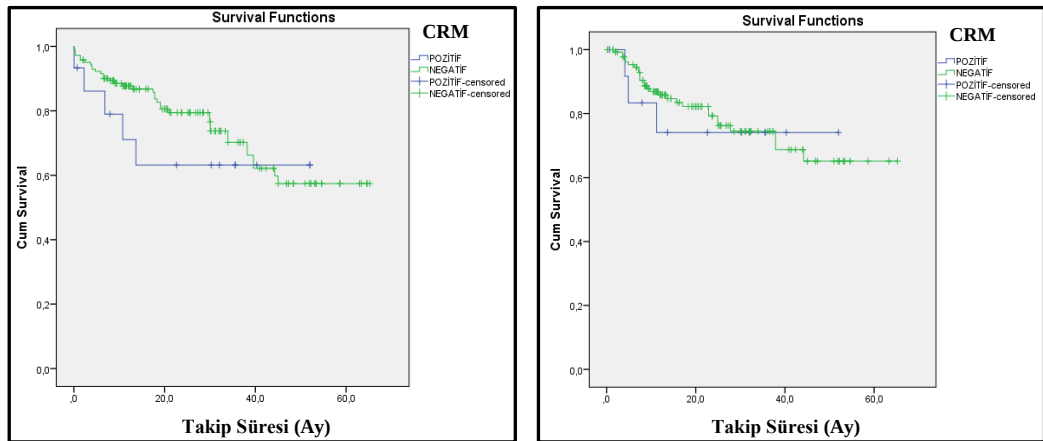
Patolojik olarak lenf nodu pozitif hastaların sağ kalım analizleri incelendiğinde pozitif lenf noduna sahip hastaların genel sağkalımında ve hastalıksız sağkalımında daha kötü progresyon gösterdiğini görmekteyiz ($p=0,00$, $p=0,024$).



a) Lenf Nodu Pozitifliğine Göre Sağkalım Analizi. [§]Kaplan-Meier Analizi **b)** Lenf Nodu Pozitifliğine Göre Hastalıksız Sağkalım Analizi. [§]Kaplan-Meier Analizi

Şekil 4.9. Lenf Nodu Pozitif Hastaların Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım Analizi

CRM pozitifliğine göre genel sağkalım analizin bakıldığında CRM pozitifliğinin genel sağkalıma ve hastalıksız sağkalıma etkisi olmadığı gözlemlenmektedir ($p=0,50$, $p=0,83$).



a) CRM Pozitifliğinin Genel Sağkalıma Etkisi. [§]Kaplan-Meier Analizi **b)** CRM Pozitifliğinin Hastalıksız Sağkalıma Etkisi. [§]Kaplan-Meier Analizi

Şekil 4.10. CRM Pozitifliğine Göre Genel Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım Analizi

Genel sağkalımı değerlendirmek için yapılan tek değişkenli regresyon testinde yaşı 65 ve altı olması, açık cerrahiye karşı robotik cerrahi yapılması iyi progresyon kriterleri olarak görülürken, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, evre IV hastalık olması, spesimende pozitif lenf nodu görülmesi ve takiplerde nüks gelişmesi kötü progresyon kriterleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Tek değişkenli modelde anlamlı çıkan ($p<0,05$) kriterler çok değişkenli çok değişkenli modelde incelendiğinde lenfovasküler invazyon ve nüksün kötü progresyon kriteri olarak karşımıza çıktığını görüyoruz.

Tablo 4.10. Genel Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

		Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
		HR (%95CI)	HR	p değeri	HR (%95CI)	HR	p değeri
Cinsiyet E/K		0,60-2,13	1,13	0,70			
Yaş (≤ 65 yıl ve > 65 yıl)		0,22-0,77	0,41	0,005	0,26-1,23	0,56	0,15
ASA Skoru (I ve >I)		0,82-1,41	0,34	0,12			
CD Skoru ($\leq 3a$ ve $>3a$)		0,59-3,06	0,75	0,488			
Cerrahi Teknik	Robot ve Açık	0,96-17,67	0,25	0,039	0,19-4,29	0,90	0,90*
	Robot ve Laparoskopik	0,53-11,17	0,41	0,23			
CRM Pozitifliği (+/-)		0,29-1,85	1,38	0,51			
Tümör Diferansiyasyonu (İyi/Orta ve Kötü/Müsinöz)		0,48-3,10	1,21	0,68			
KRT (+/-)		1,21-4,16	0,56	0,67			
LVİ (+/-)		2,07-7,32	3,90	0,00	1,57-8,36	3,62	0,003
PNİ (+/-)		1,27-4,68	2,44	0,007	0,43-3,14	1,17	0,76
Evre	I-II ve III	0,54-3,25	1,32	0,54	0,70-3,81	1,64	0,26
	IV	1,62-5,75	3,05	0,001			
Patolojik Tam Yanıt (+/-)		0,72-967,77	0,04	0,075			
LN12+ Durumu (+/-)		0,40-1,35	0,73	0,31			
Pozitif Lenf Nodu (+/-)		0,18-0,61	3,04	0,00	0,81-4,12	1,83	0,15
Nüks (+/-)		2,52-10,59	5,17	0,00	1,81-9,28	4,10	0,001

COX Regresyon Analizi * Robot ve diğer cerrahi teknikler kıyaslanmıştır. E: Erkek, K: Kadın, CD: Clavien Dindo, CRM: Sirkümfrensial cerrahi sınır, KRT: Neoadjuvan Kemoradyoterapi, LVİ: Lenfovasküler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, LN12+: Spesimende sayılabilen lenf nodu sayısının 12 ve üstü olması

Hastaliksız sağkalımı değerlendirmek için evre IV olan hastalar çıkarıldıktan sonra 121 hastada yapılan tek değişkenli analizi incelediğimizde lenfovasküler invazyonun ve spesimende pozitif lenf nodunun varlığının hastaliksız sağkalımı etkilendiğini görmekteyiz. Tek değişkenli analizde anlamlı görülen kriterler ($p<0,1$) çok değişkenli modelde incelendiğinde sadece pozitif lenf nodu varlığının hastaliksız sağ kalımı etkilediğini görmekteyiz.

