



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

**NEOADJUVAN RADYOTERAPİ ALAN REKTUM
KANSERİ HASTALARINDA NEOADJUVAN TEDAVİ
ÖNCESİ NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ
NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI NÖTROFİL
LENFOSİT ORANSAL DEĞERİNE OLAN FARKININ
(DELTA NLR) PATOLOJİK TAM YANITI
GÖSTERMEDEKİ ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail SOLAK

KAYSERİ - 2023



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

**NEOADJUVAN RADYOTERAPİ ALAN REKTUM
KANSERİ HASTALARINDA NEOADJUVAN TEDAVİ
ÖNCESİ NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ
NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI NÖTROFİL
LENFOSİT ORANSAL DEĞERİNE OLAN FARKININ
(DELTA NLR) PATOLOJİK TAM YANITI
GÖSTERMEDEKİ ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail SOLAK

**Danışman
Prof. Dr. Hızır Yakup AKYILDIZ**

KAYSERİ - 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum, tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı örnek aldığım başta değerli hocam Prof. Dr. Erdoğan M. SÖZÜER olmak üzere tez danışmanım Prof. Dr. Hızır Y. AKYILDIZ, yardımcı danışmanım Doç. Dr. Tutkun TALİH ve tüm kıymetli hocalarıma, tezimin ortaya çıkışında emeklerini esirgemeyen Op. Dr. Mahmut O. KÜLTÜROĞLU ve Öğr. Gör. Dr. Sedat ÇARKIT'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresince bana arkadaşlıkları ve yardımları ile destek olan, iş yerinde aile ortamını hissettiren beraber çalıştığım asistan doktor arkadaşlarım, hemşire ve sağlık memuru çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, iyi-kötü günlerimde yanımda olan, babam Bekir SOLAK'a annem İlknur SOLAK'a ve kardeşim M. Ozan SOLAK'a sonsuz teşekkür ederim.

Bu yolda tüm zorlukları beraber göğüslediğim, her günümde yanımda olan, desteğini ve sevgisini her an hissettiğim, bana olan güveni ve sabrı ile en büyük destekçim, hayat yoldaşım, hayatımı güzelleştiren kişi olan sevgili eşim Bahar GÜNER SOLAK'a tüm kalbimle teşekkür ederim.

En son ve en özel olan ise; varlığıyla hayatıma can ve ışık katan, yaşam enerjim, canım kızım Neva Nil SOLAK'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. REKTUM EMBRİYOLOJİSİ	4
2.2. REKTUM ANATOMİSİ	5
2.2.1. Mezorektum	6
2.2.2. Rektumun Fasyaları	6
2.2.2.1. Presakral Fasya	6
2.2.2.2. Pariyetal Pelvik Fasya.....	6
2.2.2.3. Retrosakral Fasya (Waldeyer Fasyası)	7
2.2.2.4. Denonvillier Fasyası (Rektoprostatik fasya).....	7
2.2.2.5. Rektovajinal Septum.....	7
2.2.3. Rektum Komşulukları.....	8
2.2.4. Rektumun Vasküler Yapısı	8
2.2.5. Rektumun Lenfatik Drenajı	9
2.2.6. Rektumun İnervasyonu	9
2.3. REKTUM KANSERİ	9
2.3.1. Epidemiyoloji.....	9
2.3.2. Risk Faktörleri	11
2.3.3. Klinik Belirtiler.....	11
2.3.4. Tarama Yöntemleri	12
2.3.5. Tanı	13

2.3.6. Evreleme ve Metastaz	15
2.3.7. Patoloji	18
2.3.8. Prognostik Belirteçler	19
2.3.9 Preoperatif Görüntüleme Yöntemleri	19
2.3.9.1. Bilgisayarlı Tomografik Görüntüleme (BT).....	20
2.3.9.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme	20
2.3.9.3 Endorektal (Transrektal) Ultrason	20
2.3.9.4. Pozitron Emisyon Tomografisi	21
2.3.10. Rektum Kanseri Yönetiminde Multidisipliner Yaklaşım	21
2.3.11. Cerrahi Tedavi	21
2.3.11.1. Lokal Tedavi Yöntemleri.....	22
2.3.11.2. Total Mezorektal Eksizyon ve Teknik Uygulaması	23
2.3.11.3. Radikal Rezeksiyon Yöntemleri	23
2.3.11.4. Sfinkter koruyucu cerrahiler	24
2.3.12. Neoadjuvan Tedavi	26
2.3.13. Rektum Cerrahisi Komplikasyonları	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	45
7. KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR

APR	: Radikal Abdominoperineal Rezeksiyon
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografik Görüntüleme
CA 19-9	: Karbonhidrat antijeni 19-9
CEA	: Karsinoembriyogenik antijen
CM	: Santimetre
CRS	: Cerrahi Rezeksiyon Sınırı
DNLR	: Mutlak Nötrofil Sayısının Mutlak Lenfosit Sayısına Oranlarının Farkı
ERUS	: Endorektal (Transrektal) Ultrason
FIT	: Fekal İmmünohistokimyasal Testi
İMA	: İnferior Mezenterik Arter
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NaKRT	: Neoadjuvan Kemoradyoterapi
NaKT	: Neoadjuvan Kemoterapi
NLR	: Mutlak Nötrofil Sayısının Mutlak Lenfosit Sayısına Oranı
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
TME	: Total Mezorektal Eksizyon
TNM	: Tümör, Lenf Nodu ve Metastaz

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	TNM Sınıflaması	17
Tablo 2.	Kolorektal Kanser Evreleri	18
Tablo 3.	Hastaların demografik özellikleri	30
Tablo 4.	Preoperatif tanı dağılımı	30
Tablo 5.	Kemoterapi sıklığı	31
Tablo 6.	Kemoradyoterapi yanıt dağılımı	31
Tablo 7.	Kemoterapi ve radyoterapi gün ve doz dağılımı	31
Tablo 8.	Hastaların kemoradyoterapiden operasyona kadar geçen süre dağılımı ...	32
Tablo 9.	Uygulanan cerrahi dağılımı	32
Tablo 10.	Neoadjuvan tedavi öncesi ve cerrahi sonrası lobutalar değerleri dağılımı	32
Tablo 11.	Patoloji sonucu ve tümör özellikleri dağılımı	33
Tablo 12.	Patoloji sonucuna göre lenf nodu dağılımları.....	34
Tablo 13.	Neoadjuvan Öncesi ve Cerrahi Öncesi sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 14.	Kemoterapi yanıtı ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması (1)	35
Tablo 15.	Kemoterapi yanıtı ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması (2)	36
Tablo 16.	Patoloji sonucuna göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	NLR ile patolojik tam yanıt arasında ROC analizi.....	38
----------	---	----



**NEOADJUVAN RADYOTERAPİ ALAN REKTUM KANSERİ
HASTALARINDA NEOADJUVAN TEDAVİ ÖNCESİ NÖTROFİL LENFOSİT
ORANININ NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI NÖTROFİL LENFOSİT
ORANSAL DEĞERİNE OLAN FARKININ (DELTA NLR) PATOLOJİK TAM
YANITI GÖSTERMEDEKİ ETKİSİ**

ÖZET

Amaç: Rektum kanseri karmaşık tanı, evreleme, tedavi seçimi ve prognostik süreçleri açısından pek çok araştırmacının ilgisini son zamanlarda çekmektedir. Araştırmamızda neoadjuvan kemoradyoterapi almış rektum kanserli hastaların prognostik sürecine katkı sunabilecek basit, hızlı uygulanabilir, düşük maliyetli bir yöntem olan nötrofil lenfosit oranındaki değişimi yani dNLR (delta nötrofil lenfosit oranını değerlendirmeyi hedefledik.

Materyal ve Metot: Çalışmamız Kayseri Erciyes Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniği'nde neoadjuvan kemoradyoterapi almış ve opere edilmiş hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak yapılmıştır. Hastaların periferik kan örnekleri neoadjuvan tedavi ve cerrahi öncesi olacak şekilde kaydedildi. Her iki kan örneğindeki NLR oranları arasındaki fark kaydedilerek dNLR oranı bulunmuştur. Bunun yanı sıra hastaların tüm klinik ve patolojik verileri, uygulanan kemoradyoterapi protokolleri de kayıt altına alınarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda laboratuvar değerlerindeki değişim Wilcoxon testi ile değerlendirilirken; tedavi yanıtı, patolojik yanıt ile laboratuvar değerleri Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi. NLR'nin patolojik yanıt ve kemoradyoterapi değerlendirmesine etkisi ROC ve regresyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Araştırmamıza 26 kadın 41 erkek olmak üzere toplam 67 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların %91'i adenokarsinom tanılıydı. Hastaların %54'ü low anterior rezeksiyon operasyonu geçirirken %46'sı abdominoperineal rezeksiyon operasyonu geçirmiştir. Hastaların %20'sinde operasyon sonrası malignite saptanmamış olup bu hastalarda neoadjuvan tedaviden tam yanıt alınmıştır. Neoadjuvan kemoradyoterapi öncesi ve sonrasında (cerrahi öncesi) hastaların nötrofil, lenfosit, CEA ve NLR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişimler saptanmıştır. Hastaların kemoradyoterapi den tam veya tama yakın fayda görmesiyle CEA seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Patolojik tam yanıt ile NLR, dNLR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda NLR, dNLR ayrı ayrı incelendiğinde neoadjuvan kemoradyoterapi önce sonrasında anlamlı olarak değişirken patolojik tam yanıt açısından CEA değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Araştırmamızdaki bu farklılığın kemoradyoterapi içeriği ve cerrahi dahil olmak üzere tüm tedavi süreçlerinin hastaya spesifik oluşu, çalışmamızın sağkalımı değerlendirebilecek geniş zaman aralıklarında yapılmamış olması sayılabilir. Prognostik belirteç olarak NLR için daha standart ve geniş çaplı araştırmalar planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Rektum Kanseri, Neoadjuvan Kemoradyoterapi, NLR

THE AFFECT OF DIFFERENCE BETWEEN NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO BEFORE AND AFTER THE NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY (DLNR) ON PREDICTION OF PATHOLOGIC COMPLETE RESPONSE IN THE PATIENT WITH RECTUM CANCER

ABSTRACT

Objective: Rectal cancer recently gets the attention of many researchers in terms of its complex diagnosis, staging, treatment modalities and prognostic processes. In our study, we aimed to evaluate the change in neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), namely dNLR (delta neutrophil-lymphocyte ratio), which is a simple, fast applicable and cost effective method that can contribute to the prognostic process of patients with rectal cancer who have received neoadjuvant chemoradiotherapy.

Materials and Methods: Our study was conducted by retrospectively scanning the files of the patients who received neoadjuvant chemoradiotherapy and were operated in Kayseri Erciyes University General Surgery Clinic due to the rectal cancer. Peripheral blood samples of the patients were recorded before neoadjuvant treatment and before surgery. The dNLR ratio was found by recording the difference between the NLR ratios in these blood samples. In addition, all clinical and pathological data of the patients, chemoradiotherapy protocols conducted were recorded and evaluated. In our study, the change in laboratory values was evaluated with the Wilcoxon test; treatment response, pathological response and laboratory values were evaluated with Mann Whitney-U test. The effect of NLR on the evaluation of pathological response and chemoradiotherapy was evaluated by ROC and regression analysis.

Results: A total of 67 patients, 26 female and 41 male, were included in our study. 91% of these patients were diagnosed with rectal adenocarcinoma. While 54% of the patients underwent low anterior resection, 46% underwent abdominoperineal resection. No malignancy was detected after the operation in 20% of the patients, and a complete response was obtained from neoadjuvant therapy in these patients. Statistically significant changes were found in the neutrophil, lymphocyte, CEA and NLR values of the patients before and after neoadjuvant chemoradiotherapy (pre-surgery). A significant correlation

was found between the patients' complete or almost complete benefit from chemoradiotherapy and their CEA levels. No statistically significant correlation was found between pathological complete response and NLR, dNLR.

Conclusion: In our study, when NLR and dNLR were examined separately, while neoadjuvant chemoradiotherapy changed significantly before and after, CEA values were found to be statistically significant in terms of pathological complete response. This difference in our study can be attributed to the fact that all treatment processes, including chemoradiotherapy and surgery, were patient-specific, and our study was not conducted in large time intervals that could evaluate survival. More standardized and large-scale studies should be planned for NLR as a prognostic marker.

Keywords: Rectal Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, NLR

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kolorektal kanserler, dünya genelinde en yaygın kanserlerden biridir. Kanserler içinde insidans üçüncü, mortalite açısından ikinci sıradadır F(1). İnsidans oranları, yüksek gelirli ülkelerde önemli ölçüde daha yüksektir; ancak ortalama vaka ölüm oranı orta gelirli ve düşük gelirli ülkelerde daha yüksektir (1, 2). Küresel olarak, erkeklerde kolorektal kanser gelişme olasılığı kadınlardan daha yüksektir (her 26 erkekte 1; her 41 kadında 1) (2). Teşhis anından itibaren ABD'de (Amerika Birleşik Devletleri) normal yaşam süresine göre ayarlanmış beş yıllık göreceli sağkalım oranı %65'tir (3). Neoadjuvan Kemoradyoterapi lokal ileri ve lenf nodu pozitif olması durumunda rektum kanseri tedavisinde standart olarak uygulanmaktadır. Distal rektum kanserlerinde sfinkter korunma ihtimalini artırmakta ve adjuvan kemoradyoterapiye göre toksisitesi daha az olarak görülmektedir (4). Neoadjuvan tedavi verilen rektal kanserlerin yaklaşık %20'sinde patolojik tam yanıt olması beklenmektedir. Patolojik tam yanıt öngörme yöntemleri tam olarak tanımlanmamıştır (5). Birçok hasta abdominoperineal rezeksiyon olarak kalıcı stoma seçeneğinden kaçınmak istemektedir. Patolojik tam yanıt görülen hastaların olması non-operatif izlem seçeneğini akla getirmektedir. Rektum kanserinde kemoradyoterapiye cevapta tümör evresi ve boyutu, radyoterapi, kemoterapi, cerrahi zamanlaması gibi birçok faktör etkilidir. Patolojik tam yanıtın gösterilmesi için net yöntem ve oluşturulmuş kılavuz yoktur. Yapılan çalışmada manyetik rezonans görüntülemeye (MR) temiz cerrahi rezeksiyon sınırını (CRS) %92 oranında gösterebildiği gösterilmiştir. Preoperatif görüntülemedeki bu başarı sonuca rağmen neoadjuvan tedavi sonrasında patolojik tam yanıt göstermede başarısı

gösterilememiştir(6).

Yapılan çalışmada rektum kanserinde neoadjuvan öncesi ve sonrasında çekilen PET'in (Pozitron Emisyon Tomografisi) neoadjuvan tedaviye yanıtı öngörmede BT ve MR'dan daha iyi olduğu gösterilmiştir (6).

Patolojik tam yanıt üzerine etkili olan faktörlerin incelendiği çalışmada hastanın yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi, tümörün anal girime uzaklığı, preoperatif evresi, serum CEA seviyesi, radyoterapi dozu ve kemoterapi modalitesi ile patolojik tam yanıtın ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Neoadjuvan tedaviden sonra en az 8 hafta beklenilmesinin patolojik tam yanıtı etkileyen tek faktör olduğu gösterilmiştir (5). Nötrofil lenfosit oranındaki değişimin meme kanserinde neoadjuvan tedavi sonrasında patolojik tam yanıtı göstermede etkili olduğu gösterilmiştir (7). Meme kanseri hastalarında patolojik tam yanıtı ön görmede etkili olan nötrofil lenfosit oranının rektum kanserinde neoadjuvan tedaviye patolojik tam yanıtı göstermede etkili olabileceği hipotezi ile bu çalışma planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

İnce bağırsağın uzunluğu term yenidoğanda yaklaşık 250 cm (santimetre) civarındadır. Erişkin dönemde bu uzunluk yaklaşık 600 ila 800 cm'ye çıkar. İnce bağırsağın genişliği proksimalden distale doğru azalır, distal duodenumdan terminal ileuma yüzey alanı dörtte bire iner (8).

Kolon, yenidoğanlarda yaklaşık 30 ila 40 cm uzunluğundadır. Yetişkinlerde yaklaşık olarak 150 cm uzunluğunda devam eden tübüler yapıdır. Kolon, ileoçekal valfle başlar ve distalde anal verge olarak adlandırılarak biter (9).

Gastrointestinal sistem veya alimenter kanal, gestasyonun dördüncü haftasında tanımlanabilir üç kısımdan gelişir. Oral açıklık bukofarengeal membrandan gelişir. Ürogenital ve gastrointestinal kanalların gelecekteki açıklıkları kloakal membrandan gelişerek tanımlanabilir halini alırlar. Bu üç kısım sırasıyla ön bağırsak, orta bağırsak ve yolk saka bağlanan endoderm olan arka bağırsaktır. Ön bağırsaktan ağız, özefagus, mide ve safra kanalı ve duodenum gelişir. Orta bağırsaktan, duodenumdan sonra distal transvers kolona kadar uzanan yapılar gelişir. Son bağırsaktan ise distal transvers kolondan konumuz olan rektum ve anal kanala kadar olan bölümler gelişir. Primitif bağırsak tüpü, uzandığı yol boyunca ön bağırsakta küçük omentum olarak, orta bağırsakta ince bağırsağa ve proksimal kalın bağırsağa giden mezenter olarak ve son bağırsakta mezorektum olarak devam eden bir mezenter tarafından dorsal olarak askıya alınır. Kanlanması, venöz ve lenfatik drenaj çaprazdır ve bu dorsal mezenter tarafından sağlanır

(9, 10).

