

**T.C.  
GENELKURMAY BASKANLIĞI  
GATA HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ  
GENEL CERRAHİ SERVİS ŞEFLİĞİ**

**REKTUM KANSERİ TEDAVİSİNDE TOTAL MEZOREKTAL  
EKSİZYON UYGULANANLARDA PREOPERATİF ALBUMİN VE  
KARSİNOEMBRYONİK ANTİJENİN ÖNEMİ**

**Yavuz ÖZDEMİR**

Tbp.Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi  
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'nın  
Genel Cerrahi Programı İçin Öngördüğü  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
Olarak hazırlanmıştır.

**İSTANBUL**

**2008**



T.C.  
GENELKURMAY BASKANLIĞI  
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ  
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ  
GENEL CERRAHİ SERVİS ŞEFLİĞİ

REKTUM KANSERİ TEDAVİSİNDE TOTAL MEZOREKTAL EKSIZYON  
UYGULANANLARDA PREOPERATİF ALBUMİN VE KARSİNOEMBRYONİK  
ANTİJENİN ÖNEMİ

Yavuz ÖZDEMİR  
Tbp.Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi  
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'nın  
Genel Cerrahi Programı İçin Öngördüğü  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
Olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI  
Bülent GÜLEÇ  
Doç.Tbp.Kd.Alb.

İSTANBUL  
2008

## ONAY SAYFASI

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'na:

**“Rektum Kanseri Tedavisinde Total Mezorektal Eksizyon Uygulananlarda Preoperatif Albümin Ve Karsinoembryonik Antijenin Önemi”** konulu bu çalışma jürimiz Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Tbp.Kd.Alb. Bülent GÜLEÇ

Üye : Prof. Tbp.Kd.Alb. Mehmet YILDIZ

Üye : Prof. Tbp.Kd.Alb. Orhan KOZAK

Üye : Prof. Tbp.Kd.Alb. Güner DAĞLI

Üye : Prof. Tbp.Kd.Alb. M.Levhi AKIN

Üye : Doç.Tbp.Kd.Alb. Bülent GÜLEÇ

ONAY:

Yavuz ÖZDEMİR'in 14/10/2008 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M.Zeki BAYRAKTAR  
Prof.Tbp.Tümgeneral  
Askeri Tıp Fakültesi Dekanı  
Eğitim Hastanesi Baştabibi

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Genel Cerrahi Servis Şefliği tarafından 18.02.2008 gün ve 9034-299-08 sayılı yazı ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Uzmanlık eğitimim boyunca, bana emeği geçen, bilgi, görgü ve deneyimlerini benimle paylaşan, sıcak ilgi, destek ve yakınlıklarını her zaman yanımda hissettiğim, gerek cerrahi sanatını öğrenmemde, gerekse bilimsel açıdan yetişmemde çok değerli katkı ve destekleri ile başta Klinik Şefi değerli hocam Prof. Dr. Mehmet YILDIZ olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Tuncay ÇELENK (E), Prof. Dr. M. Levhi AKIN, Doç. Dr. Sezai DEMİRBAŞ, Doç. Dr. A. Haldun ULUUTKU (E), Doç. Dr. Bülent GÜLEÇ, Doç. Dr. Cengizhan YİĞİTLER, Doç. Dr. Yavuz KURT, Yrd. Doç. Dr. İlker SÜCÜLLÜ, Yrd. Doç. Dr. Ali İlker FİLİZ, Op. Dr. Ercan BÜLBÜL (E), Op. Dr. Yüksel Aydın, Op. Dr. Ergün Yücel'e teşekkürü bir borç bilirim.

Genel cerrahi uzmanlık eğitimim sırasında birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, servis hemşireleri, teknisyen ve personellerine candan teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında desteğini aldığım, mesleğimle ilgili gelişimime katkıda bulunan, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, yoğun emek harcayan tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Bülent GÜLEÇ'e ve istatistik bölümlerinde büyük yardımlarından dolayı Özlem KÖKSAL'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beni büyük özveri ve anlayışla destekleyen sevgili eşim Sevim ÖZDEMİR'e ve aileme teşekkür ederim.

