T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

LOKAL İLERİ REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI PATOLOJİK YANITIN BELİRLEYİCİSİ OLARAK TÜMÖR-STROMA ORANININ DEĞERİ

Dr. Eda ŞAHİNGÖZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

LOKAL İLERİ REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI PATOLOJİK YANITIN BELİRLEYİCİSİ OLARAK TÜMÖR-STROMA ORANININ DEĞERİ

Dr. Eda ŞAHİNGÖZ

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Mesut TEZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, tez çalışmamda ve eğitimimde bilgisini ve tecrübesini her daim benimle paylaşan, kendisinden hekimliğe ve insanlığa dair çok şey öğrendiğim Sayın Prof. Dr. Mesut TEZ'e,

Tez çalışmamın tüm aşamalarında bilgi birikimini, desteğini ve anlayışını esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr.Nesrin TURHAN'a ve kıymetli dostum Dr. Arzu Hazal AYDIN'a

Asistanlık ve tez sürecimde desteklerini her zaman hissettiğim, her zaman yanımda olan benim için her zaman kıymetli olacak ikinci ailem gibi olan ablam Beyhan ŞAHİN'e, abim Erol BELDEK'e ve canım dostum Kübra BAL'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimini, desteğini ve anlayışını esirgemeyen genel cerrahi kliniğindeki değerli hocalarıma, aynı yolda yürümekten gurur duyduğum, keyif aldığım başta 2.genel cerrahi grubundaki asistan arkaşlarım olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde en büyük destekçilerim olan bana emeğin ekmeğin kıymetini öğreten, fedakarlıklarını daima hissettiğim her zaman yanımda olan canım annem Emine ŞAHİNGÖZ'e, sevgili babam Ertan ŞAHİNGÖZ'e ve benim bu hayatta her zaman kahramanım olacak olan abime İrfan Erkin ŞAHİNGÖZ'e,

Ve son olarak da her koşulda desteğini hissettiğim, her zaman arkamda olacağını bildiğim gibi tezimin hazırlanmasında da katkısı büyük olan kıymet verdiğim insana Op.Dr. Safa Kürşat NURAL'a

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Eda ŞAHİNGÖZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. REKTUM KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ 3
2.2. REKTUM KANSERİNDE ETYOLOJİ 6
2.3. REKTUM ANATOMİSİ 8
2.3.1 Rektumun Arterial Beslenmesi 10
2.3.2 Rektumun Venöz Drenajı 12
2.3.3 Rektumun Lenfatik Drenajı 12
2.3.4 Rektumun Sinir İnnervasyonu 13
2.4. REKTUM KANSERİNDE KLİNİK ÖZELLİKLER 13
2.5. REKTUM KANSERİNDETANI 14
2.6. EVRELEME 15
2.7. REKTUM KANSERİNİN TEDAVİSİ 18
2.7.1 Lokal Eksizyon 19
2.7.2 Cerrahi Tedavi 19
2.7.3 Neoadjuvan Kemoradyoterapi 20
2.7.3.1. Tümör regresyon derecesi 20
2.7.4 Adjuvan Kemoterapi/Kemoradyoterapi 21
2.8. TÜMÖR-STROMA ORANI 22
3. GEREÇ YÖNTEM 24
3.1. MATERYAL METOD 24
3.1.1 Histomorfolojik Değerlendirme 24

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 27
3.3. ETİK KURUL ONAYI 27
4. BULGULAR 28
4.1. HASTALAR VE DEMOGRAFİK VERİLER 28
4.2. HİSTOPATOLOJİ 30
5. TARTIŞMA 34
6. SONUÇLAR 38
7. KAYNAKÇA 39
8. ÖZGEÇMİŞ 43
9. EKLER 44
EK-1. AKADEMİK KURUL KARARI 44
EK-2. ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ 2 NO'LU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI 46

KISALTMALAR

AJCC : Amerikan Kanser Ortak Komitesi
AMF : Anterior Mezorektal Fasya
APR : Abdomino Perineal Rezeksiyon
ARW : Anterior Rektal Duvar
AUC : Eğri Altında Kalan Alan
BT : Bilgisayarlı Tomografi
kTY : Klinik Tam Yanıt
CC : Koksiks
CEA : Karsinoembriyonik Antijen
CRP : C Reaktif Protein
DVF : Denonviller Fasyası
ECM : Ekstraselüler Matriks
ERUS : Endorektal Ultrasonografi
FAP : Ailesel Adenomatöz Polipozis
GA : Güven Aralığı
H&E : Hematoksilen Eosin
HSK : Hastalıksız Sağ Kalım
HNPCC : Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser
İHK : İmmünohistokimya
İMA : İnferior Mezenterik Arter
KİF : Kanser İlişkili Fibroblast
KKY : Kalan Kanser Yükü
KÖS : Kanser Özgül Sağkalım
KS : Kütle Sitometresi
LAR : Low Anterior Rezeksiyon
LİRK : Lokal İleri Rektum Kanseri
MRI : Manyetik Rezonans Görüntüleme
MR : Mezorektum
MRM : Modifiye Radikal Mastektomi

NAT : Neoadjuvan Tedavi

nKRT : Neoadjuvan Kemoradyoterapi

NF : Rektal Sinir Lifleri

Pty : Patolojik Tam Yanıt

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

PPF : Parşetal Pelvik Fasya

PSR : Presakral Fasya

RK : Rektum Kanseri

RO : Risk Oranı

ROC : Receiver Operating Characteristic

RSL : Rektosakral Ligament

SK : Sağ kalım

SRA : Superior Rektal Arter

SRV : Superior Rektal Ven

TATME : Transanal Total Mezokolik Eksizyon

TME : Total Mezorektal Eksizyon

TRD : Tümör Regresyon Derecesi

TSO : Tümör Stroma Oranı

USG : Ultrasonografi

VLAR : Very Low Anterior Rezeksiyon

TABLO LİSTESI

Tablo 1. Rektum kanseri etiyolojisinde rol oynayan faktörler..... 7

Tablo 2. Kolorektal karsinomların histolojik alt tipleri 15

Tablo 3. Kolorektal tümörlerin AJCC'ye göre patolojik evreleme sistemi 17

Tablo 4. Kolorektal tümörlerin patolojik/klinik evreleme sistemi 18

Tablo 5. Lokal eksizyon kriterleri..... 19

Tablo 6. Patolojik tümör regresyon derece sistemi 21

Tablo 7. Hastaların demografik ve klinikopatolojik preop verileri 28

Tablo 8. Hastaların operasyon verileri 29

Tablo 9. Hastaların cerrahi spesmenlerinin patolojik özellikleri 30

Tablo 10. Her iki tümör regresyon derecesi grubuna göre hastaların klinikopatolojik verileri 32

Tablo 11. Neodjuvan tedaviyi yanıtı saptamada stroma kesim değeri olarak 2,9 milyon px^2 alınarak hesaplanan sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer 33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Dünyada her iki cinsiyette kanser insidansı 4

Şekil 2. Dünyada görülen tüm kanserlerin mortalite insidansı 4

Şekil 3. Dünyada görülen tüm kanserlerin kadın-erkek insidansı…… 5

Şekil 4. Tüm Yaş Gruplarında Cinsiyete Göre En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları ……..... 5

Şekil 5. Cinsiyete Göre En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Standardize Edilmiş Hızları 6

Şekil 6. Rektum cerrahi bölgeleri ……..... 8

Şekil 7. Rektumun cerrahi anatomik görünümü 9

Şekil 8. Erkek kadavranın sağ hemipelvisindeki medyan sagittal düzlem 10

Şekil 9. Rektumun arterial beslenmesi ……..... 11

Şekil 10. Rektumun venöz drenajı ……..... 12

Şekil 11. Rektumun lenfatik drenajı 13

Şekil 12. Kolorektal kanser etyolojisi ve TNM evrelemesi 16

Şekil 13. Tedavi çeşitlerinin kanserli hücrelere etki mekanizması……..... 23

Şekil 14. Yüksek tümöre sahip tümör preperatı mikroskobik görüntüsü 26

Şekil 15. Yüksek stromaya sahip tümör preperatı mikroskobik görüntüsü 26

Şekil 16: TRD 3 İçin ROC Eğrisi 33

ÖZET

Lokal İleri Rektum Kanserinde Neoadjuvan Tedavi Sonrası Patolojik Yanıtın Belirleyicisi Olarak Tümör-Stroma Oranının Değeri

Amaç: Rektum kanseri tedavisinde neoadjuvan kemoradyoterapinin (nKRT) yaygın kullanımı ile son on yılda daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Küratif amaçlı rezeksiyon sonrası kanser nüks riskini azaltmak, tümör hacmini küçültmek ve R0 rezeksiyonların sayısını artırmak için nKRT kullanılması önerilmektedir. Mevcut tedavi yönergelerine göre metastatik olmayan lokal ileri rektum kanseri olan her hastaya nKRT uygulanmalı ve ardından onkolojik rezeksiyon yapılmalıdır. Neoadjuvan kemoradyoterapiden sonra kesin küratif tedavinin rektosigmoid tümör rezeksiyonu gerektirmeden gerçekleştirilebileceğini belirlemek için yeni teknikler geliştirilmelidir. Bu çalışmada, rektal malignitelerin nKRT öncesi biyopsilerinde tümör-stroma oranının (TSO) patolojik yanıt derecesini öngörmedeki değerini değerlendirmeyi ve diğer çalışmalardan farklı optimal bir kesim değeri bulmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Temmuz 2019 - Ocak 2024 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğine başvuran ve lokal ileri rektum kanseri tanısı alıp nKRT tedavisi sonrasında operasyona alınan hastalar retrospektif olarak tarandı. Çalışma, 18 yaş ve üzerindeki klinik evre I-III olan hastalardan oluşmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, histopatolojik varyantı, nKRT öncesi tümör markerları (CEA, Ca 19-9), preop albümin değeri, yapılan operasyonun şekli, postoperatif patoloji sonuçları (patolojik TNM sınıflaması, histopatolojik tipinin tanımlaması, perinöral invazyon varlığı, lenfovasküler invazyon varlığı, tümör regresyon derecesi, cerrahi rezeksiyon sınırının değerlendirmesi) kaydedildi. TSO değerlendirmesi için olgulara ait H&E boyalı tümör preparatları arasından en invaziv alanı temsil eden örnekler seçildi.

Bulgular: Hastaların postoperatif patoloji raporlarına göre tümör regresyon derecelerini iki grupta toplandı: TRD 0-1-2 iyi yanıt, TRD 3 kötü yanıt/yanıt yok. Toplam 44 hastanın 30'u (%68) iyi yanıt, 14'ü (%32) kötü yanıt/yanıt yok grubundaydı. İyi yanıt gösteren hastalarda tümör miktarı ortancası 231406734 px^2 iken, kötü yanıt gösteren hastalarda ortanca 148387556 px^2 idi (p=0.081). İyi yanıt gösteren hastalarda stroma miktarı ortancası 257546722 px^2, kötü yanıt gösteren hastalarda ortanca 333199230 px^2 idi (p=0.006). Tümör/stroma miktarı iyi yanıt gösteren hastalarda ortanca 0.85, kötü yanıt gösteren hastalarda ortanca 0.38 idi (p=0.137).

Sonuç: Bu çalışmada, rektal malignitelerin nKRT öncesi biyopsilerinde TSO'nun patolojik yanıt derecesini öngörmedeki değerini değerlendirmeyi amaçladık. Literatürde rektum kanserli hastalarda TSO'nun nKRT'ye yanıtını araştıran az sayıda çalışma bulunmakta ve sonuçlar çelişkilidir. Çalışmamızın sonuçları TSO'nun nKRT'ye yanıtı öngörmede potansiyel bir belirteç olabileceğini göstermektedir, ancak daha geniş örneklemli çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Rektum kanseri, Neoadjuvan kemoterapi, Tümör regresyon derecesi, Tümör-stroma oranı

ABSTRACT

The Value of Tumor-Stroma Ratio as a Predictor of Pathological Response After Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer

Background: The use of neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) in the treatment of rectal cancer (RC) has led to improved outcomes over the past decade. To reduce the risk of cancer recurrence, decrease tumor volume, and increase the number of R0 resections, nCRT is recommended prior to curative resection. Current guidelines suggest that all patients with non-metastatic locally advanced disease should receive nCRT followed by oncological resection. There is a need for new techniques to predict the curative response without rectosigmoid tumor resection after nCRT.

Objective: This study aims to evaluate the value of the tumor-stroma ratio (TSR) in predicting the pathological response of rectal malignancies following nCRT and to identify an optimal cut-off value different from those in previous studies.

Methods: We retrospectively analyzed patients diagnosed with locally advanced rectal cancer who underwent nCRT and surgery at Ankara City Hospital General Surgery Clinic between July 2019 and January 2024. Inclusion criteria were patients aged 18 and over with clinical stage I-III. Exclusion criteria included patients with inadequate biopsy samples for TSR evaluation, those who could not complete nCRT, or those with incomplete electronic medical records. Demographic data, preoperative tumor markers, operation details, and postoperative pathology results were recorded. TSR was assessed by selecting the most invasive area in H&E-stained tumor sections and scoring the highest stroma percentage at ×10 magnification.

Results: Among 44 patients, 30 (68.2%) showed good response (TRG 0-2) and 14 (31.8%) showed poor or no response (TRG 3). The median tumor volume for good responders was 231,406,734 px^2, while for poor responders it was 148,387,556 px^2 ($p=0.081$). The median stroma volume was significantly higher in poor responders (333,199,230 px^2) compared to good responders (257,546,722 px^2) ($p=0.006$). The

median TSR was 0.85 in good responders and 0.38 in poor responders, which was not statistically significant (p=0.137).

Conclusion: This study aimed to assess the value of TSR in predicting the pathological response of rectal malignancies following nCRT. Although there are few studies on TSR in RC, with conflicting results, our findings suggest that TSR might be a useful indicator of response to nCRT. Further studies with larger sample sizes are needed to validate these results and determine an optimal cut-off value for TSR.

Keywords: Rectum cancer, Neoadjuvant chemotherapy, Tumor regression grade, Tumor-stroma ratio

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rektum kanseri (RK) tedavisinde neoadjuvan kemoradyoterapinin (nKRT) yaygın kullanımıyla birlikte, son on yılda daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Küratif amaçlı rezeksiyon sonrası kanser nüks riskini ve tümör hacmini azaltmak, R0 rezeksiyonların sayısını artırmak için nKRT kullanılması önerilmektedir(1). Mevcut tedavi yönergelerine göre, metastatik olmayan lokal ileri hastalığı olan her hastaya nKRT uygulanmalı ve ardından onkolojik rezeksiyon yapılmalıdır(2). Neoadjuvan kemoradyoterapi alan hastaların %15-20' sinde tümöral tam patolojik yanıta ulaşılır(2). Patolojik tam yanıt (pTY), ameliyatın ardından spesmenin histolojik incelemesinde canlı tümörün bulunmaması olarak tanımlanır (2). Patolojik tam yanıt elde edildiğinde, nKRT ve cerrahi rezeksiyon ile tedavi sonrası 5 yıl içinde nüks riski %2.8'dir (3).

Rektum kanseri için neoadjuvan tedavilerin artan kullanımı, minimal invazif teknikler, izle ve bekle yaklaşımları gibi organ koruyucu tedavi seçeneklerinin önünü açmaktadır(3). Neoadjuvan kemoradyoterapiyi takiben izle ve bekle yaklaşımı, cerrahiye bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmak, yaşam kalitesini korumak ve kişiye özel tedavi olarak hastalara uyarlamak için ivme kazanmıştır(4). Bu izle ve bekle yöntemi, özellikle pTY elde eden nKRT ile tedavi edilen hastalar için uygun olabilir. Çünkü patolojik tam yanıtın ardından nüks riski düşüktür. Ancak, patolojik yanıtın belirlenmesi için tümörün radikal bir şekilde rezeksiyonu gereklidir. Bu nedenle, izle ve bekle yöntemi uygulandığında patolojik yanıt belirlenemez. Şu anda izle ve bekle yaklaşımı yalnızca hastaların patolojik yanıt yerine, nKRT'ye verilen klinik yanıta göre seçildiği klinik çalışmalarda uygulanmaktadır(5).

Rektal muayene, yüksek çözünürlüklü MRI sonuçları ve nKRT sonrası kalan tümörün biyopsi sonucu, klinik yanıt derecesini belirler(6). Bununla birlikte, tümör yanıtının bu klinik sınıflandırması onkolojik sonuçları tahmin etmede yetersizdir. Rektum kanseri için preoperatif değerlendirmede, yüksek çözünürlüklü MRI patolojik bulgularla iyi uyumlu olsa da, nKRT sonrası MRI kısmen kalan fibrozu ayırt etmede yetersizdir ve nKRT sonrası biyopsiler, nKRT'ye yanıt olarak tümörün küçülmesi veya parçalanması nedeniyle yanlış negatif olabilir(7).

Görüntüleme tekniklerinin ve nKRT sonrası biyopsilerin histolojik değerlendirmesiyle birleştirilmesinden sonra lokal nüks riski, klinik tam yanıta (kTY) ulaşıldıktan sonra hala %30,7'dir (8).