2.1. REKTUM EMBRİYOLOJİSİ

Gastrointestinal sistem, embriyonik gelişimin 3. haftasının başı gibi gelişmeye başlar. Gastrulasyon adı verilen işlem sırasında, üç germ tabakası oluşur. Germ tabakaları, embriyonik diski oluşturan ektoderm, mezoderm ve endodermi içermektedir. Embriyonik diskin kraniyal ucu, en sonunda ağız oluşturan orofaringeal membrandan oluşur ve kaudal uç, anüsü oluşturan kloakal membranı içerir. Dördüncü haftada, primitif gastrointestinal sistem endodermden gelişmeye başlar. Embriyo orta hatta doğru kıvrılırken endoderm, mezenter veya çift katlı periton tarafından asılan bir bağırsak kanalı oluşur. Bağırsak tüpü ön, orta ve son bağırsak olarak gelişir. Son bağırsak, enine kolonun distal üçte birini, inen kolonu, sigmoid kolonu, rektumu ve anal kanalın üst kısmını oluşturur. Son basanın distal ucu, sadece gastrointestinal traktı değil Ürogenital kanalı da oluşturan kokayı içerir (9, 11, 12).

Fetal kolon gestasyonel 30. haftada 3 aşamada gelişir. İnce bağırsaktakine benzer primitif çok katlı epitel gestasyonel 8 ila 10. haftalar arasında oluşur. Gelişen kriptlerle villus mimarisine dönüşüm 12 ila 14 haftada gerçekleşir. Villus kaybıyla yetişkin tip kript epitelinin şekillenmesi 30. haftada gerçekleşir. Başlangıçta üriner, genital ve rektal yol olan ortak kanal kloaka boşalır. Ürorektal septumun kaudal inişi ile anterior ürogenital sinüs ve posterior intestinal kanala ayrılırlar. Kloakanın lateral kıvrımı orta hatta hareket eder ve ürorektal septumun kaudal uzantısı perineal gövdeye doğru gelişir. Erkeklerde, lateral general çıkıntıların birleşimiyle skrotum ve üretrayı oluşturur; kadınlarda birleşme olmaz ve labia minora, majora gelişir.

Kloaka endodermle sarılı, ön tarafı ektodermle kaplıdır. Son bağırsağın en uzak kısmı, primitif anorektal kanal olan kloakanın arka bölgesine girer. Endoderm ve ektoderm arasındaki sınır kloakal membranı oluşturur. Bu zar, embriyolojik gelişimin 7. haftasında yırtılır ve son bağırsak için anal açıklığı oluşturur. Anorektal kanalın endoderm ve ektodermal kısımlarını anal membran ayırır. Anal membran pektinat çizgisi oluşturur. Pektinat çizgi, anal kanalın üst ve alt kısımlarında vasküler kaynağın ayrılmasını sağlar. Bu kısım ektoderm tarafından oblitere edilir ancak 9. haftada yeniden kanalize olur. Anal kanalın distal kısmı ektodermden kaynaklanır ve internal iliak arterden beslenen inferior

rektal arter tarafından kanlanır. Anal kanalın proksimal kısmı endoderm kökenlidir ve superior rektal arter yoluyla inferior mezenterik arter (İMA) tarafından beslenir. İ inferior mezenterik ganglionlar ve pelvik splanknik sinirler anal kanalın üst kısmını innerve eder. İ inferior rektal sinir alt rektal kanalı innerve eder (9, 12).

2.2. REKTUM ANATOMİSİ

Rektal anatomi iyi bilinen bir konu olarak kabul görse de Pubmed veri tabanında yayınlanmış yaklaşık 23000 yayınlı visceral anatominin cerrahlar için en zorlayıcı yapılarından biri komşulukları, kanlanması, innervasyonu ile rektum olmuştur. Günümüzde uluslararası anatomik yapı hakkında standart bir öğreti oturtulamamıştır. Bu nedenle rektal kanser cerrahisinde mortalite oranlarındaki düşüşler sevindirici olsa da iyatrojenik morbidite oranları azımsanmayacak oranlarda devam etmektedir (13-15).

Rektumun geleneksel tanımı çoğunlukla kaba anatomisine dayanır. Sigmoidden rektuma geçiş, tenya koli'nin birleşmesi, apendiks epiploikasının kaybı ve cerrahi mezokolonun füzyonu ile ayırt edilebilir hale gelir. Bu işaretler yaklaşık olarak sakral promontoryum seviyesinde veya anal verge'ten 15 cm uzaklıkta bulunur. Rektum yetişkin insanlarda ortalama 10-12 cm uzunluğundadır ve tinaların birleşip kolonun düzleştiği yerde başlar, aşağıya ve arkaya doğru sakrumun kıvrımını takip eder ve anal kanalda son bulur. Rektal kanser cerrahi işlemleri sırasında bu bölümler ciddi önem taşırlar. Anal vergeden itibaren 3 kısım: alt rektum, 0-7 cm; orta rektum, 7-12 cm; ve üst rektum, 12-15 cm'dir. Ancak, rektumun uzunluğu değişkendir ve anal sınırdan yaklaşık 15 cm uzunluğundadır. Rektum sigmoid ile birleştiği yerde daralır ve anüse yakın genişler. Rektum, pelvik yapı ile yakın ilişki içinde, promontorium ve anüs arasında 2/3'ü peritoneal bir yapı olarak yer alır. Rijit proktosigmoidoskopi veya MR kullanılarak anal verge veya nadiren dentat çizgiden mesafeyi ölçerek rektumu üst, orta ve alt olmak üzere üç kısma ayırmak yararlıdır. Bununla birlikte, yaş ve cinsiyet, somatometrik farklılıklar ile birlikte, rektal sınırların metrik veya anatomik işaretlerle formüle edilmesini oldukça zorlaştırır (9, 10, 16-19).

Kolonun intraperitoneal (apendiks, çekum, transvers ve sigmoid kolon) veya sekonder retroperitoneal (asendan ve desendan kolon) olmasına rağmen, rektum periton ilişkisi açısından benzersiz bir model sergiler. Daha spesifik olarak, üst üçte birlik kısım genellikle anteriorda ve yanlarında, orta kısım sadece anteriorda periton tarafından

örtülürken, alt kısım subperitonealdır ve bu nedenle peritonla örtülmez. Bu şekilde rektumu çevreleyen bir peritoneal kıvrım oluşur. En derin ve klinik olarak en önemli kısım, anterior peritoneal refleksiyon veya Douglas Poşu'dur. Anorektal bileşke koksiks distalinin 2 ila 3 cm anteriorunda yer alır. Cerrahlar, anorektal bileşkeyi, puborektalis askının rektumu çevrelediği seviyede lokalize ederler. Rektumda sakkülasyon, apendis epiploika veya mezenter yoktur. Dış rektal duvar, anüse doğru inildikçe belirgin ve anteriora doğru giderek kalınlaşır. Rektumun luminal yüzeyi, Houston valvülleri olarak adlandırılan 3 adet transvers kıvrıntıya sahiptir (9, 13, 18).

2.2.1. Mezurektum

Sindirim sisteminin bir parçası olarak rektum, içinde damarların, sinirlerin ve lenf nodlarının gömülü olduğu "mezo" adı verilen bir adipöz doku tarafından çevrelenmiştir. Bu adipöz doku, tüm bu bileşenlerin hedef organa ulaşması için bir yol sağlar. Mezurektumun distal sınırı anatomik olarak belirgindir. Proksimal sınırın ise superior rektal arterin bifurkasyonu olarak veya mezurektumun rektumun proksimal sınırına kadar onu tanımlamadan uzandığı kabul görmektedir (13, 20). Rektumun proksimal kısmı mezurektum tarafından sadece lateral ve inferior bölgelerinden örtülürken, orta kısım yaklaşık olarak anterior peritoneal refleksiyona kadar sirkümfleksiyal olarak kaplanmıştır. Bununla birlikte, inferior kısımda, anterior duvar yalnızca temel olarak örtülmüştür, çünkü mezurektum rektal duvarla neredeyse kaynaşmıştır ve yalnızca lateroposterior yönlerinin bir kısmı örtülüdür. Bununla beraber, mezorektal fasya, rektumu rektal duvardan ayırmanın zor olduğu rektosakral fasyanın altındaki posterior tarafı dışında, tama yakınına kaplar (13, 20-23).

2.2.2. Rektumun Fasyaları

2.2.2.1. Presakral Fasya

En posteriorda, sakral kemiği ve onun venöz pleksusunu kaplayan, proktokoksigeal kası örtmek için pelvik tabana uzanan presakral fasya yer alır, bunun üzerine levator ani kası seviyesinde mezorektal fasya ile birleşir (13, 24, 25).

2.2.2.2. Pariyetal Pelvik Fasya

Presakral fasyanın ventralinde pariyetal pelvik fasya yer alır. Bu çift katmanlı fasya,

lateral pelvik duvarlardan geçen hipogastrik sinirleri ve pelvik splanknik sinirleri çevreler. Ancak levator ani kasına doğru inerken presakral fasya ile birleşerek ayrılmasını zorlaştırır (26, 27).

2.2.2.3. Retrosakral Fasya (Waldeyer Fasyası)

Rektumun posteroinferior tarafında rektosakral fasya tanınabilir. Bu fasya, anorektal bileşkeden yaklaşık 3-5 cm uzaklıkta mezorektal fasya ile buluşmak için aşağı inen presakral fasyanın kalınlaşması olarak tanımlanır. Bununla birlikte, rektosakral fasya, başladığı nokta ve varlığı bakımından varyasyonlar (Sakral 2, 3 veya 4. vertebradan başlayabildiği bilinmektedir) gösterir. İşlevi, rektumun sakral kemik ile destek sağlaması gibi görünmektedir, çünkü transvers kesitinden sonra hareketliliği önemli ölçüde artmaktadır. Bunların arasında (mezorektal fasya ve parietal pelvik fasya), rektosakral fasya tarafından birbiriyle ilişki kuran üst ve alt bölmelere ayrılan rektosakral boşluk olan bir alanı oluşur (22, 25, 27).

2.2.2.4. Denonvillier Fasyası (Rektoprostatik fasya)

Denonvillier fasyası, rektumun anterioru ile prostat ve seminal veziküller arasında yer alır. Mezorektal fasya ile beraber seyrederek. Fasyanın içinde, hipogastrik sinirden gelen lifleri ve erkek genital organlarına giden küçük damarlar tanınabilir. Ancak bazen bu fasya hastanın yaşı nedeniyle kolaylıkla tanınmayabilir (28).

2.2.2.5. Rektovajinal Septum

Rektovajinal septum, biri anterior diğeri posterior olmak üzere birbirinden açıkça ayırt edilebilen 2 ince yapıdan oluşur. Daha spesifik olarak, bazı araştırmacılara göre mezorektal fasyayı oluşturan posterior yaprağı, pelvik diyaframdan (arcus tendineus'tan) kaynaklanır, her zaman rektumla yakın temas halinde yükselir ve peritona ulaşır. Daha sonra rektum ile periton arasından geçerek rektumla mükemmel bir şekilde kaynaşana kadar geriye doğru bükülür. Anterior yaprağı temelde Denonvillier fasyasıdır, pelvik tabandan köken alır ve yukarı doğru hareket eder, vajinanın arkasına yapışır ve yapıştığı uterusun arkasında seyrini sürdürür (29, 30).

2.2.3. Rektum Komşulukları

Posterior komşulukları sakral 2. 3. ve 4. vertebralar, koksiks, arteria-vena rectalis superior, piriformis kası, sakral pleksus, trunkus sempatikus, koksigeus kası ve levator ani kası oluşturur. Anterior komşulukları kadın ve erkek bireylerde farklılık gösterir. Erkek bireylerde periton, rektovezikal alanı atlayarak rektumun anterioru, seminal vezikülleri ve mesanenin fundusunu sarar. Bu periton kıvrımının posterior planında seminal veziküller ve mesane inferior kısımları, prostat bezi, duktus deferens, distal üreterlerin parçaları bulunmaktadır. Kadın bireylerde ise periton rektouterin alanı oluşturur. Sonrasında periton Uterusun vajenin üstüne geçiş yapar. Periton kıvrımının inferiorundaki rektal bölge vajenin inferior kısmı ve serviks ile komşudur. Peritonun rektum üzerinde döndüğü yer olan peritoneal refleksiyon düzeyine rektal tuşe ile ulaşmak mümkün olabilmektedir. Pelvisin duvarları ve tabanı parietal endopelvik fasya ile kaplanmıştır. Bu fasya rektumu çevreleyen yağ dokusu, sinirler, kan damarları ve lenfatikleri sarar, mezorektumu oluşturur (10, 31).

2.2.4. Rektumun Vasküler Yapısı

Aort ön yüzünden dallanan İMA rektumun kanlanmasını sağlayan başlıca arterdir. İlk olarak sol kolik arteri ve sonra sigmoidal arteri oluşturarak dallanan İMA, rektumun mezosunun içinde inferiora seyreden süperior rektal arter olarak son dalını verir. Distal rektum ve anal kanal genellikle sağ ve sol olacak şekilde iki uç dala ayrılan süperior rektal arter tarafından beslenir. Varyasyon olarak yaklaşık %20 oranında rektal arter İMA'dan dallanıp rektumu besleyebilmektedir. Median sakral arter de keza aort bifurkasyonundan dallanarak rektumu besleyebilen bir başka varyasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Ektoderm kökenli anal kanal (dentat çizgi distali), internal pudental arterin dalı olan inferior rektal arter tarafından beslenir (32).

Arteriyel sistemle paralel olacak şekilde süperior rektal venle başlayan venöz drenaj inferior mezenterik veni oluşturan sol kolik ven ve sigmoidal ven olarak devam eder. Inferior mezenterik ven de splenik ven ile birleşerek portal vene boşalır. Öte yandan vena kava inferiora drene olan bir başka venöz yol ise inferior rektal ven – internal iliak ven olarak seyrini sürdürür. Inferior rektal venin bu seyri, rektal kanserler için önem arz etmektedir. Bu yapı sebebiyle inferior rektal kanserli hastalarda akciğer metastazı

karaciğer metastazı olmaksızın görülebilmektedir (32).

2.2.5. Rektumun Lenfatik Drenajı

Pektinat çizginin altı ve üstü lenfatik drenajın rektum ve anal kanal için farklı seyir gösterdikleri alanlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Pektinat hattın inferiorunda kalan lenf nodları inguinal lenf nodlarına drene olurlar. Pektinat çizginin ve peritoneal refleksiyonun superiorundaki drenaj yukarı yönlü seyrederek. Peritoneal refleksiyonun altında ise lenfatik drenaj yukarı ve aşağı olacak şekilde her iki yöne doğru seyir gösterir. Superior rektal lenf nodları – inferior mezenterik lenf nodları şeklinde seyir gösteren drenaj yukarı yönlü olan seyirdir. Orta rektal – obturator – internal iliak lenf nodları ise lateraldeki pelvik lenf nodlarına drene olur (32).

2.2.6. Rektumun İnnervasyonu

Rektumun sempatik innervasyonu torakal 10-12. sinir köklerinden dallanan süperior hipogastrik plexus ile olur. Süperior hipogastrik plexus L5 vertebranın anterioru ve promontorium superiorunda yerleşmiştir. Lateral pelvik duvarda sağ ve sol hipogastrik sinirlere ayrılan süperior hipogastrik sinir, üreterlerin medialinde kalacak şekilde, üreterlere paralel posterior yönlü seyrederek. Rektumun parasempatik innervasyonundan görevli sinir ise her iki lateral pelvik duvarda sakral 3 ve 4. vertebral köklerden dallanan pelvik plexus ya da diğer adıyla inferior hipogastrik plexustur. Pelvik sempatik sinirler son zamanlardaki cerrahi rektal kanser cerrahilerindeki gelişmeler sonrası daha çok öneme haiz yapılar haline gelmiştir. Parasempatik lifler rutin bir rektal cerrahi sırasında cerrahın karşısına çıkmamalıdır (32).

2.3. REKTUM KANSERİ

2.3.1. Epidemiyoloji

Önemli halk sağlığı sorunlarından biri olan kolorektal kanser, %4,7-5'lik yaşam boyu olasılığı ile dünyada erkeklerde en sık üçüncü, kadınlarda ise ikinci sıklıkta görülen kanser türüdür (33). Rektal kanserler (%28) kalın bağırsakta proksimal kolon kanserlerinden (%42), sonra en sık görülen ikinci kanser türüdür (34). Küresel Kanser İstatistikleri 2020'ye (GLOBOCAN 2020) bakıldığında kanser ölümlerinin en sık ikinci

nedeni kolorektal kanserlerdir. Her yıl tahminen 1.900.000 yeni teşhis konuyor, bu da tüm yeni kanser vakalarının %10'unu oluşturmaktadır. Spesifik olarak rektum kanseri için yılda yaklaşık 732.210 yeni tanı konulduğu (%3,8) ve yılda yaklaşık 339.022 ölüme (%3,4) neden olduğu tahmin edilmektedir (35, 36). Amerika Birleşik Devletleri'nde kanser ölümlerinin en sık 3. sebebi rektal kanserler olarak bildirilmiştir (34). Kolorektal kanserlerin insidansı dünya genelinde değişiklik göstermekle beraber cinsiyete göre dağılımı değişmemektedir. Gelişmiş ülkelerde rektal kanserler diğer ülkelere göre nazaran daha çok tespit edilip daha yaygın saptanmaktadır. Tahmin edilen en yüksek oranlar Avustralya / Yeni Zelanda'dadır (erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla 100.000'de 44.8 ve 32.2) ve en düşük Batı Afrika'dadır (100.000'de 4.5 ve 3.8) (33, 37). ABD'de hastalar 40.000'i rektum kanseri olmak üzere yılda 136.830 yeni kolorektal kanser tanısı almaktadır (38).