## ÖZET

### **Rektum Kanseri Tedavisinde Total Mezorektal Eksizyon Uygulananlarda Preoperatif Albümin Ve Karsinoembryonik Antijenin Önemi**

Preoperatif albümin ve CEA seviyelerinin TME ile tedavi edilen rektum kanserli olguların yaşam süresi üzerine etkisinin olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Primer rektal adenokarsinoma için cerrahi rezeksiyon uygulanan seçilmiş 56 olgu bu retrospektif kohort çalışmaya dahil edildi. Olgular serum CEA veya albümin seviyelerine göre 2 gruba ve bu iki parametrenin bileşenlerine göre 4 gruba ayrıldı. Gruplar arası tanımlayıcı istatistiksel analizler için Ki-kare ve Kruskal-Wallis parametrik olmayan testi ile Tek Değişkenli Varyans Analizi testi kullanıldı. Yaşam analizleri Kaplan-Meier yöntemi ve log rank testi kullanılarak yapıldı. Yaşam süresi ve bölgesel nüks üzerine etkili faktörler Çoklu Değişkenli Varyans Analizi ve Cox Regresyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizin anlamlılığı için  $p < 0.05$  kabul edildi.

Preoperatif albümin seviyesinin düşük olması toplam sağkalım süresini ve hastalısız yaşam süresini kısaltmaktadır ( $p < 0.05$ ). Preoperatif CEA seviyesi toplam sağkalım üzerine ve hastalısız yaşam üzerine etki etmemektedir ( $p > 0.05$ ).

TME tekniği rektum cerrahisi için ideal bir teknik olmakla beraber sağkalım ve nüks üzerine etkili başka faktörlerde vardır. Bunlardan biri preoperatif albümin seviyesidir. Rektum kanserli olgular operasyona hazırlanırken albümin replasmanı yapılmasının sağkalım üzerine faydasını araştıracak çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler** : Rektum kanseri, total mezorektal eksizyon, albümin, CEA, sağkalım

**Yazar Adı** : Tbp.Yzb. Yavuz ÖZDEMİR

**Danışman** : Doç.Tbp.Kd.Alb. Bülent GÜLEÇ

## SUMMARY

### **The Importance of Preoperative Albumin and Carcinoembryonic Antigen for Rectal Cancer Treated with Total Mesorectal Excision**

We aimed to show whether preoperative albumin and CEA levels have an effect on survival for rectal cancer patients treated with TME.

Selected 56 patients undergone surgical resection of primary adenocarcinoma of the rectum, were included in this retrospective cohort study. Patients were stratified into 2 groups by using serum CEA or albumin levels and 4 groups according to the combination of these two parameters. Kruskal Wallis and  $X^2$  nonparametric tests and Univariate Variance Analysis test are used for descriptive statistical analysis between groups. Survival analysis is done by Kaplan Meier method and log-rank test. Factors effecting overall survival and local recurrences were analyzed by multivariate Cox's regression analysis. *P* value of <0.05 was considered statistically significant.

The lower levels of preoperative albumin decreases the overall survival and disease free survival ( $p < 0.05$ ). Preoperative CEA levels have no effect on the overall survival and disease free survival ( $p > 0.05$ ).

In conclusion, although TME technique is appropriate for rectal cancer surgery, there are many factors effecting survival and recurrences. The level of preoperative albumin is one of these factors. Further clinical studies are required to show whether albumin replacement preoperatively may improve overall survival in patients with rectal cancer treated by TME.

**Key Words** : Rectal cancer, albumin, CEA, total mesorectal excision, survival

**Author** : Tbp.Yzb. Yavuz ÖZDEMİR

**Counseller** : Doç.Tbp.Kd.Alb. Bülent GÜLEÇ

## İçindekiler

İÇ KAPAK.....	ii
ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
SUMMARY .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLERİN DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ANATOMİ:.....	2
2.2. FİZYOLOJİ .....	3
2.3. HİSTOLOJİ .....	3
2.4. PATOLOJİ .....	4
2.5. EPİDEMİYOLOJİ .....	4
2.6. ETYOLOJİ.....	5
2.6.1. Diyet.....	5
2.6.2. Çevresel Faktörler .....	5
2.6.3. Genetik Faktörler .....	5
2.6.4. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları.....	5
2.6.5. Radyasyon .....	6
2.7. REKTUM KANSERİNDE KARSİNOGENEZ .....	6
2.8. REKTUM KANSERİNE KLİNİK YAKLAŞIM VE EVRELEME.....	7
2.9. REKTUM KANSERLERİNDE CERRAHİ YAKLAŞIM .....	10
2.10. CERRAHİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ.....	12
2.10.1. Transanal lokal eksizyon (TLE).....	12
2.10.2. Transanal Endoskopik Mikrocerrahi (TEM) .....	13
2.10.3. Anterior Rezeksiyon (AR).....	13
2.10.4. Aşağı Anterior Rezeksiyon (AAR) .....	13
2.10.5. Laparoskopik Rezeksiyon (LR).....	14
2.10.6. Total mezorektal eksizyon (TME).....	14
2.10.7. Abdominoperineal Rezeksiyon (APR) .....	15
2.10.8. İlave Organ Rezeksiyonları.....	16
2.11. REKTUM KANSERLERİNDE PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	16
2.11.1. Yaş ve Cinsiyet.....	16
2.11.2. Tümör Özellikleri .....	16
2.11.3. Tümör Evresi .....	16