Tablo 4.11. Hastaliksız Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

		Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
		HR (%95CI)	HR	p değeri	HR (%95CI)	HR	p değeri
Yaş (≤ 65 yıl ve > 65 yıl)		0,47-2,92	1,17	0,73			
Rektum Seviyesi	Alt-Orta	0,32-2,06	0,81	0,66			
	Alt-Üst	0,27-2,91	0,89	0,85			
Tümör Boyutu (≤ 5 ve > 5 cm)		0,22-1,94	0,65	0,44			
Cerrahi Teknik	Robot ve Açık	0,12-1,5	0,44	0,19			
	Robot ve Laparoskopik	0,16-2,22	0,60	0,45			
CRM Pozitifliği (+/-)		0,30-5,56	1,29	0,73			
Tümör Diferansiyasyon (İyi/Orta ve Kötü/Müsinöz)		0,30-2,77	0,92	0,88			
KRT (+/-)		0,53-2,04	0,94	0,87			
LVİ (+/-)		1,39-5,83	2,85	0,004	0,61-5,12	1,77	0,26
PNİ (+/-)		0,61-3,47	1,45	0,40			
EVRE (I-II ve III)		0,33-2,02	0,82	0,66			
Tam Yanıt (+/-)		0,021-1,19	0,16	0,07	0,04-2,26	0,28	0,19
Pozitif Lenf Nodu (+/-)		1,72-10,13	4,17	0,002	1,64-9,60	2,35	0,002
LN12+ Durumu (+/-)		0,70-3,89	1,65	0,25			

COX Regresyon Testi/Forward LR, CRM: Sirkumfirensiyal Cerrahi Sınır, **Neo KRT:** Neoadjuvan Kemoradyoterapi, **LVİ:** Lenfovasküler İnvazyon, **PNİ:** Perinöral İnvazyon, **LN12+:** Spesimende sayılabilen lenf nodu sayısının 12 ve üstü olması

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanser tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Bu hasta grubu için başta genel cerrahi, onkoloji, radyasyon onkolojisi, radyoloji bölümü doktorlarının ve hasta kararının da dahil edileceği multidisipliner konseylerde tedavi seçimi yapılmalıdır. Hastanın genel durumu, ek hastalıkları, tercihleri ve evresi bu seçimin yapılmasında önemli etmenlerdir. Erken evrelerde ön planda cerrahi seçenekler varken ileri evrelerde kemoterapi ve radyoterapi ön plana çıkmaktadır. Özellikle ileri evre kanseri olan hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır ve bunun sonucunda da patolojik sonuçlarda, nüks oranlarında ve genel sağkalımda olumlu etkiler görülmektedir^{6,35,36}. Bu bölümde çalışmamızda yer alan hastaların neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisi ve farklı cerrahi teknikler sonrası ortaya çıkan patolojik ve erken onkolojik sonuçları literatürle karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda, KRT alan hastalarda patolojik evrelerinin daha düşük olması, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak KRT'nin beklenen bir etkisi olarak karşımıza çıkmaktadır. KRT'nin tümör kitlesini küçültmesi, mikrometastazları yok etmesi ve tümör hücrelerinin ölümüne yol açması gibi mekanizmalar, bu durumun ortaya çıkmasında etkili olmuş olabilir. Ancak, KRT'nin etkinliği, hastanın genel durumu, tümörün biyolojik özellikleri ve kullanılan tedavi protokolü gibi faktörlerden etkilenebileceği unutulmamalıdır. Bu sonuçlar, KRT'nin özellikle cerrahi öncesi evresi yüksek olan hastalarda daha etkili olduğu ve daha iyi bir prognozla ilişkili olduğu mevcut literatürle desteklenmektedir³⁵⁻³⁷. Ayrıca yaptığımız Kaplan Meier analizinde KRT genel sağ kalım oranını arttırmaktadır. Fakat genel sağkalım süresi ve hastalıksız sağkalım süresi üzerine bir etkisi görülmemiştir. Felipe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da genel sağkalımı etkilemediği bulunmuştur³⁵.

Lenf nodu tutulumu tespiti evre II ve evre III hastalığı ayırmak için gereklidir. Lenf nodu tutulumun değerlendirilebilmesi için spesimende en az 12 lenf nodu sayılabilmesi gerektiği güncel kılavuzlarda yer almaktadır^{6,27}. Bu nedenle yeterli miktarda lenf nodunun doğru bir cerrahi teknikle spesimenle çıkarılması gereklidir. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda KRT alan hastaların patolojileri incelendiğinde

daha az miktarda lenf nodu sayılabildiği görülmektedir. Bizim çalışmamızda KRT alan hastalarda ortalama $9,2 \pm 7,2$ lenf nodu sayılabilmişken KRT almayan hastalarda ise $19,8 \pm 15$ lenf nodu sayılabilmiştir. KRT alan hastaların yalnızca %33,6'sında 12 ve üstü lenf nodu sayılabilmişken KRT almayan hastalarda bu oran %68,9'dur. Bunun sebebi KRT sonrasında lenf nodlarının fibrozisi ve küçülmesiyle beraber patolojik incelemede görülememesinden kaynaklanmaktadır. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde de KRT alan hastalarda daha düşük oranda 12 ve üstü lenf nodu çıkarıldığı görülmektedir^{7,11,31,32,38}. Cerrahi sırasında daha fazla lenf nodu toplanabilmesi ve incelenebilmesi için metilen mavisi kullanımı önerilebilmektedir. Xiao ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde ise metilen mavisi kullanımının çıkarılan lenf nodu sayısını arttırabileceği gösterilmiştir³⁹. Özellikle KRT alan hastalarda metilen mavisi kullanımı yeterli lenf nodu çıkarılabilmesi için önemli olabilir. Mroczkowski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 12 lenf nodu sayısının bir limit olarak kabul edilemeyeceği ve incelenen lenf nodu sayısı ile pozitif lenf nodu sayısı bulma ihtimali arasına bir ilişki bulunduğu belirtilmektedir³².