Günümüz teknolojileri ve bilimsel gelişmeler bizlere taramanın yaygınlaştırılabilmesi ve temel tedaviye erişim anlamında ciddi avantaj sağlamıştır. Bu gelişmelerle son dekada rektal kanserlerin insidansında %3'lük bir düşüş sağlanmıştır. Erişkin bireylerde (50 yaşından küçük) her yıl rektal kanser insidansı bu sebeple %1-8 oranında artmaktadır. Beraberinde 50 yaş ve üzeri popülasyonda ciddi artışlar görülmektedir. Bu artış 50-64 yaş arasında %1,5 olup 65 yaş ve üzerinde ise %4,3'tür.

Proksimal ve distal kolon kanserinin aksine, rektal kanserler için tanı yaşı daha gençtir (medyan erkek; 63, kadın; 65 yaş). Yaşa göre tümör yerleşiminde önemli değişiklik görülmektedir ileri yaşlarda rektal tümörlerde azalma görülmektedir. Rektum kanserlerinde erkek/kadın insidans oranı yaş grupları arasında: 0-49 yaş için 1,10; 50-64 yaş için 1,19; 50-79 yaş için 1,27; 80 yaş ve üstü için 1,29 oranında görülmektedir (39).

Rektal kanserin 5 yıllık sağkalım oranı %66,5 iken, kolon kanserlerinde %64,2 olarak biraz daha yüksek orandadır. Sağkalım oranları cinsiyete göre değişmemektedir. Ancak yaşa göre değişmektedir, mortalite oranı erkeklerde kadınlardan %30-40 arasında daha fazla orandadır. ABD'de siyahilerde ölüm oranları Asyalılardan iki katından fazla saptanmıştır. Bu durum etnik kökenin etkili olabileceğini düşündürmektedir (39). Kolorektal kanserler gelişmiş ülkelerde daha yaygın görülmesine rağmen, mortalite oranları; daha az gelişmiş ülkelerde daha yüksek görünmektedir (33).

2.3.2. Risk Faktörleri

Ailede kolorektal kanser öyküsü kolon kanseri riskini artırmaktadır (40). herediter nonopolipöz, ailesel adenomatöz polipozis, kolorektal kanser (HNPCC) ve MUTYH geni ile ilişkili polipozis gibi kalıtsal sendromlarda genetik yatkınlık mevcuttur. Adenomatöz polipleri olan hastalar, gelecekte kolon kanseri gelişimi için risk altındadır (41).

Yaş ve cinsiyet kolon kanserlerini etkileyen önemli risk faktörlerindendir (34). Boy uzunluğuyla kolon kanseri riski arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. kolorektal kanserler üzerinde beden kitle indeksinin (BKİ), cinsiyetler arasında farklı oranda etkisi mevcuttur. Sistematik bir derlemede, BKİ'ndeki her 5 kg/m² artışın, erkeklerde %24 ve kadınlarda %9 oranında kolorektal kanser insidansı artışıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (42). Obezlerde rektal kanser için anlamlı bir risk artışı bulunmuştur (34).

Fiziksel aktivite ve beslenme gibi çevresel faktörler kolon kanseri riskini etkileyebilmektedir. Kırmızı et, işlenmiş et ürünleri ve alkol kolon kanserlerinde risk faktörü olarak saptanmıştır (34). Wei ve arkadaşları (34), rektal kanserli hastalarda yüksek folat ve düşük kalsiyum alımı saptarken; Wu ve ark. (43) kalsiyum alımıyla distal kolon kanserleri arasında anlamlı ilişki saptamıştır. Daha yüksek süt ve süt ürünü içeren diyetlerin, rektum kanseri riskini etkilemeden kolon kanseri riskinde önemli bir azalma ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (44). Kadınlarda yapılan bir çalışmada magnezyum alımı kolon ve rektum kanseri riski arasında ters ilişki saptanmıştır (45). Kolon kanserlerinin geneline kıyasla rektum kanseri ile sigara kullanımı arasında daha yakın bir ilişki mevcuttur (34, 46). Rektal kanserlerin bir risk faktörü de prostat kanseri sebebiyle perineal bölgeye radyoterapi alınmış olmasıdır (47). Bir meta-analize göre diyabetli hastalarda kolon ve rektum kanseri riski diyabetik olmayanlara göre sırasıyla yaklaşık %38 ve %20 daha fazladır (48). Fiziksel aktivitenin kolon ve rektal kanseri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Sedanter yaşamın kolon kanserini artırdığı saptanmıştır (34).

2.3.3. Klinik Belirtiler

Hastalar kliniğe semptomla başvurdıklarında, genellikle o semptom vermiş olan bulgular lokal ileri rektum kanseridir. Klinik pratikte en sık bulgu rektal kanamadır. Kanserin ileri evrelerinde dışkıda boşaltamama hissi, bağırsak obstrüksiyonu, dışkı çapının azalması,

pelvik veya rektal ağrı görülebilir. Kolorektal kanserlerin semptomları, tümörün konumuna bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Hematokezya ve bağırsak alışkanlığındaki değişiklik sol taraflı kolorektal kanserlerde daha yaygın görülmektedir; demir eksikliği anemisi ise daha çok sağ taraflı yerleşen kanserlerde görülür (49).

Karın ağrısı, tüm kolon kanserlerinde olabilen bir semptomdur. Metastatik kanserde metastatik bölgelere ait klinik semptomlar saptanabilir. Karaciğer değerlerinin bozulması, kanama bozuklukları, kemik ağrıları, solunum darlığı gibi semptomlar bunlar arasında sayılabilir (50-52).

Nadiren de olsa peritoneal perforasyon, akut gastrointestinal kanama, obstrüksiyon ya da peritonit ilk bulgu olarak görülebilir. Komşu organlara fistül oluşumu, nedeni bilinmeyen ateş, apseler, sepsis gibi diğer nadir belirtiler ilk bulgu olarak saptanabilir (53-55).

2.3.4. Tarama Yöntemleri

Kolon ve rektal kanser taramasının amacı, erken evre adenokarsinomların tespiti ve adenomatöz poliplerin rezeksiyonu yoluyla mortaliteyi azaltmaktır (24). Tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık 3'te 1'inin semptom göstermeyen hastalarda taramalar sayesinde tanı aldığı bildirilmiştir (25). Amerika Birleşik Devletleri Koruyucu Sağlık Görev Gücü (USPSTF) 2021 rehberleri ve mevcut kanıtlar, 45-75 yaşları arasında rutin taramayı ve 75-85 yaşları arasında kişiye özel tarama uygulanmasını önermektedir (56).

Amerikan Gastroenteroloji Koleji, Amerikan Gastroenteroloji Derneği ve Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği'ni temsil eden Amerika Birleşik Devletleri Çok Toplumlu Kolorektal Kanser Görev Gücü'nün (MSTF) kolorektal kanser tarama önerileri şu şekilde sıralanmıştır: Kolorektal kanser tarama testleri için; sonuç güvenilirliği, maliyet etkinlikleri ve pratik uygulama olarak 3 şart sıralanır. Primer tarama önerisi 10 yılda bir kolonoskopi ve yıllık fekal immünokimyasal testidir (FIT). Tüm taramalar içinde en önemli iki tetkik FIT ve kolonoskopidir. Bu nedenle kolonoskopiye dayalı sıralı bir yaklaşımla kolonoskopiye reddeden hastalara FIT önerilmelidir. Birden fazla seçenek alternatif olarak sunulduğunda kolonoskopi ve FIT tercih edilen testler olarak önerilir. İkinci basamak testler arasında her 5 yılda bir BT ile kolonografi, her 3 yılda bir FIT-fekal DNA testi ile her 5-10 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi yer almaktadır. Kanıtların

45 yaşında taramayı desteklediği Afrikalı Amerikalılar dışında, ortalama riskli kişilerde tarama 50 yaşında başlamalıdır. Kolorektal kanser insidansı 50 yaşın altındaki kişilerde artmaktadır ve kolorektal kanama şüphesi olan genç kişilerin ayrıntılı tanısal değerlendirmesi önerilir. Bugüne kadar tarama yaptıran, daha önce tarama testi (özellikle kolonoskopi) negatif olan, 75 yaşına ulaşan veya yaşam beklentisi <10 yıl olan kişilerde taramanın durdurulması düşünülmelidir. Tarama yapılmamış kişiler, eşlik eden hastalıklara bağlı olarak 85 yaşına kadar tarama için değerlendirilmelidir. Aile öyküsünde kolorektal kanser veya birinci derece akrabalarında 60 yaşından önce belgelenmiş ilerlemiş adenom öyküsü olan veya herhangi bir yaşta 2 ayrı birinci derece akrabada bu bulguları olan kişilerin, tanı aldığı yaştan 10 yaş önce başlamak üzere her 5 yılda bir kolonoskopi ile tarama yaptırmaları önerilir (Etkilenen en genç akrabanın tanı yaşı veya 40 yaş (hangisi daha önceyse)) (57).

2.3.5. Tanı

Rektal kanserlerde tanı aşamasında belirti ve semptomlardan veya rektal muayeneden şüphelenilebilir. En yaygın hasta prezentasyonu rektal kanama ile poliklinik başvurularıdır. Hastalığın daha ileri evrelerinde tenezm, inkomplet gaita deşarjı, gaita çapında azalma, kramplar, pelvik ve rektal ağrı veya obstrüktif semptomlarla hastalar başvurabilmektedir (49).

Kolorektal kanserler için genel olarak konuşmak gerekirse tümörün kolondaki lokalizasyonuna göre semptom ve bulgular da değişiklik göstermektedir. Hematokezya ve bağırsak alışkanlığında değişimler rektal ve sol kolondaki tümörlerinde daha yaygın karşımıza çıkmakla beraber kaynağı saptanamayan demir eksikliği anemisi daha çok proksimal kolon tümörlerine ait bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Abdominal ağrı tüm kolon tümörleri için ortak semptomdur. Abdominal ağrı parsiyel obstrüksiyon, peritona yayılım, intestinal perforasyon ve hatta peritonit sebebiyle gelişebilmektedir (50, 51). Metastatik rektal kanser hastaları da metastaz bölgesine ait semptom verebilir. Bu organlar venöz dönüşten bahsettiğimiz karaciğer, akciğer ve kemiklerdir. Distal rektumun inferior rektal venin inferior vena kavaya drene olmasından ötürü ilk durak olarak akciğer bulgularıyla metastatik rektal kanser yakalanabilir. Nadiren vakalar acil olarak intestinal obstrüksiyon, akut gastrointestinal kanama, perforasyon sonrası peritonit bulguları ilk başvuru şekli olabilmektedir. Yine daha çok karşımıza ileri evre hastalarda gelse de

mesane gibi komşu organlara fistülizasyon, apseler, sebebi bilinmeyen ateş, bakteriyemi veya sepsis ile tanı alan hastalar bulunmaktadır (19, 53-55).

Sigmoidoskopi ve kolonoskopi, rektal kanserler için yaygın olarak kullanılan tanı ve tarama yöntemidir. Fleksibl sigmoidoskopi rektal kanserler için doğru bir tanı yöntemidir. Ancak, hastaların %4'ünde bulunan senkron kolon polipleri yada tümörler için kolonun diğer bölümlerini değerlendirmek için kolonoskopi gerekir (58). Kolonoskopi polipleri ve kitleleri çıkarmamızı sağlayabilmektedir (59). Çift kontrastlı baryum enema, tek başına veya fleksibl rektosigmoidoskopi ile birlikte kullanılan başka bir tanı ve tarama aracıdır. Ayrıca kemoradyoterapinin etkisini değerlendirmede ve tümör nüksü olasılığını tahmin etmede Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)'den daha üstün bulunmuştur (60), ancak tanısal verimi kolonoskopiden daha düşüktür (61). Ek olarak, histolojiyi oluşturmak ve eşzamanlı lezyonları araştırmak için çift kontrastlı baryum enema ile tespit edilen tüm lezyonlar için kolonoskopi önerilir (19).

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

1. derece öneri düzeyi: Her 10 yılda 1 defa kolonoskopi

2. derece öneri düzeyi: Yaşam boyu 1 defa kolonoskopi

3. derece öneri düzeyi: Her 5 yılda 1 fleksibl sigmoidoskopi. Eğer sigmoidoskopi pozitifse takiben kolonoskopi

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

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

6. derece öneri düzeyi: Yıllık gaitada gizli kan testi. Pozitif olması halinde ulaşılabilirlik durumuna göre kolonoskopi, kolonoskopiye ulaşım mümkün değilse baryumlu enema önerilmektedir (62).

2.3.6. Evreleme ve Metastaz

Metastatik karaciğer hastalığı, kanserlerde oldukça yaygın bir klinik durumdur. Kolorektal kanser bağlamında karaciğer, metastatik yayılımın en yaygın bölgesidir. Karaciğer metastazları senkron (yani primer tümörle aynı zamanda teşhis edilmiş) veya metakron (yani takip sırasında primer tümörün cerrahi rezeksiyonu sırasında gelişen) olabilir. Küratif yöntemlerin masada olduğu durumlarda (radyofrekans, sterotaktik radyoterapi gibi) yani erken aşamada metastazları yakalamak hala zorlayıcı olmaktadır (37).

Kolorektal kanserli tüm kişilerin yaklaşık %20 ila %25'inde tanı anında metastatik yayılım vardır ve tüm bu kişilerin yaklaşık %50'sinde kolorektal kanser seyri sırasında karaciğer metastazı gelişir. Kolorektal kanser tespiti sırasında karaciğerle sınırlı metastazlar hastaların %10 ila %30'unda rezeke edilebilir potansiyele sahiptir. Hepatik rezeksiyon, karaciğerle sınırlı kolorektal kanser metastazları için en iyi küratif tedavi olarak kabul edilir. Bununla birlikte, hepatik rezeksiyon için, rezeke edilemeyen ekstrahepatik hastalık, karaciğer tutulumunun %70'inden fazlası, karaciğer yetmezliği ve cerrahi olarak elverişsiz olma gibi bazı kontrendikasyonlar vardır. Akciğerler, kolorektal kanserli kişilerde ikinci en yaygın uzak metastaz bölgesidir ve periton üçüncü sıradadır. İzole hepatik lezyonları olan kişilerde, cerrahi rezeksiyondan sonra beş yıllık sağkalımın %16 ila %74 (medyan %38) arasında değiştiği bildirilmiştir; diğer araştırmalar beş yıllık sağkalımı %25 ila %58 arasında ve 10 yıllık sağkalımı ise %17 ila %28 arasında bildirmektedir (62). Bu nedenle, hastalara mümkün olan en iyi tedaviyi sunmak için kolorektal kanser karaciğer metastazlarını mümkün olduğunca erken tespit ve tedavi etmek önemlidir. Bu süreçte ilk adım, karaciğer metastazlarını saptamak için güvenilir bir basamaktır. Bir sonraki adım, ameliyat için aday olabilecek hastaları belirlemektir ve bu büyük ölçüde tanısal görüntülemeye bağlıdır. Rezektabiliteyi belirlemek için tanısal görüntüleme yöntemlerinin kalan karaciğer dokusunun tam sayısını, boyutunu, bölgesel dağılımını ve hacmini gösterebilmesi çok önemlidir (37, 62, 63).

Evreleme, malign bir tümörün anatomik yayılımını özetleme yöntemidir ve böylece prognozla ilgili bilgilere hakim olunmasını sağlar. Rektum kanseri tanısı konulduktan sonra, ileri tedavi yaklaşımı için tümörün lokal ve uzak yayılımı belirlenmelidir. Tarihsel olarak, kanser evrelemesinin gelişimi, Dukes'ün rektum kanseri alanındaki tanımlayıcı çalışmalarından kaynaklanmaktadır (64). Tümörlerin farklı prognostik gruplara patolojik evrelemesi, yalnızca rezeke edilen cerrahi numunede görülen statik morfolojik özelliklere dayanır. Lokal nüks, uzak metastaz veya her ikisinden kaynaklanan prognozdeki başarı veya başarısızlık riskini öngören prognostik faktörler, klinik patolojik verilerin dikkatli analiziyle belirlenir (64-66). Bununla birlikte, hasta sonuçlarını histolojik evreleme ile tahmin edilenden daha iyi hale getirmek mümkün değildi çünkü bu dönüm noktası niteliğindeki çalışmaların birçoğunun yürütüldüğü sırada cerrahi, rektal kanserin tek tedavisi olarak kaldı. Doğru bir evreleme sistemi, kanser hastaları için en iyi terapötik seçeneğe karar vermede yardımcı en önemli yol göstericidir. Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) tarafından sağlanan kolorektal kanserler için TNM (Tümör, Lenf Nodu ve Metastaz) evreleme sistemi şu anda dünya çapında kabul gören standardize bir evreleme sistemidir (64, 67). Kolon ve rektum kanserinin evrelendirilmesi için TNM sistemi orijinal olarak doğrudan Dukes evreleme sistemine karşılık gelecek şekilde tasarlanmıştır (64, 68). TNM Evre I, Dukes A; TNM Evre II, Dukes B; TNM Evre III, Dukes C; TNM Evre IV, uzak metastazların varlığına karşılık gelir. TNM sistemi periyodik olarak revize edilir. Kapsamlı tanım ve uygulama kuralları seti ve multidisipliner tasarımı ile birlikte bu sürekli iyileştirme süreci, diğer evreleme sistemlerine göre önemli avantajlar olarak gösterilmektedir (64, 69).