2.11.4. İnfirior Mezenterik Arterin Bağlanması .....	16
2.11.5. Distal Rezeksiyon Sınırı .....	17
2.11.6. Mezorektum Eksizyonu .....	17
2.11.7. Lateral Cerrahi Sınır .....	17
2.11.8. Tümör Perforasyonu .....	17
2.11.9. Genişletilmiş Lenfadenektomi .....	17
2.11.10. Cerrah Faktörü .....	18
2.11.11. Neoadjuvan Tedavi .....	18
2.11.12. Ooferektomi .....	18
2.11.13. Yakın takip .....	18
2.11.14. Multiviseral Rezeksiyon .....	18
2.11.15. Tümör Belirteçleri .....	18
2.11.16. Peritümöral İnflamatuar Cevap .....	19
2.11.17. Araştırma Aşamasında Olan Prognostik Faktörler .....	19
2.12. ONKOLOJİK SONUÇLAR .....	21
<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>21</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>23</b>
<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>45</b>
<b>SONUÇ .....</b>	<b>47</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>49</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AR	: Anterior Rezeksiyon
AAR	: Aşağı Anterior Rezeksiyon
AJCC	: Amerikan Kanser Üzerine Ortak Komite
APR	: Abdominoperineal Rezeksiyon
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
ERUS	: Endorektal Ultrasonografi
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
IMA	: İnferior Mezenterik Arter
LN	: Lenf Nodu
MRG	: Manyetik Rezonans Görünütüleme
MSKCC	: Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi
SEM	: Ortalamanın Standart Hatası
SPSS	: Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi
TEM	: Transanal Endoskopik Mikrocerrahi
TLE	: Transanal Lokal Eksizyon
TME	: Total Mezorektal Eksizyon
TNM	: Tümör Nod Metastaz
TTBYS	: Tanı Tedavi Bilgi Yönetim Sistemi
UICC	: Kansere Karşı Uluslar arası Birlik
USG	: Ultrasonografi

## ŞEKİLLERİN DİZİNİ

Şekil	Sayfa
1. Total Mezorektal Eksizyon uygulanan rektum kanserli olgularda yaşam eğrisi	26
2. Total Mezorektal Eksizyon uygulanan rektum kanserli olgularda hastalıksız yaşam eğrisi	27
3. Preoperatif albümin değerine göre gruplarda yaşam eğrisi	31
4. Preoperatif albümin değerine göre hastalıksız yaşam eğrisi	32
5. Preoperatif CEA değerine göre gruplarda yaşam eğrisi	36
6 . Preoperatif CEA değerine göre gruplarda hastalıksız yaşam eğrisi	37
7. Preoperatif albümin ve CEA Gruplarına göre yaşam eğrileri	43
8. Preoperatif albümin ve CEA Gruplarına göre hastalıksız yaşam eğrileri	44

## TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
1. AJCC/UICC TNM Tanımları	9
2. Kolorektal kanserlerde evreleme sistemleri	9
3. Hasta özelliklerine göre dağılım	25
4. Preoperatif Albümin Değerine Göre Hasta Özelliklerinin Analizi	30
5. Preoperatif CEA Değerine Göre Hasta Özelliklerinin Analizi	35
6. Preoperatif albümin ve CEA değerlerine göre gruplar	38
7. Grupların Özellikleri ve İstatistiksel Analizi	39
8. Gruplar arasında sağkalım değerlendirmesi	43

## GİRİŞ

Rektum kanserinin küratif tedavisi ancak cerrahi ile mümkündür. Cerrahi tedavide amaç lokal nüks oranını düşürmek ve toplam sağkalımı artırmaktır. Ancak rektal kanserin cerrahi tedavisi ile ilgili takip sonuçları çok değişkenlik göstermektedir. Literatürde lokal nüks oranları % 40'lara kadar çıkmaktadır (1,2,3). Total mezorektal eksizyon (TME) 1982 yılında Heald tarafından tanımlanıp yaygın olarak kullanılmaya başladıktan sonra lokal nüks oranları % 3 civarına düşmüş ve 5 yıllık sağkalım oranları % 80'lere çıkmıştır (4). Günümüzde TME birçok ülkede rektum kanserinin cerrahi tedavisinde standart uygulama halini almıştır.