Neoadjuvan kemoradyoterapiden sonra kesin küratif tedavinin rektosigmoid tümör rezeksiyonu gerektirmeden gerçekleştirilebileceğini belirlemek için yeni teknikler geliştirmeliyiz. Sonuç olarak, nKRT'nin tümör yanıtını tahmin eden bir yöntem geliştirilmelidir. Tümör-stroma oranı (TSO), nKRT'ye yanıtı öngörün böyle bir tedavi algoritması dahil edilebilecek faydalı bir gösterge olabilir. Bu belirteç, tümör-stroma mikroçevresine dayalı tümörün invazyonunu, metastazını gösteren aynı zamanda hem kemoterapiye hem de radyoterapiye hastalığın cevabını gösteren bir belirteçtir(9).

Bu çalışmada, rektal malignitelerin nKRT öncesi biyopsilerinde TSO'nun patolojik yanıt derecesini öngörmedeki değerini değerlendirmeyi ve diğer çalışmalardan farklı optimal bir kesim değeri bulmayı amaçladık.

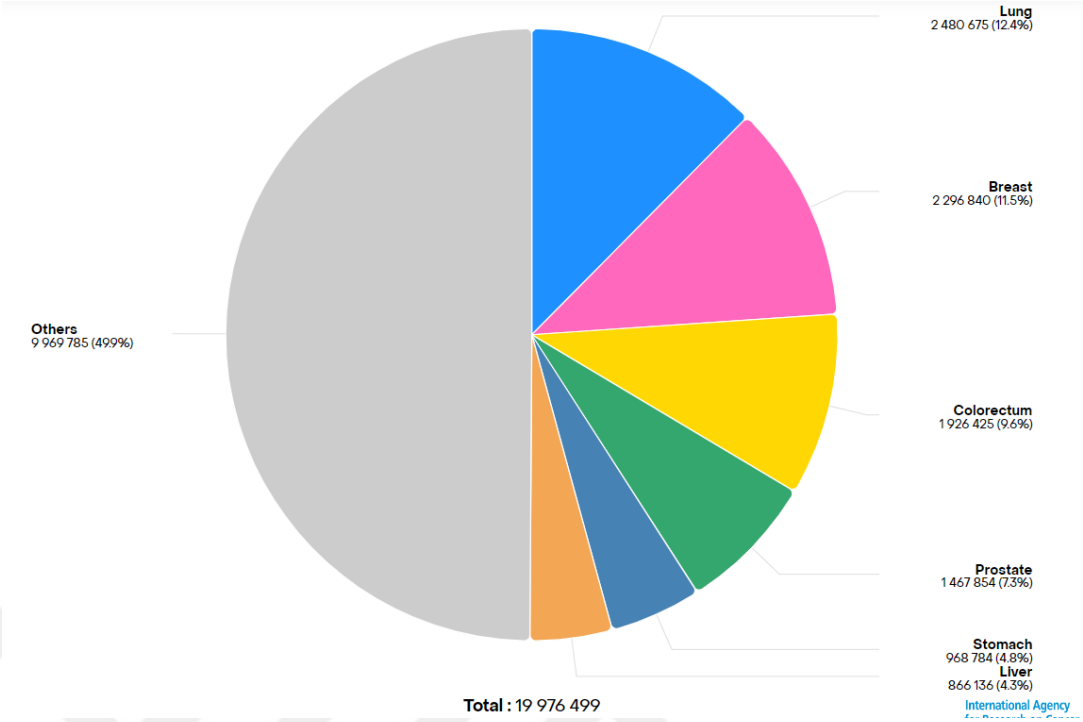
2. GENEL BİLGİLER

2.1. REKTUM KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

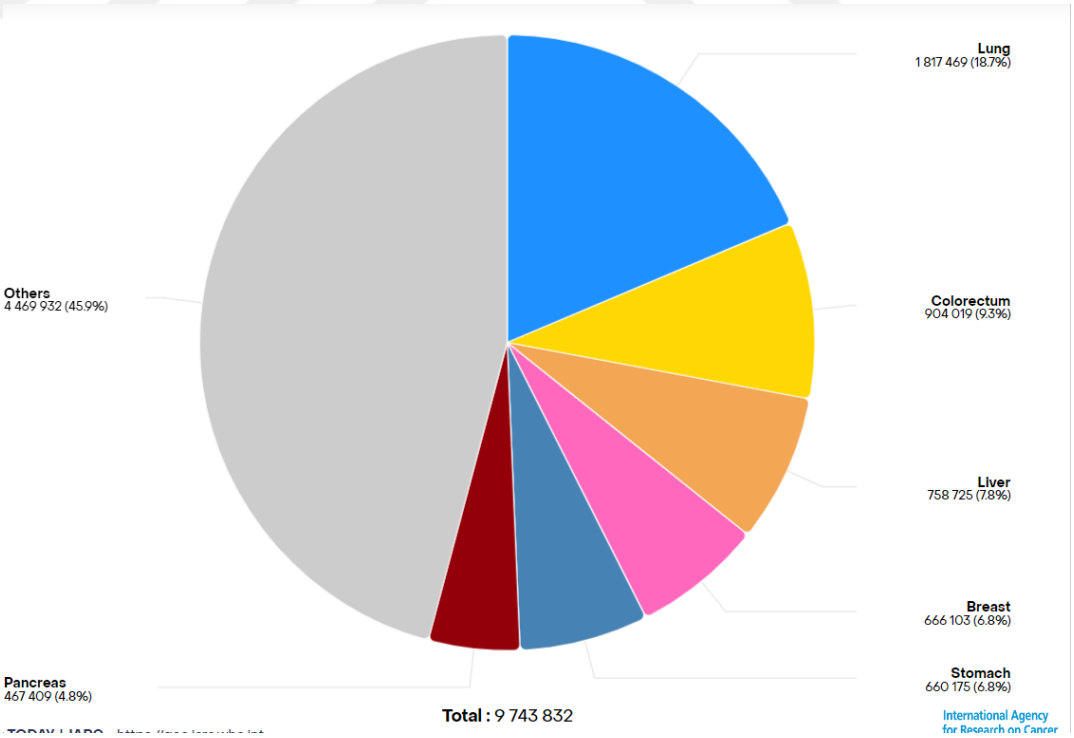
Kolorektal kanserin görülme sıklığı ve buna bağlı ölüm oranları, dünya genelinde belirgin coğrafi farklılıklar göstermektedir. En yüksek insidans oranları Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da bildirilirken; Afrika ile Güney ve Orta Asya bölgelerinde en düşük oranlar gözlenmektedir. Bu farklılığın, başta beslenme alışkanlıkları olmak üzere çevresel faktörler, kirlilik düzeyi ve genetik yatkınlık gibi etkenlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Küresel veriler değerlendirildiğinde, rektum kanseri erkeklerde yedinci, kadınlarda ise beşinci en sık görülen malignite konumundadır (10). Dünya çapında yıllık yaklaşık 2 milyon yeni kolorektal kanser olgusu rapor edilmekte, bunların yaklaşık 800.000'ini rektum kanseri vakaları oluşturmaktadır. Mortalite açısından ise kolorektal kanserlere bağlı ölümlerin 900.000 civarında olduğu, bunun yaklaşık 400.000'inin rektum kanserine bağlı geliştiği bildirilmektedir(10) (Şekil 1, 2, 3).

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 46.222 yeni rektum kanseri vakası tanı almakta, bu hastalardan yaklaşık 8.000'i yaşamını yitirmektedir (11). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın 2018 yılı kanser istatistik raporuna göre, kolorektal kanserler tüm kanserler içinde hem erkeklerde hem de kadınlarda üçüncü en sık görülen malignite grubunu oluşturmaktadır (11). Rektum kanseri ise görülme sıklığı açısından erkeklerde sekizinci, kadınlarda ise onuncu sırada yer almaktadır (11).

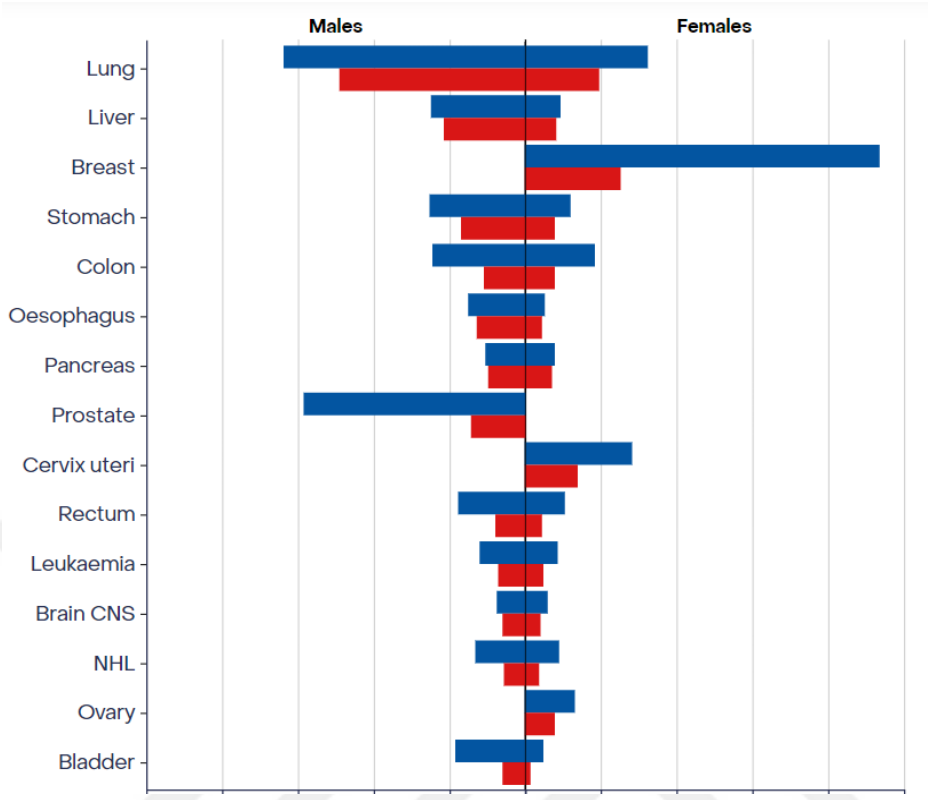
Kolon ve rektum kanserlerinin görülme sıklığı, cinsiyetler arasında belirgin farklılık göstermekte ve bu durum coğrafi değişkenlerden de etkilenmektedir. Erkeklerde, kolon kanseri insidansı kadınlara kıyasla yaklaşık %20, rektum kanseri insidansı ise yaklaşık %50 oranında daha yüksektir (10) (Şekil 4, 5).



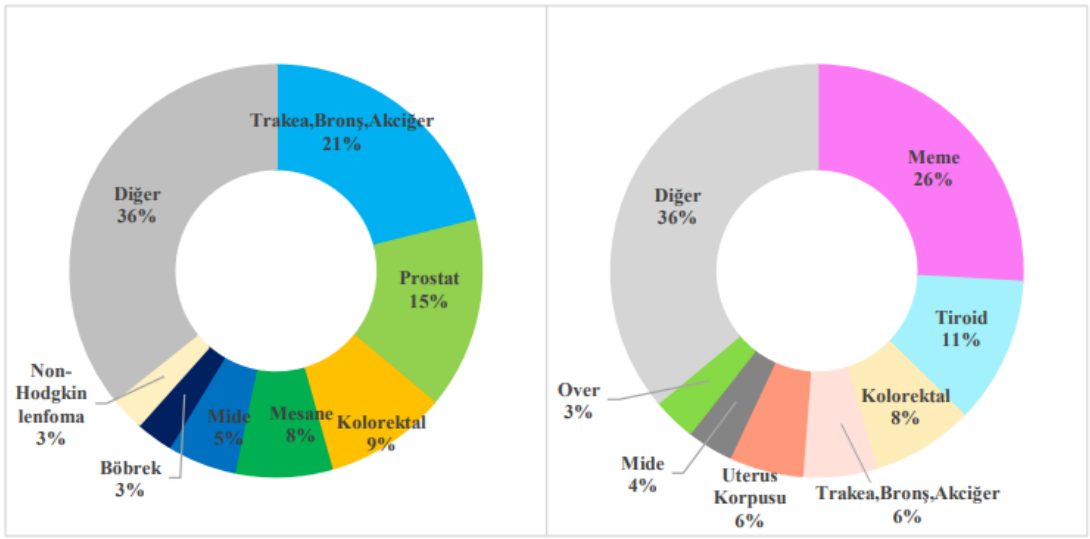
Şekil 1: Dünyada her iki cinsiyette kanser insidansı (12)



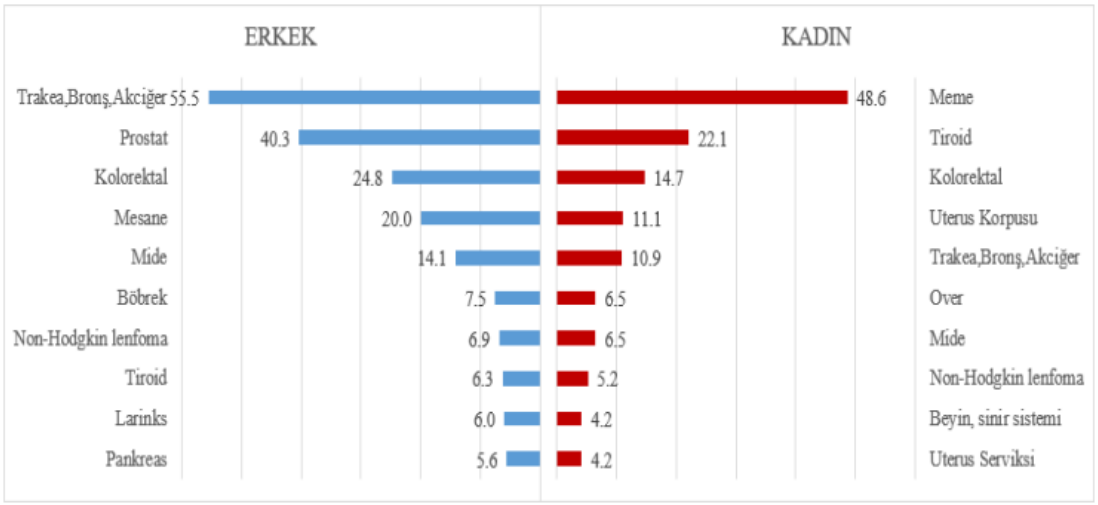
Şekil 2: Dünyada görülen tüm kanserlerin mortalite insidansı *(12)*



Şekil 3*:* Dünyada görülen tüm kanserlerin kadın-erkek insidansı *(12)*



Şekil 4: Tüm yaş gruplarında cinsiyete göre en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018, melanom olmayan deri kanserleri dahil) *(13)*



Şekil 5: Cinsiyete göre en sık görülen 10 kanserin yaşa standardize edilmiş hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide) *(13)*

2.2. REKTUM KANSERİNDE ETYOLOJİ

Birçok faktör, rektum kanserine neden olabilir. İleri yaş, erkek cinsiyet, çevresel faktörler ve inflamatuar bağırsak hastalıkları çeşitli risk faktörleridir. Ayrıca risk faktörleri arasında kolorektal kanser, polipler ve ailede pozitif kanser öyküsü vardır. Herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC) veya ailesel adenomatöz polipozis (FAP) gibi genetik yatkınlıklar da vardır (14) (Tablo 1).

Tablo 1: Rektum kanseri etiyolojisinde rol oynayan faktörler (15)

A. Genetik predispozisyon (% 6-10)

Tümör süpresör gen aktivitesindeki değişiklikler

APC (Adenomatoz polipozis koli) %80*

DCC (Deleted in colorectal carsinogenesis),

MCC (Mutated in colorectal carsinogenesis),

p53

Protoonkogenlerdeki değişiklikler

K-Ras %60**

DNA onarımı ile ilgili değişiklikler

Hatalı eşleşme tamir gen ailesi (Mismatch repair genes - MMR)

hMLH1,

hMSH2

B. Diyet, endojen, ekzojen kanserojenler

1. Riski artıran etkenler	**2. Riski azaltan etkenler**
a. Yağ, kolesterol,	**a.** Lifli gıdalar ile beslenme,
b. Safra asitleri,	**b.** Kalsiyum,
c. Aşırı alkol kullanımı,	**c.** A,C,E vitaminleri,
d. D vitamini eksikliği	**d.** Folik asit,
	e. Karotenoidler,

C. Prekanseröz hastalıklar

Epitelyal polipler

Nonneoplastik polipler	**Neoplastik polipler**
-Hiperplastik polipler	-Tubuler adenom
-Juvenil polipler	-Tubulovillöz adenom
-İnflamatuar polipler	-Villöz adenom
-Hamartomatoz polipler	-Noninvaziv karsinom
-İnvaziv karsinom	

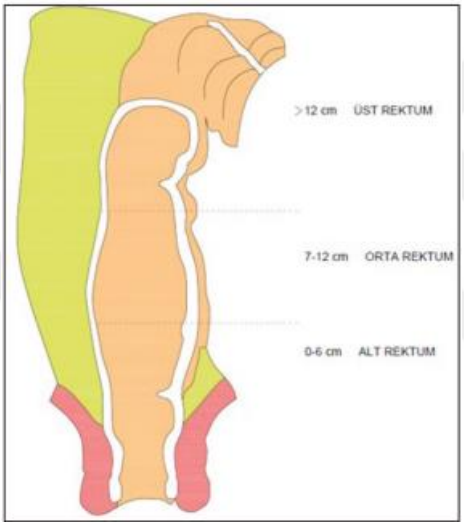
*APC geninin inaktivasyonuyla başlayan yol kolorektal kanserin yaklaşık %80‘inden sorumludur.