Tablo 1. TNM Sınıflaması**Primer Tümör (T)**

Tx	Değerlendirilemeyen primer tümör
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	İn Situ karsinom: intraepitelyal veya lamina propria invazyonu
T1	Submukozaya invaze tümör
T2	Muskularis propriaya invaze tümör
T3	Tümör muskularis propriadan perikolorektal dokulara invaze olur
T4a	Visseral periton yüzeyine invaze tümör
T4b	Tümör doğrudan diğer organ veya yapılara invaze veya yapışık
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
Nx	Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf nodu metastazı
N1a	1 bölgesel lenf nodu metastazı
N1b	2-3 bölgesel lenf nodu metastazı
N1c	Subseroza, mezenter veya nonperitoneal perikolik veya perirektal dokularda bölgesel lenf nodu metastazı olmayan tümör depozitleri.
N2	4 veya daha fazla sayıda bölgesel lenf nodu metastazı
N2a	4-6 bölgesel lenf nodu metastazı
N2b	7 veya daha fazla sayıda bölgesel lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bir organ veya bölgeye sınırlı metastaz (örn. karaciğer, akciğer, overler, bölgesel olmayan lenf nodları)
M1b	Birden fazla organ, bölge veya peritonda metastazlar

Tablo 2. Kolorektal Kanser Evreleri

<i>Evre</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
<i>0</i>	Tis	N0	M0
<i>I</i>	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
<i>IIA</i>	T3	N0	M0
<i>IIB</i>	T4a	N0	M0
<i>IIC</i>	T4b	N0	M0
<i>IIIA</i>	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
<i>IIIB</i>	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
<i>IIIC</i>	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
<i>IVA</i>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
<i>IVB</i>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b

2.3.7. Patoloji

Kolorektal karsinomların büyük çoğunluğu kolorektal mukoza epiteli hücrelerinden gelişen adenokarsinomdur. Diğer karsinom türleri nöroendokrin, skuamöz hücre, adenoskuamöz, indifferansiye ve spindle olarak sayılabilir. Adenokarsinom, tümör evrelemesinin temeli glandüler oluşumla karakterizedir. İyi diferansiye adenokarsinomda tümörün %95'inden fazlası glandlardan oluşmaktadır. Orta diferansiye adenokarsinomlarda %50-95 arasında glandlardan oluşmaktadır. Kötü diferansiye adenokarsinom, %50'nin altında gland bulunmaktadır. Tanı alan kolorektal adenokarsinomların yaklaşık %70'i orta derecede diferansiye karsinomdur. İyi diferansiye karsinomların görülme sıklığı yaklaşık %10, kötü diferansiye karsinomlarınsa görülme sıklığı yaklaşık %20 oranındadır (70).

2.3.8. Prognostik Belirteçler

Tümöre bağlı sağkalımı belirleyebildiğimiz en önemli belirteç cerrahi ile tümörün evrelemesidir. Bir başka faktör de tanı anındaki kanserin lokal ilerleme boyutudur.

CEA (Karsinoembriyonik Antijen) ve CA 19-9 (Karbonhidrat Antijeni 19-9) gibi tümör belirteçleri, rektal kanser tanısında da kullanılmaktadır. CEA düzeyi tedavi sonrası takipte, prognozda ve cerrahi tedavi planlanmasında kullanılmaktadır (71).

2.3.9 Preoperatif Görüntüleme Yöntemleri

Rektal kanser tanısı ortaya konduktan sonra yapılacak ilk işlem, sonrasındaki terapötik yaklaşımı belirlemek için lokal ve uzak tümör yayılımını ortaya koymaktır. BT veya MR ve ultrason lokal değerlendirmede sıklıkla kullanılır. Uzak metastazların belirlenmesinde karaciğer metastazı için MR, toraks metastazı için BT, tüm vücut için PET kullanımı tercih edilmektedir (19).

Tanı amaçlı kullanılan çift kontrastlı baryumlu enema, kolonoskopi ve sanal kolonoskopi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmakta olup sanal kolonoskopi bunların arasında noninvaziv ve daha güvenli yöntemdir. Ayrıca kolon ve rektumun lümen içi görüntülenmesine ek olarak ekstrakolonik organların değerlendirilmesinde de faydalıdır (72). Kolonoskopi ise tanı anında biyopsi alınarak bazı poliplerin rezeke edilmesiyle kanserleşmeden hastaların şifa bulmasını sağlaması sebebiyle çok değerlidir. Onun yanında kanser dokusu saptandığında hızlıca biyopsi alınıp histopatolojik ön inceleme için çok değerli bir fırsat sağlar. Sanal kolonoskopi, kolonoskopiye tolere edemeyecek hastalar ve senkron lezyonu olan hastalar için iyi bir seçenek olarak değerlendirilebilir (73).

MR ve ERUS gibi görüntüleme yöntemleri hastalığın evrelemesinde de kullanılabilir (19). ERUS mukoza submukoza invazyonu olan kanserlerle muskularis propria veya perirektal invazyonu olan lokalize kanserleri ayırt etmekte faydalıdır (74). MR da rektal kanser evrelemesi için kullanılan başarılı bir yöntemdir. Sadece tümörün ilk evrelemesinde değil ayrıca tedaviye cevabın ve lokal rekürrensi değerlendirme konusunda da fayda sağlamaktadır (75).

2.3.9.1. Bilgisayarlı Tomografik Görüntüleme (BT)

Rektal kanser tanılı hastalarda BT görüntüleme evreleme için faydalı olabilmektedir. Ayrıca BT uzak metastaz değerlendirme, tümör ilişkili komplikasyonları (obstrüksiyon, perforasyon ve fistül formasyonu gibi) belirlemede kullanılmaktadır (76). BT uzak metastazı belirlemede malign lenf nodu veya lokal transmural invazyonu saptamada MR'a göre daha yüksek sensitiviteye sahiptir. Perirektal lenf nodu değerlendirmede MR veya ERUS, BT'den daha yüksek sensitiviteye sahip yöntemlerdir. Periton yüzeyindeki küçük implantları tespit etmede BT güvenilir bir yöntem değildir. Peritoneal lezyonlarda BT'nin hassasiyeti 0,5-5 cm arası lezyonlarda %37 oranındadır (77, 78). Saydığımız sebepler dolayısıyla rutinde abdominal veya pelvik BT'nin yararları tartışmalıdır (79). Rektumun alt kısmından hemoroidal ven – vena kava yoluyla akciğere direk metastaz olabilmesi sebebiyle preoperatif toraks BT görüntülenmenin rutin kullanımı tartışmalı olmakla beraber değerli bulunmaktadır (80).

2.3.9.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme

MR rektal kanser dokusunun muskularis propriadan ayrımı ve tümörün mezorektal fasyaya infiltrasyonunu değerlendirmek için kullanışlı bir metottur. MR'ın intranodal sinyalleri saptayabilmesi ve sınırlarının düzensizliği nedeniyle perirektal nodal tutulumun değerlendirilmesinde MR ERUS'tan daha yüksek duyarlılığa sahiptir (81-83). Al-Sukhni ve ark.'nın (84) yayınladığı 21 çalışmanın meta-analizine göre, MR tümör boyutunun ve nodal tutulumun değerlendirilmesinde sırasıyla %87 ve %77 duyarlılığa sahip olarak bulunmuştur. Bir başka meta-analiz ise MR'ın, daha önce tedavi görmemiş olan kolorektal kanserli hastaların karaciğer metastazını değerlendirmede ilk seçenek olarak önerildiğini ortaya koymuştur (85).

2.3.9.3 Endorektal (Transrektal) Ultrason

Lokal ve bölgesel rektal kanserlerin mukoza ve submukozaya invaze tümörlerin muskularis propriaya veya perirektal yağ dokusuna invaze olanlardan ayırt etmede başarılı bir yöntemdir. BT ile MR'a kıyasla daha üstün bir yöntem olduğunu doğrulayan çalışmalar literatürde mevcuttur (74, 86). ERUS, TNM evrelemesinin T'sini belirlemede BT ve MR'a göre daha üstün bir yöntemdir. Bu durumun tam tersi bölgesel lenf nodu

değerlendirmesi için geçerlidir (87). ERUS ve MR cerrahi öncesi rezeksiyon sınırlarını belirlemede faydalıdır. Cerrahinin mezorektal fasyayı içerip içermemesi rezidü doku ve lokal rekürrensi belirlemek açısından önemli bir prediktif faktördür. Anterior cerrahi rezeksiyon sınırını (CRS) değerlendirmede ERUS ve MR eşit ölçüde yararlı iken, posterior sınırı belirlemede MR önerilmektedir (88-91).

2.3.9.4. Pozitron Emisyon Tomografisi

PET preoperatif değerlendirmede rutin olarak önerilmemekle beraber, izole olarak karaciğere metastaz yapmış kanserlerde nonterapötik laparotomileri engellemek için iyi bir değerlendirme aracı olabilmektedir. Yanı sıra yükselmiş CEA seviyeleri olan hastalarda rekürrensi değerlendirmek için faydalı olabilmektedir (92-94).

2.3.10. Rektum Kanseri Yönetiminde Multidisipliner Yaklaşım

Hastaların tedavi süreçlerinin yönetiminde lokal ve ileri metastazlar, bölgenin anatomisinin zorluğu ve cerrahi yapıp yapılmama kararının alınması prognoz ve hasta konforu için hekimlere çok ciddi sorumluluk yüklemektedir. Son birkaç dekatta rektal kanserin tanı ve tedavisi son yıllarda gelişmektedir. Minimal invaziv cerrahi, total mezorektal eksizyon (TME), neoadjuvan kemoradyoterapi, MR ve PET görüntüleme ile patolojik incelemede standartlaşma gibi gelişmeler başlıca gelişmeler arasında sayılabilir. Kanser evreleme, takip, komplikasyon, ve metastaz takibinde MR, PET, ERUS gibi gelişmiş radyolojik teknikler cerrahların dışında tedavi süreçleri için radyolog desteği gerektirmektedir. Benzer şekilde hastaların neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi alıp almayacağı, uzak metastazlardaki tedavi yaklaşımları ve hasta takiplerinde onkoloji ciddi rol oynamaktadır. Radyoloji, genel cerrahi ve onkoloji ciddi bir multidisipliner yaklaşımla güncel tedavi modalitesini oluşturmaktadır (95, 96).

2.3.11. Cerrahi Tedavi

Rektum ve komşu anatomik yapılar nedeni ile rektal tümörün tedavisi, ve yönetimi diğer gastrointestinal sistem kanserlerinden farklıdır (19).

Rektum kanserinin tıbbi alandaki tanımlanma geçmişi 14. yüzyıla uzamamaktadır. Yaklaşık 500 yıl kadar küratif cerrahisi olmadığı kabul edilmekle beraber son 250 yılda

rektal kanserin inoperabl kabul edilme durumu ortadan kalkmıştır. Lisfranc 1826 yılında uyguladığı ilk cerrahi rezeksiyondan bu yana, rektal kanserlerin tedavisi ve yönetimi hızla gelişmiş ve değişmiştir. Rektal kanserin patolojisinin ve rektum anatomisinin daha iyi anlaşılması gelişimde öncü olmuştur. Tıp alanındaki gelişmeler ile birlikte rektal rezeksiyon daha radikal ve agresif olurken, günümüzde kemoterapideki gelişimler görüntüleme yöntemlerindeki gelişimlerle multidisipliner bir hale gelmiştir (19, 97-99).

Rektal kanserin tedavisi, rektumun radikal total mezorektal eksizyonudur. Bu tedavi yöntemi onkolojik kontrolü sağlamasına rağmen, morbidite ile ilişkilidir. Gelişen cerrahi ile birlikte lokal eksizyon veya kemoradyoterapi ardından lokal eksizyon ya da kemoradyoterapi ile ameliyatsız ‘bekle ve gör’ yaklaşımları gelişmiştir. Morbidite yönünden avantajlı olan bu yöntemler, onkolojik açıdan risk içermektedir. Hastaların yaşam kalitelerinin korunmasına olan artan istekleri, fonksiyonel koruyucu cerrahi ve morbidite önleyici tedavileri öne çıkarmaktadır (100). Cerrahi uygulamada amaç , >1 mm'lik minimum CRS; rezidü tümör 0 veya R0 adlandırılan küratif cerrahi rezeksiyonla tanımlanmaktadır (101).

2.3.11.1. Lokal Tedavi Yöntemleri

Lokal Eksizyon Metotları

Lokal Transanal Eksizyon, Transanal Endoskopik Mikrocerrahi, Transsfinkterik Fokal Eksizyon, Transsakral Lokal Eksizyon gibi çeşitli metotlar bu grupta sayılabilen tekniklerdendir. En sık uygulananı transanal eksizyondur (102).

Tüm toplumu içeren tarama çalışmalarının başlatılması ile son zamanlarda erken invaziv veya T1 rektal kanserlerin sayısında artış gözlemlenmiştir. Bu yöntemler kanal içi ve lenf nodu eksizyonu olmayan yöntemlerdir. Son yıllarda, bu tümörler için primer tedavi olarak majör cerrahiden lokal, organ koruyucu (endoskopik veya cerrahi) rezeksiyon tekniklerine doğru bir geçiş gözlemlenebilir. Transanal endoskopik mikrocerrahi ve transanal eksizyon gibi girişimler bu evrelerdeki hastalar için tercih edilmekte ve hastalardaki nüks oranı düşük olmakla beraber tümörün nüks riski histopatolojik risk durumuna bağlıdır. Rektumun ilk 10 cm'lik kısmı için transanal eksizyon, 15 cm'lik kısma kadar Transanal endoskopik mikrocerrahi uygulanabilir (103). Bu lokal girişimler

sonucunda erken dönem hastalar için ciddi hayat kalitesi artışları gözlemlenmektedir.

Elektrokoagülasyon

Bağırsak temizliği yapılmış hastalarda, genel anesteziyle uygulanan palyasyon amaçlı bir metottur (102).

Endokaviter Radyoterapi

Farklı sebeplerle cerrahi uygulanamayan hastalarda 6 haftalık aralarla 4 kez kanal içi radyoterapi uygulanmasıdır. T1-T2 tümörlerde uygulanabilir. Dezavantajı patolojik spesmen alınıp evreleme yapılamaz (102).

2.3.11.2. Total Mezorektal Eksizyon ve Teknik Uygulaması

Hastalara lokal cerrahi tedavi sonrası TME uygulanma kararı onkolojik riske (lenf nodu metastazı yapabilme ve yüksek histopatolojik riske), hasta tercihine ve ameliyatın riskine göre belirlenir. TME ‘kür’ amaçlı uygulanan daima temiz CRS elde edebilmek ve mezorektum içindeki, tüm tümör yayılımlarını ve tüm perirektal lenf nodlarının, bozulmamış bir fasya kılıfı içinde çıkarıldığı bir cerrahi tekniktir. Lokal rezeksiyon sonrası bu karadaki belirsizlik, standardizasyon sağlamak adına belli çalışmaların yapılması ihtiyacını ortaya koymaktadır. TME ile daha önceki pelvik otonom sinir pleksusundaki hasarına bağlı seksüel disfonksiyon gibi sorunlar büyük ölçüde azalmıştır. Tekniğin aşamaları sol kolonun mobilizasyon ve yüksek ligasyon, mezorektal eksizyon ve rekonstrüksiyon olmak üzere 3 madde ile sıralanabilir (102, 103).

2.3.11.3. Radikal Rezeksiyon Yöntemleri

Radikal Abdominoperineal Rezeksiyon (APR)

Bu teknik ilk defa Sir William Ernest Miles dönüm noktası olacak makalesinde şu şekilde açıklanmıştır:

- Kalıcı abdominal anüs (kolostomi) zorunludur.
- Tüm pelvik kolon rezeke edilmek zorundadır. Çünkü yukarı yönlü yayılım o bölgenin kanlanma yollarını da içermektedir.

- Her iki tarafta common ilyak arter arterle mezokolonun altında kesiştiği noktanın altı temizlenmek zorundadır.

- Common ilyak arter bifurkasyonu etrafındaki lenf nodları her şartta temizlenmelidir.

- Lateral ve inferior yayılımı tam olarak ortadan kaldırmak için operasyonun perineal kısmı olabildiğince geniş şekilde (levator ani kasını içerecek şekilde) uygulanmalıdır.

Miles'in tanımladığı APR %41,6 oranında yüksek mortaliteye sahip olduğundan modifiye edilme çabaları sonraki evrelerde devam etmiştir (99, 104).

Distal kolonun, tüm rektum ve mezorektumun, anal kanalın ve anüsün kalıcı bir uç kolostomi ile çıkarılması APR'nin ayırt edici özelliğidir. Operasyonun abdominal ve perineal fazları ardışık yada eş zamanlı ilerleyebilir (104). Ameliyat, "Sigmoid kolon ve mezosunu, rektum ve mezorektumu, levator ani kasının büyük bölümünü, anal sfinkterleri, anüsü, anal kanalı, çevredeki deri ve derialtı dokusunu, organın lenfatikleri ile birlikte bütün olarak çıkarıldığı" bir prosedürdür. Günümüzde 1/3 alt rektumda yerleşen, anal sfinkterlere invazyon yapmış, hastaya-tümöre-bölgenin olumsuz anatomik özelliklerine bağlı parametrelerin bulunduğu, "ameliyat öncesi değerlendirme" evresinde saptanmış olgularda ve anal kanal kanserlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan seçkin bir girişimdir (102).