Rektum kanserinin cerrahi tedavisinden sonra hastalar takip programına alınmalıdır. Takipte yaygın olarak kullanılan tümör belirteci karsinoembriyonik antijendir (CEA). CEA ilk olarak 1965 yılında fetüs barsağında ve kolorektal kanserlerde tespit edilmiştir. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan tümör belirteci olmuştur. Ancak CEA'nın tanı aşamasında yeri yoktur. Sigara ve alkol tüketimi, karaciğer hastalığı, pulmoner amfizem, benign meme hastalıkları ve diğer karsinomlarda da seviyesi artabilir. Preoperatif dönemde yükselmiş serum CEA seviyesinin kötü prognoz için önemli bir gösterge olduğu iddia edilmiş ve Amerikan Patologlar Topluluğu tarafından birinci kategoride bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (5). Kategori I literatür tarafından kuvvetli bir şekilde desteklenen, dünyada yaygın olarak kullanılan, TNM evreleme sistemi modifikasyonu için yeterli öneme sahip olan kriterleri içermektedir.

Dixon ve arkadaşları karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda serum albümin değerlerinin karaciğer fonksiyonlarının yetersizliğine bağlı olarak genelde düşük olduğunu ve bunun bu grup hastalarda kötü prognozun bir belirtisi olduğunu belirtmiştir (6). Tayland'da yapılan bir başka çalışmada ise metastatik olmayan kolorektal kanserler ile serum albümin ve CEA seviyesi değerlendirilmiş ve preoperatif dönemde CEA yüksekliliği olan ve serum albümin değerleri düşük olan hastaların en kötü prognoza sahip oldukları gösterilmiştir (7).

Bu çalışmada GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Genel Cerrahi Servisinde Eylül 1991 - Mayıs 2008 yılları arasında TME uygulanarak opere edilen rektum kanserli hastalarda preoperatif dönem serum albümin değeri ile CEA değerindeki perioperatif değişikliğin prognoz üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Anatomi:**

Rektum kalın barsağın depolama işlevini gören son bölümünü oluşturur. 3. sakral vertebra hizasında başlar ve anorektal ringe kadar devam eder. Yaklaşık olarak 15 cm boyundadır ve beşer cm.lik 3 bölgeye ayrılmaktadır. Üst 1/3'ü peritonla kaplıdır. Orta 1/3'ünün sadece ön kısmı peritonla kaplı iken alt 1/3'ü tamamen periton dışında yer alır.

Mezorektum gerçek bir mezenter değildir. Kalınlığı değişken fibroareolar bir kılıf şeklindedir (8). Rektal ve paryetal fasiya arasındaki bağ dokusu damarsız ve sinirsiz bir plan olarak diseke edilebilir. Tüm mezorektumu içeren bu plandaki cerrahi diseksiyon kontinans ve cinsel fonksiyonları korumakta ve ilgili tüm lenfatiklerin güvenilir şekilde eksizyonunu sağlamaktadır (9).

Rektum ve anal kanalın arterleri süperior rektal arter, orta ve inferior rektal arter çiftleri ve median sakral arterdir. Süperior rektal arter inferior mezenterik arterden doğar. Orta rektal arterler internal iliak arterden köken alır ve sayıları değişkenlik gösterir. İnfior rektal arterler internal pudental arterden ayrılırlar. Median sakral arter ise aort bifurkasyonundan hemen önce aortadan çıkar.

Süperior hemoroidal ven, inferior mezenterik ven yolu ile portal sisteme, medial ve inferior hemoroidal ven ise internal iliak ven yolu ile sistemik dolaşıma drene olurlar. Böylece bu bölgede portokaval bir anastomoz oluşur.

Lenfatik kanallar pektineal hattın üstünde ve altında olmak üzere iki adet pleksus yaparlar. Üstteki pleksus posterior rektal nodüllerden süperior rektal arter boyunca dizilmiş nodüllere, oradan pelvik lenf nodüllerine drene olur. Bir

kısmı ise orta ve inferior rektal arterleri takip ederek hipogastrik lenf nodüllerine gider. Pektinat hattın altındaki pleksus ise inguinal lenf nodüllerine drene olur.

Pelvik splanknik sinir (parasempatik) ve hipogastrik sinir (sempatik) birlikte rektal pleksusu oluştururlar.