** K-ras genindeki mutasyonla başlayan yol, kolorektal kanserlerin yaklaşık %60‘ında rol oynamaktadır.

2.3. REKTUMUN ANATOMİSİ

Rektum 12-15 santimetre uzunluğundadır. Üçüncü. sakral omurga düzeyinden başlar. Sakrum ve koksiksin eğimine uygun olarak rektum aşağı uzanır. Bu eğriliğin adı "fleksura sacralis"dir. Bu eğim, anteroposterior uzanıma işaret eder. Pelvik diyaframı geçtikten sonra rektum anal kanalla devam eder.

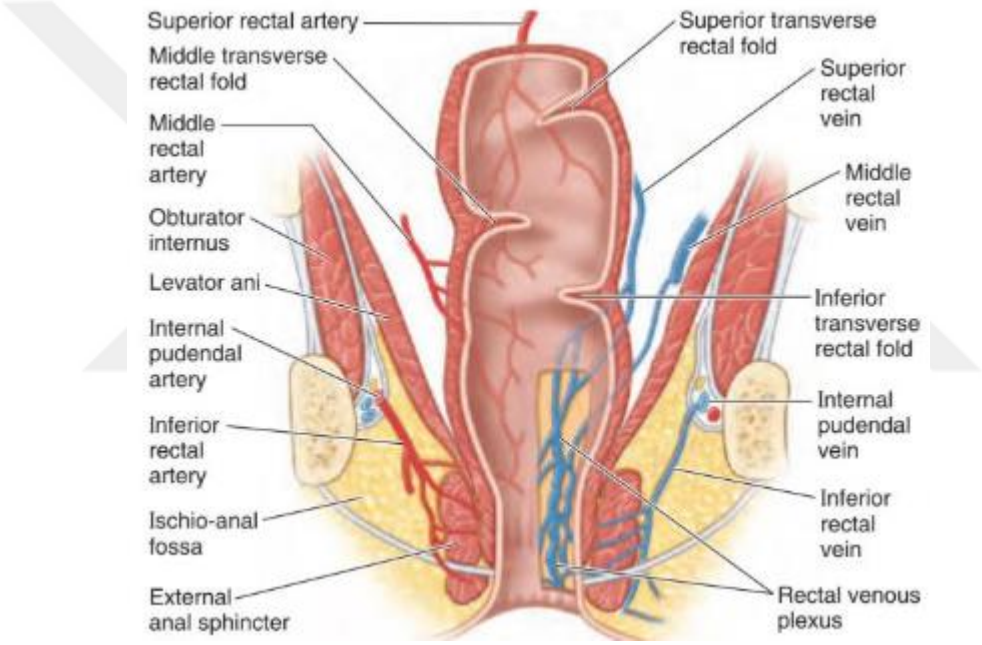
Rektum 3 kısımda incelenir. Anal kanaldan itibaren yukarıya doğru 0-7 cm'lik bölüm alt rektum, 7-12 cm orta rektum, 12 cm'den sonrası üst rektum olarak adlandırılır(Şekil 6).



Şekil 6: Rektum cerrahi bölgeleri *(16)*

Apendiks epiploicae'nin kaybı, taeniae coli'nin sigmoid kolondan rektuma geçişinin bir sonucudur(17). Alt sınırın ne anlama geldiği ise tartışmalıdır. Dentat çizgi, kolumnar rektal mukoza ile skuamöz anal mukoza arasındaki geçiş bölgesidir. Bununla birlikte, cerrahlar anal kanalla rektumu ayırmak için anorektal bileşkeyi kullanırlar. Bu, dentat çizgisinin 1-2 cm üzerindedir. Eksternal sfinkterin üst bölümü, rektal muayene sırasında parmakla palpe edilebilir(18). Appendices epiploica, haustra ve tenya, rektumda sigmoid kolondan farklı olarak bulunmamaktadır(19).

Periton, rektumun üçte ikilik üst kısmını kaplar. Anterior ve lateral yüzde üst 1/3'ünü kaplarken, orta kısmı sadece anterior tarafından kaplanır. Alt kısmı peritonsuzdur ve subperitonealdir (20). Erkeklerde, rektum ön yüzünü örten periton mesaneye girerek "excavatio rectovesicalis"i, kadınlarda ise rahime girerek "excavatio rectouterina"yı (Douglas çıkmazı) oluşturur. Houston plikaları olarak da bilinen transvers plikalar, rektumun alt kısmında bulunabilir. Rektal kitlelerin lokalizasyonuna yardımcı olurlar. Normalde 3 tanedirler. Ortadaki plika veya Kohlrausch plikası olarak bilinir. Ampullanın tam üzerinde bulunur (21) (Şekil 7).



Şekil 7: Rektumun cerrahi anatomik görünümü *(22)*

Mezorektum: Rektum mezosu rektal arter, ven, lenfatik ve sinirleri içeren yağ dokusudur. Superior rektal damarlar proksimal mezorektuma girer. Proksimal kesimde mezo lateral ve posterordan rektumu sarar. Orta kesimde anteriora kadar çepeçevre sarar ancak alt rektumda duvarla kaynaşmış olup anteriorda az miktarda bulunur(23).

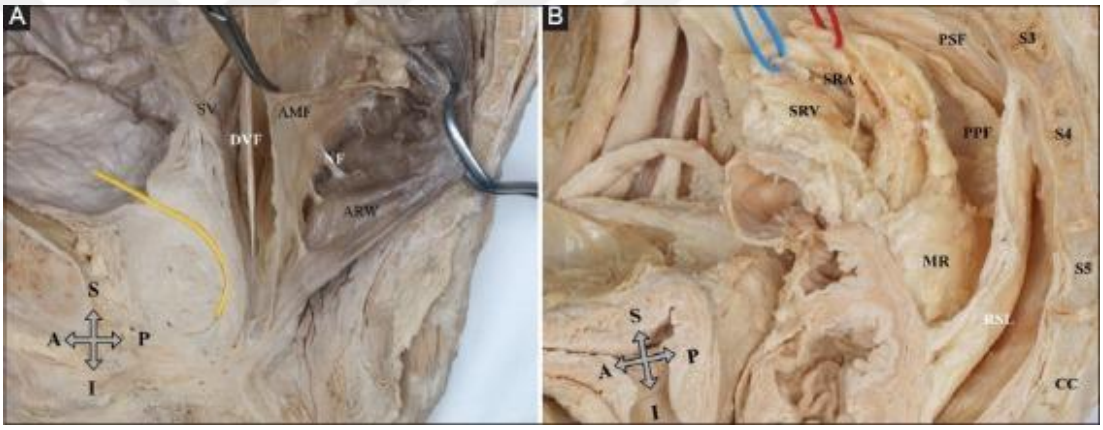
Presakral Fasya: Arkada sakral kemiği ve onun venöz pleksusunu kaplayan, pelvik tabana uzanan ve mezorektumla birleşen fasyadır (24).

Parietal Pelvik Fasya: Presakral fasyanın ventralindedir. Bu yapı, lateral pelvik duvarlardan geçen hipogastrik sinirleri ve pelvik splanknik sinirleri içerir (25).

Rektosakral Fasya (Waldeyer Fasyası): Rektumun postero-inferiorunda bulunur. Görevi rektumun sakral kemiğe sabitlenmesidir(26).

Rektoprostatik Fasya (Denonvillier Fasyası): Rektum ön tarafı ve prostat, seminal vezikül arasındadır. Bu fasyanın içinde hipogastrik sinirden gelen lifler ve prostat ile erkek cinsel organlarına giden damarsal yapılar bulunur(27).

Rektovajinal Septum: Biri ön, diğeri arka olmak üzere iki parçadan oluşur. Posterior kısmı pelvik diyaframdan oluşur. Anterior kısmı ise vajina arka duvarına yapışır ve uterus posterior yüzünde seyrine devam eder(28) (Şekil 8).



Şekil 8: (A) Erkek kadavranın sağ hemipelvisindeki medyan sagittal düzlem. Sarı bant üretranın prostatik kısmını gösterir. AMF, ön mezorektal fasya; ARW, ön rektal duvar; DVF, Denonvillier fasyası; NF, rektal sinir lifleri, SV seminal veziküller. (B) Erkek kadavranın sağ hemipelvisindeki medyan sagittal düzlem. Kırmızı halka superior rektal arteri (SRA) gösterir; mavi döngü superior rektal veni (SRV) gösterir. RSL, rektosakral ligament; MR, mezorektum; PSF, presakral fasya; PPF parietal pelvik fasya; CC, koksiks *(29)*

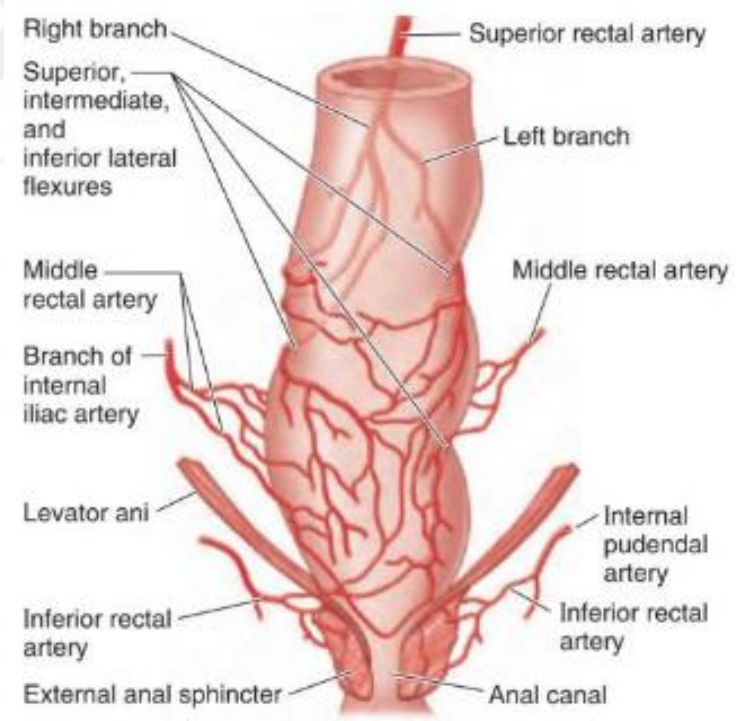
2.3.1 Rektumun Arterial Beslenmesi

Rektumun arteriyel beslenmesi 3 ana arterden sağlanır: Superior, orta ve inferior rektal arter.

İnferior mezenterik arter (İMA) abdominal aortadan çıkar. İlk olarak sol kolik arter ve sigmoidal dalları verir. Daha sonra common veya internal iliak arteri geçtikten sonra superior rektal arter olarak devam eder. Yaklaşık S2 veya S3 vertebra düzeyinde dallarına ayrılır((30).

İMA'nın bir dalı olarak orta rektal arter de rektumun arteriyel beslenmesinde görev alır. Ancak otopsi serilerinde orta rektal arterin her zaman bulunmadığı saptanmıştır(31).

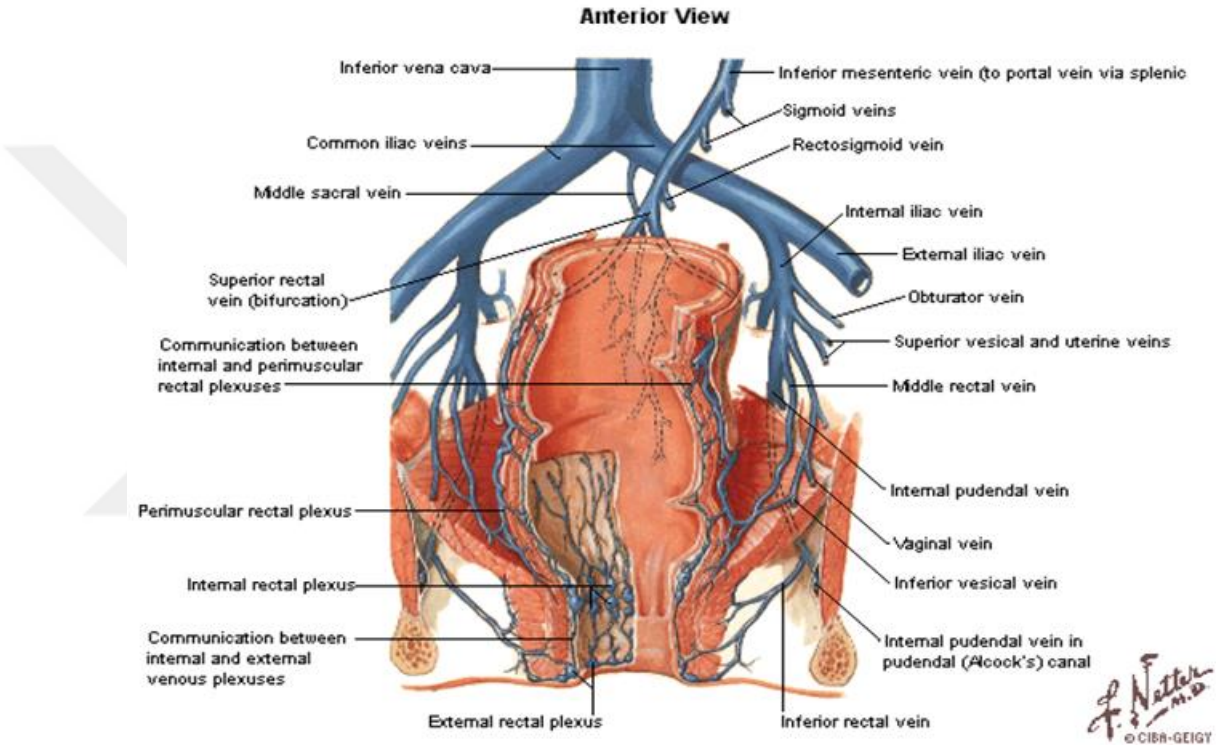
Ektodermden köken alan inferor rektal ise anal kanalın ve distal rektumun beslenmesinde görev alır. İnternal pudendal arterin dalıdır. Ayrıca rektum ve anal kanalın beslenmesinde internal iliak arterin dalı arteria rektalis media ve abdominal aortanın bifurkasyonundan çıkan arteria sakralis media arterleri de görev alır(32) (Şekil 9).



Şekil 9: Rektumun arterial beslenmesi *(22)*

2.3.2. Rektumun Venöz Drenajı

Rektumun venöz dönüşü arteriyel sistemi takip eder. Superior rektal ven olarak başlar. Sol kolik ve sigmoidal dalları alır. İnferior mezeneterik ven olarak devam eder. Splenik venle birleşerek portal veni oluşturur. İnferior rektal ven yine arteriyel sisteme uygun olarak internal iliak vene drene olur(33) (Şekil 10).



Şekil 10: Rektumun venöz drenajı *(34)*

2.3.3. Rektumun Lenfatik Drenajı

Rektumun lenfatik drenajı arteriyel sistemi takip eder. Lenfatik drenaj genel olarak iki pleksusla sağlanır. Pektinat çizginin yukarısının lenfatik drenajı superior rektal arteri takip eder ve aort köküne doğru ilerler (35). Pektinat çizginin altındaki drenaj ise inguinal lenf nodlarına doğrudur. Ayrıca lateral pelvik lenf nodlarına da drenaj olmaktadır(36) (Şekil 11).

Şekil 11: Rektumun lenfatik drenajı (16)

2.3.4. Rektumun Sinir İnnervasyonu

Rektum cerrahisinin gelişmesi ile birlikte pelvik sinirlerin anatomisi cerrahlar için daha da önemli hale gelmiştir. Superior hipogastrik pleksus promontorium üzerinde L5 vertebra önünde T10-L2 köklerden kaynaklanan sempatik liflerden oluşur. Sempatik lifler İMA'yı ve superior rektal arteri takip ederek üst rektumu uyarır. Bu pleksustan çıkan sağ ve sol hipogastrik sinirler üreterlere paralel bir şekilde medialden aşağı doğru uzanır ve pelvik yan duvarda bulunurlar(37). Bu dallar her iki pelvik yan duvarda S2-S4 sakral köklerden gelen parasempatik liflerle birleşerek inferior hipogastrik pleksusu oluştururlar. Burada pelvik splanknik sinirler (nervi erigentes) ve sempatik sinirler; hipogastrik sinirlerden gelen liflerle birleşir. Orta ve alt rektuma doğru yayılır ve rektumun posterolateral kısmında "T-junction" oluştururlar(38).

2.4. REKTUM KANSERİNDE KLİNİK ÖZELLİKLER

Rektum kanseri olan hastaların bir bölümü, hastalık ileri evrelere ulaşana kadar herhangi bir belirti göstermeyebilir. Bununla birlikte, yeni başlayan ve tekrarlayan kabızlık veya ishal, rektal kanama, dışkı çapında incelme, dışkılama zorluğu gibi yakınmalarla hekime başvurabilirler. Perianal ağrı, anal sfinkterin, sinir dokularının ya da kemik yapıların tutulduğunu düşündürürken; tenezm (ağrılı dışkılama isteği) genellikle büyük hacimli tümörlerin rektal kapasiteyi azaltmasına bağlı olarak gelişen, ileri hastalık göstergelerinden biridir (39).

Tümörün oluşturduğu darlıklar, dışkı geçişini zorlaştırarak karında şişlik, bulantı, kusma ve kolik tarzında karın ağrılarına yol açabilir. Bazı olgularda tümör, rektum lümenini tamamen tıkayarak mekanik bağırsak tıkanıklığı, yani "ileus" tablosuna neden olabilir (39).