Çalışmamızda patolojik incelemede sayılabilen lenf nodu sayısını etkileyen diğer faktörler arasında cerrahi teknik, hastalığın evresi ve patolojik tam yanıt bulunmaktadır. Lenf nodunun 12'den az veya çok olmasına göre değerlendirildiğinde açık cerrahi yapılan hastalarda ve evre IV olan hastalarda daha yüksek oranda 12 ve üstü lenf nodu çıkarılmıştır ($p=0,002$ ve $p=0,004$). Patolojik olarak tam yanıtı hastalarda anlamlı derecede daha az lenf nodu sayılabilmiştir ($p=0,025$). Yüksek evrenin ve patolojik tam yanıtın lenf nodu sayısına etkisi bizim çalışmamızla literatür arasında benzerlik teşkil etmektedir⁴⁰⁻⁴³. Açık cerrahide daha fazla lenf nodu çıkarılmasının çalışmamıza dahil edilen hastalarda açık cerrahi olanların daha yüksek evrede olmasına ve KRT alan hasta sayısı oranının az olmasına bağlanmıştır.

Çalışmamızda çıkarılan lenf nodu sayısının 12'den az ya da çok olmasının genel sağkalıma ve hastalıksız sağkalıma bir etkisi gösterilememesine karşın patolojik incelemede pozitif lenf nodu olan hastaların hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalımda daha kötü progresyon gösterdiği görülmektedir. Klinik pratikte de lenf nodu metastazının hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım sürelerini

düşürdüğü bilinen bir durumdur Ayrıca pozitif lenf nodunun görülmesi cerrahi sonrası onkolojik tedaviyi değiştiren bir faktördür^{7,8,44-48}.

1991'de ilk laparoskopik kolektomi, 2001'de ise ilk robotik kolektomi gerçekleştirildiğinden beri, teknoloji ve tıp alanındaki iş birliği hızla gelişmektedir. Bu sayede hastalara daha konforlu ve etkin tedavi seçenekleri sunulmaktadır. Minimal invaziv cerrahi yöntemlerinin kullanımı yaygınlaştıkça hem hastalar hem de cerrahlar için daha cazip bir seçenek haline gelmiştir^{49,50}. Her ne kadar bu teknikler yaygınlaşmaya devam etse de avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Ayrıca bu tekniklerin hastalara onkolojik açıdan getirileri halen tartışma konusudur⁵¹.

Çalışmamızda cerrahi teknikler arasında çıkan farklı sonuçlar incelendiğinde robotik cerrahi olan hastalarda daha çok alt seviye rektum tümörlerinin ameliyat edilebildiği görülmektedir. Robotik cerrahi süresinin laparoskopiden farklı olmadığı da göze çarpmaktadır. Laparoskopik cerrahi sırasında 17 hasta konversiyon olmuşken robotik cerrahide açık cerrahiye konversiyon olan hasta olmamıştır. Açık cerrahi yapılan hastalarda daha fazla lenf nodu çıkarıldığı görülmekle birlikte, takiplerde daha yüksek ölüm oranları göze çarpmaktadır. Bunun sebebinin açık cerrahide daha yüksek evreye sahip hastaların olması düşünülmüştür. Teknikler arasında cerrahi sonrası takiplerde Clavien Dindo skorunda, ileus olma oranlarında, anastomoz kaçağı oranlarında ve nüks gelişmesinde anlamlı farklar görülmemiştir. Robotik cerrahinin minimal invaziv bir yöntem olmasıyla hasta konforu açısından faydaları literatürde sıkça belirtilmektedir^{3,26,52}. Bizim çalışmamızda da robotik cerrahinin herhangi bir dezavantajı olmadığı hatta daha iyi postoperatif sonuçları olabileceği gösterilmiştir.

Robotik cerrahi olan hastalarda genel sağ kalım oranı belirgin ölçüde daha iyi olduğu göze çarpmaktadır. Fakat çalışmamıza katılan robotik cerrahi olan hastaların takip süreleri daha kısa olmasından dolayı genel sağ kalım analizi anlamlı olarak karşımıza çıkmamaktadır. Robotik cerrahinin sağkalım oranlarının diğer tekniklerle benzer olduğu ya da daha iyi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir⁵²⁻⁵⁷.

Metastatik hastalık birçok kanserde olduğu gibi kolon kanserinde de kötü bir sağkalımla ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda rektum kanserinde Evre IV hastaların 5 yıllık sağkalımın %13 olduğu görülmüştür³⁰. Bu hasta grubunda metastazektomi, HIPEC gibi farklı cerrahi tedavilerle, farklı kemoterapi protokolleri gerekebilmektedir⁵⁸. Çalışmamızda yaptığımız Kaplan Meier analizinde evre 4 olan hastaların literatüre uygun olarak en kötü sağkalım grafiğine sahip olduğunu görüyoruz^{59, 60}.