## **2.2. Fizyoloji**

Rektum ve anal bölgenin fizyolojisi oldukça karışıktır. Birçok mekanizma anal kontinansın korunmasında rol oynar. Ancak bu mekanizmaların tam rolü ve birbirleriyle ilişkileri hakkında bir görüş birliği yoktur. Rektum barsak içeriğinin depolanmasını ve anal kanala iletilmesini sağlar (10). Anal kanalın esas fonksiyonu ise, defekasyon regülasyonu ve kontinansı korumaktır. İstirahat basıncı daha çok internal sfinktere bağlıdır. Bu basıncın yüksek olması, dışkı geçişine direnci artırır. Sıkışma basıncı eksternal anal sfinkter ve puborektal kas kontraksiyonundan meydana gelir. Rektal içerik proksimal anal kanala geldiği zaman, sıkışma basıncı kaçağı önlemede yardımcı olur. Kontinansın sağlanmasında ana mekanizma, rektum ve anal kanal arasındaki basınç farkıdır. Anorektal açığı da, fekal kontinansa katkıda bulunur. Bu açığı, sfinkter benzeri etki ya da valve benzer etki yapar. Anorektal duyu ise, dışkının özelliklerini ayırt etmede yardımcıdır. Anorektal duyu rektal muskuler duvar ve pelvik taban muskuler yapısındaki anorektal duyu reseptörleri dışkının lokalizasyonunu belirler. Anal kanala enterik içeriğin ulaşması için, rektum distansiyonu ve kontraksiyonu olurken, internal sfinkter gevşemelidir. Rektoanal inhibitör refleksi denen bu refleksi, internal sfinkteri innerve eden myenterik pleksusun inhibitör nöronları ve intramural sinirlerle ilişkilidir. Kontinans için diğer önemli faktörler ise, pelvik taban kas aktivite koordinasyonu, rektal komplians, tonus ve kapasitesi, gaita volümü ve kıvamıdır.

## **2.3. Histoloji**

Rektum mukozası tek katlı silindirik epitelden oluşurken anal kanal çeşitli seviyelerde değişik tipteki epitelyum ile örtülüdür. Anal kanalın ortalarına uyan bölümde dişli çizgi (linea dentata) diye adlandırılan ayrışma çizgisi mevcuttur.

Dişli çizginin altında kalan anal kanal yassı epitel ile kaplıdır. Rektum mukoza, submukoza, muskularis ve seroza olmak üzere başlıca dört tabakadan oluşur (11). Submukoza damar ve sinir pleksuslarını içerir. Muskuler tabaka içte sirküler dışta longitudinal olmak üzere iki katman halindedir. Seroza üst kısımda viseral periton yaprağından oluşur ve rektumun 2/3 alt kısmında seroza yoktur.

#### **2.4. Patoloji**

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflamasına göre rektumda görülebilen malign epitelyal tümörler; adenokarsinoma, müsinöz adenokarsinoma, taşlı yüzük hücreli karsinoma, skuamoz hücreli karsinoma, adenoskuamoz karsinoma, küçük hücreli karsinoma, indifferansiyel karsinomlardır. Adenokarsinomalar rektum kanserlerinin % 95'ini oluşturur.

Bu kanserlerin % 10-15'i müsin salgılar ve prognozları daha kötüdür. Adenokanserlerin % 20'si iyi diferansiyel (Grade I), % 60'ı orta derecede diferansiyel (Grade II), % 20'si ise kötü diferansiyel (Grade III)'dir. Kötü diferansiyel olanlar erken metastaz yaparlar (12). Makroskopik olarak polipoid, ülseratif, annüler tip ve skirroz tip olmak üzere dört grupta sınıflandırılırlar (13).

#### **2.5. Epidemiyoloji**

Rektum kanseri tüm dünyada yaygın olarak görülen tümörlerden biridir. Tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık olarak üçte birini oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü verilerine göre 2008 yılında beklenen yeni olgu sayısı 40.740'dı. Her iki cinste de kolon kanserleri ile beraber tüm kanserler arasında görülme sıklığı açısından ve kanserden ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer alır (14). Bütün bu sayılar yaklaşık olarak 50/100.000 gibi bir sıklığı göstermektedir. ABD'de yaşayan insanların yaklaşık % 5'i hayatları boyunca kolorektal kansere yakalanma riski taşımaktadırlar (15).

Daha çok ileri yaş grubunda görülür. Sıklığı 5. dekattan sonra giderek artar ve 7. dekatta pik yapar. Erkek cinsiyette biraz daha fazla görülmesine rağmen cinsiyet açısından önemli fark yoktur (16).

Gelişmiş olan ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre 5-10 kat daha fazladır. Bu farklılıklar çevre ve diyet etkenleri ile açıklanmaya çalışılmaktadır (17).