Rektum kanserinde en sık görülen klinik bulgu, dışkılama alışkanlıklarında meydana gelen değişikliktir. Bunu ikinci sıklıkta rektal kanama izler. Kanamaya tek başına veya eşlik eden "mukus" akıntısı görülebilir. Rektal kanama genellikle parlak kırmızı renkte olup dışkının üzerine bulaşmış şekilde ya da dışkıdan tamamen ayrı olarak gözlenebilir. Ancak bu noktada önemli bir husus, rektal kanamanın değerlendirilmesinde her zaman yüksek şüphe düzeyi ile yaklaşılması gerektiğidir. Çünkü hem hastalar hem de hekimler, en yaygın neden olan hemoroidal kanama ile rektal kanamayı sıklıkla karıştırabilmektedir. Yetersiz tanısal yöntemlerin kullanılması, rektum kanserine bağlı kanamanın uzun süre hemoroidal kaynaklıymış gibi değerlendirilmesine ve tanının gecikmesine yol açabilmektedir. Klinik pratikte bu duruma sıkça rastlanmaktadır. Ayrıca rektum kanseri hastalarında kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık gibi sistemik belirtiler çoğunlukla hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar (39).

2.5. REKTUM KANSERİNDE TANI

Modern görüntüleme yöntemleri önemli gelişmeler göstermiş olsa da, fizik muayene hâlâ tanı sürecinin ilk adımı olmaya devam etmektedir. Fizik muayenenin temel unsurlarından biri olan rektal tuşe, tümörün büyüklüğü, konumu, yapısal özellikleri ve çevre dokularla olan ilişkisi hakkında değerli bilgiler sunar. Ancak bu yöntemle yalnızca rektumun ilk 8–10 cm'lik bölümü değerlendirilebilir (40).

Rektal kitlelerin değerlendirilmesinde rijid sigmoidoskopi çoğu zaman yeterli olabilir. Bununla birlikte, şüpheli olgularda senkron kolon tümörü görülme oranı %2–7 arasında olduğundan, mutlaka total kolonoskopi yapılması önerilir. Endoskopik incelemeler sayesinde lezyonun doğrudan görülmesi ve biyopsi alınması da mümkün hale gelir(41).

Sanal kolonoskopi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), endorektal ultrasonografi (ERUS), ultrasonografi (USG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi tetkikler, lüminal doku ile çevre doku arasındaki ilişkiyi göstermede oldukça yararlı tetkiklerdir(41).

2.6. REKTUM KANSERİNDE EVRELEME

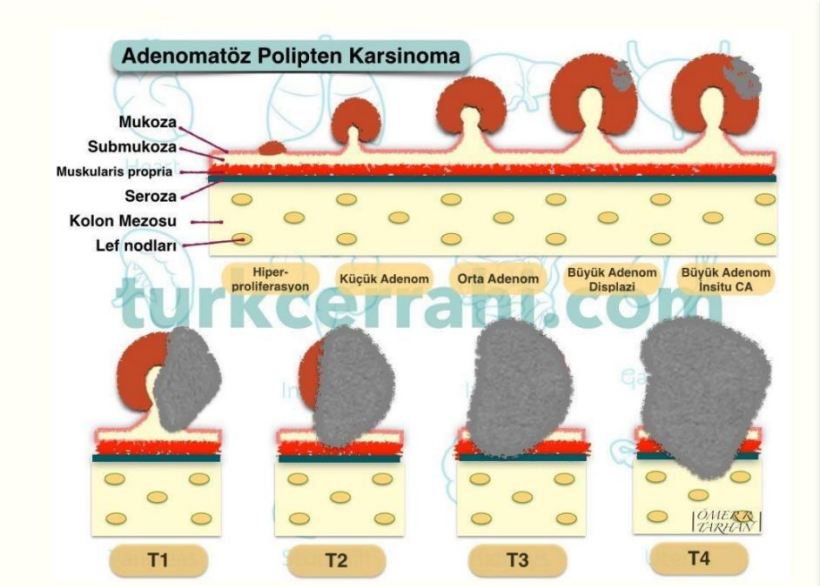
Kolon adenokarsinomlarının yaklaşık %90'ı, kolon mukozasını döşeyen epitel hücrelerinden köken alır. Bu tümörlerin büyük bölümü adenomatöz poliplerden gelişir. Adenom-karsinom dönüşüm sürecinin genellikle 10–15 yıl gibi uzun bir zaman dilimine yayıldığı kabul edilmektedir. Adenomatöz polipler; hafif veya orta derecede displaziden başlayarak, yüksek dereceli displazi (karsinoma in situ), invaziv karsinom ve sonrasında metastatik karsinom aşamalarına ilerleyen, bir dizi moleküler değişim sürecinden geçer. Mikroskobik alt tipler Tablo 2'de gösterilmekte olup, en sık rastlanan histolojik tip adenokarsinomdur(42).

Tablo 2: Kolorektal karsinomların histolojik alt tipleri

Adenokarsinoma
Kribriform komedo-tip adenokarsinoma
Meduller Karsinoma
Mikropapiller Karsinoma
Musinöz Adenokarsinoma
Serrated Adenokarsinoma
Taşlı yüzük hücreli karsinoma
Adenoskuamöz karsinoma
İğsi hücreli karsinoma
Skuamöz Hücreli Karsinoma
Undiferansiye Karsinoma

Kanser evrelemesi hastada bulunan kanserin yaygınlığı ve lokalizasyonu üzerine kurulu bir sistemdir. Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer-AJCC)/Kansere Karşı Uluslararası Birlik (International Union Against Cancer) tümör evrelemesinde en sık kullanılan sistemi oluşturmuştur (42). (Tablo 3, 4). Kolon ve rektum tümörlerinde patolojik evrelemeyi AJCC ye göre göstermektedir(43).

TNM sınıflamasına göre T; tümörün invazyon derinliği, N; lenfatik tutulumu ve M; uzak metastaz durumunu tanımlamada kullanılmaktadır (Şekil 12).



Şekil 12: Kolorektal kanser etyolojisi ve TNM evrelemesi

Tablo 3: Kolorektal tümörlerin AJCC 8'e göre patolojik evreleme sistemi

	Açıklaması
Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör izlenmedi
TIS	Karsinoma insitu (intramukozal karsinom; lamina propria veya tam kat geçmeksizin muskularis mukoza invazyonu)
T1	Submukoza invazyonu yapmış tümör
T2	Muskularis propriya invazyonu yapmış tümör
T3	Tümör muskularis propiayı geçerek perikolorektal yağlı doku invazyonu yapıyor
T4	Tümör visseral periton veya komşu organ veya yapılara yapışık veya invazyon yapıyor
T4a	Tümör visseral periton invazyonu yapıyor (tümör makroskopik perforasyon yapıyor ve inflamasyonla birlikte direkt tümör invazyonu)
T4b	Tümör direkt olarak komşu organ veya yapılara yapışık veya invaze ediyor
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
NX	Değerlendirilemedi
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf nodunda metastaz var (lenf nodu içindeki tümör 0.2mm) veya tüm lenf nodlarının negatifliği halinde herhangi sayıda tümör depoziti varlığı
N1a	1 bölgesel lenf nodu pozitif
N1b	2-3 lenf nodu pozitif
N1c	Pozitif lenf nodu yok, ancak aşağıdaki alanlarda tümör depoziti var • Subseroza • Mezenter • Veya peritonla kaplı olmayan perikolik veya perirektal/mezorektal dokular
N2	≥ 4 bölgesel lenf nodunda metastaz var
N2a	4-6 lenf nodu pozitif
N2b	7 ve üzeri lenf nodu pozitif
Uzak Metastaz	
M0	Görüntüleme yöntemleri ile uzak metastaz yok; örn. Uzak bölge veya organlarda metastaz bulgusu yok (bu kategori patologlar tarafından verilmemelidir)
M1	Bir veya daha fazla bölge veya organda veya peritonda metastaz varlığı
M1a	Peritoneal metastaz olmaksızın bir bölge veya organda metastaz
M1b	Peritoneal metastaz olmaksızın iki veya daha fazla bölge veya organda metastaz
M1c	Tek başına veya uzak organ metastazı ile birlikte periton metastazı

TNM evrelemesinin doğru şekilde yapılabilmesi, cerrahi rezeksiyon örneğinin patolojik incelemesinin titizlikle ve ayrıntılı olarak gerçekleştirilmesini gerektirir. Bu amaçla, çıkarılan materyalin anatomik yönlendirmesi (oryantasyonu) doğru yapılmalı; peritoneal refleksiyonun üzerinde yerleşim gösteren tümörlerde serozal yüzey invazyonu dikkatle araştırılmalıdır. Peritoneal refleksiyonun altında, rektum bölgesinde bulunan lezyonlarda ise mezorektal fasyanın bütünlüğü ve tümörle ilişkisi ayrıntılı biçimde değerlendirilmelidir. Bu adımlar, doğru patolojik evreleme ve tedavi planlaması açısından kritik öneme sahiptir(42).

Bunun için mezorektal fasyanın patolog tarafından değerlendirilmesi komplet, komplete yakın, inkomplet şeklinde derecelendirilir. Bu değerlendirme sonrasında

tümörün sirkumferensiyal cerrahi sınırlara anterior/posterior/sağ ve sol lateral planda uzaklığı mm cinsinden verilmelidir. Ana tümör dışında metastatik lenf nodunun ve varsa tümör nodülünün de anatomik oryantasyonu ile radial/sirkumferensiyal cerrahi sınırlara uzaklığı prognostik açıdan büyük önem taşımaktadır(42).

Tablo 4: Kolorektal tümörlerin patolojik/klinik evreleme sistemi

Evreler	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Evre II	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Evre III	T1,T2	N1,N2	M0
	T3,T4	N1,N2	M0
Evre IV	Her T	Her N	M1

2.7. REKTUM KANSERİNİN TEDAVİSİ

Rektum kanseri vakalarının yönetimi her geçen gün daha da zor hale gelmektedir. Neoadjuvan tedavi ve cerrahi uygulamalar söz konusu iken, diğer yandan neoadjuvan tedavi sonrası tam yanıt olgularına ne yapılması gerektiği gün geçtikçe daha karmaşıklaşmaktadır. Lokal eksizyon, sfinkter koruyucu cerrahi ve abdominoperineal rezeksiyon(APR), cerrahların elinde bulunan cerrahi tedavi seçenekleridir (42).

2.7.1. Lokal Eksizyon

T1 ve de seçilmiş T2 tümör olgularında hem sfinkter hem de fonksiyonların korunması amacıyla lokal eksizyon çok iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak T2 tümörlerde nükslerin çok olması nedeniyle ek tedavilerin yapılması söz konusu olmaktadır. T3 tümörler için ise lokal tedavilerin yeri bulunmamaktadır (44) (Tablo 5).

Tablo 5: Lokal eksizyon kriterleri

- Hastanın fiziksel özellikleri
- 4 cm'den küçük tümör
- Lümenin % 40'dan daha az bir alanı işgal etmesi
- Dişli çizgiden itibaren ilk 10 cm de yerleşik
- Rektal muayenede tümörün mobil olması
- ERUS

  T1-2

  N0

2.7.2. Cerrahi Tedavi

Rektum kanseri için en yaygın yöntemdir. Ek olarak, ilgili rektum ve etrafındaki lenf nodları içeren mezorektum çıkarılır. Bu, total mezorektal eksizyon (TME) olarak bilinir. Rektum mezosunun ön, arka ve yan sınırlarındaki anatomik fasyalardan ilerleyerek yapılır. Bu, tümörün tamamen çıkarılmasına yardımcı olur ve iyi bir sürvi, daha az nüks, daha az kanama ve daha az sinir yaralanmasına neden olur(45).

1)Anterior Rezeksiyon

2)Low Anterior Rezeksiyon

3)Very Low Anterior Rezeksiyon

4)Hartman Prosedürü

5)APR(Abdominoperineal rezeksiyon)

2.7.3. Neoadjuvan Kemoradyoterapi

Günümüzde rektum cerrahisinde altın standart kabul edilen total mezorektal eksizyon (TME) tekniğinin en ideal şekilde uygulanabilmesi için, preoperatif klinik evresi cT3–4/N0/N+ olan ve uzak metastaz saptanmayan hastalara neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanması standart bir yaklaşım haline gelmiştir (42).

Preoperatif radyoterapinin temel amacı, rezeksiyon şansı olmayan (unrezektabl) tümörlerde kitleyi küçülterek cerrahi uygulanabilirliği artırmak ve özellikle distal yerleşimli tümörlerde sfinkter koruyucu cerrahiye olanak sağlamaktır. Ameliyat öncesi dönemde uygulanan radyoterapi, organların anatomik bütünlüğü ve kanlanması bozulmamış olduğundan, daha iyi oksijenlenmiş dokularda etkisini daha güçlü gösterebilir. Ayrıca, tedavi alanına giren barsak hacmi daha az olduğu için hem erken hem de geç dönemde görülen toksisiteler daha düşük seviyede kalır, bu da hastaların tedaviye uyumunu kolaylaştırır. Bununla birlikte, yanlış evreleme en önemli risklerden biridir; zira erken evre veya uzak metastatik hastalarda neoadjuvan tedavi uygulanması, gereksiz tedavi yüküne ve potansiyel yan etkilere neden olabilir (42).

2.7.3.1. Tümör regresyon derecesi

Tümörün NAT'ye yanıtı, hiçbir yanıt olmamasından patolojik tam yanıt olmasına kadar değişir ve tümör regresyon derecesi ile değerlendirilir (Tablo 6).

Tablo 6: Patolojik tümör regresyon derece sistemi

TRG Sistemi	Seviye	Tanım
Mandard-TRG	1	Artık kanser yok
	2	Nadir kalan kanser hücreleri
	0	Etki kanıtı yok
	1A	Canlı tümör hücreleri tümörlü alanın 2/3'ünden fazlasını kaplar
	1B	Canlı tümör hücreleri tümörlü alanın 1/3'ünden fazlasını ancak 2/3'ünden azını kaplar
	2	Canlı tümör hücreleri tümörlü alanın 1/3'ünden daha azını kaplar
	3	Fibrozis artık kanseri aşar
	4	Fibrozisi aşan rezidüel kanser
	5	Yanıt yok
CAP-TRG	0	Canlı kanser hücresi yok (tam yanıt)
	1	Tek hücreler ya da küçük kanser hücresi grupları (tama yakın yanıt)
	2	Fibrozis nedeniyle büyümüş kalan kanser (kısmi yanıt)
	3	Minimal veya hiç tümör ölmemiş veya rezidüel yanıt (zayıf yanıt)
ÇİN-TRG	Şiddetli yanıt	Tümör hücreleri tamamen yok olur veya biraz yara izi ve değişen inflamasyonla birlikte çok az miktarda yüksek oranda gerileyen kalıntı bulunur.
	Orta yanıt	Çoğu tümör hücresi, bariz stroma fibrozisi ve inflamasyonla birlikte dejenere olur ve nekroza uğrar
	Hafif yanıt	Hafif stroma fibrozisi ve inflmasyonun eşlik ettiği tümör hücrelerinin yokluğu veya hafif nekrozu ve dejenerasyonu
Becker-TRG	1B	<%10 rezidüel tümör/tümör yatağı
	2	%10-50 rezidüel tümör/tümör yatağı
	3	>%50 rezidüel tümör/tümör vatağı

2.7.4. Adjuvan Kemoradyoterapi

Rektum kanserinde ana tedavi cerrahidir. Hastaların bir kısmı sadece cerrahi ile tedavi edilirken, bir kısmı ise lokal-sistemik nüks riski nedeniyle adjuvan tedaviye ihtiyaç duyar. ABD'de yapılan bir araştırmaya göre rektum kanserli hastaların, AJCC evrelemesine göre, %50- 60'ı evre I-II ve %20-30'u evre III olarak başvurmaktadır (46).

Muscularis propriayı aşarak serozaya doğru yayılan veya bölgesel lenf nodu metastazı olan, yani evre II (T3-4,N0,M0) ve evre III (Herhangi bir T,N1- 2,M0) hastalarda rektum cerrahisi sonrası adjuvan tedavi gereği ortaya çıkmaktadır. Adjuvan tedavi radyoterapi, kemoterapi ve kemoradyoterapi şeklinde yapılabilmektedir (46).

2.9. TÜMÖR-STROMA ORANI

Tümörler, kanser hücreleri ve çevresindeki stromal hücrelerden oluşur. Tümör oluşumu, kanserin ilerlemesi ve metastaz hücre otonom, genetik ve epigenetik değişiklikler tarafından güçlü bir şekilde belirlenir ancak tümör stroma etkileşimlerinin de bu süreçlerde kritik olduğu gösterilmiştir. Paget'in kanser hücrelerinin "tohumlar" mikro çevrelerine "toprak" bağlı olarak yalnızca belirli ikincil bölgelerde büyüyebilme yeteneğine ilişkin açıklaması vardır(47).

Stromanın her zaman tümör teşvik edici olduğunu söylemek doğru olmaz; gerçekten de stroma bazı durumlarda tümör baskılayıcıdır. Tümörler, tümör mikro çevresindeki stromal hücrelerin kanser hücreleriyle dinamik olarak etkileşime girdiği ve onlarla rekabet edebildiği veya iş birliği yapabildiği bir ekosistem gibi davranır; bu da tümörün daha fazla ilerlemesinin bastırılmasına veya desteklenmesine neden olur. Bu etkileşimlerin kanser hücrelerinin genotipini ve fenotipini değiştirdiği gösterilmiştir(48).