2.3.11.4. Sfinkter koruyucu cerrahiler

Rektumun üst ve orta üçte birlik kısmındaki kitlelerde, stapler teknolojisinin katkılarıyla, neoadjuvan kemoradyoterapi (NaKRT) ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerle beraber nüks sebeplerinin daha iyi anlaşılması, klinisyenlere alt 1/3 de yerleşen, iyi seçilmiş bazı kanser olgularında APR yerine sfinkter koruyucu girişimler olan Anterior ve low anterior rezeksiyonu uygulama şansı tanımaktadır. Rektosigmoid köşe ve rektum üst üçte birindeki kitleler için uygulanan girişime Anterior Rezeksiyon, orta ve kısmen alt üçte birdeki kitleler için stapler yardımıyla uygulanması gereken daha zor bir teknik olan ve anorektal sınırda anastomoz ile sonuçlanan girişimlere Low Anterior Rezeksiyon denir (102).

Anterior Rezeksiyon

Rektum kanseri sınıflandırma sistemiyle tanınan Cuthbert Dukes, rektal kanserde aşağı doğru yayılımın fazla vurgulandığını hissetti. Sonrasında mid ve proksimal rektal kanserlerde anterior rezeksiyon ve anastomozlara yönelme olmuştur (98). İlk olarak tekniği tanıtan Balfour'dan sonra Hartmann gibi klinisyenlerin uyguladıkları anterior rezeksiyonda mortaliteler yüksekti. Dixon'ın çalışmaları sonrası anterior rezeksiyonun düşük mortaliteyle uygulanabildiğinin görülmesi klinisyenleri sfinkter koruyucu cerrahiye yönlendirmiştir. J poşun uygulanmasıyla daha az anastomoz kaçığı gözlenmiştir. Günümüze kadar gelişmeler devam etmekle beraber sfinkter koruyucu cerrahiler altın standart olarak devam etmektedir (98, 99).

Ameliyat teknik olarak APR'ye benzer. Sigmoid kolon ve rektum proksimal bölümündeki işlemler aynıdır. anterior rezeksiyon da (AR) distal diseksiyonun bağırsak duvarında tümörün alt sınırının 2-3 cm ötesine, mezorektumda ise 5 cm altına kadar sürdürülmesi (Subtotal Mezorektal Eksizyon) yeterli olur. Proksimal kolon ucu ile distal rektum arasında, elle ya da staplerle anastomoz yapılabilir (102).

Low Anterior rezeksiyon

Total mezorektal rezeksiyon yapılırken fascia propria rektinin korunması amaçlanır. Anorektal hatta kalan rektum ve distal desendan kolon birleştirilir. Birleştirme yönteminde hemen daima stapler kullanımı gerekir. Komplikasyonları azaltmak adına geçici sapırtıcı ileostomi (ileostomi-kolostomi) uygulanır ve iyileşme iyiye 8-12 hafta sonra kapatılır (102).

Kolo-anal Anastomoz

Kanserin puborektal kasa (anorektal bileşkeye) dayandığı ve çok distalde olan tümörlerde APR yapmaktan kaçınılan hastalara uygulanan zor ve deneyim gerektiren bir tekniktir. Abdominopelvik girişimle TME + Lenfadenektomi yapıldıktan sonra anal girişimle yapılan J-poş kolorektal anastomozlardır. (102).

2.3.12. Neoadjuvan Tedavi

Neoadjuvan tedavilerde esas amaç hastaların evrelerini azaltıp daha az radikal metot uygulanarak sfinkter korunmasıyla yaşam kalitesini artırmaktır (102).

Birçok anatomik ve patolojik keşif, distal pelvik anastomozları daha da kolaylaştıran dairesel stapler gibi teknolojik gelişmelerin gelişimine paraleldi. Birlikte, daha küçük cerrahi rezeksiyonun (5 cm'den başlayıp giderek kısalan) kabulü, TME'nin benimsenmesi, iyileştirilmiş neoadjuvan tedavinin ortaya çıkışı ve teknolojik ilerlemeler, APR gibi radikal cerrahilerin yerine neoadjuvan tedavi ve organ koruyucu cerrahilerin gelmesini sağlamıştır (104).

Lokal rektal kanserin tedavisi için mevcut tedavi standardı, NaKRT ve ardından TME yaklaşımını içerir. Radyasyon ve kemoterapiye primer tümör yanıtının gözlemlenmesi, radyolojik tam yanıt alındığının kanıtı elde edilen seçilmiş hastalarda organ koruyucu stratejiler fikri gelişmiştir (95). Yine erken evre fakat kötü histopatolojik özellikler gösteren (kötü diferansiyasyon, vasküler veya lenfatik invazyon) ve bize nüks ihtimalinin yüksek olduğunu gösteren tümörlerde NaKRT kullanılabilir. Evrelemede APR gerektiren hastalara NaKRT yapılarak evrede gerileme sağlanırsa low anterior rezeksiyon uygulanabilir. (102).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, lokal olarak ilerlemiş rektum kanseri için mevcut tedavi yaklaşımları şu şekilde ilerlemiştir (101).:

1. Kemoterapiyle kombine preoperatif uzun süreli radyoterapi
2. Operasyon öncesi kısa süreli radyoterapi ardından adjuvan kemoterapi
3. İndüksiyon kemoterapisi ve ardından kemoradyoterapiyle toplam neoadjuvan tedavi.

Aktif olarak araştırılan stratejiler arasında, seçilmiş hastalarda radyoterapi olmaksızın tek başına neoadjuvan kemoterapi, tam neoadjuvan tedavi, cerrahi rezeksiyona alternatif olarak klinik tam yanıt sormasında bekleme ve hedefe yönelik ajanların kullanımı yer almaktadır (101).

2.3.13. Rektum Cerrahisi Komplikasyonları

Low anterior rezeksiyon ve APR'nin birbirlerine göre avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Distal rektum veya anal kanala yapılan anastomozlarda başarısızlık oranı yüksektir. Aşağı seviyeli anastomozlarda fekal inkontinans ve bağırsak hareketlerinde düzensizlik de önemli sorunlar yaratabilir. APR ise perineal ağrı ve yara iyileşme sorunlarını beraberinde getirebilir. Anostomozların durumuna göre enfeksiyöz riskler de mevcuttur. TME komplikasyonları arasında mesane tonusunda artma kapasitesinde azalma, retrograt ejakülasyon, vajinal lubrikasyonda azalma sayılabilir (105, 106).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 2017-2022 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde patolojik olarak rektum kanseri tanısı alıp neoadjuvan tedavi alan hastalar retrospektif olarak yapılmıştır. Klasik olarak neoadjuvan tedavi sonrası en az 8 hafta süre geçen ve rektum kanseri nedeniyle opere edilen hastalar dahil edilmiştir.

Neoadjuvan tedavi sonrası opere olan hastaların patolojik spesmenleri mikroskopik olarak standart incelenerek patolojik yanıt standart olarak raporlanmıştır. Kan örnekleri ve veri toplama tüm hastalarda, teşhisin hemen ardından periferik damardan standart olarak alınan hemogram sonucundaki Nötrofil/Lenfosit değerleri ölçülmüştür. NLR (mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına oranı), bu numunedeki mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına oranı olarak hesaplanmıştır. Ameliyattan hemen önce, neoadjuvan tedavinin bitiminden 8 hafta sonra yine rutin preoperatif yapılan hemogram ölçümündeki NLR oranı hesaplanmıştır. Bu oranlar arasında değişiklikler delta NLR olarak hesaplanmıştır. dNLR, tedavi sonrası NLR eksi tedavi öncesi NLR olarak tanımlanmıştır. Hastaların tüm klinik ve patolojik özellikleri, uygulanan tedavi türü ve ilgili sonuçlar retrospektif olarak kayıt altına alınmıştır.

Neoadjuvan radyoterapi alan rektum kanseri hastalarında neoadjuvan tedavi öncesi Nötrofil Lenfosit oranının neoadjuvan tedavi sonrası Nötrofil Lenfosit oransal değerine olan farkının (dNLR) patolojik tam yanıtı göstermedeki etkisi çalışmanın amacını oluşturulmuştur.

Dahil edilme kriterleri:

1. Patolojik olarak rektum kanseri tanısı almış olmak
2. Neoadjuvan tedavi (kemoradyoterapi) almış olmak
3. 18-80 yaş aralığında olmak

Dışlanma kriterleri:

1. Uzak metastazı olan hastalar
2. Radyoterapiyi tamamlayamamış olmak
3. Patolojik veya laboratuvar sonuçları hakkında eksik bilgisi olan hastalar

İstatistiksel analiz: Toplanan veriler SPSS 22 paket istatistik programına kayıt edilmiştir. Kategorik veriler kişi sayısı ve yüzde olarak; sayısal veriler ortalama, medyan ve persantil (25-75) olarak verilmiştir. Çalışmadaki laboratuvar değerlerinin değişimi Wilcoxon testi ile değerlendirilirken. Yanıt ve patolojik sonuç ile laboratuvar değerleri Mann Whitney-U testi ile değerlendirilmiştir. NLR'nin patolojik sonuç ve kemoterapi değerlendirme üzerinde ki etkisi ROC ve regresyon analizi ile değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 26'sı (%38,81) kadın, 41'i (%61,19) erkektir. Hastaların yaş ortalaması $64,24 \pm 11,07$ (medyan:63) olarak saptanmıştır. Kadın hastaların yaş ortalaması $62,92 \pm 10,43$ (medyan:62,5), erkek hastaların yaş ortalaması $65,07 \pm 11,51$ (medyan:63) olarak saptanmış olup cinsiyetler arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

		n(kişi sayısı)	%(yüzde)
Cinsiyet	Kadın	26	38.81
	Erkek	41	61.19
	Ortalama $\pm$ standart sapma	Medyan (standart sapma -ortalama)	
Yaş	$64,24 \pm 11,07$	63(57-73)	

Hastaların preoperatif tanı dağılımı incelendiğinde en çok 61 (%91,04) kişi ile adenokarsinom tanısı aldığı saptanmıştır.

Tablo 4. Preoperatif tanı dağılımı

		n(kişi sayısı)	%(yüzde)
Preoperatif Tanı	Villöz Adenom	1	1.49
	Fokal İn situ Karsinom Odağı Gösteren Tübülovillöz Adenom	1	1.49
	Villöz Adenom Zemininden Gelişen High Grade Displazi	1	1.49
	Villöz Adenom Zemininden Gelişen Adenokarsinom	2	2.99
	Adenokarsinom	61	91.04
	İndiferansiye Karsinom	1	1.49

Kemoterapi alan tüm hastaların günlük aldığı ve tamamına kapasitabin uygulandığı saptanmıştır.

Tablo 5. Kemoterapi sıklığı

		n(kişi sayısı)	%(yüzde)
Verilen Neoadjuvan Kemoterapi Sıklığı	Almamış	2	2.99
	Günlük	65	97.01

Hastaların 6'sının (%8,96) tama yakın, 14'ünün (%20,90) tam yanıt aldığı saptanmıştır.

Tablo 6. Kemoradyoterapi yanıt dağılımı

		n(kişi sayısı)	%(yüzde)
Kemoradyoterapi almamış		2	2.99
Kemoradyoterapi Yanıtı	Yok	30	44.76
	Kötü	4	5.97
	Parsiyel	9	13.43
	Orta	2	2.99
	Tama Yakın	6	8.96
	Tam	14	20.90

Hastaların aldıkları kapasitabin dozu ortalama $1380,22 \pm 371,87$ (medyan:1500) Mg/M²/Gün ve aldıkları süre ortalaması $36,87 \pm 6,52$ (medyan: 38 gün) olarak saptanmıştır.

Hastaların aldıkları radyoterapi dozu günlük ortalama $204,48 \pm 70,28$ (medyan:180) Cgy, toplam doz ortalama $4926,87 \pm 674,65$ (medyan: 5,040) Cgy olarak; süre ortalaması $25,93 \pm 5,6$ (medyan:28) olarak saptanmıştır.

Tablo 7. Kemoterapi ve radyoterapi gün ve doz dağılımı

	Ortalama $\pm$ standart sapma	Medyan (persantil25-75)
Verilen Neoadjuvan Kemoterapi Protokolü (Kapasitabin Mg/M²/Gün)	1380,22 $\pm$ 371,87	1,500.00(1,3-1,65)
Verilen Neoadjuvan Kemoterapi Süresi (Gün)	36,87 $\pm$ 6,52	38(38-38)
Verilen Radyoterapi Süresi (Gün)	25,93 $\pm$ 5,6	28(25-28)
Verilen Günlük Radyoterapi Dozu (Cgy)	204,48 $\pm$ 70,28	180(180-200)
Verilen Toplam Radyoterapi Dozu (Cgy)	4926,87 $\pm$ 674,65	5,040.00(5-5,04)

Hastaların neoadjuvan kemoradyoterapi sonrasında operasyona kadar geçen süre ortalaması $156,52 \pm 233,8$ (medyan 96) gün olarak saptanmıştır.

Tablo 8. Hastaların kemoradyoterapiden operasyona kadar geçen süre dağılımı

	Ortalama $\pm$ standart sapma	Medyan (persantil25-75)
Neoadjuvan Tedaviden Operasyona Kadar Geçen Süre (Gün)	157,39 $\pm$ 233	96(78-127)

Hastaların 36'sına (%53,73) Low Anterior Rezeksiyon ve 31'ine (%46,27) Abdominoperineal Rezeksiyon uygulanmıştır.

Tablo 9. Uygulanan cerrahi dağılımı

		n(kişi sayısı)	%(yüzde)
Uygulanan Cerrahi	Low Anterior Rezeksiyon	36	53.73
	Abdominoperineal Rezeksiyon	31	46.27

Hastaların neoadjuvan tedavi öncesi ve cerrahi sonrası nötrofil, lenfosit, NLR, delta NLR ve CEA CA19-9 ortalama değerleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 10. Neoadjuvan tedavi öncesi ve cerrahi sonrası lobutalar değerleri dağılımı

	Ortalama $\pm$ standart sapma	Medyan (persantil25-75)
Nötrofil Neoadjuvan Öncesi (μl)	4727,54 $\pm$ 1,609.26	4,430.00(3,78-5,4)
Lenfosit Neoadjuvan Öncesi (μl)	2047,38 $\pm$ 778,69	1,970.00(1,6-2,4)
NLR Neoadjuvan Öncesi	2,59 $\pm$ 1,26	2,26(1,79-3,01)
CEA Neoadjuvan Öncesi (Ng/MI)	10,46 $\pm$ 30,91	4,01(2-8)
CA 19-9 Neoadjuvan Öncesi (U/MI)	14,86 $\pm$ 12,76	11,34(7-19)
Platelet Neoadjuvan Öncesi (μl)	282196,72 $\pm$ 90,690.10	274,000.00(220-323)
Nötrofil Cerrahi Öncesi (μl)	4004,48 $\pm$ 1,729.97	3,670.00(3,06-4,3)
Lenfosit Cerrahi Öncesi (μl)	971,79 $\pm$ 372,59	890(680-1,23)
NLR Cerrahi Öncesi	4,6 $\pm$ 2,74	4,22(3,13-5,3)
CEA Cerrahi Öncesi (Ng/MI)	3,7 $\pm$ 3,63	2,13(2-3)
CA 19-9 Cerrahi Öncesi (U/MI)	12,14 $\pm$ 7,14	11,2(8-17)
Platelet Cerrahi Öncesi (μl)	227601,49 $\pm$ 61,057.78	233,000.00(188-270)
Delta NLR	1,9 $\pm$ 2,87	1,46(0,59-2,9)

Hastaların neoadjuvan tedavi sonrası 14'ünde (%20,90) malignite saptanmazken, 42'sinde (%62,69) adenokarsinom, 10'unda (%14,93) Müsinöz adenokarsinom, 1'inde

(%1,49) İndiferansiye adenokarsinom saptanmıştır. Patoloji sonuçlarına göre grade, cerrahi sınır, boyutu, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz dağılımı Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 11. Patoloji sonucu ve tümör özellikleri dağılımı

		n(kişi sayısı)	%(yüzde)
Operasyon Sonrası Patoloji Sonucu	Malignite yok	14	20.90
	Adenokarsinom	42	62.69
	Müsinöz Adenokarsinom	10	14.93
	İndiferansiye Karsinom	1	1.49
Grade	0	14	20.90
	1	13	19.40
	2	28	41.79
	3	11	16.42
	4	1	1.49
Radial Cerrahi Sınır	Negatif	60	89.55
	Pozitif	7	10.45
Proksimal Cerrahi Sınır	Negatif	67	100.00
	Pozitif	0	.00
Distal Cerrahi Sınır	Negatif	67	100.00
	Pozitif	0	.00
T	0	14	20.90
	1	5	7.46
	2	14	20.90
	3	19	28.36
	4A	12	17.91
	4B	3	4.48
N	0	47	70.15
	1A	4	5.97
	1B	5	7.46
	1C	4	5.97
	2A	5	7.46
	2B	2	2.99
M	Yok	67	100.00
	Var	0	.00

Tablo 12. Patoloji sonucuna göre lenf nodu dağılımları

	Ortalama $\pm$ standart sapma	Medyan (persantil25-75)
Lenf Nodu Sayısı	12,42 $\pm$ 7,07	12(8-16)
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	0,99 $\pm$ 2,27	0(0-1)

Hastaların neoadjuvan kemoradyoterapi öncesi ve sonrasında (cerrahi öncesi) nötrofil değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (**p<0,001**). Nötrofil değerinin istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdiği saptanmıştır.

Hastaların neoadjuvan kemoradyoterapi öncesi ve sonrasında (cerrahi öncesi) lenfosit değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (**p<0,001**). Lenfosit değerinin istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdiği saptanmıştır.

Hastaların neoadjuvan kemoradyoterapi öncesi ve sonrasında (cerrahi öncesi) NLR oranı değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (**p<0,001**). NLR oranı değerinin istatistiksel olarak anlamlı yükseldiği saptanmıştır.