## **2.6. Etyoloji**

### **2.6.1. Diyet**

Protein ve yağdan zengin diyet ile beslenmenin rektum kanseri ile korelasyon gösterdiğini iddia eden çalışmalar mevcuttur (18). Lifli gıdalardan zengin beslenmenin ise rektal kanseri önleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bu etkiyi diyetteki karsinojen maddeleri dilüe ederek ve mukoza ile temas süresini kısaltarak gösterir (19). Kolorektal karsinogenezin tüm basamaklarında “non-steroid antiinflammatory drug” NSAID kullanımının koruyucu etkilerini gösteren gözlemsel kanıtlar bildirilmektedir (20).

### **2.6.2. Çevresel Faktörler**

Tozlu ortamlarda çalışmak, kötü kokulu gazlara maruz kalmak endüstri işçisi olmak gibi etiyolojik faktörlerden söz edilmektedir. Hareketli bir yaşamın ve güneş ışınlarının koruyucu etkisi raporlanmaktadır (21).

### **2.6.3. Genetik Faktörler**

Rektum kanserlerinin % 10 ile 15'ini ailesel olgular oluşturmaktadır. Kanser kalıtımında en çok suçlanan genler “Adenomatous Polyposis Coli” (APC) geni, p53 geni, “mismatch repair” (MMR) genleridir (22). Kolorektal kanserli hastaların birinci derece akrabalarında riskin 2.25 kat olduğu 27 çalışmayı içeren bir meta analizde tespit edilmiştir (23).

### **2.6.4. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları**

Uzun yıllar devam eden inflamatuvar barsak hastalığının rektum kanseri riskini artırdığı bilinmekle birlikte tam riski tespit etmek zordur. Ülseratif kolit hastalarında kolon ve rektum kanser prevalansı 116 çalışmayı içeren bir metaanalizde birlikte değerlendirilmiş ve prevalans % 3.7 olarak tespit edilmiştir (24). Bu çalışmaların 19 tanesinde hastalık süresi de incelenmiş ve 10 yıllık ülseratif koliti olan bir hastada kolorektal kanserin kümülatif oranı % 2 olarak

bulunmuşken, 20 yıllık hastada % 8 ve 30 yıllık hastada % 18 olarak bulunmuştur (24).

Crohn hastalığı kanser riskini ülseratif kolit kadar artırmaz. Ancak normal popülasyona göre riskin 20 kat arttığı bilinmektedir. Başlangıç yaşı 30'un altında ise bu risk daha da artmaktadır.

### **2.6.5. Radyasyon**

Pelvisde değişik nedenlerle radyoterapi verilmesinden sonra gelişen sporadik kolorektal kanser vakaları bildirilmiştir. Bu olgularda tümör hücreleri karakteristik olarak yüksek miktarda müsin üretmektedir (18).

### **2.7. Rektum Kanserinde Karsinogenez**

Rektum kanserlerinin % 90-95'i bir adenomdan kaynaklanır ve belirli aşamalardan geçerek invaziv kansere dönüşür (25). Rektum kanseri gelişim mekanizmaları yönünden en iyi incelenmiş tümör türlerindedir. Epitel hücresinin neoplazik sürece girmesi için gerekli olan genetik değişimler temelde birbirinden farklı iki mekanizma ile açıklanmıştır. Bunlardan biri allellik kayıpla ve anöploidi ile karakterize olan kromozomal kararsızlıklar "**genomic instability**", diğeri bazı karmaşık DNA mutasyonları ve diploidinin artması ile kendini gösteren "**microsatellite instability-MSI**" değişikliklerdir (26).

İlk aşamada 5. kromozomun uzun kolunda yerleşmiş olan sinyal iletişiminin bir elemanı olan APC geni işlevini yitirir. Hücre çekirdeğine bölünme uyarısını ileten  $\beta$ -catenin üzerindeki baskılanma böylece ortadan kalkar. Sonuçta hücre proliferasyonu, migrasyonu ve adhezyonunda bozukluklar oluşur. Kriptin tepesinde anormal hücrelerin birikmesi ile anormal kript odağı "Abnormal Crypt Focus" (ACF) meydana gelir. Prolifere olan hücrelerin fekal mutajenler ile teması sonucu diğerk mutasyonlar oluşur ve sıralı klonal büyüme ile erken adenoma meydana gelir. Adenom içindeki K-ras mutasyon oranı arttıkça erken adenom intermediate adenoma ilerler. 18. kromozomun uzun kolunda "Deleted in Colorectal Cancer" (DCC) meydana gelen kayıpla geç adenom evresine ulaşılır. Adenomdan karsinoma geçişteki en önemli adım p53 gen

mutasyonudur. Bu gen hücre siklusunun en önemli düzenleyicilerindendir ve onarılamayacak hatalarda hücreyi apoptozise götürür (27).