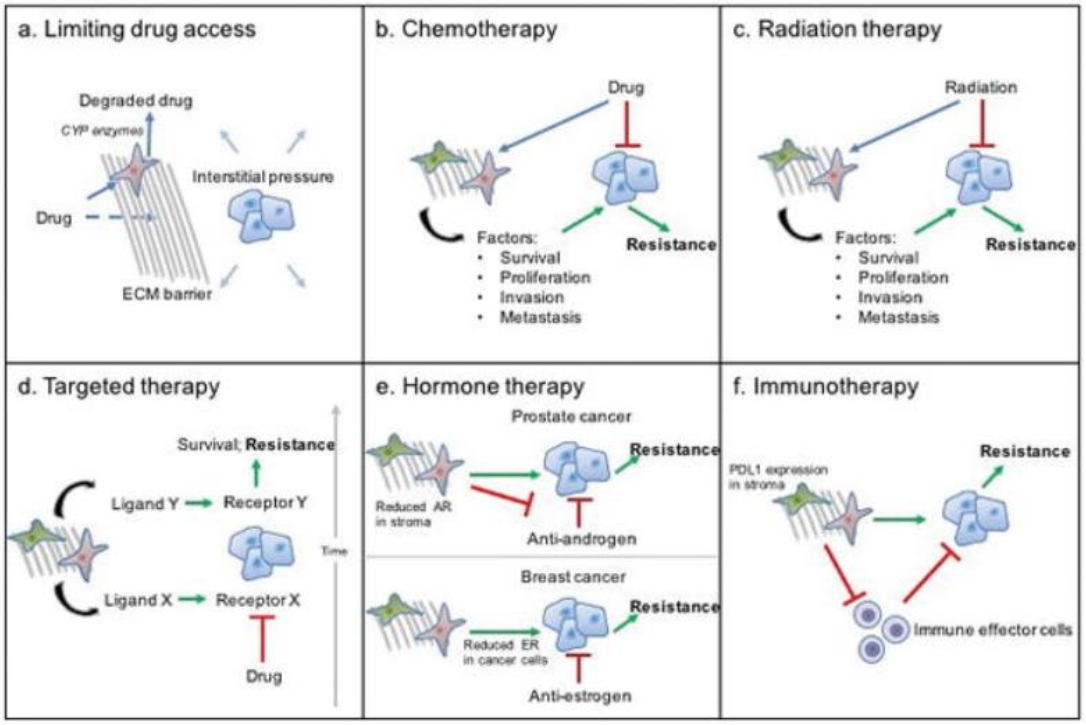
Tümör stroması, terapötik ajanların hedef dokulara erişimini üç yolla sınırlayabilir: fibrozis, yüksek interstisyel basınç ve ilaçların stromal enzimler tarafından parçalanması (49).

Doku yaralanmasına veya yaralanmasına benzer şekilde radyasyon tedavisi de fibrozise neden olur. Bu yanıt, stromal hücrelerin ve ekstraselüler matriksin hayatta kalmasına ve sayısının artmasına yol açar; bu da, kanser hücrelerinin çoğalmasını ve istilasını uyaran sinyaller sağlamanın yanı sıra, kanser hücrelerinin hayatta kalmasını ve radyasyon direncini de destekler (49).

Aslında tümör yükü hafifken stromal hücrelerden üretilen maddelerle intertisyel basınç artıyor ilaçlar daha etkin nüfus ediyor kanser hücrelerine ama tümör yükü arttıkça fibrozis ,intertisyel basıç ve enzimlerin etkisi artınca stroma tamamen bir bariyer gibi olur ve kanser hücrelerinin çoğalmasına neden olur(50).

Tümor stroma oranı tespiti moleküler biyobelirteçlerin aksine basit, hızlı, ekstra maliyetlere ihtiyaç duymadan rutin histolojik materyale dayalı bir tekniktir ve tekrarlanan testlere olanak sağlar(51). H&E boyalı doku kesitlerinde tümör mikro

ortamının morfolojik değerlendirmesi, yüksek prognostik etkiye sahip değerli bilgiler sağlar(52) (Şekil 13).



Şekil 13: Tedavi çeşitlerinin kanserli hücrelere etki mekanizması

3. GEREÇ YÖNTEM

3.1. MATERYAL METOD

Çalışmamızda Temmuz 2019-Ocak 2024 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Genel cerrahi kliniğine başvuran, lokal ileri rektum kanseri tanısı alıp, nKRT tedavisi sonrasında operasyona alınan hastalar retrospektif olarak tarandı. Çalışma 18 yaş ve üzerindeki klinik evre I-III olan hastalardan oluşmaktaydı. Taranan hastalardan; nKRT öncesinde alınan endoskopik biyopsi örnekleri dış merkez olan ve ulaşılamayan, alınan biyopsi örneklerinde TSO tespitinde yeterli değerlendirme yapılamayan, nKRT'yi tolere edemeyip tamamlayamayan veya acil operasyona alınan ve elektronik verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki yaşı (yıl), cinsiyeti, histopatolojik varyantı, nKRT öncesi tümör markerları (CEA, Ca 19-9), preop albümin değeri, yapılan operasyonun şekli, postoperatif patoloji sonuçları (patolojik TNM sınıflaması, histopatolojik tipinin tanımlaması, perinöral invazyon varlığı, lenfovasküler invazyon varlığı, tümör regresyon derecesi, cerrahi rezeksiyon sınırının değerlendirmesi) kaydedildi.

Olguların demografik bilgileri ve patoloji raporlarına hastane veri tabanından (HICAMP) ulaşılmıştır.

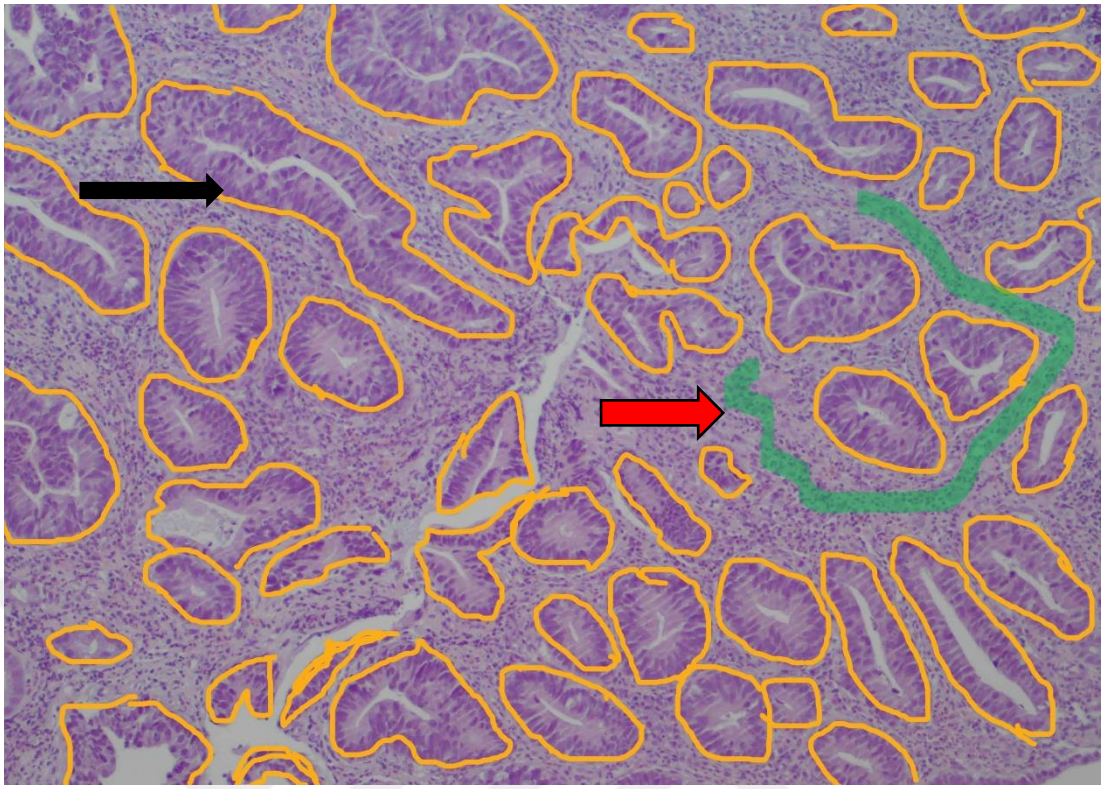
3.1.1. Histomorfolojik Değerlendirme

Olgulara ait %10 nötral tamponlu formalin solüsyonu ile tespit edilmiş materyallerden örneklenen parafin bloklara gömülü dokulardan 4 µ kalınlıkta hazırlanmış H&E boyalı tümör içeren tüm preparatlar, lam arşivinden çıkartılarak mikroskopta iki gözlemci (Prof. Dr. Nesrin Turhan ve Dr. Arzu Hazal Aydın) tarafından, olguların histolojik tipi, WHO-2019 sınıflamasına göre değerlendirilmiştir.

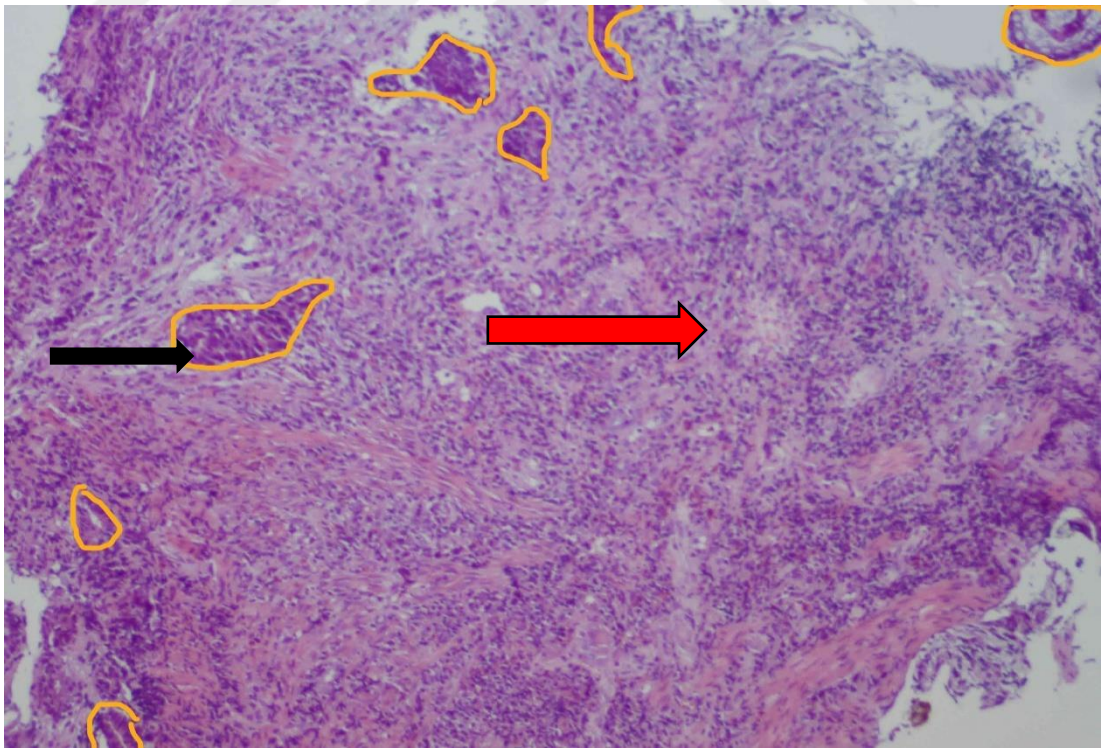
Patolojik evrelemede tümör invazyon derinliği (T), lenf nodu tutulumu (N) değerlendirmesi UICC/ AJCC TNM 8.edisyon (UICC – international union against cancer) sınıflamasına göre yapılmıştır.

Neoadjuvan kemoterapi yanıtı değerlendirmek için College of American Pathologists Tumor Regresyon Grading (CAP-TRD) sistemi kullanıldı. Bu sınıflandırmaya göre TRD 0: Tümör tedavisine tam yanıt TRD 1: Tedaviye neredeyse tam yanıt. TRD 2: Tedaviye kısmi yanıt. TRD 3: Tedaviye yanıt yok olarak tanımlanmaktadır (43). Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapinin etkisine işaret eden TRD 0, TRD 1 ve TRD 2 patolojik yanıt var olarak tanımlanırken, TRD 3 patolojik yanıt yok olarak tanımlandı.

Tümör stroma oranı değerlendirmesi için olgulara ait H&E boyalı tümör preparatları arasından en invaziv alanı temsil eden örnekler seçilmiştir. Olgunun invazyon derinliğine karar verilen lamlar (tümör ve tümör-seroza ilişkisini gösteren kesitler) x4'lük büyütmede tekrar tarandı. Bu lamlar içerisinde tümörün en invaziv kenarı değerlendirildi ve stroma yüzdesi en yüksek olan alan seçildi. x4'lük büyütmede en yüksek stroma yüzdesine sahip alan belirlendikten sonra skorlama x10'luk büyütme kullanılarak yapıldı. Skorlama yapılırken seçilen görüş alanının dört köşesinde tümör izlenmesine dikkat edildi. Müsin gölcüğü, lenfoid follikül/agregat, nekroz, büyük kan damarı ve gland alanlar değerlendirmeye alınmadı. En yüksek puan nihai stroma sınıflandırması için belirleyici oldu. Tüm biyopsiler iki uzman patolog (AHA, NT) tarafından bağımsız olarak değerlendirildi. Leica Aperio AT Turbo (Dr. Vista, CA, USA) slayt tarama cihazında H&E boyalı lamlar 40x objektifi ile dijitalleştirilmiştir. Dijital resimler üzerinde NİKON Camera Control Pro 2 programı kulanılarak alan hesaplamaları yapılmıştır. Tümoral bölge alanları; stromal bölge alanlarının toplamına bölünerek (Tümör/Stroma) TSO hesaplanmıştır (Şekil 14, 15).



Şekil 14: Yüksek tümöre sahip tümör preperatı mikroskobik görüntüsü(turuncu siyah oklu alan:tümörlü alan ,yeşil alan kırmızı ok:stroma)



Şekil 15: Yüksek stromaya sahip tümör preperatı mikroskobik görüntüsü (turuncu siyah oklu alan:tümörlü alan ,yeşil alan kırmızı ok:stroma)

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz ve hesaplamalar için IBM Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Corp.; Armonk, NY, ABD), Statistics 25 yazılımı kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler için frekans tabloları; sürekli değişkenler için ise ortalama ± standart sapma veya ortanca (en küçük- en büyük değer) değerleri verildi.

Bağımsız gruplar arası karşılaştırmalarda sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise yerine göre Ki- kare ya da Fisher Testi kullanıldı. İkiden fazla grup arasında yapılan karşılaştırmalarda normal dağılmayan sayısal değişkenler için Kruskal-Wallis H testi, kategorik değişkenler için ise Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 nolu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel ve Etik Değerlendirme Kurulu (TABED) Başkanlığı 03/04/2024 tarihinde TABED 2-24-133 no'lu etik kurul onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. HASTALAR VE DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmadaki seçim kriterlerine taranan 77 hastadan, preop preparatı olmayan 33 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların ortanca yaşı 61,5(min:22-max:86)idi. Hastaların 14'ü (%31,8) kadın, 30'u (%68,2) erkek idi. Kitlenin rektumda yerleşim yeri üst rektum 6(%13,6), orta rektum 27(%61,4), alt rektum ise 11(%25) idi. Preop biyopsi sonucu tüm hastaların adenokarsinom çıkmıştır. Hastaların demografik özellikleri Tablo 7'de özetlenmiştir.

Hastaların CEA değeri ortanca 1,6ng/ml(min:0,2-max:24,6)idi. Ca19-9'un ortancası 9,41U/ml(min:1,2max:1155) idi. Hastaların preop albümin değeri ortancası 41(min:25-max:51) idi. Hastaların preop hemoglobin değeri ortanca 11,7g/dl(min:8-max:15). Hastaların CRP değeri ortalanca 4,5mg/l (min:0-max:300) idi. Bu bulgular Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Hastaların demografik ve klinikopatolojik preop verileri

	N (%)	Ortanca (minimum- maksimum) Ortalama±standart sapma
Yaş (yıl)	61,5	61,3±11,72
Cinsiyet Erkek	30(68.2)	
Kadın	14(31.8)	
Rektum Tümör Lokalizasyonu		
Üst	6(13.6)	
Orta	27(61.4)	
Alt	11(25)	
Histolojik Tip Adenokarsinom(bbt)	44(100)	
CEA (ng/ml)		1,6 (0,2-24.6)
Ca19-9 (U/ml)		9,41 (1,2-1155)
Albümin(g/dl**)**		41(25-51)
Hemoglobin(g/dl)		11,7 (8-15)
CRP(mg/l)		4,5(0-300)

Kısaltmalar: CEA; karsinoembriyonik antijen.Normal dağılan parametreler ortalama±standart sapma,Normal dağılmayan parametreler ortanca(minimum-maksimum)

Hastalara yapılan operasyonlardan LAR'lı 21(%47,7) hasta, APR'li 13(%29,5), TATME'li 6(%13,6) hasta , VLAR'lı 3(%6,8) hasta, TOTAL PROKTOKOLEKTOMİ'li 1(%2,3) hasta mevcut idi. Operasyon şekline göre ise açık 26(%59,1), laparaskopik 10(%22,7), robotik 8(%18,2) hasta mevcut idi. Hastaların ostomi açılma durumu ise loop ileostomi 25(%56,8), hartman 15(%34,1), uç ostomi 2(%4,5), pull through 1(%2,3), ostomi açılmama durumu ise 1(%2,3) hastada mevcut idi. Bu bulgular Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: Hastaların operasyon verileri

	N (%)
Yapılan Ameliyat	
LAR	21(47,7)
APR	13(29,5)
TATME	6(13,6)
VLAR	3(6,8)
TOTAL PROKTOKOLEKTOMİ	1(2,3)
Operasyon Şekli	
Açık	26(59,1)
Laparaskopik	10(22,7)
Robotik	8(18,2)
Ostomi Durumu	
Yok	1(2,3)
Loop ileostomi	25(56,8)
Hartman	15(34,1)
Uç ostomi	2(4,5)
Pullthrough	1(2,3)

LAR:Low anterior rezeksiyon, APR:Abdominopelvik rezeksiyon, TATME:Transanal total mezokolik eksizyon, VLAR:Very low anterior rezeksiyon

4.2. HİSTOPATOLOJİ

Hastaların postoperatif patoloji raporlarına göre hastaları tümör regresyon derecelerine göre iki grupta toplandı. TRD 0-1-2 iyi yanıt, TRD' si 3 olanı ise kötü yanıt/yanıt yok diye gruplandırdık. Toplam 44 hastanın 30'u(%68,2) TRD iyi yanıt grubunda, 14'ü(%31,8) ise kötü yanıt/yanıt yok grubundadır.