Hastaların neoadjuvan kem kemoradyoterapi oterapi öncesi ve sonrasında (cerrahi öncesi) platelet değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (**p<0,001**). Platelet değerinin istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdiği saptanmıştır.

Tablo 13. Neoadjuvan Öncesi ve Cerrahi Öncesi sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Neoadjuvan Öncesi		Cerrahi Öncesi		p
Nötrofil (μl)	4727,54 $\pm$ 1,609.26	4,430.00(3,78-5,4)	4004,48 $\pm$ 1,729.97	3,670.00(3,06-4,3)	<0,001
Lenfosit (μl)	2047,38 $\pm$ 778,69	1,970.00(1,6-2,4)	971,79 $\pm$ 372,59	890(680-1,23)	<0,001
NLR (nötrofil/lenfosit)	2,59 $\pm$ 1,26	2,26(1,79-3,01)	4,6 $\pm$ 2,74	4,22(3,13-5,3)	<0,001
CEA (Ng/ml)	10,46 $\pm$ 30,91	4,01(2-8)	3,7 $\pm$ 3,63	2,13(2-3)	0,064
CA 19-9 (U/ml)	14,86 $\pm$ 12,76	11,34(7-19)	12,14 $\pm$ 7,14	11,2(8-17)	0,624
Platelet (μl)	282196,72 $\pm$ 90,690.10	274,000.00(220-323)	227601,49 $\pm$ 61,057.78	233,000.00(188-270)	<0,001

Hastaların kemoterapi yanıtı tam olması ile bağımsız değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 12).

Tablo 14. Kemoterapi yanıtı ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması (1)

	Yanıt tam değil		Yanıt tam		p
	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	
Verilen NaKT Süresi (Gün)	36,57±7,3	38.0	38±0	38.0	0,464
Verilen Rt Süresi (Gün)	25,58±6,2	28.0	27,21±1,8	28.0	0,692
Verilen Rt Dozu (Cgy)	208,75±78,4	180.0	188,29±12,2	180.0	0,808
Verilen Rt Dozu (Cgy)	4,879.62±748,6	5,040.0	5,105.71±160,5	5,040.0	0,534
Neoadjuvan tedaviden Operasyona Kadar Geçen Süre (Gün)	173,81±260	96(78-128)	95,21±30	96(67-100)	0,343
Nötrofil Na Öncesi (µl)	4,797.35±1,620.8	4,570.0	4,442.50±1,597.6	4,245.0	0,430
Lenfosit Na Öncesi (µl)	2,088.98±790,1	2,010.0	1,877.50±737,6	1,645.0	0,131
Cea Na Öncesi (Ng/MI)	12,59±34,8	4.8	2,9±1,6	2.7	0,529
Ca 19-9 Na Öncesi (U/MI)	15,45±13,5	11.6	12,78±9,9	11.3	0,235
Platelet Na Öncesi (µl)	290,224.49±93,424.7	278,000.0	249,416.67±72,911.5	231,000.0	0,264
Nötrofil Cerrahi Öncesi (µl)	3,879.25±1,511.5	3,660.0	4,478.57±2,398.0	4,310.0	0,908
Lenfosit Cerrahi Öncesi (µl)	983,4±396,3	910.0	927,86±271,8	885.0	0,394
Cea Cerrahi Öncesi (Ng/MI)	4,2±4	2.2	2,01±0,8	2.0	0,260
Ca 19-9 Cerrahi Öncesi (U/MI)	13,21±7,2	12.5	8,57±6	9.6	0,441
Platelet Cerrahi Öncesi (µl)	229,458.49±65,819.3	234,000.0	220,571.43±39,128.4	210,500.0	0,971
NLR Neoadjuvan Öncesi	2,57±1,2	2.3	2,64±1,4	2.1	0,817
NLR Cerrahi Öncesi	4,39±1,9	4.2	5,38±4,8	4.4	0,957
Delta NLR	1,66±1,8	1.5	2,87±5,5	1.7	0,153

*Na: Neoadjuvan

Hastaların kemoterapi yanıtı tam ve tama yakın olması ile bağımsız değişkenler karşılaştırıldığında CEA değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,017). Yanıtım tam ve tama yakın olanların CEA değeri daha düşük saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 15. Kemoterapi yanıtı ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması (2)

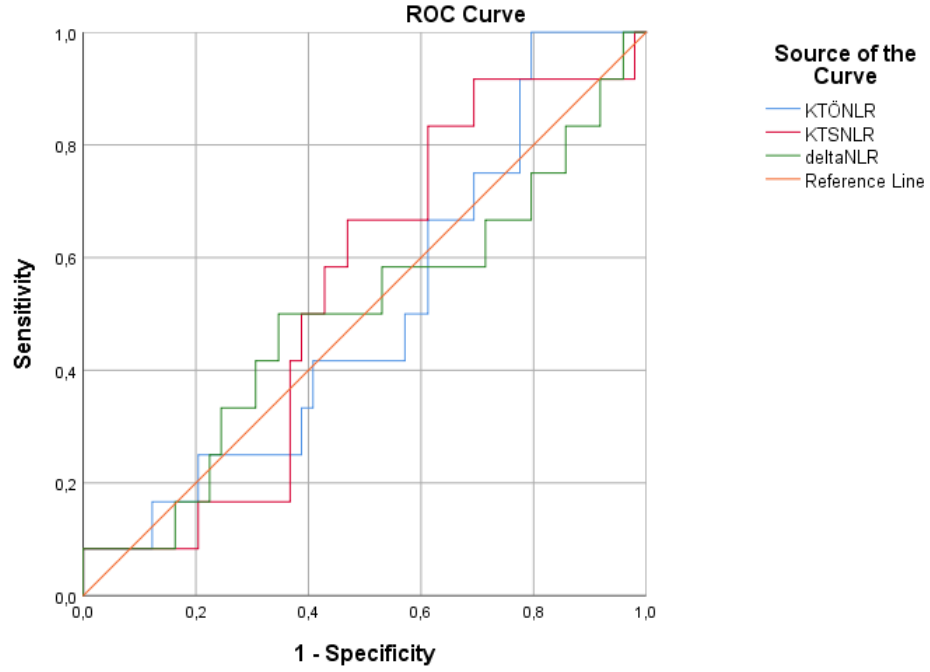
	Yanıt diğer		Yanıt tam veya tama yakın		
	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	p
Verilen NaKT Süresi (Gün)	36,38±7,8	38.0	38±0	38.0	0,353
Verilen Rt Süresi (Gün)	25,36±6,5	28.0	27,25±1,8	28.0	0,547
Verilen Rt Dozu (Cgy)	211,57±82,8	180.0	187,8±11,4	180.0	0,649
Verilen Rt Dozu (Cgy)	4,853.19±790,3	5,040.0	5,100.00±154,9	5,040.0	0,551
Neoadjuvan tedaviden Operasyona Kadar Geçen Süre (Gün)	184,85±274	100(78-155)	92,85±27	91(72-100)	0,110
Nötrofil Na Öncesi (µl)	4,683.02±1,574.1	4,500.0	4,833.89±1,732.5	4,375.0	0,899
Lenfosit Na Öncesi (µl)	2,079.77±749,3	2,030.0	1,970.00±862,5	1,715.0	0,429
Cea Na Öncesi (Ng/MI)	14,34±37,7	5.2	3±2,3	2.3	0,017
Ca 19-9 Na Öncesi (U/MI)	14,28±12,8	11.9	16±13,2	11.3	0,869
Platelet Na Öncesi (µl)	288,813.95±80,732.7	280,000.0	266,388.89±112,027.9	239,500.0	0,152
Nötrofil Cerrahi Öncesi (µl)	3,962.98±1,560.9	3,670.0	4,102.00±2,117.3	3,465.0	0,907
Lenfosit Cerrahi Öncesi (µl)	956,17±358,9	910.0	1,008.50±410,3	885.0	0,727
Cea Cerrahi Öncesi (Ng/MI)	4,54±4,1	2.5	1,8±0,9	1.8	0,075
Ca 19-9 Cerrahi Öncesi (U/MI)	13,31±7,5	12.5	9,52±5,9	9.6	0,304
Platelet Cerrahi Öncesi (µl)	230,644.68±66,209.5	234,000.0	220,450.00±47,541.1	210,500.0	0,344
NLR Neoadjuvan Öncesi	2,52±1,2	2.3	2,76±1,4	2.3	0,569
NLR Cerrahi Öncesi	4,56±1,9	4.4	4,68±4,2	4.1	0,267
Delta NLR	1,88±1,7	1.6	1,94±4,7	.6	0,069

Hastalarda malignite varlığı ile bağımsız değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 14).

Tablo 16. Patoloji sonucuna göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Malignite var		Malignite yok		p
	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	
Verilen NaKT Süresi (Gün)	36,57±7,3	38.0	38±0	38.0	0,464
Verilen Rt Süresi (Gün)	25,58±6,2	28.0	27,21±1,8	28.0	0,692
Verilen Rt Dozu (Cgy)	208,75±78,4	180.0	188,29±12,2	180.0	0,808
Verilen Rt Dozu (Cgy)	4,879.62±748,6	5,040.0	5,105.71±160,5	5,040.0	0,534
Nötrofil Na Öncesi (µl)	4,797.35±1,620.8	4,570.0	4,442.50±1,597.6	4,245.0	0,364
Lenfosit Na Öncesi (µl)	2,088.98±790,1	2,010.0	1,877.50±737,6	1,645.0	0,43
Cea Na Öncesi (Ng/MI)	12,59±34,8	4.8	2,9±1,6	2.7	0,131
Ca 19-9 Na Öncesi (U/MI)	15,45±13,5	11.6	12,78±9,9	11.3	0,529
Platelet Na Öncesi (µl)	290,224.49±93,424.7	278,000.0	249,416.67±72,911.5	231,000.0	0,235
Nötrofil Cerrahi Öncesi (µl)	3,879.25±1,511.5	3,660.0	4,478.57±2,398.0	4,310.0	0,264
Lenfosit Cerrahi Öncesi (µl)	983,4±396,3	910.0	927,86±271,8	885.0	0,908
Cea Cerrahi Öncesi (Ng/MI)	4,2±4	2.2	2,01±0,8	2.0	0,394
Ca 19-9 Cerrahi Öncesi (U/MI)	13,21±7,2	12.5	8,57±6	9.6	0,26
Platelet Cerrahi Öncesi (µl)	229,458.49±65,819.3	234,000.0	220,571.43±39,128.4	210,500.0	0,441
NLR Neoadjuvan Öncesi	2,57±1,2	2.3	2,64±1,4	2.1	0,971
NLR Cerrahi Öncesi	4,39±1,9	4.2	5,38±4,8	4.4	0,817
Delta NLR	1,66±1,8	1.5	2,87±5,5	1.7	0,957

Neoadjuvan kemoterapi öncesi ($p=0,957$) ve sonrası ($p=0,650$) NLR ile delta NLR ($p=0,957$) ile patoloji sonucuna göre yapılan ROC analizi ve regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmamıştır.



Şekil 1. NLR ile patolojik tam yanıt arasında ROC analizi

5. TARTIŞMA

Rektal kanserler kolon kanserinin daha agresif bir alt türü olarak kabul görmektedir. Tanı açısından kolon kanserleri ve özellikle rektal kanserleri içeren tarama araçları özellikle adenokarsinomların 10 yılı bulan gelişim süreci olduğundan çok ön plana çıkmaktadır. Tarama araçlarının gelişmesi ile agresif kolon kanserlerinin görülme sıklığını azaltsa da özellikle rektal kanserler invazyon sonrası anatominin karmaşıklığı, özel kanlanması ve lenfatikleri aracılığıyla tanı anında metastaz yapma sıklığı yüksek olup cerrahisi zor bir kanser türüdür. Rektal kanserlerde hala bu kadar uzun tartışmalar olması, tedavideki karmaşalar da henüz tarama, tanı ve tedavi açısından istenen sonuçlara tam olarak ulaşamadığını göstermektedir. Tanı ve tedavi sürecinde evreleme ve prognozdeki karmaşa hastalar için manevi, devletler içinse ciddi maliyetli iş gücü kaybı olan süreçler olmaktadır. MR, PET, ERUS gibi yöntemler, kemoradyoterapi süreçleri ise daha maliyetli ve zahmetli şekle sokmaktadır.

Kanser istatistikleri adlı çalışmada Siegel ve arkadaşları (107) ABD’de 2022 yılında tanı alan rektum kanserli 44.850 hastanın %54’ü erkek %46’sı kadın olarak tahmini rakamlar açıklanmıştır. Benzer şekilde yaklaşık 50.000 hastalık bir başka kohortta kadın erkek oranı sırasıyla %41 ve %59 olarak belirtilmiştir (108). Çalışmamızda rektum kanserli hastaların kadın erkek oranı benzer oranlarda dağılmış olup bu geniş örneklemli çalışmayla uyumlu görünmektedir.

Yu ve arkadaşlarının (108) karşılaştırmalı kohort araştırmasında (n:49.275) grade 1,2,3 ve 4 olan hastalarının sırasıyla %9, %76, %13 ve %1’dir. Hastalarımızın histopatolojik

evrelemesinde görülme oranları sıralama olarak benzer olarak saptanmıştır. Genel olarak görülen kanser türlerinin histopatolojik durumları oranlar bire bir aynı olmasa da örneklemimizin görülme sıklığı olarak benzer olduğu göze çarpmaktadır.

Yine Yu ve arkadaşlarının (108) geniş çaplı kohort araştırmasında (n:49.275) T1, T2, T3, T4A ve T4B evre tanılı hasta oranları sırasıyla %20, %16, %48, %8, %4, %2 iken N0, N1, N2 oranları sırasıyla %58, %27, %12 ve %2 olup metastaz yapmış hastaların oranı %16'dır. Çalışmamızda T1, T2, T3,T4 hasta oranları farklı olarak saptanmıştır. Bunun sebebi çalışmamızdaki hastaların neoadjuvan ihtiyacı olan hastalar olması veya hastaların tespit oranının, yaşının, tarama testlerine ulaşım imkanları veya ülkelerin sosyoekonomik durum farklılıkları olabileceğini düşündük. Geniş çaplı bir kohortta opere edilen hasta oranı %83 olarak belirtilmiştir (108). Çalışmamızda operasyon sonrası patoloji raporunda hastaların %20'sinde malignite saptanmamış olup bire bir aynı gösterge olmasa da benign kitleler katıldığında benzer sonuç saptanmıştır (109).

Yakın zamanda kısa süreli radyoterapi ve NaKT'nin (neoadjuvan kemoterapi) lokal ileri rektal kanser tedavisinin ana seçeneği olup olmayacağı tartışılmaktadır. Cerrahisiz tedavi seçeneklerini değerlendiren çalışmalar yapılmaya başlamıştır (110-112). NaKT'nin lokal ileri kanserlerde kolostomiye gidilme oranı ve temiz CRS bakımından cerrahiye eş olabileceği düşünülmektedir (113). NaKT sonuçlarını rektal kanserde evre 2-3 hastalar için araştıran Garcia-Aguilar ve ark. 2022 yılında yayınladıkları mini derlemede hastaların yarısında organ korunumu adına etkili olduğunu saptamışlardır (114). Araştırmamızda elde ettiğimiz veriler literatürdekilere benzer şekilde hastaların %20'sinin NaKT'den tam olmak üzere yarısında en azından parsiyel yanıt alındığını göstermiştir.

İnflamasyon süreci iyi bilinmesine rağmen daha da ayrıntılı araştırılması gereken bir konu olup kanserle ilişkisi neredeyse yüzyıldır mevzu bahis olmaktadır (115). Bu yakın ilişkinin de hastalığın prognozunda prediktif olarak kullanarak daha az maliyetli ve hızlı uygulanabilir yöntemlerin arayışı sürmektedir. Nötrofil lenfosit oranı yukarıda saydığımız yöntemlere nazaran prediktif olarak belli yöntemlerin yerini kaliteli kanıtlar sonucunda alabilirse, hızlı uygulanabilirlik ve maliyette düşümde büyük bir yol kat edilmiş olacaktır.

Lökositler esas olarak nötrofiller ve lenfositlerden oluşur. Lenfositler, tümöre karşı bağışıklık tepkisi ile tümör hücrelerinin çoğalmasını ve metastatik kapasitesini engelleyen sitotoksik hücre ölümü ve sitokin üretimi ile ilgilidir (116). Son araştırmalarda, kemoterapi ile tedavi edilen meme kanseri hastalarında başlangıçtaki lenfositopeninin normalleşmesi, klinik sonucun iyileşmesine neden olur (117) ve yüksek lenfosit sayısı, multipl miyelomlu hastalarda uzun süreli sağkalım ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (118). Kolorektal kanser hastalarında, tümörü infiltre eden lenfositlerin, tüm klinik aşamalarda sağkalımın bağımsız prognostik faktörleri olduğu gösterilmiştir (119). Ayrıca, metastatik kolorektal kanser hastalarında lenfositozun artmış sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (120). Bununla birlikte, yüksek nötrofil sayıları, büyümesi için yeterli bir ortam sağlayan tümörün ilerlemesini yansıtabilir. İntratumoral nötrofillerin varlığı, renal hücreli karsinomlu hastaları içeren bir çalışmada daha büyük tümör boyutunun ve azalmış sağkalımın arasında anlamlı ilişki varlığı gösterilmiştir (121). Yüksek kan nötrofil sayıları, nazofarengeal kanserli 1410 hastayı içeren bir kohortta kötü progresyonsuz sağkalıma yol açtığı gösterilmiştir (122). Çalışmamızda NaKT sonrasında nötrofil, lenfosit sayılarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş saptadık. Bu durum nötrofil ve lenfosit sayılarının tek başlarına bazı işaretleri bize verebildiğini göstermektedir.