LVI'nin histopatolojik olarak tanımlanması, lenfatik metastazdaki artışla olan ilişkisi nedeniyle uzun zamandır kötü bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. PNİ'de çeşitli kanserlerde daha agresif tümör fenotipleri ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir⁶¹⁻⁶³. Bizim çalışmamızda LVI ve PNİ pozitif hastaların daha kötü genel sağkalıma ve hastalıksız sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir.

Neoadjuvan kemoradyoterapi, histopatolojik olarak tümörün küçülmesini sağlamakta hatta bazı vakalarda tümörü yok etmektedir. Buna patolojik tam yanıt denilmektedir. Patolojik tam yanıt oranı standart KRT tedavilerinde %15-30 arasında değişmekteyken total konsolidasyon tedavilerinde ise %50'leri bulmaktadır⁶⁴⁻⁶⁷. Çalışmamıza dahil edilen ve KRT alan hastaların %13,3'ünde patolojik tam yanıt görülmüştür. Bu hastaların çok daha iyi genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım grafiği olması literatür ile uyumlu görülmüştür. Patolojik tam yanıt sayesinde daha iyi küratif rezeksiyonu sağlanmakta ve rektum kanseri için lokal hastalık kontrolünü iyileştirilmektedir^{68,69}. Son dönemde yapılan çalışmalarda, TME'nin olası komplikasyonlarından kaçınmak ve KRT'ye klinik tam yanıt veren seçilmiş hastalarda "watch and wait" (W&W) yaklaşımı da cazip bir alternatif olarak ortaya çıkmaktadır. Bu sayede klinik tam yanıtı hastalar ameliyatsız takip edilebilmektedir⁷⁰.

Literatürde CRM pozitifliğinin sağkalıma olumsuz etkileri gösterilmiş olsa da bizim çalışmamızda CRM pozitifliğinin sağkalım analizlerine etkisi gösterilememiştir⁷¹⁻⁷³.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların sağ kalım analizleri tek değişkenli regresyon testleri ile değerlendirildiğinde ise 65 yaş ve üstü olmanın, açık cerrahinin, LVI ve PNİ varlığının, evre IV hastalığın, pozitif lenf durumunun ve

nüksün genel sağkalıma olumsuz etkileri izlenmiştir. Bu durum Kaplan-Meier testi ile yapılan sağkalım analizlerinde de gösterilmiştir. Bu risk faktörleri çok değişkenli modelde incelendiğinde ise özellikle LVI'nin ve nüksün anlamlı olduğu gösterilmiştir.

Hastalıksız sağkalımın tek değişkenli regresyon modeli ile değerlendirilmesinde özellikle LVI'nin ve pozitif lenf nodu varlığının olumsuz etkileri göze çarpmaktadır. Çoklu model analizinde ise pozitif lenf nodu ön plana çıkmaktadır. Literatür taramalarında da pozitif lenf nodu sayısının artması ve pozitif lenf nodu oranının yüksekliği kötü prognoz kriteri olarak gösterilmiştir^{33, 34, 74}.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız retrospektif olması sebebiyle verilerin değerlendirilmesinde ve hasta takiplerin sürekliliğinde eksikler olmaktadır. Hastaların preoperatif değerlendirmesinde görüntüleme yöntemlerinde standardizasyon sağlanamamasından ve MRI ile görüntüleme yönteminin her hastada uygulamaması neoadjuvan KRT verilmesi gereken hastaların atlanmasına yol açmıştır. Çalışmaya dahil edilen robotik grubun sayısının ve takip süresinin diğer gruplara göre daha az olması robotik cerrahinin avantajlarını göstermede yetersiz kalmıştır. Çalışmanın sonuçlarının güçlendirilmesi için daha çok hasta sayısına ve daha uzun takip süresine ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Kolorektal kanser tedavisinde, genel cerrahi, onkoloji, radyasyon onkolojisi gibi farklı disiplinlerden uzmanların birlikte çalışması, hastanın genel durumu ve tercihleri göz önünde bulundurularak kişiselleştirilmiş tedavi planları oluşturulmasını önemlidir.

Neoadjuvan kemoradyoterapi patolojik evreyi düşürerek ve bazı hastalarda da tümör dokusunu tamamen yok ederek (patolojik tam yanıt) daha iyi bir sağ kalım oranı ve süresi sağlamaktadır.

Robotik cerrahi erken dönemde daha iyi sağ kalım oranları ile rektum kanseri tedavisinde umut vadetmekle birlikte daha uzun takip süreleriyle sonuçları güçlendirmek gerekmektedir. Robotik cerrahinin, özellikle alt seviye rektum tümörlerinde daha başarılı olduğu ve hasta konforunu arttırdığı unutulmamalıdır.

Patolojik incelemede yeterli sayıda lenf nodu çıkarılması, doğru evreleme ve uygun tedavi planlaması için önemlidir. Özellikle neoadjuvan kemoradyoterapi, lenf nodlarının fibrozis ve küçülmesine neden olarak bu sayıyı azaltabilmektedir. Spesimende çıkarılan lenf nodu sayısının prognoza bir etkisi olmadığı ve 12 lenf nodu sınırının geçerli olmadığı çalışmamızda gösterilmektedir.

İleri yaş, perinöral invazyon (PNİ), lenfovasküler invazyon (LVI), tanı konulduğunda ileri evre, patolojik lenf nodu pozitifliği ve nüks gibi faktörler, sağkalım açısından olumsuz etmenler olarak karşımıza çıkmaktadır.