İyi yanıt grubunda olan hastaların postoperatif patoloji evrelerine bakıldığında tam yanıt olan 7(%23,3) hasta, evre1 olan 9(%30) hasta, evre2 olan 7(%23,3) hasta, evre3 olan 7(%23,3) hasta, evre4 0(%0) hasta vardı.

Kötü yanıt grubunda olan hastaların postoperatif patoloji evrelerine bakıldığında tam yanıt olan hasta 0(%0) hasta, evre1 olan 2(%14,3) hasta, evre2 olan 8(%57,1) hasta, evre3 olan 4(%28,6) hasta, evre4 olan 0(%0) hasta mevcut idi.

Hastaların postoperatif patolojilerinde lenfovasküler invazyona bakıldığında iyi yanıt veren 6(%22,2) hastada invazyon var,21(%77,8) hastada ise invazyon yoktu. Kötü yanıt gösteren 7(%50) hastada invazyon var,7(%50)hastada invazyon yoktu.

Aynı şekilde postoperatif patolojilerinde perinöral invazyonlara bakıldığında iyi yanıt veren 5(%18,5) hastada invazyon var,22(%81,5) hastada ise invazyon yoktu. Kötü yanıt gösteren 7(%53,8) hastada invazyon var,6(%46,2)hastada invazyon yoktu. Bu bulgular Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9: Hastaların cerrahi spesmenlerinin patolojik özellikleri

	TRD 0-1-2 N (%)*	**TRD 3 N (%)***
Evre		
Tam yanıt	7(23,3)	0(0)
Evre 1	9(30)	2(14,3)
Evre 2	7(23,3)	8(57,1)
Evre 3	7(23,3)	4(28,6)
Evre 4	0(0)	0(0)
Lenfovasküler invazyon Var	6(22,2)	7(50)
Yok	21(77,8)	7 (50)
Perinöral invazyon Var	5(18,5)	7(53,8)
Yok	22(81,5)	6 (46,2)

*Sürekli değişkenler için ortalama□standart sapma değerleri verilmiştir. Kısaltmalar: TRD; Tümör Regresyon Derecesi.

Her iki grup arasında yapılan incelemede hastaların CEA(ng/ml) değeri iyi yanıt gösteren hastalarda ortanca değeri 2,2ng/ml(min:0,2-max:13,5)idi, kötü yanıt gösteren hastalarda ortanca değeri 1,4ng/ml(min:0,5-max:24,6)idi. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmadı(p=0,1).

Her iki grup arasında yapılan incelemede perinöral invazyon ve preop albümin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptandı (p=0,02; p=0,031). Patolojik yanıt olmayan (TRD 3) grupta perinöral invazyon daha fazla, albümin daha düşük değer saptandı.

Her iki grup arasında yapılan incelemede tümör miktarı iyi yanıt gösteren hastalarda ortancası 2314067,34px^2 (min: 106289,87-max:5258596,87) idi. Kötü yanıt gösteren hastalarda ortanca 1483875,56px^2 (min:197130,62-max:4671002,73)idi. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmadı(p=0,081).

Her iki grup arasında yapılan incelemede stroma miktarı ortancası iyi yanıt gösteren hastalarda 2575467,22px^2 (min: 589390,27-max:4384248,59)idi. Kötü yanıt gösteren hastalarda ortanca 3331992,30px^2(min:956694,3-max:5519354,59)idi. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptandı(p=0,006).

Her iki grup arasında yapılan incelemede tümör/stroma miktarı iyi yanıt gösteren hastalarda ortanca 0,85px^2(min:0,09-max:8,92). Kötü yanıt gösteren hastalarda ortanca 0,38px^2(min:0,04-max:4,11)idi. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmadı(p=0,137). Bu bulgular Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10: Her iki tümör regresyon derecesi grubuna göre hastaların klinikopatolojik verileri

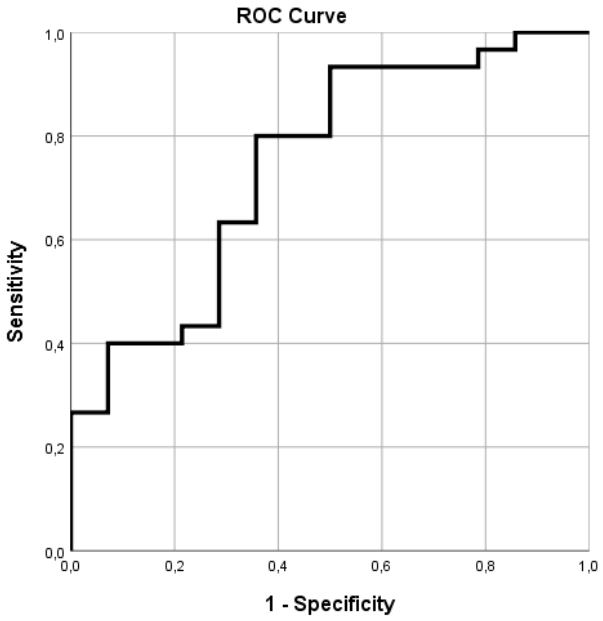
	TRD 0-1-2 N	TRD 3 N	P değeri
Yaş*	60(22-82)	63(51-86)	p:0,1
Cinsiyet Erkek	23(%76,7)	7 (%23,3)	p>0,05
Kadın	7 (%50)	7 (%50)	p>0,05
CEA *(ng/ml)	2,2(0,2-13,50)	1,4(0,5-24,6)	p:0,1
Ca19-9* (U/ml)	7,5(1,2-84,10)	10,5(3,5-1155)	p>0,05
Albümin*(g/dl)	41.5 (25-47)	36 (30-51)	**p:0,031**
CRP*(mg/l)	14,8(0-300)	3(3,5-140)	p>0,05
Perinöral invazyon Var	5(18,5)	7(53,8)	p:0,02
Yok	22(81,5)	6 (46,2)	p>0,05
Tümör*(px^2)	2314067,34 (106289,87-5258596,87	1483875,56 (197130,62-4671002,73)	p:0,081
Stroma*(px^2)	2575467,22 (589390,27-4384248,59)	3331992,30 (956694,3-5519354,59)	**p:0,006**
Tümör/Stroma*(px^2)	0,85(0,09-8,92)	0,38(0,04-4,11)	p:0,137

*Sürekli değişkenler için ortalama□standart sapma yada ortanca (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir. Normal dağılan parametreler ortalama±standart sapma,Normal dağılmayan parametreler ortanca(minimum-maksimum) Kısaltmalar:CEA; karsinoembriyonik antijen, TRD; Tümör regresyon derecesi.

Tablo 11: Neodjuvan tedaviyi yanıtı saptamada stroma kesim değeri olarak 2,9 milyon px^2 alınarak hesaplanan sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer
Kısaltmalar: (GA:Güven Aralığı)

Risk Faktörü	AUC (%95 GA)	Kesim Değeri	p	Sensitivite	Spesifite	Pozitif Prediktif Değer (%95GA)	Negatif Prediktif Değer (%95GA)
Stroma (px^2)	0,745(0,587-0,904)	2,9 milyon	0,009	%80,77	%64,29	%80,77 (%66,9-%89,68)	%64,29 (%42,77-%81,26)

Neoadjuvan tedavi sonrasında patolojik yanıt için Receiver Operating Characteristic (ROC) analizinde stroma için kesim değeri 2.951.000 px^2 olarak bulundu (Şekil 16). Patolojik yanıtı öngörmede stroma değeri için yapılan analizde sensitivite %80,77; spesifite %64,29; eğri altında kalan alan (AUC) 0,745; %95 güven aralığı (%95 GA) 0,587-0,904 ve p=0,009 olarak bulundu (Tablo 11,Şekil 16).



Şekil 16: TRD 3 İçin ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

Tümör-Stroma Oranı'nın prognostik önemi birçok malign hastalıkta değerlendirilmiştir(53).

VICTOR'un çalışmasında 710 hasta (%52 Evre II, %48 Evre III) tümör-stroma yüzdesi açısından analiz edilmiştir. Yüksek stroma yüzdesine (> %50) sahip ve düşük stroma (≤ %50) grupları, sağkalım süreleri açısından değerlendirilmiştir. Genel sağkalım (SK) ve hastalıksız sağkalım süreleri (HSK), stroma yüksek grubunda belirgin şekilde daha düşüktü (SK P<0,0001, risk oranı (RO)=1,96; HSK P<0,0001, RO=2,15). Stroma-yüksek hastalar için 5 yıllık SK %69,0 iken, stroma-düşük hastalarda %83,4 ve HSK sırasıyla %58,6 ve %77,3 idi.(53).

Pelt ve ark. özofagus kanseri hastalarında neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası patolojik yanıtın tahmininde TSO'nun değerini araştırmıştır.Özofagus adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinomlu hastalar, neoadjuvan kemoradyoterapi alan ve ardından rezeksiyon geçirenler seçilmiş ve tanı biyopsilerinin hematoksilen-eozin (H&E) boyalı kesitleri toplanmıştır. TSO, iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Hastalar stroma-düşük (≤ %50 stroma) ve stroma-yüksek (> %50 stroma) gruplarına ayrılıp ve ileri analizler için incelenmiştir. Patolojik yanıtı belirlemek için rezekte edilen primer tümörün H&E boyalı kesitlerinde TRD değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya toplam 94 hasta dahil edilmiş, bunların 76'sı stroma-düşük ve 18'i stroma-yüksek olarak sınıflandırılmıştır. Kırk iki (%45) hasta önemli bir patolojik yanıt göstermiştir (TRG 1-2), 52 (%55) hasta ise yanıt vermemiştir. Cinsiyet, tümör tipi, diferansiyasyon derecesi için ayarlandıktan sonra, stroma-yüksek tümörü olan hastaların, stroma-düşük tümörü olan hastalara kıyasla yanıt vermeme olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür (OR 3,57, %95 CI 1,03-12,31, P = 0,04)(54).

Tümör-stroma oranı, meme kanseri olan kadınlarda prognostik belirteç olarak önerilmiştir. Ancak, meme kanseri olan kadınlarda TSO ile sağkalım arasındaki ilişkiyi değerlendiren önceki çalışmalar tutarsız sonuçlar göstermiştir. Jiang ve ark. meme kanserinde TSO'nin olası prognostik rolünü sistematik olarak değerlendirmek için bir meta-analiz yapmışlardır.İlgili kohort çalışmaları, PubMed, Embase ve Web of

Science veritabanlarından yapılan araştırmalarla elde edilmiştir. Potansiyel heterojeniteyi içeren random etkiler modeli, sonuçları bir araya getirmek için kullanılmıştır. 6175 hastanın dahil edildiği on iki kohort çalışması bulunmuş. Bu çalışmaların dokuzu, hastaları stroma-zengin (düşük TSO) ve stroma-az (yüksek TSO) tümörler olarak bölmek için %50'yi kesim olarak kullanmıştır. Birleştirilmiş sonuçlar, stroma-az tümöre sahip kadınların, stroma-zengin tümöre sahip olanlara kıyasla daha kötü sağkalım sonuçları ile ilişkilendirildiğini göstermişler (hastalıksız sağkalım [HSK]: risk oranı [RO] = 1,56, %95 güven aralığı [GA]: 1,32 ile 1,85, P < 0,001; genel sağkalım [SK]: RO = 1,67, %95 GA: 1,46 ile 1,91, P < 0,001; ve kanser özgül sağkalım [KÖS]: RO = 1,75, %95 GA: 1,40 ile 2,20, P < 0,001). Triple-negatif meme kanseri (TNMK) olan kadınlarla yapılan analizler de tutarlı sonuçlar göstermiş (HSK: RO: 2,07, %95 GA: 1,59 ile 2,71, P < 0,001; SK: RO: 2,04, %95 GA: 1,52 ile 2,73, P < 0,001; ve KÖS: RO: 2,40, %95 GA: 1,52 ile 3,78, P < 0,001). Retrospektif çalışmalardan elde edilen mevcut kanıtlar, meme kanseri olan kadınlarda tümör TSO'nun kötü sağkalımın bir prognostik belirteci olduğunu desteklemektedir(55).

Meme kanserinde TSO'nun neoadjuvan tedaviye yanıtı ile ilgili yapılan çalışmalarda ise Mallya ve ark. NAT öncesi trucut biyopsi yapılan meme kanseri hastalarının retrospektif analizini yapmışlardır. Trucut biyopsideki TSO, iki patolog tarafından bağımsız olarak değerlendirilmiş ve stroma zengin (TSO≤50%) veya stroma az (TSR>50%) olarak tanımlanmıştır. Bu hastaların modifiye radikal mastektomi (MRM) örneği daha sonra incelenmiş. Kalan kanser yükü (KKY), MD Anderson KKY hesaplayıcı kullanılarak hesaplanmış ve tam (0), iyi (1), kısmi (2) ve yanıt almayan (3) şeklinde kategorize edilmiştir. Toplamda 62 hasta analiz edilmiş. Ortalama yaş 48 (11) yıl. Yirmi sekiz (%45) hasta stroma zengin ve 34 (%55) hasta stroma fakir olarak sınıflandırılmış. Bu çalışmada 26 (%42) hasta NAT'ye yanıt verenler ve 36 (%58) hasta yanıt vermeyenler grubuna dahil edildi. Stroma zengin hastaların sadece 3'ü (%10) NAT'ye yanıt vermiş (Sınıf 0 & 1) ve 25'i (%90) yanıt vermeyenler grubuna (Sınıf 2 & 3) dahil edilmiştir. Stroma fakir hastaların ise 23'ü (%68) iyi yanıt verirken, 11'i (%32) yanıt vermemiştir. TSO'nun kalan kanser yükü ile orta düzeyde negatif bir korelasyonu bulmuşlardır(-0,6). Univaryant analizde, sadece TSO'nun kalan kanser yükü sınıfı üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu bulunmuştur (p<0,001). Sonuç olarak yazarlar trucut biyopsideki TSO, meme kanseri hastalarının

neoadjuvan tedaviye yanıtını belirlemek için kullanışlı bir prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir(56).

Tian ve ark. Vimentin ve TSO'nun birleşik olarak nKRT yanıtındaki önemini LİRK (lokal ileri rektum kanseri) hastalarında araştırmışlardır. Altı LİRK hastasında [üçü patolojik tam yanıt (pTY) elde edilmiş, üçünde elde edilememiştir] vimentin ve TSO'nun nKRT yanıtı ile ilişkisini belirlemek için görüntüleme kütle sitometrisi (KS) yapılmıştır. Daha sonra daha geniş bir hasta kohortunda tedavi yanıtlarının öngörülen değerlendirilmesi için biyopsi dokularında vimentin ve TSO için immünohistokimya (IHK) ve lojistik regresyon analizi yapılmıştır. IMC tarafından pTY grubunda vimentin ekspresyonunda azalma ve TSO'da artış eğilimi ortaya konmuştur. Doğrulama grubunda, univaryant analizde vimentin (SK 0,260, %95 güven aralığı (GA) 0,102-0,602, p = 0,002) ve TSO (SK 4,971, %95 GA 1,933-15,431, p = 0,002) pTY ile ilişkilendirilmiştir. Vimentin-düşük/TSO-düşük veya vimentin-yüksek/TSO-yüksek (SK 5,211, %95 GA 1,248-35,582, p = 0,042) ve vimentin-düşük/TSO-yüksek grupları (SK 11,846, %95 GA 3,197-77,079, p = 0,001) pTY olasılığında belirgin olarak daha yüksek orana sahip olduğu görülmüş. Çok değişkenli analizde, sadece vimentin ve TSO'nun birleşimi nKRT yanıtı için bağımsız bir prediktör olarak bulunmuştur (SK 9,324, %95 GA 2,290-63,623, p = 0,006). Çalışma, vimentin ve TSO'nun birleşik değerlendirmesinin nKRT yanıtının belirlenmesinde ek önem sağlayabileceğini ve LİRK hastalarında umut verici bir gösterge olabileceğini göstermişlerdir(57).