NLR'ye ek olarak bir başka çalışılan parametre lenfosit platelet oranıdır. Çalışmamızda NaKT sonrası platelet değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Rektal kanserlerde platelet lenfosit oranını da NaKT sonucu açısından değerli bulan çalışmalar mevcuttur. Tabi bu çalışmalarda kemoterapi sonucu sepsisle beraber değerlendirilmiştir (125, 126).

NLR, son yıllarda sistematik bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmakta ve birçok araştırmada yer almaktadır. Literatürde NLR'nin prognostik önemi ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalar, neoadjuvan kemoterapi alan kanser hastalarında tedavi öncesi NLR'nin etkisini araştırmıştır, ancak kesin ve net sonuçlar tanımlanmamıştır. Çalışmalarda düşük bir NLR'nin iyi prognostik bir gösterge olabileceği meta analizde öne sürülmüştür (123).

Yüksek NLR'nin neden düşük patolojik tam yanıt oranı ve kötü prognoza ile ilişkili olma nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. En kabul gören açıklama, NLR'nin tümörü olan

hastalardaki sistemik inflamasyonla ilişkili olmasıdır (124). İmmün sistemi kanser hastalarının prognozu ile ilişkilidir. NLR nötrofil, lenfosit yanıt gibi sistemik immün reaksiyon belirteçlerini ölçerek, hasta-tümör etkileşim koşullarını öngörebilir (125, 126). Nötrofiller, özellikle kanser hücreleriyle bütünleştikten sonra transforme edici büyüme faktörü-beta ve vasküler endotelial büyüme faktörü gibi bazı sitokin türleri üretebilir; bu da kanser hücresi çoğalmasına, infiltrasyonuna ve metastaza yol açar (127, 128). Bağışıklık sistemi ve kanser hücreleri arasındaki etkileşim çoğunlukla tümör dokusunun yakınında meydana gelir ve bu nedenle periferik NLR ile tümör infiltre eden lenfositler arasında bağlantı olabilir. Tümörü infiltre eden lenfositlerdeki artışın, meme kanseri, akciğer kanseri ve mide kanseri gibi birçok kanser türünde prognozda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (129, 130).

Meme kanserli hastalarda tedavi öncesi yüksek NLR, farklı eşik değerleri kullanılarak artan mortalite oranı ile ilişkilendirilmiştir. Neoadjuvan alan hastalarda elde edilen sonuçlar, daha yüksek bir NLR'nin daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğu Asya ve Avrupa popülasyonlarında önceki raporları doğruladığı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda, NLR için kesme değerleri ROC eğrileri ile elde edilmiş ve NLR değerleri bu çalışmada tanımlanmış değerlere benzer saptanmıştır (131). Bazı çalışmalarda, evre II ve III kolon kanserli hastalarda dNLR'nin bağımsız bir prognostik belirteç olduğunu göstermektedir. Çeşitli araştırmalar, lökosit sayılarındaki değişikliklerin çeşitli kanser varlıklarındaki klinik sonuçlar üzerindeki etkisini zaten göstermiştir (118, 132, 133). Çalışmamızda NLR'nin kemoterapi öncesi ve cerrahi öncesi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı saptadığımız fark literatürle uyumlu görünmektedir.

Nötrofil ve lenfosit sayılarını kullanan birleşik indeksin, yani NLR'nin, kolorektal kanser sağkalımını tahmin ettiği zaten gösterilmiştir. Chua ve ark (134), NLR'nin 5'ten büyük olmasının metastatik kolorektal kanserli hastalarda daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğunu, bir kemoterapi döngüsünden sonra NLR'nin normalleşmesinin progresyon olmaksızın sağkalım ile sonuçlandığını bulmuşlardır. Progresyonsuz sağkalım kavramı burada hastaların hastalıkları progrese olmadan başka sebeple kaybedilmeleri olarak kullanılmıştır. Walsh ve ark. (135) tüm klinik evrelerdeki kolorektal kanser hastalarında NLR 5'ten büyük oluşu ile azalmış sağkalım arasında bir ilişki gösterirken, Ding ve ark. (132) ameliyat öncesi NLR 5'ten büyük oluşu ile kolon kanserinde nüks olmaksızın

sağkalımda azalma arasında sadece ameliyat olan hastalarda anlamlı bir ilişki buldu. NaKT sonrası uzun vadeli sonuç için tutarsız sonuçlar da bildirilmiştir. Bazı çalışmalar, yüksek NLR ile daha kısa sağkalım arasında bir ilişki olduğunu gösterirken, diğerleri hiçbir prognostik korelasyon saptanmamıştır (136, 137). Tüm meme kanseri alt tiplerini içeren bu çalışmalar arasında, yalnızca tek bir çalışma, patolojik tam yanıt elde eden meme kanserinin bazı alt türlerinde, yüksek NLR'nin daha kısa CRS ve sağkalım ile ilişkili olduğunu gösteren bir alt grup analizi gerçekleştirmiştir (137). Tersine, Koh ve ark (138) HER2-negatif meme kanserli hastadan oluşan bir grupta NLR'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bildirmiştir (138). NaKT ile tedavi edilen ve moleküler alt tipe göre sınıflandırılan (261 Triple negatif, 377 HER2-pozitif ve 881 HER2-negatif) büyük bir meme kanseri hastası kohortu (1519 vaka) üzerinde yakın zamanda yayınlanan bir çalışma, tedavi öncesi NLR yüksekliğinin bağımsız olarak ilişkili olduğunu bulmuştur. Triple negatif ve HER2-pozitif meme kanserinde daha kötü bir sağkalım ile ilişki gözlenmediği belirtilmiştir (131). Araştırmamızda ise NLR ile patolojik tam yanıt arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Literatürden farklı sonucun araştırmamızın süresinin sağkalımı içerebilecek kadar uzun vadeli olmamasından kaynaklanma ihtimali olabilir.

Tümörü infiltre eden lenfositlerin etkisinin özellikle meme kanserinde neoadjuvan tedavi yanıtıyla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (139, 140). Araştırmamızda lenfosit oranı NaKT sonrasında cerrahi öncesindeki ölçüme göre ciddi şekilde yüksektir.

NLR, neoadjuvan kemoterapi alan meme kanserli hastalar için iyi bir belirteç gibi görünmektedir. Sağ kalım, morbidite ve patolojik tam yanıtın düşük bir NLR düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (144, 145). Marin, retrospektif meme kanseri çalışmasında yüksek lenfosit ve düşük NLR'nin bağışıklıkla ilişkili belirteçlerin iyi prognozla ilişkili olduğunu saptamıştır. Meme kanserinde NLR'nin tutarsız sonuçları, kısmen tümörlerin farklı moleküler alt tiplerine bağlı olabilir (146). Meme kanseri ile ilgili ilişkilerdeki tutarsız sonuçların kanser alt tiplerinden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür. (147)

Mesane kanseri hastaları neoadjuvan kemoterapi ve ardından radikal sistektomi ile tedavi edildiği bir çalışmada; tedavi öncesi düşük NLR, patolojik tam yanıt oranında önemli bir artış ile ilişkilendirilmiştir, ancak mesane kanseri, immün terapiye iyi yanıt verdiği için immün ilişkili bir hastalık olduğu düşünülmektedir (141). Retrospektif bir çalışmasında,

neoadjuvan kemoterapi yanıtı olan hastalarda; NLR'nin azaldığı bulundu, enflamatuvar yükteki bu azalma, hastaların patolojik yanıtıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (142). Viers mesane kanseri araştırmasında; NLR'nin neoadjuvan tedaviden fayda görebilecek hastaların seçimi ve risk sınıflandırması için prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini saptamıştır (143).

Bazı çalışmalarda düşük bir NLR, ameliyat öncesi neoadjuvan kemoterapi tedavi alan rektal kanser hastalarında sağkalım ve patolojik tam yanıt ile ilişkilendirilmiştir. Guthrie, kolorektal kanser hastalarında birçok sistemik inflamasyonla ilgili belirteçlerin prognostik değer sergilediğini bulmuştur (148) Krauthamer'in çalışmasında neoadjuvan tedavilerden sonra NLR'nin patolojik tam yanıt için bağımsız bir faktör olduğunu, bildirmiştir (149). Bizim çalışmamızda hastaların neoadjuvan kemoterapi öncesi ve sonrasında (cerrahi öncesi) NLR oranı değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Yapılan bir meta analizde neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda NLR'nin patolojik tam yanıt oranını ve prognostik etkisini değerlendirmek için 33 çalışma incelenmiştir. NLR'nin birçok solid tümör tipinde hastaların, neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda daha yüksek patolojik tam yanıt oranı saptanmıştır. NLR, sağkalım ve prognoz açısından neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda uygun bir belirteç görevi görebilir, çünkü yüksek bir NLR, kötü sağkalım oranı ve prognoz ile ilişkilidir. NLR, belirli tümör tiplerine sahip yüksek riskli hastaları tanımlayabilen, kolay erişilebilir ve uygun maliyetli bir prognostik belirteçtir. Sonuçları doğrulamak ve her kanser türü için NLR'nin fikir birliği cut-off değerini belirlemek için büyük örneklem boyutları ve uygun hastalarla daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (123). Araştırmamızda NLR'nin rektal kanserde patolojik tam yanıtla ilişkilendirilebilme konusunda anlamlı istatistiksel bir veriye ulaşamamıştır.

Literatürdeki çalışmaların çoğunlukla retrospektif olması neoadjuvan tedavi dozlarının standart olmaması, tümör alt tipleri, ek kronik hastalıklar ve enfeksiyon gibi bireysel faktörleri dışlamamakta ve karıştırıcı faktörler olarak bulunmaktadır. NLR'nin kanser hastalarındaki prediktif değerinin öngörülmesi amacı ile planlanan çalışmaların daha az heterojen olması, değişken farklılıkları (tümör alt tipleri, yaş ve cinsiyet dağılımı, ek hastalıklar vb.) ortadan kaldırılmalıdır. Retrospektif literatür sonuçları doğrulamak için daha büyük örneklemlemler ile prospektif çalışmalar yapılmalıdır.

6. SONUÇLAR

Araştırmamızda rektal kanserli ve NaKT almış olan hastalarda patolojik tam yanıt için basit uygulanabilir bir yöntem olan NLR'nin prognostik gücünü ölçmek amaçlanmış olup çalışmamıza toplam 67 hasta dahil edilmiştir.

Araştırmamızda NaKT'den hiç fayda görmemiş hasta oranı %44 olup, hastaların yarıdan fazlası kısmen veya tam yanıt alarak fayda görmüştür.

Hastaların nötrofil, lenfosit ve platelet değerleri NaKT ve cerrahi öncesi kıyaslandığında anlamlı ölçüde düşüş gözlenmiştir.

Kemoterapiye tam ve tama yakın olarak yanıt alınan hastalarda CEA seviyesine istatistiksel olarak anlamlı seviyede bir düşüş saptanmıştır.

Hastaların NLR değerleri de benzer şekilde NaKT öncesi ve sonrası (cerrahi öncesi) anlamlı derecede farklı bulunmuştur.

Hastaların NLR değerleri ile patolojik tam yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Elde ettiğimiz veriler ışığında rektal kanserlerde karmaşık hasta seçim kriterleri sınıflandırılabilirse CEA seviyeleri, NLR ve dNLR seviyeleri ilerleyen süreçte yeni çalışmalarla prognostik birer belirteç haline gelebilecekleri ihtimali öne çıkmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal AJCacjfc. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2018;68(6):394-424.
2. Kisa A, Collaboration C. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study. 2019.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal AJCacjfc. Cancer statistics, 2019. 2019;69(1):7-34.
4. Jalilian M, Davis S, Mohebbi M, Sugamaram B, Porter IW, Bell S, et al. Pathologic response to neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer and impact on outcome. 2016;7(4):603.
5. Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Geisler DP, Dietz D, Lavery IC, et al. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. 2009;250(4):582-9.
6. O'Neill BD, Brown G, Heald R, Cunningham D, Tait DMJTlo. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. 2007;8(7):625-33.
7. Dan J, Tan J, Huang J, Zhang X, Guo Y, Huang Y, et al. The dynamic change of neutrophil to lymphocyte ratio is predictive of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. 2020;27:982-8.
8. Carmichael JC, Mills SJTAtoc, surgery r. Anatomy and embryology of the colon, rectum, and anus. 2022:3-27.
9. Bass L, Wershil BKJS, gastrointestinal Fs, liver disease. 10th ed. Philadelphia PS, Elsevier Inc. Anatomy, histology, embryology, and developmental anomalies of the small and large intestine. 2016:1649.
10. Heald R, Moran B, editors. Embryology and anatomy of the rectum. Seminars in surgical oncology; 1998: Wiley Online Library.
11. Bhatia A, Shatanof RA, Bordoni B. Embryology, gastrointestinal. 2019.
12. Nakashima J, Zulfiqar H. Embryology, rectum and anal canal. 2019.
13. Nikolouzakis TK, Mariolis-Sapsakos T, Triantopoulou C, De Bree E, Xynos E, Chrysos E, et al. Detailed and applied anatomy for improved rectal cancer

- treatment. 2019;32(5):431.
14. Kin C, Snyder K, Kiran RP, Remzi FH, Vogel JDJDtc, rectum. Accidental puncture or laceration in colorectal surgery: a quality indicator or a complexity measure? 2013;56(2):219-25.
 15. Neagoe CO, Mazilu OJOJBUO. Pelvic intraoperative iatrogenic oncosurgical injuries: single-center experience. 2016;21(2):498-504.
 16. Jorge J, Wexner SJTEjosAc. Anatomy and physiology of the rectum and anus. 1997;163(10):723-31.
 17. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston textbook of surgery: Elsevier Health Sciences; 2016.
 18. Wang YHW, Wiseman J. Anatomy, abdomen and pelvis, rectum. 2019.
 19. Fazeli MS, Keramati MRJMjotIRoI. Rectal cancer: a review. 2015;29:171.
 20. Canessa CE, Badía F, Fierro S, Fiol V, Háyek GJDtc, rectum. Anatomic study of the lymph nodes of the mesorectum. 2001;44:1333-6.
 21. Lowry AC, Simmang CL, Boulos P, Farmer KC, Finan PJ, Hyman N, et al. Consensus statement of definitions for anorectal physiology and rectal cancer. 2001;3(4):272-5.
 22. Chen N, Min PQ, Liu ZY, Wu B, Yang KQ, Lu CYJAJoR. Radiologic and anatomic study of the extraperitoneal space associated with the rectum. 2010;194(3):642-52.
 23. Lou Z, Zhang W, Meng R-G, Fu C-GJWJoGW. Massive presacral bleeding during rectal surgery: from anatomy to clinical practice. 2013;19(25):4039.
 24. Muntean VJS, Anatomy R. The surgical anatomy of the fasciae and the fascial spaces related to the rectum. 2000;21:319-24.
 25. Garcia-Armengol J, Garci'a-Botello S, Martinez-Soriano F, Roig J, Lledo SJCD, IO : 29, -3O2. Review of the anatomic concepts in relation to the retrorectal space and endopelvic fascia: Waldeyer's fascia and the rectosacral fascia. 2008.
 26. Soreide O, Norstein J. Rectal cancer surgery: optimisation—standardisation—documentation: Springer Science & Business Media; 2012.
 27. Stelzner S, Holm T, Moran BJ, Heald RJ, Witzigmann H, Zorenkov D, et al. Deep pelvic anatomy revisited for a description of crucial steps in extralevator abdominoperineal excision for rectal cancer. 2011;54(8):947-57.

28. Lindsey I, Guy R, Warren B, Mortensen NMJBjos. Anatomy of Denonvilliers' fascia and pelvic nerves, impotence, and implications for the colorectal surgeon. 2000;87(10):1288-99.
29. Kraima AC, West NP, Treanor D, Magee D, Rutten H, Quirke P, et al. Whole mount microscopic sections reveal that Denonvilliers' fascia is one entity and adherent to the mesorectal fascia; implications for the anterior plane in total mesorectal excision? 2015;41(6):738-45.
30. Dariane C, Moszkowicz D, Peschaud FJluj. Concepts of the rectovaginal septum: implications for function and surgery. 2016;27:839-48.
31. Bayraktar A, Balik E. Rektum Kanseri Cerrahisinde Çevresel Sinir Pozitifliğini Etkileyen Prediktif Faktörler ve Çevresel Sinir Pozitifliğinin Sağ Kalım Üzerine Etkisi.
32. BİŞGİN T. Primer Rektum Kanserinde Cerrahi Tedavi: Teknik, Sorunlar ve Çözümler.
33. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal AJCacjfc. Global cancer statistics, 2012. 2015;65(2):87-108.
34. Wei EK, Giovannucci E, Wu K, Rosner B, Fuchs CS, Willett WC, et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. 2004;108(3):433-42.
35. Scabini S, Romairone E, Pertile D, Massobrio A, Aprile A, Tagliafico L, et al. The Multidisciplinary Approach of Rectal Cancer: The Experience of “COMRE Group” Model. 2022;12(7):1571.
36. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2021;71(3):209-49.
37. Lund M, Nadarevic T, Bjerre TA, Grønæk H, Mortensen F, Andersen PKJTCDoSr. Contrast-enhanced ultrasound compared with computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography-computed tomography for diagnosing liver metastases in people with newly diagnosed colorectal cancer. 2020;2020(5).
38. Siegal R, Miller KD, Jemal AJCCJC. Cancer statistics, 2012. 2014;64(1):9-29.
39. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal AJCacjfc. Cancer statistics, 2014. 2014;64(1):9-29.
40. Steele SR, Hull TL, Hyman N, Maykel JA, Read TE, Whitlow CB. The ASCRS

textbook of colon and rectal surgery: Springer Nature; 2021.