7. ÖZET

Rektum Kanseriinde Neoadjuvan Kemoradyoterapi ve Cerrahi Tekniğın Patolojik ve Erken Onkolojik Sonuçlara Etkisi

Amaç

Bu çalışma, rektum kanseri tedavisinde neoadjuvan kemoradyoterapinin (KRT) ve farklı cerrahi tekniklerin, patolojik ve erken onkolojik sonuçlara etkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Rektum kanseri tedavisinde doğru cerrahi prosedür ve neoadjuvan tedavilerin sağkalım oranları, nüks oranları ve patolojik yanıtlar üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Ocak 2019 ile Aralık 2023 tarihleri arasında rektum kanseri nedeniyle ameliyat edilen 158 hasta üzerinde yapılmıştır. Retrospektif olarak tasarlanan çalışmada hastaların demografik özellikleri, cerrahi prosedürleri, evreleri, neoadjuvan tedavi durumları ve patolojik incelemeleri değerlendirilmiştir. Sağkalım ve nüks oranlarını etkileyen faktörler istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmiştir.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı $63,1 \pm 12,4$ olup, %63,3'ü erkektir, 113 (%70,1) hastaya low anterior rezeksiyon, 45 (%28,5) hastaya abdominoperineal rezeksiyon uygulanmıştır. 78 (%49,3) hastaya açık cerrahi, 52 (%33) hastaya laparoskopik cerrahi, 28 (%17,7) hastaya ise robotik cerrahi uygulanmıştır. Hastaların 113'ü (%71,5) neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) almıştır. Neoadjuvan KRT alan hastalarda tam yanıt oranı %18,6 iken, spesimende sayılabilen ortalama lenf nodu sayısının azaldığı görülmüştür. Genel sağkalım süresi $47,3 \pm 2,2$ ay, KRT alan grupta sağkalım oranı %78,8 iken, KRT almayan grupta bu oran %60 olarak bulunmuştur ($p=0,015$). Nüks oranı %20 olarak görülmüştür. Lenfovasküler (LVI) ve perinöral invazyon (NVI), pozitif lenf nodu varlığı, ileri evre, nüks yaş kötü prognoz kriterleri olarak bulunmuştur.

Sonuçlar

Neoadjuvan KRT, rektum kanseri tedavisinde sağkalım oranlarını artırmaktadır. Açık cerrahi, laparoskopik ve robotik cerrahi ile karşılaştırıldığında daha fazla lenf nodu çıkarımı ile sonuçlanmış olsa da genel sağkalım açısından cerrahi teknikler arasında fark bulunmamıştır. Çıkarılan lenf nodu sayısının 12'den çok ya da az olması ile sağkalım arasında ilişki görülmezken, özellikle lenf nodu pozitifliği, patolojik tam yanıt, LVI ve NVI varlığı, tümör evresi sağkalım ve nüks üzerinde önemli belirleyici faktörlerdir.

Anahtar Kelimeler: Rektum Kanseri, Neoadjuvan Kemoradyoterapi, Robotik Cerrahi, Sağkalım, Lenf Nodu Durumu

8. ABSTRACT

The Impact of Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgical Technique on Pathological and Early Oncological Outcomes in Rectal Cancer

Objective

This study aims to evaluate the impact of neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) and different surgical techniques on pathological and early oncological outcomes in the treatment of rectal cancer. The effects of appropriate surgical procedures and neoadjuvant therapies on survival rates, recurrence rates, and pathological responses in rectal cancer treatment were investigated.

Materials and Methods

The study was conducted on 158 patients who underwent surgery for rectal cancer at Akdeniz University Faculty of Medicine between January 2019 and December 2023. The study was designed retrospectively, and the patients' demographic characteristics, surgical procedures, stages, neoadjuvant treatment status, and pathological findings were evaluated. Factors affecting survival and recurrence rates were analyzed using statistical methods.

Results

The mean age of the patients was 63.1 ± 12.4 years, with 63,3% being male. Low anterior resection was performed to 113 (70.1%) patients, while abdominoperineal resection was performed to 45 (28.5%) patients. Open surgery was applied to 78 (49.3%) patients, laparoscopic surgery to 52 (33%), and robotic surgery to 28 (17.7%) patients. A total of 113 (71.5%) patients received neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT). The complete pathological response rate in patients who received CRT was 18.6%, with a decrease in the average number of lymph nodes identified in the specimens. The overall survival time was 47.3 ± 2.2 months, and the survival rate was 78.8% in the CRT group compared to 60% in the non-CRT group ($p=0.015$). The recurrence rate was 20%. Lymphovascular invasion

(LVI), perineural invasion (PNI), positive lymph node status, advanced stage, and recurrence were identified as poor prognostic factors.

Conclusion

Neoadjuvant CRT increases survival rates in the treatment of rectal cancer. Although open surgery resulted in the removal of more lymph nodes compared to laparoscopic and robotic surgery, no significant difference was observed in overall survival between surgical techniques. While no association was found between the number of lymph nodes removed (whether more or less than 12) and survival, lymph node positivity, complete pathological response, LVI and PNI, and tumor stage were identified as significant prognostic factors for survival and recurrence.