Klasik adenom karsinom sekansı dışında MMR genlerinde olabilecek kusurlar rektal kanserlere yol açabilirler. “Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer” (HNPCC) yolunda ise DNA kusurları onarılamaz ve çeşitli mutasyonlar süratle birikerek kanser gelişir (28).

Genellikle APC mutasyonu veya polip oluşumu ile ilişkili olmayan ülseratif kolit – displazi - karsinom şeklinde kanser oluşumu tam olarak aydınlatılamamış bir diğer yoldur (28).

### **2.8. Rektum Kanserine Klinik Yaklaşım ve Evreleme**

Klinik bulgular tümörün yerleşim yerine, makroskopik biçimine, evresine ve eğer oluşmuşsa komplikasyonlara göre değişebilir. Bu nedenle hastalar ayrıntılı bir sorgulama ve fizik muayeneye tabi tutulmalıdırlar.

Eş zamanlı bir kolon neoplazminin olup olmadığı kolonoskopi, çift kontrastlı baryumlu kolon grafisi veya bilgisayarlı tomografi ile pnömokolon tetkikleri yapılarak ortaya konulmalıdır. Preoperatif CEA seviyesi belirlenmelidir. CEA rektum kanserlerine spesifik olmadığından taramada yeri yoktur, ancak postoperatif dönemde nükslerin takibi açısından karşılaştırma için mutlaka bakılmalıdır.

Tümörün komşu organlarla ilişkisini belirlemekte, asit ve karaciğer metastazlarını göstermede, lenf nodu tutulumunu ortaya koymada en yararlı ve günümüzde en çok kullanılan tetkiklerden biri oral, intravenöz ve gerekiyorsa rektal kontrastlı abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT)’dir.

Endorektal Ultrasonografi (ERUS) rektal kanserlerin preoperatif evrelemesinde oldukça başarılıdır (29). Klinik olarak tümör (T) ve lenf nodu (N) evrelemesinde kullanılır. Verilere bakıldığında T evrelemesinde doğruluk oranı % 62-92 iken N evrelemesinde bu oran % 64-88’dir (30,31). Operatöre bağlı olması, öğrenme eğrisinin uzun olması, tıkanıklık oluşturmaya başlamış tümörlerde ve neoadjuvan tedavi sonrası tümörlerde sınırlı faydaları dezavantajlarıdır (31).

Yine ameliyat öncesi yapılan USG ile karaciğer metastazları, asit varlığı ve lenfadenomegali saptanabilir. Ayrıca intraoperatif USG ile eksplorasyonda fark edilemeyen karaciğer metastazları da tespit edilebilir.

Rektuma yerleştirilen bir sarmalla çekilen Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) (Coil MRI), yeni gelişen teknoloji ile birlikte T evrelemesinde doğruluk oranı % 66-92'ye çıkarken mezorektal tutulumu % 100'e varan doğrulukla göstermektedir (32,33).

Son yıllarda yaygınlaşan "Positron Emission Tomography" (PET), BT veya MRG ile ayrımı yapılamayan nüks-skar durumlarında faydalıdır. Ancak pahalı olması, eş zamanlı BT veya MRG'ye ihtiyaç duyulması ve yanlış pozitifliği PET için dezavantajlardır.

Günümüzde kolorektal kanserler için Amerikan Ortak Kanser Komitesi "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) ve Kansere Karşı Uluslar arası Birlik "Union International Contrary to Cancer" (UICC)'nin tümör, nod, metastaz (TNM) evreleme sistemi kabul görmektedir (Tablo 1, 2) (34).

**Tablo 1. AJCC/UICC TNM Tanımları**

Tümör (T)	TX	Primer tümör belirlenememiş
	T0	Primer tümör yok
	Tis	Karsinoma in situ (intraepitelyal veya intramukozal karsinom)
	T1	Tümör submukozayı invaze etmiş
	T2	Tümör muskularis propriayı invaze etmiş
	T3	Tümör muskularis propriadan subserozaya veya peritonla örtülü olmayan perirektal dokulara invazyon göstermektedir
	T4	Tümör direk olarak diğer organ veya yapılara (T4a) invazyon gösteriyor veya viseral peritonu perforo ediyor (T4b)
Bölgesel LN (N)	NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememiş
	N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
	N1	1-3 adet lenf nodunda metastaz
	N2	4 veya daha fazla lenf nodunda metastaz
Metastaz (M)	MX	Uzak metastaz varlığı değerlendirilememiş
	M0	Uzak metastaz yok
	M1	Uzak metastaz var