41. Imperiale TF, Ransohoff DFJAoim. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. 2012;156(10):703-9.
42. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen MJTL. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. 2008;371(9612):569-78.
43. Wu K, Willett WC, Fuchs CS, Colditz GA, Giovannucci ELJJotnci. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. 2002;94(6):437-46.
44. Aune D, Lau R, Chan D, Vieira R, Greenwood D, Kampman E, et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. 2012;23(1):37-45.
45. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk AJJ. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. 2005;293(1):86-9.
46. Terry PD, Miller AB, Rohan TEJJjoc. Prospective cohort study of cigarette smoking and colorectal cancer risk in women. 2002;99(3):480-3.
47. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BAJG. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. 2005;128(4):819-24.
48. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PAJTAjog. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? 2011;106(11):1911.
49. Wilkes G, Hartshorn K, editors. Colon, rectal, and anal cancers. Seminars in oncology nursing; 2009: Elsevier.
50. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans ATJTAjog. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. 1999;94(10):3039-45.
51. Saidi H, Karuri D, Nyaim EJEAmj. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. 2008;85(6):259-62.
52. Speights V, Johnson M, Stoltenberg P, Rappaport E, Helbert B, Riggs MJSmj. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. 1991;84(5):575-8.
53. Tsai H-L, Hsieh J-S, Yu F-J, Wu D-C, Chen F-M, Huang C-J, et al. Perforated colonic cancer presenting as intra-abdominal abscess. 2007;22:15-9.

54. Alvarez J, Baldonado R, Bear I, Alvarez P, Jorge JJH. Anaerobic liver abscesses as initial presentation of silent colonic cancer. 2004;6(1):41-2.
55. Panwalker APJCID. Unusual infections associated with colorectal cancer. 1988;10(2):347-64.
56. Gupta S. Screening for Colorectal Cancer. Hematology/oncology clinics of North America. 2022;36(3):393-414.
57. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. 2017;153(1):307-23.
58. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, de Wilt JH, Rob JT, Kuipers EJ, et al. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. 2011;35(5):442-7.
59. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck LJG. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. 2007;132(1):96-102.
60. Murono K, Kawai K, Tsuno NH, Ishihara S, Yamaguchi H, Sunami E, et al. Barium enema and CT volumetry for predicting pathologic response to preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer patients. 2014;57(6):715-24.
61. Irvine E, O'Connor J, Frost R, Shorvon P, Somers S, Stevenson G, et al. Prospective comparison of double contrast barium enema plus flexible sigmoidoscopy v colonoscopy in rectal bleeding: barium enema v colonoscopy in rectal bleeding. 1988;29(9):1188-93.
62. Vatandoust S, Price TJ, Karapetis CSJWjog. Colorectal cancer: Metastases to a single organ. 2015;21(41):11767.
63. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. 2012:283-301.
64. Smith N, Brown GJAo. Preoperative staging of rectal cancer. 2008;47(1):20-31.
65. Astler VB, Collier FAJAos. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. 1954;139(6):846.
66. Jass J, Love S, Northover JJTL. A new prognostic classification of rectal cancer.

- 1987;329(8545):1303-6.
67. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald 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. 2017;67(2):93-9.
 68. Dukes CEJTJoP, Bacteriology. The classification of cancer of the rectum. 1932;35(3):323-32.
 69. Compton CC, Greene FLJCacjfc. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. 2004;54(6):295-308.
 70. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HLJJogo. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. 2012;3(3):153.
 71. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. 2006;24(33):5313-27.
 72. Hong N, Park SHJWJoGW. CT colonography in the diagnosis and management of colorectal cancer: emphasis on pre-and post-surgical evaluation. 2014;20(8).
 73. Pullens HJ, van Leeuwen MS, Laheij RJ, Vleggaar FP, Siersema PDJDotc, rectum. CT-colonography after incomplete colonoscopy: what is the diagnostic yield? 2013;56(5):593-9.
 74. Beynon J, Foy D, Roe AM, Temple L, Mortensen NMJJoBS. Endoluminal ultrasound in the assessment of local invasion in rectal cancer. 1986;73(6):474-7.
 75. Furey E, Jhaveri KSJMRIC. Magnetic resonance imaging in rectal cancer. 2014;22(2):165-90.
 76. Horton KM, Abrams RA, Fishman EKJR. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. 2000;20(2):419-30.
 77. Koh J-L, Yan TD, Glenn D, Morris DLJAoso. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. 2009;16:327-33.
 78. Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA, Sugarbaker PHJC. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. 1993;72(5):1631-6.
 79. Mcandrew MR, Saba AKJTAS. Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. 1999;65(3):205-8.

80. Kirke R, Rajesh A, Verma R, Bankart MJ, Jocat. Rectal cancer: incidence of pulmonary metastases on thoracic CT and correlation with T staging. 2007;31(4):569-71.
81. Blomqvist L, Machado M, Rubio C, Gabrielsson N, Granqvist S, Goldman S, et al. Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils vs endoscopic ultrasonography. 2000;10:653-60.
82. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. 2003;227(2):371-7.
83. Kim NK, Kim MJ, Yun SH, Sohn SK, Min JS, Dotc, rectum. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. 1999;42:770-5.
84. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmock S, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. 2012;19:2212-23.
85. Niekel MC, Bipat S, Stoker JJR. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. 2010;257(3):674-84.
86. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker JJR. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging—a meta-analysis. 2004;232(3):773-83.
87. Lahaye M, Engelen S, Nelemans P, Beets G, Van de Velde C, Van Engelshoven J, et al., editors. Imaging for predicting the risk factors—the circumferential resection margin and nodal disease—of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*; 2005: Elsevier.
88. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Blomqvist L, Swift IR, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. 2014;32(1):34-43.

89. Wibe A, Rendedal P, Svensson E, Norstein J, Eide T, Myrvold H, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. 2002;89(3):327-34.
90. Arumugam P, Vivek V, Carr N, Beynon JJJoBS. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer (Br J Surg 2002; 89: 327–34). 2002;89(8):1067-.
91. Hall N, Finan P, Al-Jaberi T, Tsang C, Brown S, Dixon M, et al. Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent: predictor of survival but not local recurrence? 1998;41:979-83.
92. Furukawa H, Ikuma H, Seki A, Yokoe K, Yuen S, Aramaki T, et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. 2006;55(7):1007-11.
93. Pawlik TM, Assumpcao L, Vossen JA, Buijs M, Gleisner AL, Schulick RD, et al. Trends in nontherapeutic laparotomy rates in patients undergoing surgical therapy for hepatic colorectal metastases. 2009;16:371-8.
94. Flamen P, Hoekstra O, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, Stroobants S, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). 2001;37(7):862-9.
95. Ghadimi M, Rödel C, Hofheinz R, Flebbe H, Grade MJDÄI. Multimodal Treatment of Rectal Cancer. 2022;119.
96. Pramateftakis M-G, Kanellos D, Tekkis PP, Touroutoglou N, Kanellos IJIJoSO. Rectal cancer: multimodal treatment approach. Hindawi; 2012.
97. Saadia R, Schein MJS, Gynecology, Obstetrics. Local treatment of carcinoma of the rectum. 1988;166(5):481-6.
98. Galler AS, Petrelli NJ, Shakamuri SPJSo. Rectal cancer surgery: a brief history. 2011;20(4):223-30.
99. Fleshman JW, Smallwood NJCic, surgery r. Current concepts in rectal cancer. 2015;28(01):005-11.
100. Beets GL, Figueiredo NF, Beets-Tan RGJARoM. Management of rectal cancer without radical resection. 2017;68:169-82.

101. Oronskey B, Reid T, Larson C, Knox SJ, editors. Locally advanced rectal cancer: the past, present, and future. Seminars in oncology; 2020: Elsevier.
102. Akçal T. 69 Rektum Kanseri.
103. Dekkers N, Dang H, van der Kraan J, le Cessie S, Oldenburg PP, Schoones JW, et al. Risk of recurrence after local resection of T1 rectal cancer: a meta-analysis with meta-regression. 2022;36(12):9156-68.
104. Hawkins AT, Albutt K, Wise PE, Alavi K, Sudan R, Kaiser AM, et al. Abdominoperineal resection for rectal cancer in the twenty-first century: indications, techniques, and outcomes. 2018;22:1477-87.
105. Neşşar G, Remzi FHJTJoS. Rektum kanserinde total mezorektal eksizyon tekniğı. 2005;21(4):206-9.
106. Karaman N, Doğan L, Özaslan C, Atalay C, Yılmaz KB, Altınok MJTJoS. Rektum kanseri ameliyatlari sonrası pelvik septik komplikasyonlar. 2008;24(3):125-30.
107. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal AJCacjfc. Cancer statistics, 2022. 2022;72(1):7-33.
108. Yu H, Huang T, Feng B, Lyu JJBC. Deep-learning model for predicting the survival of rectal adenocarcinoma patients based on a surveillance, epidemiology, and end results analysis. 2022;22(1):1-14.
109. Huang XJTIC. “Hands” teaching method in anatomy related to rectal cancer surgery. 2022;26(10):833-6.
110. Jimenez-Fonseca P, Salazar R, Valenti V, Msaouel P, Carmona-Bayonas AJAoO. Is short-course radiotherapy and total neoadjuvant therapy the new standard of care in locally advanced rectal cancer? A sensitivity analysis of the RAPIDO clinical trial. 2022;33(8):786-93.
111. Goffredo P, Quezada-Diaz FF, Garcia-Aguilar J, Smith JJJC. Non-Operative Management of Patients with Rectal Cancer: Lessons Learnt from the OPRA Trial. 2022;14(13):3204.
112. Fleming C, Vendrely V, Rullier E, Denost QJBJS. Organ preservation in rectal cancer: review of contemporary management. 2022;109(8):695-703.
113. Mei W-J, Wang X-Z, Li Y-F, Sun Y-M, Yang C-K, Lin J-Z, et al. Neoadjuvant chemotherapy with CAPOX versus Chemoradiation for Locally Advanced Rectal

- Cancer with Uninvolved Mesorectal Fascia (CONVERT): initial results of a phase III trial. 2023;277(4):557.
114. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, Kim JK, Yuval JB, Thompson HM, et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. 2022;40(23):2546-56.
 115. Absenger G, Szkandera J, Pichler M, Stotz M, Armingier F, Weissmueller M, et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. 2013;109(2):395-400.
 116. Ownby HE, Roi LD, Isenberg RR, Brennan MJJC. Peripheral lymphocyte and eosinophil counts as indicators of prognosis in primary breast cancer. 1983;52(1):126-30.
 117. Nieto Y, Shpall EJ, McNiece IK, Nawaz S, Beaudet J, Rosinski S, et al. Prognostic analysis of early lymphocyte recovery in patients with advanced breast cancer receiving high-dose chemotherapy with an autologous hematopoietic progenitor cell transplant. 2004;10(15):5076-86.
 118. Ege H, Gertz MA, Markovic SN, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, et al. Prediction of survival using absolute lymphocyte count for newly diagnosed patients with multiple myeloma: a retrospective study. 2008;141(6):792-8.
 119. Ropponen KM, Eskelinen MJ, Lipponen PK, Alhava E, Kosma VMJTJoPAJotPSoGB, Ireland. Prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) in colorectal cancer. 1997;182(3):318-24.
 120. Leitch E, Chakrabarti M, Crozier J, McKee R, Anderson J, Horgan P, et al. Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. 2007;97(9):1266-70.
 121. Jensen HK, Donskov F, Marcussen N, Nordsmark M, Lundbeck F, von der Maase HJJCO. Presence of intratumoral neutrophils is an independent prognostic factor in localized renal cell carcinoma. 2009;27(28):4709-17.
 122. He JR, Shen GP, Ren ZF, Qin H, Cui C, Zhang Y, et al. Pretreatment levels of peripheral neutrophils and lymphocytes as independent prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma. 2012;34(12):1769-76.
 123. Li X, Dai D, Chen B, Tang H, Xie X, Wei W. The value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for response and prognostic effect of neoadjuvant chemotherapy

- in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer*. 2018;9(5):861-71.
124. Gomez D, Morris-Stiff G, Toogood GJ, Lodge JPA, Prasad KR. Impact of systemic inflammation on outcome following resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of surgical oncology*. 2008;97(6):513-8.
 125. Paik KY, Lee IK, Lee YS, Sung NY, Kwon TS. Clinical implications of systemic inflammatory response markers as independent prognostic factors in colorectal cancer patients. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*. 2014;46(1):65-73.
 126. Ku J, Kang M, Kim H, Jeong C, Kwak C, Kim H. The prognostic value of pretreatment of systemic inflammatory responses in patients with urothelial carcinoma undergoing radical cystectomy. *British journal of cancer*. 2015;112(3):461-7.
 127. Elliott RL, Blobe GC. Role of transforming growth factor Beta in human cancer. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(9):2078-93.
 128. Tsushima H, Kawata S, Tamura S, Ito N, Shirai Y, Kiso S, et al. High levels of transforming growth factor beta 1 in patients with colorectal cancer: association with disease progression. *Gastroenterology*. 1996;110(2):375-82.
 129. Mao Y, Qu Q, Chen X, Huang O, Wu J, Shen K. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2016;11(4):e0152500.
 130. Geng Y, Shao Y, He W, Hu W, Xu Y, Chen J, et al. Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in lung cancer: a meta-analysis. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2015;37(4):1560-71.
 131. Muñoz-Montaña W, Cabrera-Galeana P, Alvarado-Miranda A, Villarreal-Garza C, Mohar A, Olvera A, et al. Prognostic value of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in different phenotypes of locally advanced breast cancer during neoadjuvant systemic treatment. *Clinical Breast Cancer*. 2020;20(4):307-16. e1.
 132. Ding P-R, An X, Zhang R-X, Fang Y-J, Li L-R, Chen G, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of recurrence following curative resection for stage IIA colon cancer. 2010;25:1427-33.
 133. Halazun K, Aldoori A, Malik H, Al-Mukhtar A, Prasad K, Toogood G, et al.

- Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. 2008;34(1):55-60.
134. Chua W, Charles KA, Baracos VE, Clarke SJJ*Bjoc*. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. 2011;104(8):1288-95.
 135. Walsh S, Cook E, Goulder F, Justin T, Keeling NJ*Joso*. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. 2005;91(3):181-4.
 136. Suppan C, Bjelic-Radisic V, La Garde M, Groselj-Strele A, Eberhard K, Samonigg H, et al. Neutrophil/Lymphocyte ratio has no predictive or prognostic value in breast cancer patients undergoing preoperative systemic therapy. *BMC cancer*. 2015;15:1-8.
 137. Losada B, Guerra J, Malón D, Jara C, Rodriguez L, Del Barco S. Pretreatment neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, lymphocyte/monocyte, and neutrophil/monocyte ratios and outcome in elderly breast cancer patients. *Clinical and Translational Oncology*. 2019;21:855-63.
 138. Koh YW, Lee HJ, Ahn J-H, Lee JW, Gong G. Prognostic significance of the ratio of absolute neutrophil to lymphocyte counts for breast cancer patients with ER/PR-positivity and HER2-negativity in neoadjuvant setting. *Tumor Biology*. 2014;35:9823-30.
 139. Melichar B, Študentova H, Kalabova H, Vitaskova D, Čermáková P, Hornychova H, et al. Predictive and prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with breast cancer treated with neoadjuvant systemic therapy. *Anticancer research*. 2014;34(3):1115-25.
 140. Denkert C, Von Minckwitz G, Brase JC, Sinn BV, Gade S, Kronenwett R, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin oncol*. 2015;33(9):983-91.
 141. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriaut Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature*. 2014;515(7528):558-62.
 142. Seah J-A, Leibowitz-Amit R, Atenafu EG, Alimohamed N, Knox JJ, Joshua AM, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and pathological response to neoadjuvant

- chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Clinical genitourinary cancer*. 2015;13(4):e229-e33.
143. Viers BR, Boorjian SA, Frank I, Tarrell RF, Thapa P, Karnes RJ, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with advanced pathologic tumor stage and increased cancer-specific mortality among patients with urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy. *European urology*. 2014;66(6):1157-64.
 144. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(6).
 145. Liu X, Qu J-K, Zhang J, Yan Y, Zhao X-X, Wang J-Z, et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in breast cancer patients: A meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(45).
 146. Yao M, Liu Y, Jin H, Liu X, Lv K, Wei H, et al. Prognostic value of preoperative inflammatory markers in Chinese patients with breast cancer. *OncoTargets and therapy*. 2014:1743-52.
 147. Nam SY, Ko EY, Han B-K, Shin JH, Ko ES, Hahn SY, et al. Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients. *Journal of breast cancer*. 2013;19(3):55-9.
 148. Guthrie G, Roxburgh C, Farhan-Alanie O, Horgan P, McMillan D. Comparison of the prognostic value of longitudinal measurements of systemic inflammation in patients undergoing curative resection of colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2013;109(1):24-8.
 149. Krauthamer M, Rouvinov K, Ariad S, Man S, Walfish S, Pinski I, et al. A study of inflammation-based predictors of tumor response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Oncology*. 2013;85(1):27-32.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. İsmail SOLAK’a ait “Neoadjuvan Radyoterapi Alan Rektum Kanseri Hastalarında Neoadjuvan Tedavi Öncesi Nötrofil Lenfosit Oranının Neoadjuvan Tedavi Sonrası Nötrofil Lenfosit Oransal Değerine Olan Farkının (DELTA NLR) Patolojik Tam Yanıtı Göstermedeki Etkisi” adlı çalışma jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

İmza

Başkan :

Üye :

Üye :