Key Words: Rectal Cancer, Neoadjuvant Chemoradiotherapy, Robotic Surgery, Survival, Lymph Node Status

9. KAYNAKLAR

1. WHO. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer?gad_source=1&gclid=Cj0KCQjw-_mvBhDwARIsAA-Q0Q7bcyJVgW3y1tShUKveKP47XvGKd2tCqYY8mrAX2NtMlkL1wf3vLIwaAr5oEALw_wcB.
2. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024; 74(1): 12-49. doi:10.3322/caac.21820
3. Vilsan J, Maddineni SA, Ahsan N, Mathew M, Chilakuri N, Yadav N, et al. Open, Laparoscopic, and Robotic Approaches to Treat Colorectal Cancer: A Comprehensive Review of Literature. *Cureus* 2023; 155(5): e38956. doi:10.7759/cureus.38956
4. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton C, Benson 3rd AB, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(1): 157-63. doi:10.1200/JCO.2001.19.1.157
5. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(7): 979-94. doi:10.5858/2000-124-0979-PFICC
6. 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; 28(Suppl 4): iv22-iv40. doi:10.1093/annonc/mdx224
7. Yang H, Xing J, Zhang C, Yao Z, Wu X, Jiang B, et al. Lymph node yield less than 12 is not a poor predictor of survival in locally advanced rectal cancer after laparoscopic TME following neoadjuvant chemoradiotherapy. *Front Oncol* 2022;12: 1080475. doi:10.3389/fonc.2022.1080475
8. Marks JH, Valsdottir EB, Rather AA, Nweze IC, Newman DA, Chernick MR. Fewer than 12 lymph nodes can be expected in a surgical specimen after high-dose chemoradiation therapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010; 53(7): 1023-9. doi:10.1007/DCR.0b013e3181dadeb4
9. Schwartz's Principles of Surgery. Eds: Brunickardi FC, Anderson DK, Biliar TR, Dunn DL, et al. International Edition. Eleventh Edition, Vol 2. 11th ed.; Mc Graw Hill 2019.
10. Barleben A, Mills S. Anorectal anatomy and physiology. *Surg Clin North Am* 2010; 90(1): 1-15. doi:10.1016/J.SUC.2009.09.001

11. Morcos B, Baker B, Al Masri M, Haddad H, Hashem S. Lymph node yield in rectal cancer surgery: Effect of preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(4): 345-9. doi:10.1016/j.ejso.2009.12.006
12. Moonka R, Carmichael JC. Anorectal Anatomy and Physiology. *Fundamentals of Anorectal Surgery: Third Edition*. In: Beck D, Steele S, Wexner S (eds). Published online January 1, 2019; 1-21. doi:10.1007/978-3-319-65966-4_1
13. Stoker J. Anorectal and pelvic floor anatomy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23(4): 463-75. doi:10.1016/J.BPG.2009.04.008
14. Lindsey I, Guy RJ, Warren BF, Mortensen NJ. Anatomy of Denonvilliers' fascia and pelvic nerves, impotence, and implications for the colorectal surgeon. *Br J Surg* 2000; 87(10): 1288-99. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01542.x
15. Beck DE, Roberts PL, Rombeau JL, Stamos MJ, Wexner SD. Anatomy and Embryology of the Colon, Rectum, and Anus. *The ASCRS Manual of Colon and Rectal Surgery*. Published online 2009; 1-29. doi:10.1007/B12857_1
16. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna s, Couture J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009; 373(9666): 821-8. doi:10.1016/S0140-6736(09)60485-2
17. Ayoub SF. Arterial supply to the human rectum. *Acta Anat (Basel)* 1978; 100(3): 317-27. doi:10.1159/000144913
18. Carmichael JC, Mills S. Anatomy and Embryology of the Colon, Rectum, and Anus. In: *ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*, First Online 2021; 3-27.
19. Yoo GS, Park HC, Yu J Il. Clinical implication and management of rectal cancer with clinically suspicious lateral pelvic lymph node metastasis: A radiation oncologist's perspective. *Front Oncol* 2022; 12: 960527. doi: 10.3389/fonc.2022.960527
20. Stoker J. Anorectal and pelvic floor anatomy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23(4): 463-75. doi:10.1016/J.BPG.2009.04.008
21. Rogers J. Testing for and the role of anal and rectal sensation. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992; 6(1): 179-91. doi:10.1016/0950-3528(92)90026-B
22. Lindsey I, Guy RJ, Warren BF, Mortensen NJMC. Anatomy of Denonvilliers' fascia and pelvic nerves, impotence, and implications for the colorectal surgeon. *Br J Surg* 2000; 87(10): 1288-99. doi:10.1046/J.1365-2168.2000.01542.X

23. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023; 73(3): 233-54. doi:10.3322/CAAC.21772
24. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients* 2019; 11(1): 164. doi:10.3390/nu11010164
25. Ionescu VA, Gheorghe G, Bacalbasa N, Chiotoroiu AL, Diaconu C. Colorectal Cancer: From Risk Factors to Oncogenesis. *Medicina (Kaunas)* 2023; 59(9): 1646. doi:10.3390/medicina59091646
26. Vilsan J, Maddineni SA, Ahsan N, Mathew M, Chilakuri N, Yadav N, et al. Open, Laparoscopic, and Robotic Approaches to Treat Colorectal Cancer: A Comprehensive Review of Literature. *Cureus* 2023; 15(5): e38956. doi:10.7759/cureus.38956
27. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Azad N, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. Rectal Cancer, Version 2.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022; 20(10): 1139-67. doi:10.6004/jnccn.2022.0051
28. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(2): 93-9. doi:10.3322/CAAC.21388
29. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Eds). *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th edition. 2016. Union for International Cancer Control. Published online 2017:1-272. Accessed July 27, 2024. <https://www.wiley.com/en-gb/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579>
30. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol* 2019; 14(2): 89-103. doi:10.5114/pg.2018.81072
31. Marks JH, Valsdottir EB, Rather AA, Nweze IC, Newman DA, Chernick MR. Fewer than 12 lymph nodes can be expected in a surgical specimen after high-dose chemoradiation therapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010; 53(7): 1023-9. doi:10.1007/DCR.0b013e3181dadeb4
32. Mroczkowski P, Dziki Ł, Vosikova T, Otto R, Merecz-Sadowska A, Zajdel R, et al. Rectal Cancer: Are 12 Lymph Nodes the Limit? *Cancers (Basel)* 2023; 15(13): 3447. doi:10.3390/cancers15133447
33. Karjol U, Jonnada P, Chandranath A, Cherukuru S. Lymph Node Ratio as a Prognostic Marker in Rectal Cancer Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 2020; 12(5): e8047. doi:10.7759/cureus.8047

34. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21(15): 2912-9. doi:10.1200/JCO.2003.05.062
35. Quezada-Diaz FF, Smith JJ. Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2022; 31(2): 279-91. doi:10.1016/j.soc.2021.11.008
36. Boublikova L, Novakova A, Simsa J, Lohynska R. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: the evidence and expectations. *Crit Rev Oncol Hematol* 2023; 192: 104196. doi:10.1016/j.critrevonc.2023.104196
37. Piringer G, Ponholzer F, Thaler J, Bachleitner-Hofmann T, Rumpold H, de Vries A, et al. Prediction of survival after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer – a retrospective analysis. *Front Oncol* 2024; 14: 1374592. doi:10.3389/FONC.2024.1374592/BIBTEX
38. Tan L, Liu ZL, Ma Z, He Z, Tang L-H, Liu Y-L. et al. Prognostic impact of at least 12 lymph nodes after neoadjuvant therapy in rectal cancer: A meta-analysis. *World J Gastrointest Oncol* 2020; 12(12): 1443-55. doi:10.4251/wjgo.v12.i12.1443
39. Xiao J, Shen Y, Yang X, Wei M, Meng W, Wang Z. Methylene blue can increase the number of lymph nodes harvested in colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2023; 38(1): 50. doi:10.1007/S00384-023-04312-0/TABLES/2
40. Naidu K, Chapuis PH, Connell L, Chan C, Rickard MJFX, Ng KS. Lymph node ratio prognosticates overall survival in patients with stage IV colorectal cancer. *Tech Coloproctol* 2024; 28(1): 115. doi:10.1007/S10151-024-02984-6
41. Orsenigo E, Gasparini G, Carlucci M. Clinicopathological Factors Influencing Lymph Node Yield in Colorectal Cancer: A Retrospective Study. *Gastroenterol Res Pract* 2019; 2019: 1-6. doi:10.1155/2019/5197914
42. Miller ED, Robb BW, Cummings OW, Johnstone PAS. The effects of preoperative chemoradiotherapy on lymph node sampling in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2012; 55(9): 1002-7. doi:10.1097/DCR.0B013E3182536D70
43. Bustamante-Lopez LA, Nahas CSR, Nahas SC, Sparapan Marques CF, Pinto RA, et al. Pathologic complete response implies a fewer number of lymph nodes in specimen of rectal cancer patients treated by neoadjuvant therapy and total mesorectal excision. *Int J Surg* 2018; 56: 283-7. doi:10.1016/J.IJSU.2018.07.001

44. Lim S, Yu CS, Hong YS, Kim TW, Kim JH, Kim JC. Long-term outcomes in patients with locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiation followed by curative surgical resection. *J Surg Oncol* 2012; 106(6): 659-66. doi:10.1002/jso.23181
45. Emile SH, Horesh N, Garoufalia Z, Gefen R, Zhou P, Wexner SD. Predictors and survival outcomes of having less than 12 harvested lymph nodes in proctectomy for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2023; 38(1): 1-11. doi:10.1007/S00384-023-04518-2/TABLES/5
46. Ishihara S, Kawai K, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, et al. Oncological Outcomes of Lateral Pelvic Lymph Node Metastasis in Rectal Cancer Treated with Preoperative Chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2017; 60(5): 469-76. doi:10.1097/DCR.0000000000000752
47. Wada H, Shiozawa M, Sugano N, Morinaga S, Rino Y, Masuda M, et al. Lymphatic invasion identified with D2-40 immunostaining as a risk factor of nodal metastasis in T1 colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2013; 18(6): 1025-31. doi:10.1007/s10147-012-0490-9
48. Okugawa Y, Inoue Y, Tanaka K, Toiyama Y, Shimura T, Okigami M, et al. Loss of the metastasis suppressor gene KiSS1 is associated with lymph node metastasis and poor prognosis in human colorectal cancer. *Oncol Rep* 2013; 30(3): 1449-54. doi:10.3892/or.2013.2558
49. Kaiser AM. Evolution and future of laparoscopic colorectal surgery. *World J Gastroenterol* 2014; 20(41): 15119-24. doi:10.3748/wjg.v20.i41.15119
50. Park EJ, Baik SH. Robotic Surgery for Colon and Rectal Cancer. *Curr Oncol Rep* 2016; 18(1): 1-8. doi:10.1007/S11912-015-0491-8
51. Melstrom KA, Kaiser AM. Role of minimally invasive surgery for rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2020; 26(30): 4394-414. doi:10.3748/wjg.v26.i30.4394
52. Ontario Health. Robotic-Assisted Surgery for Rectal Cancer: An Expedited Summary of the Clinical Evidence. *Ont Health Technol Assess Ser* 2024; 24(3): 1-45. PMID: 38645608
53. Chen YT, Huang CW, Ma CJ, Tsai HL, Yeh YS, Su WC, et al. An observational study of patho-oncological outcomes of various surgical methods in total mesorectal excision for rectal cancer: A single center analysis. *BMC Surg* 2020; 20(1): 23. doi:10.1186/s12893-020-0687-1
54. Lei X, Yang L, Huang Z, Shi H, Zhou Z, Tang C, Li T. No beneficial effect on survival but a decrease in postoperative complications in patients with rectal cancer undergoing robotic surgery: a retrospective cohort study. *BMC Surg* 2021; 21(1): 355. doi:10.1186/S12893-021-01309-w