Strous ve ark. rektum kanseri olan hastalarda nKRT yanıtı öngörmek amacıyla TSO kullanılabilirliğini araştırmıştır. Çalışmada, 187 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir analizle, tedavi öncesi biyopsilerinde yüksek TSO'nun (stroma miktarının % 50'den fazla olması) nKRT'ye daha düşük bir patolojik yanıtla ilişkili olduğu bulunmuştur. TSO'nun yüksek olması, major yanıt (TRD 1-2) şansının anlamlı ölçüde düşük olduğunu göstermiştir (SK = 0.37, 95% GA; 0.19-0.73, p = 0.004). Bu bulgular, TSO'nin nKRT sonrası patolojik yanıtı tahmin etmede potansiyel bir marker olarak kullanılabilirliğini desteklemiştir. Çalışma ayrıca TSO'nun değerlendirilmesinin kolay, hızlı ve düşük maliyetli olduğunu belirtmiş, bu özelliğiyle klinik pratikte uygulanabilir bir yöntem olarak öne çıktığını vurgulamıştır. Sonuç olarak, TSO'nun nKRT'ye yanıt öngörmede mevcut yöntemlerle birlikte

kullanılabileceği ve hastaların tedavi planlamasında önemli bir rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır(58).

Tümör hücreleri ile intra- ve peritumoral stroma arasındaki etkileşim, tümör ilerlemesinde önemlidir(59). Endotelyal olmayan tümör ilişkili stromal hücrelerden fibroblastların, bağışıklık hücresi alımı ve farklılaşma sürecini şekillendirdiği gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalar, belirli uyarılar altında kanser ilişkili fibroblastların (KİF), immünomodülatör moleküllerin (örn. TGF-β veya PD-L1/L2) ve immünosüpresif miyeloid hücrelerin alımını teşvik eden kemokinlerin (örn. CXCL12, CCL2, CCL3, CCL4 ve CCL5) ifadesiyle karakterize edilen proinflamatuar bir imza kazanabileceğini öne sürmektedir(60). Ek olarak, KİF genellikle tümör yuvalarını çevreleyen karmaşık ve kalın bir hücre ve stromal matris düzenlemesinin bir parçasını oluşturur (desmoplastik reaksiyon olarak da bilinir), bu da sitotoksik bağışıklık hücresi infiltrasyonu için fiziksel bir bariyer oluşturur(61).

Literatürde rektum kanserli hastalarda TSO'nun nKRT'ye yanıtını araştıran çok az çalışma vardır. Bu çalışmaların sonuçlarıda çelişkilidir. Bizim çalışmamızın diğer çalışmalardan farkı stroma miktarı ölçüm olarak verilip, bir kesim değeri bulunmuştur.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Çalışmamız retrospektif kohort bir çalışmadır. Bu nedenle potansiyel seçim yanlılığından arınmış değildir ve vaka sayısının doğrulama yapmak için artırılması gerekmektedir. Tümör stroma oranı'nın nKRT'ye yanıtta performansını doğrulamak için, rutin klinik kullanımda uygulanmasından önce çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Tümör-stroma oranı, çeşitli kanser türlerinde prognostik bir belirteçtir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, TSO'nun nKRT'ye yanıtıda öngörmede önemli bir gösterge olabileceğini göstermiştir. Ancak RK'li hastalarda nKRT'ye yanıtı öngörmede TSO yeri ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Çalışmamızda stroma miktarının artmasının nKRT ye yanıtı olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Ancak, bu konu ile ilgili daha fazla prospektif ve çok merkezli çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Van Cutsem E, Dicato M, Haustermans K, Arber N, Bosset JF, Cunningham D, vd. The diagnosis and management of rectal cancer: expert discussion and recommendations derived from the 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2007. Annals of Oncology. 2008;19:vi1-8.

2. Guedj N, Bretagnol F, Rautou PE, Deschamps L, Cazals-Hatem D, Bedossa P, vd. Predictors of tumor response after preoperative chemoradiotherapy for rectal adenocarcinomas. Human pathology. 2011;42(11):1702-9.

3. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, vd. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. The lancet oncology. 2010;11(9):835-44.

4. Socha J, Kępka L, Michalski W, Paciorek K, Bujko K. The risk of distant metastases in rectal cancer managed by a watch-and-wait strategy–a systematic review and meta-analysis. Radiotherapy and Oncology. 2020;144:1-6.

5. Smith JJ, Strombom P, Chow OS, Roxburgh CS, Lynn P, Eaton A, vd. Assessment of a watch-and-wait strategy for rectal cancer in patients with a complete response after neoadjuvant therapy. JAMA oncology. 2019;5(4):e185896-e185896.

6. Nahas SC, Nahas CSR, Cama GM, de Azambuja RL, Horvat N, Marques CFS, vd. Diagnostic performance of magnetic resonance to assess treatment response after neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer. Abdominal Radiology. 2019;44:3632-40.

7. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. Bmj. 2006;333(7572):779.

8. Kuo LJ, Chiou JF, Tai CJ, Chang CC, Kung CH, Lin SE, vd. Can we predict pathologic complete response before surgery for locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy? International journal of colorectal disease. 2012;27:613-21.

9. Conti J, Thomas G. The role of tumour stroma in colorectal cancer invasion and metastasis. Cancers. 2011;3(2):2160-8.

10. Cao W, Qin K, Li F, Chen W. Comparative study of cancer profiles between 2020 and 2022 using global cancer statistics (GLOBOCAN). Journal of the National Cancer Center. 2024;

11. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA: a cancer journal for clinicians. 2024;74(1).

12. https://gco.iarc.fr/en.

13. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf.

14. Lin OS. Acquired risk factors for colorectal cancer. Cancer Epidemiology: Modifiable Factors. 2009;361-72.

15. Gürsul S. Kliniğimizde rektum kanseri tanısıyla ile ameliyat edilen hastaların geriye dönük değerlendirilmesi.

16. BİŞGİN T, SÖKMEN S. Primer Rektum Kanserinde Cerrahi Tedavi: Teknik, Sorunlar ve Çözümler. Turkiye Klinikleri Radiation Oncology-Special Topics. 2020;6(1):43-51.

17. Jorge J, Wexner S. Anatomy and physiology of the rectum and anus. The European journal of surgery= Acta chirurgica. 1997;163(10):723-31.

18. Beck DE, Roberts PL, Rombeau JL, Stamos MJ, Wexner SD. Anatomy and embryology of the colon, rectum, and anus. 2009;

19. Beck DE, Roberts PL, Rombeau JL, Stamos MJ, Wexner SD. Anatomy and embryology of the colon, rectum, and anus. 2009;

20. Nikolouzakis TK, Mariolis-Sapsakos T, Triantopoulou C, De Bree E, Xynos E, Chrysos E, vd. Detailed and applied anatomy for improved rectal cancer treatment. Annals of Gastroenterology. 2019;32(5):431.

21. Moore KL, Dalley AF. Clinically oriented anatomy. Wolters kluwer india Pvt Ltd; 2018.

22. Moore KL, Dalley AF. Clinically oriented anatomy. Wolters kluwer india Pvt Ltd; 2018.

23. Lou Z, Zhang W, Meng RG, Fu CG. Massive presacral bleeding during rectal surgery: from anatomy to clinical practice. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2013;19(25):4039.

24. García-Armengol J, García-Botello S, Martinez-Soriano F, Roig J, Lledó S. Review of the anatomic concepts in relation to the retrorectal space and endopelvic fascia: Waldeyer's fascia and the rectosacral fascia. Colorectal Disease. 2008;10(3):298-302.

25. Stelzner S, Holm T, Moran BJ, Heald RJ, Witzigmann H, Zorenkov D, vd. Deep pelvic anatomy revisited for a description of crucial steps in extralevator abdominoperineal excision for rectal cancer. Diseases of the colon & rectum. 2011;54(8):947-57.

26. Soreide O, Norstein J. Rectal cancer surgery: optimisation—standardisation—documentation. Springer Science & Business Media; 2012.

27. Lindsey I, Guy R, Warren B, Mortensen NM. Anatomy of Denonvilliers' fascia and pelvic nerves, impotence, and implications for the colorectal surgeon. British journal of surgery. 2000;87(10):1288-99.

28. Dariane C, Moszkowicz D, Peschaud F. Concepts of the rectovaginal septum: implications for function and surgery. International urogynecology journal. 2016;27:839-48.

29. Nikolouzakis TK, Mariolis-Sapsakos T, Triantopoulou C, De Bree E, Xynos E, Chrysos E, vd. Detailed and applied anatomy for improved rectal cancer treatment. Annals of Gastroenterology. 2019;32(5):431.

30. Sakorafas GH, Zouros E, Peros G. Applied vascular anatomy of the colon and rectum: clinical implications for the surgical oncologist. Surgical oncology. 2006;15(4):243-55.

31. DiDio L, Diaz-Franco C, Schemainda R, Bezerra A. Morphology of the middle rectal arteries. A study of 30 cadaveric dissections. Surgical and Radiologic Anatomy: SRA. 1986;8(4):229-36.

32. Kongresi UELC. Endoskopik Laparoskopik Cerrahi Kongresi.

33. Sharma M, Rai P, Bansal R. EUS-Assisted Evaluation of Rectal Varices before Banding. Gastroenterology Research and Practice. 2013;2013(1):619187.

34. https://www.netterimages.com/veins-of-rectum-and-anal-canal-female-labeled-anatomy-atlas-5e-general-anatomy-frank-h-netter-4813.html.

35. Zheng Y, Zhou Z, Li L, Lei W, Deng Y, Chen D, vd. Distribution and patterns of lymph nodes metastases and micrometastases in the mesorectum of rectal cancer. Journal of surgical oncology. 2007;96(3):213-9.

36. Takahashi T, Ueno M, Azekura K, Ohta H. Lateral node dissection and total mesorectal excision for rectal cancer. Diseases of the colon & rectum. 2000;43:S59-68.

37. Willaert W, Pattyn P, Van De Putte D, Van Renterghem K, Van Nieuwenhove Y, Ceelen W. New insights into the surgical anatomy of the rectum: a review. Acta Chirurgica Belgica. 2011;111(5):261-72.

38. Stelzner S, Böttner M, Kupsch J, Kneist W, Quirke P, West N, vd. Internal anal sphincter nerves–a macroanatomical and microscopic description of the extrinsic autonomic nerve supply of the internal anal sphincter. Colorectal Disease. 2018;20(1):O7-16.

39. AKÇAL T. 69 REKTUM KANSERI.

40. BAYKAN A, YILDIRIM S, ÖNER M. Rektum tümörlerinde klinik değerlendirme ve endorektal ultrasonografi. Turkiye Klinikleri Journal of Surgery. 2004;9(1):46-53.

41. Kosugi C, Saito N, Murakami K, Ochiai A, Koda K, Ono M, vd. Positron emission tomography for preoperative staging in patients with locally advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma in lymph node metastasis. Hepato-gastroenterology. 2008;55(82-83):398-402.

42. Edition S, Edge S, Byrd D. AJCC cancer staging manual. AJCC cancer staging manual. 2017;

43. Dursun N, Paşaoğlu E. Kolon-rektum tümörlerinde amerikan ortak kanser komitesi 8. basım evrelemesi ve amerikan patologlar akademisi protokolündeki değişiklikler ve güncellemeler. Güncel Patoloji Dergisi. 2018;3:78-84.

44. Ota DM, Skibber J, Rich TA. MD Anderson Cancer Center experience with local excision and multimodality therapy for rectal cancer. Surgical Oncology Clinics of North America. 1992;1(1):147-52.

45. türk cerrahi derneği [İnternet]. [a.yer 14 Temmuz 2024]. Erişim adresi: https://www.turkcer.org.tr/

46. Jessup JM, Menck HR, Fremgen A, Winchester D. Diagnosing colorectal carcinoma: clinical and molecular approaches. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 1997;47(2):70-92.

47. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. The Lancet. 1889;133(3421):571-3.

48. Pienta KJ, McGregor N, Axelrod R, Axelrod DE. Ecological therapy for cancer: defining tumors using an ecosystem paradigm suggests new opportunities for novel cancer treatments. Translational oncology. 2008;1(4):158-64.

49. Cordes N. Integrin-mediated cell–matrix interactions for prosurvival and antiapoptotic signaling after genotoxic injury. Cancer letters. 2006;242(1):11-9.

50. Valkenburg KC, De Groot AE, Pienta KJ. Targeting the tumour stroma to improve cancer therapy. Nature reviews Clinical oncology. 2018;15(6):366-81.

51. Wu J, Liang C, Chen M, Su W. Association between tumor-stroma ratio and prognosis in solid tumor patients: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2016;7(42):68954.

52. van Pelt GW, Kjær-Frifeldt S, van Krieken JHJ, Al Dieri R, Morreau H, Tollenaar RA, vd. Scoring the tumor-stroma ratio in colon cancer: procedure and recommendations. Virchows Archiv. 2018;473:405-12.

53. Huijbers A, Tollenaar R, v Pelt G, Zeestraten E, Dutton S, McConkey C, vd. The proportion of tumor-stroma as a strong prognosticator for stage II and III colon cancer patients: validation in the VICTOR trial. Annals of oncology. 2013;24(1):179-85.

54. van Pelt GW, Krol JA, Lips IM, Peters FP, van Klaveren D, Boonstra J, vd. The value of tumor-stroma ratio as predictor of pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer. Clinical and translational radiation oncology. 2020;20:39-44.

55. Jiang P, Chen Y, Liu B. Prognostic efficacy of tumor-stroma ratio in women with breast cancer: a meta-analysis of cohort studies. Frontiers in Oncology. 2021;11:731409.

56. Mallya V, Singh V, Kaur N, Yadav P, Mandal S, Khurana N, vd. Does tumor stroma ratio of breast cancer trucut biopsy determine response to neoadjuvant therapy? Indian Journal of Pathology and Microbiology. 2020;63(Suppl 1):S113-6.

57. Tian W, Yang Y, Qin Q, Zhang L, Wang Z, Su L, vd. Vimentin and tumor–stroma ratio for neoadjuvant chemoradiotherapy response prediction in locally advanced rectal cancer. Cancer Science. 2023;114(2):619-29.

58. Strous M, Faes T, Heemskerk J, Lohman B, Simons P, Heijnen MJ, vd. Tumour-stroma ratio to predict pathological response to neo-adjuvant treatment in rectal cancer. Surgical Oncology. 2022;45:101862.

59. Karpathiou G, Vieville M, Gavid M, Camy F, Dumollard JM, Magné N, vd. Prognostic significance of tumor budding, tumor-stroma ratio, cell nests size, and stroma type in laryngeal and pharyngeal squamous cell carcinomas. Head & neck. 2019;41(6):1918-27.

60. Kojima Y, Acar A, Eaton EN, Mellody KT, Scheel C, Ben-Porath I, vd. Autocrine TGF-β and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) signaling drives the evolution of tumor-promoting mammary stromal myofibroblasts. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010;107(46):20009-14.

61. Ene–Obong A, Clear AJ, Watt J, Wang J, Fatah R, Riches JC, vd. Activated pancreatic stellate cells sequester CD8+ T cells to reduce their infiltration of the juxtatumoral compartment of pancreatic ductal adenocarcinoma. Gastroenterology. 2013;145(5):1121-32.

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler:

Adı Soyadı: Eda Şahingöz

Doğum Yeri ve Tarihi:

Uyruğu: T.C.

Yabancı Dil: İngilizce

Telefon:

E-posta Adresi:

II. Eğitim:

1998-2005 Nuh Eskiyapan İlkokulu

2005-2009 Özel Cemal Şaşmaz Anadolu Lisesi

2013-2019 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

2019-2025 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği,

III. Unvanları:

2019 Pratisyen Hekim (3 ay)

2019 dan itibaren Asistan Doktor

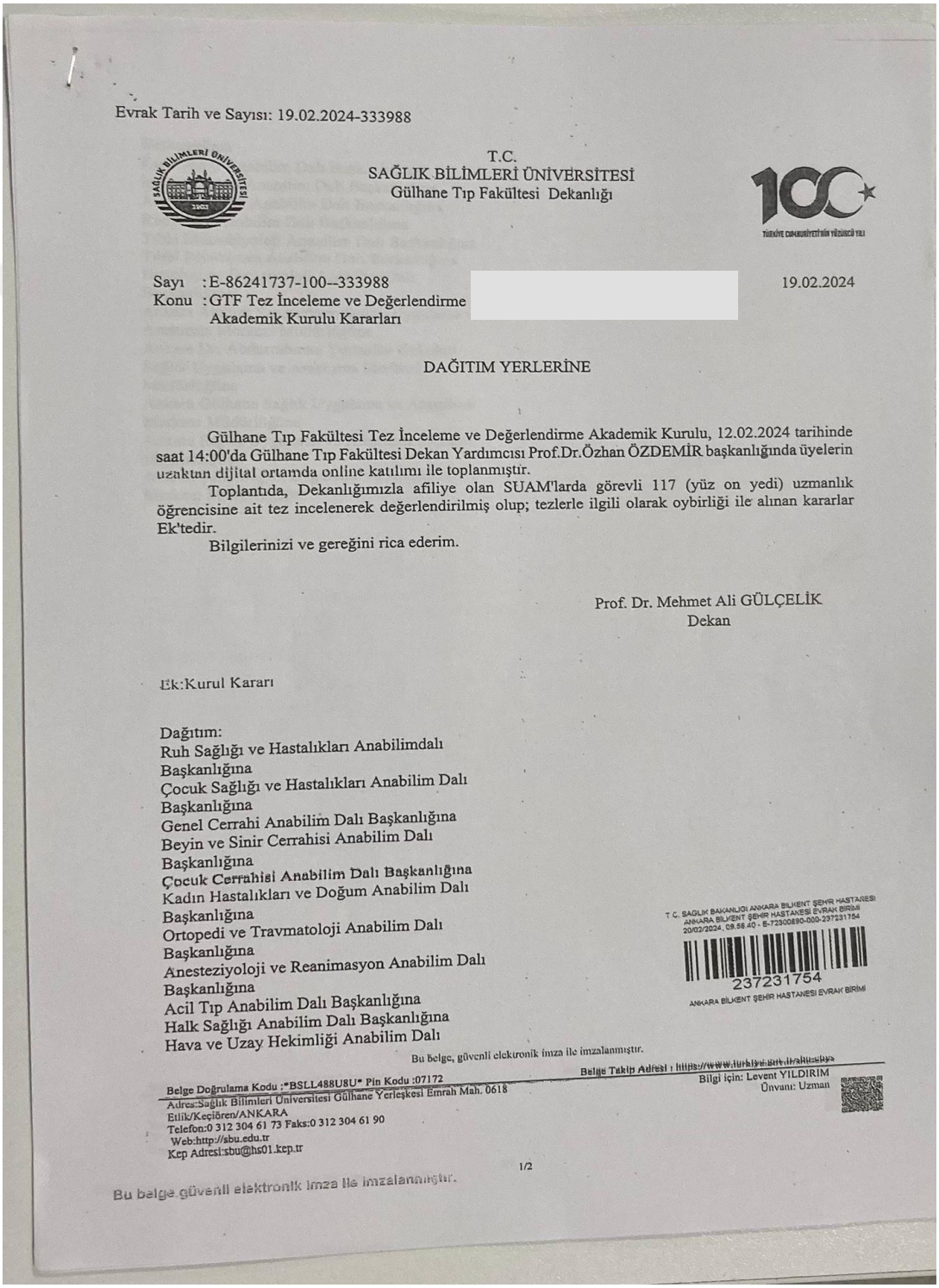
IV. Mesleki Deneyimi:

2019 Yozgat Şehir Hastanesi(3 ay partisyen hekim)

2019 dan başlayan Ankara Şehir Hastanesi Asistan Hekim

9. EKLER

EK-1. AKADEMİK KURUL KARARI



Evrak Tarih ve Sayısı: 19.02.2024-333988

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--333988
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları

19.02.2024

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 12.02.2024 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 117 (yüz on yedi) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığına
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığına
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanlığına
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ EVRAK BİRİMİ
20/02/2024 09:56:40 - E-72300890-000-237231754
237231754
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ EVRAK BİRİMİ

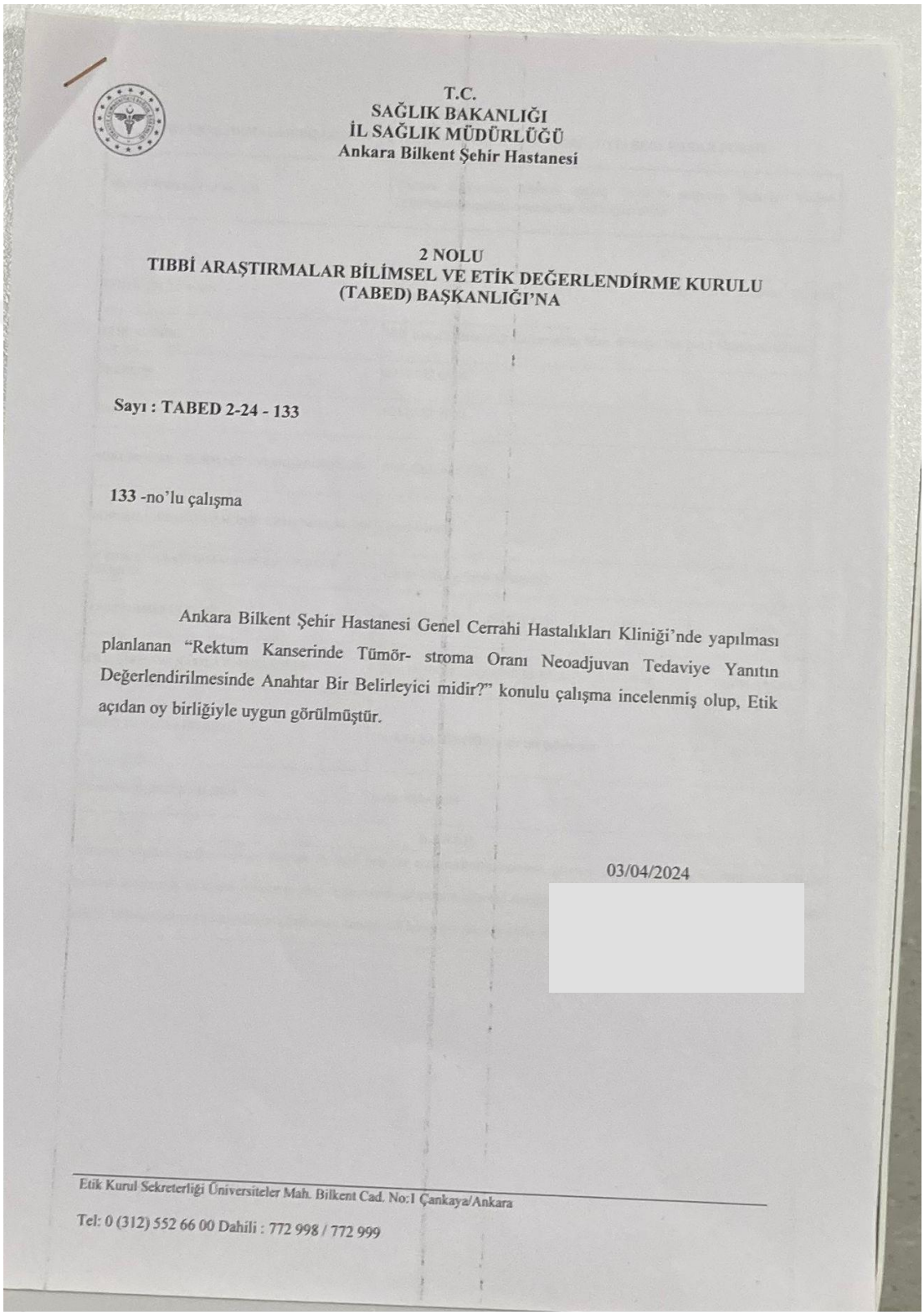
Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu :*BSLL488U8U* Pin Kodu :07172
Belge Takip Adresi : https://www.turkiye.gov.tr/saglikbu
Bilgi için: Levent YILDIRIM
Ünvanı: Uzman
Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618 Etlik/Keçiören/ANKARA
Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90
Web:http://sbu.edu.tr
Kep Adresi:sbu@hs01.kep.tr

1/2

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

51	Dr. Muhammed Halid ACAR	Ankara Şehir SUAM	Onkoloji hastalarında kemoterapinin kırılganlık üzerine etkilerinin EDMONTON ve FRAIL kırılganlık ölçekleri ile değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
52	Dr. Duygu ENGEZ	Ankara Şehir SUAM	Kronik Migren Tanılı Hastalarda Büyük Oksipital Sinir Blokajının Kognisyon Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
53	Dr. Emine Sena TOPLU CANDER	Ankara Şehir SUAM	'Psöriyatrik Artrit tanılı hastalarda temporomandibular eklemin ultrasonografik incelenmesi ve temporomandibular eklem disfonksiyonu ile ilişkili faktörle	Kabul Edildi.
54	Dr. Anıl Dinçer TAŞCI	GTF Kadın Hst ve Doğ AD Bşk.lığı	Farelerde enfeksiyon ile indüklenmiş preterm eylemde LI-1 ve IL-6 Antagonist Tedavisi	Kabul Edildi.
55	Dr. Abdullah KAYA	Ankara Sağlık SUAM	'Yenidoğanda Anne Kaynaklı Kronik Hastalıklar ve Çevresel Faktörlerin Bebekteki Anogenital Mesafe Üzerine Etkisi'	Kabul Edildi.
56-	Dr. Gül Sena ŞAHBAZ ÖZDEMİR	Ankara Şehir SUAM	"Prematüre Bebek Annelerinin Kaygı Düzeylerinin ve Erken Çocukluk Çağı Gelişim Basamakları Hakkında Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
57	Dr. Erhan YILMAZ	Ankara Şehir SUAM	Diskezili ve infantil kolikli süt çocuklarında fekal kalprotektin düzeyinin değerlendirilmesi'	Kabul Edildi.
58	Dr. Cemre GÜÇLÜ	Ankara Şehir SUAM	İnternal Karotis Arter Stenozunda Karotis Arter Stentlemenin ve İnflamatuar Belirteçlerin Serum Düzeylerinin Kognitif Fonksiyonlar ile ilişkisinin Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
59	Dr. Seray TEPELİ AYDIN	Ankara Şehir SUAM	'Antrasiklin gurubu kemoterapotik alan kemik sarkomlu hastalardaki kardiyotoksisiteyi etkileyen faktörler" k	Kabul Edildi.
60	Dr. Gözde Melisa KALYONCU ARICAN	Ankara Şehir SUAM	Turner Sendromlu Hastalarda Karyotipin Kardiyolojik Prognoza Etkisinin İncelenmesi	Kabul Edildi.
61	Dr. Eda ŞAHİNGÖZ	Ankara Şehir SUAM	Rektum Kanserinde Tümör-Stroma Oranı Neoadjuvan Yanıtın Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
62	Dr. Ayşenur KARACA TIKTEPE	Ankara Şehir SUAM	Pediatrik Yoğun Bakım Ünitesinde yatmakta olan hastaların mortalite ve morbidite skorlarının değerlendirilmesi ve klinik korelasyonu'	Kabul Edildi.
63	Dr. Ali Barış İNAN	Ankara Şehir SUAM	Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme Perspektifinde Türkiye'nin İlk Devlet Hastanesi Geriatri Kliniği Servisi Tecrübelerimiz'	Kabul Edildi.
64	Dr. Şahin KAYA	Ankara Şehir SUAM	Renal tranplantasyonlu hastalarda immunsüpresif tedavi uyumu ile yaşam ve uyku kalitesi arasındaki ilişkinin basel değerlendirilmesi ölçeği (BAASIS), SF-36 Anketi ve Pittsburgh uyku kalite indeksi (PSQI) ile değerlendirilmesi'	Kabul Edildi.
65	Dr. Merve YÜCESU	Ankara Şehir SUAM	Tiroid cerrahisi geçirecek hastalarda El Ganzouri Risk İndeksi (EGRI) ile havayolu ultrasonografik değerlendirilmesinin entübasyon zorluğunun tahmini açısından karşılaştırılması	Kabul Edildi.
66	Dr. Nesibe Rümeysa BAYAZIT KESKİN	Ankara Şehir SUAM	İnfant Resusitasyonunda 3 Parmak, Tel el topuğu, 2 başparmak bası etkinliği karşılaştırılması"	Kabul Edildi.
67	Dr.Ender MURAT'	GTF Kardiyoloji AD.Bşk.lığı	Hipertansif Popülasyonda Endotel Aktivasyonu ve stres endeksi (EASIX) puanı Dipper ve Non-Dipper Gruplar arasındaki Farklar	Kabul Edildi.
68	Dr. Muhammed DURMUŞ	Ankara Sağlık SUAM	Akut biliyer pankreatit hastalarında PDW/MDW oranının Ranson kriterleri ve amilaz ile karşılaştırılması	Kabul Edilmedi: Akıl plan ve gerekçe ayrıntılı olarak ifade edilmeli, araştırmaya katılan denekler hakkında bilgi verilmeli (çalışmaya alma ve hariç bırakılma kriterleri)

EK-2. ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ 2 NO'LU TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) KARARI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

2 NOLU
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU
(TABED) BAŞKANLIĞI'NA

Sayı : TABED 2-24 - 133

133 -no'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Hastalıkları Kliniği'nde yapılması planlanan "Rektum Kanserinde Tümör- stroma Oranı Neoadjuvan Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesinde Anahtar Bir Belirleyici midir?" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

03/04/2024

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara
Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili : 772 998 / 772 999

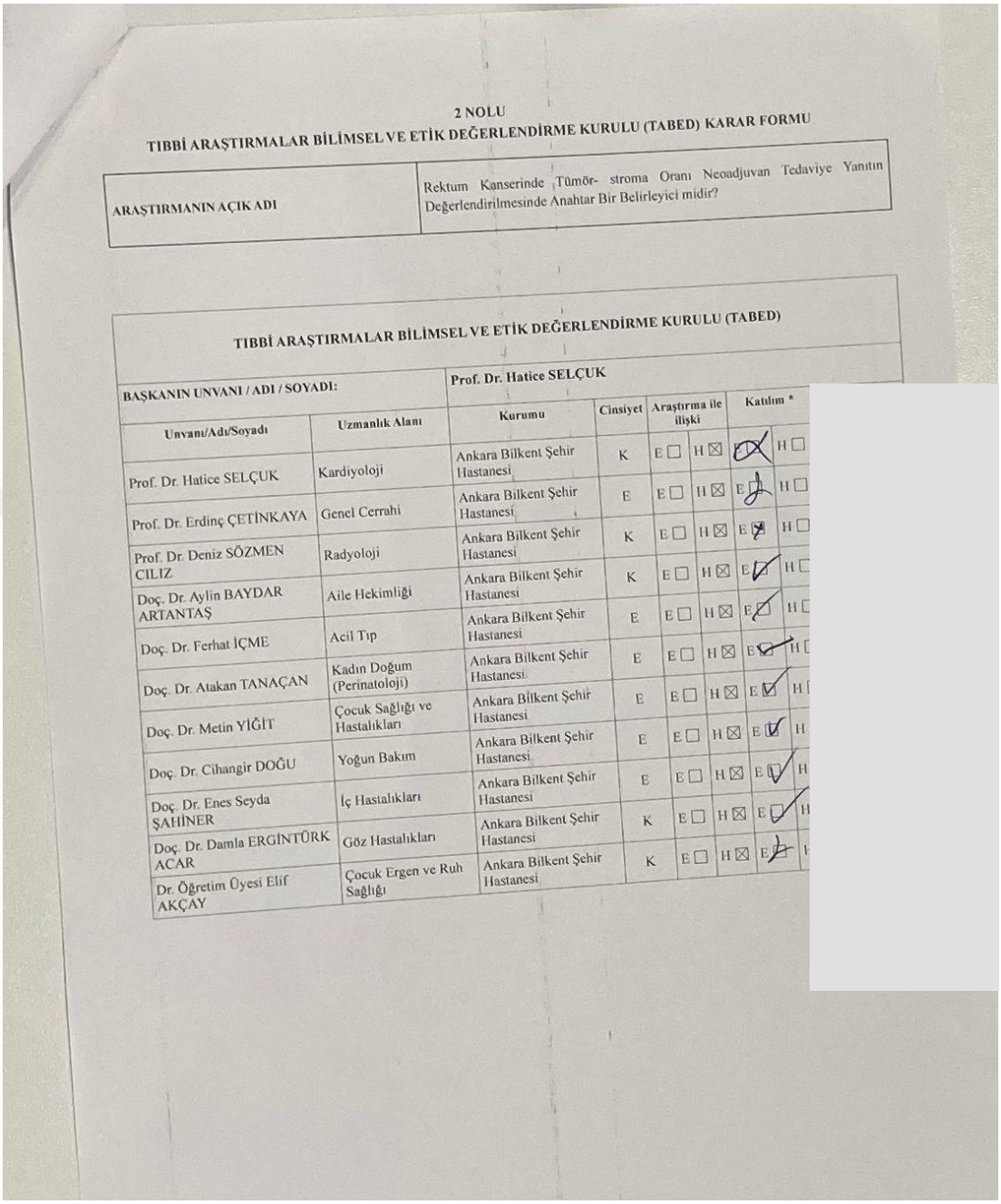
2 NOLU
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Rektum Kanserinde Tümör- stroma Oranı Neoadjuvan Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesinde Anahtar Bir Belirleyici midir?

ETİK KURULUN ADI	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel Ve Etik Değerlendirme Kurulu (TABED)			
AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara			
TELEFON	0312 552 66 00			
FAKS	0312 552 99 82			
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr.Mesut TEZ			
SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Genel Cerrahi			
SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	RETROSPEKTİF ☒	PROSPEKTİF ☐	ANKET ☐	DİĞER ☐
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐
DİĞER DEĞİŞİKLİKLER:	**Dr. Eda ŞAHİNGÖZ'e ait tez çalışması**			
Karar No: TABED 2/ 133 /2024	**Tarih: 03/04/2024**			

KARAR

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.



2 NOLU

TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Rektum Kanserinde Tümör- stroma Oranı Neoadjuvan Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesinde Anahtar Bir Belirleyici midir?

TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED)

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Hatice SELÇUK						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *	
Prof. Dr. Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Erdinç ÇETİNKAYA	Genel Cerrahi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐	H ☒	E ☑	H ☐
Prof. Dr. Deniz SÖZMEN CILIZ	Radyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐	H ☒	E ☑	H ☐
Doç. Dr. Aylin BAYDAR ARTANTAŞ	Aile Hekimliği	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐	H ☒	E ☑	H ☐
Doç. Dr. Ferhat İÇME	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐	H ☒	E ☑	H ☐
Doç. Dr. Atakan TANAÇAN	Kadın Doğum (Perinatoloji)	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Metin YİĞİT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐	H ☒	E ☑	H ☐
Doç. Dr. Cihangir DOĞU	Yoğun Bakım	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐	H ☒	E ☑	H
Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER	İç Hastalıkları	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐	H ☒	E ☑	H
Doç. Dr. Damla ERGİNTÜRK ACAR	Göz Hastalıkları	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐	H ☒	E ☑	H
Dr. Öğretim Üyesi Elif AKÇAY	Çocuk Ergen ve Ruh Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐	H ☒	E ☑	H