55. Cuellar-Gomez H, Rusli SM, Ocharan-Hernández ME, Lee TH, Piozzi GN, Kim SH. Operative and Survival Outcomes of Robotic-Assisted Surgery for Colorectal Cancer in Elderly and Very Elderly Patients: A Study in a Tertiary Hospital in South Korea. *J Oncol* 2022; 7043380. doi:10.1155/2022/7043380
56. Khajeh E, Aminizadeh E, Dooghaie Moghadam A, Nikbakhsh R, Goncalves G, et al. Outcomes of Robot-Assisted Surgery in Rectal Cancer Compared with Open and Laparoscopic Surgery. *Cancers (Basel)* 2023; 15(3): 839. doi:10.3390/cancers15030839
57. Guerra F, Pesi B, Amore Bonapasta S, Perna F, Di Marino M, Anneschiarico M, et al. Does robotics improve minimally invasive rectal surgery? Functional and oncological implications. *J Dig Dis* 2016; 17(2): 88-94. doi:10.1111/1751-2980.12312
58. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson 3rd AB, Cercek A, Cho M, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2023; 41(3): 678-700. doi:10.1200/JCO.22.01690
59. Araghi M, Arnold M, Rutherford MJ, Guren MG, Cabasag CJ, Bardot A, et al. Colon and rectal cancer survival in seven high-income countries 2010–2014: variation by age and stage at diagnosis (the ICBP SURVMARK-2 project). *Gut* 2021; 70(1): 114-26. doi:10.1136/GUTJNL-2020-320625
60. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; 3(2): 211-9. doi:10.1001/JAMAONCOL.2016.4227
61. Chen T, Wang M, Cheng X, Wang Y, Jiang Y, Fang X, et al. The complementary role of lymphovascular invasion and perineural invasion in the TNM staging process of rectal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101(39): e30687. doi:10.1097/MD.00000000000030687
62. Alkurt EG, Kartal B, Tutan MB, Lale A, Aygen E. Prognostic value of lymphovascular and perineural invasion in colorectal cancer. *J Surg Med* 2023; 7(2): 138-43. doi:10.28982/josam.7561
63. Misimi S, Cako D, Demirel AI, Nikolovski A, Ulusoy C, Duman MG. The Incidence of Lymphovascular and Perineural Invasion and their Impact on Survival in Patients with Rectal Cancer. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2023; 44(3): 73-8. doi:10.2478/PRILOZI-2023-0049
64. Yang J, Wang W, Luo Y, Huang S, Fu Z. Effect of pathological complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy on postoperative complications of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol* 2022; 26(3): 163-74. doi:10.1007/S10151-021-02564-Y/FIGURES/9

65. Gao YH, Zhang X, An X, Cai MY, Zeng ZF, Kong LH, et al. Oxaliplatin and capecitabine concomitant with neoadjuvant radiotherapy and extended to the resting period in high risk locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol* 2014; 190(2): 158-64. doi:10.1007/s00066-013-0500-5
66. Asoglu O, Tokmak H, Bakir B, Demir G, Ozyar E, Atalar B, et al. The impact of total neo-adjuvant treatment on nonoperative management in patients with locally advanced rectal cancer: The evaluation of 66 cases. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46(3) :402-9. doi:10.1016/j.ejso.2019.07.012
67. Habr-Gama A, Perez RO, São Julião GP, Proscurshim I, Fernandez LM, Figueiredo MN. et al. Consolidation chemotherapy during neoadjuvant chemoradiation (CRT) for distal rectal cancer leads to sustained decrease in tumor metabolism when compared to standard CRT regimen. *Radiat Oncol* 2016; 11(1):24. doi:10.1186/s13014-016-0598-6
68. Li J-yi, Huang X Zhang, Gao P, Song Y-xi, Chen X-wan, et al. Survival landscape of different tumor regression grades and pathologic complete response in rectal cancer after neoadjuvant therapy based on reconstructed individual patient data. *BMC Cancer* 2021; 21(1): 1214.1 doi111:10.1186/s12885-021-08922-1
69. Kim NK, Baik SH, Seong JS, Kim H, Roh JK, Lee KY, et al. Oncologic Outcomes After Neoadjuvant Chemoradiation Followed by Curative Resection with Tumor-Specific Mesorectal Excision for Fixed Locally Advanced Rectal Cancer: Impact of Postirradiated Pathologic Downstaging on Local Recurrence and Survival. *Ann Surg* 2006; 244(6): 1024-30. doi:10.1097/01.SLA.0000225360.99257.73
70. Cerdan-Santacruz C, São Julião GP, Vailati BB, Corbi L, Habr-Gama A, Perez RO. Watch and Wait Approach for Rectal Cancer. *J Clin Med* 2023; 12(8): 2873. doi:10.3390/jcm12082873
71. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, et al. Rates of Circumferential Resection Margin Involvement Vary Between Surgeons and Predict Outcomes in Rectal Cancer Surgery. *Ann Surg* 2002; 235(4): 449-57. doi:10.1097/00000658-200204000-00001
72. Sugimoto K, Takahashi H, Yuki 2nd, Irie T, Kawaguchi 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; 43(8): 3623-30. doi:10.21873/ANTICANRES.16542

73. 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; 7(8): 3673-81. doi:10.1002/CAM4.1662
74. İmamoğlu Gİ, Oğuz A, Cimen S, Eren T, Karacin C, Colak D, et al. The impact of lymph node ratio on overall survival in patients with colorectal cancer. *J Cancer Res Ther* 2021;17(4): 1069-1074. doi:10.4103/JCRT.JCRT_11_19



10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Onayı

*“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”*