**Tablo 2: Kolorektal kanserlerde evreleme sistemleri**

TNM				Modifiye Astler Coller	Dukes
Evre 0	Tis	N0	M0	N/A	N/A
Evre 1	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	B1	A
Evre 2	T3	N0	M0	B2	B
	T4	N0	M0	B3	B
Evre 3	T1,2	N1	M0	C1	C
	T3,4	N1	M0	C2	C
	Herhangi T	N2	M0	C3	C
Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1	D	N/A

## 2.9. Rektum Kanserlerinde Cerrahi Yaklaşım

Rektal kanserli hastaların tedavisindeki amaç, lokal kontrolü sağlamak, sağkalımı artırmak, anal, genitoüriner ve seksüel fonksiyonları korumak, optimal hayat kalitesi elde etmektir. Bu amaçla cerrahi stratejiyi etkileyebilecek

1. Total Mezorektal Eksizyon (TME)
2. Otonomik Sinirlerin Korunması(OSK)
3. Çevresel Cerrahi Sınır (ÇCS)
4. Alt Uç Cerrahi Sınır
5. Neoadjuvan Tedavi
6. Sfinkterlerin Korunması ve Barsak Devamlılığının Sağlanması gibi hususlar önemlidir.

1) *Total Mezorektal Eksizyon (TME)*: TME tekniğinden cerrahi seçenekler kısmında bahsedilecektir. Temel olarak TME prosedürünün amacı rektum drenajını toplayan lenf nodlarını içeren mezorektumu bütün bir şekilde çıkarmaktır. Bu teknik ayrıca pelvik otonomik sinir korunmasına da müsaade eder. TME ile temiz çevresel ve alt uç cerrahi sınırlar elde edilebilir. TME ile çıkarılan spesimenlerin % 96'sında negatif ÇCS elde edilmiştir (35). TME tekniğini yaygın olarak kullanan kliniklerden sunulan geniş serilerde lokal nüks oranı % 3 civarında iken 5 yıllık sağkalım oranları % 80'lere çıkmıştır (4,35,36). Günümüzde TME artık lokal ileri evre kanserlerin cerrahi tedavisinin vazgeçilmez bir parçası olmuştur.

2) *Otonomik Sinirlerin Korunması*: Otonomik sinirlerden S2-4 anterior sinir köklerinin, süperior hipogastrik sinirlerin ve pelvik otonomik sinir pleksusunun korunması amaçlanır (36). Dikkatli bir cerrahi ile postoperatif genitoüriner ve seksüel disfonksiyon oranı % 25-75'den % 10-28'lere çekilebilir (37). Daha önemlisi nörojenik mesane oranı % 9-40'dan % 0-11 oranlarına çekilebilir (38,39). Belki gelecekte seksüel disfonksiyon oranları intraoperatif sinir stimülatörleri kullanılarak daha da düşürülebilecektir (40).

3) *Çevresel Cerrahi Sınırı (ÇCS):* Yetersiz cerrahi rezeksiyon pelvik nüksün en önemli nedenlerinden biri olarak gösterilmiştir. Çıkarılan kısmın, çevresel cerrahi sınırının pozitif olması lokal nüksün gelişmesi ile yakından ilişkilidir. TME uygulanmış ve 29 ay boyunca takip edilmiş 686 hastayı içeren bir seride ÇCS >1mm olanlarda lokal nüks oranı % 5 iken ÇCS ≤1mm olanlarda bu oran % 20 olarak tespit edilmiştir (41).

4) *Alt Uç Cerrahi Sınır:* Rektal mukozada 1 cm.den daha fazla distal yayılım hepsi kötü diferansiye ve nod tutulumu olan sadece % 10 vakada rapor edilmiştir (42). Rektum tümörlerinde önerilen alt uç cerrahi sınır 2 cm.dir. Rektumun 1/3 alt tümörlerinde bu sınırın 1 cm. olması yeterli görülmektedir (43).

5) *Neoadjuvan Tedavi:* Aşağı seviyeli rektal kanserlerde preoperatif radyoterapi uygulanmasının birkaç nedeni vardır (44). Bunlardan birincisi, rezektabl tümörü olan hastalarda cerrahi esnasında % 20 oranında pozitif lateral sınır ile karşılaşılabilceği düşünülürse, preoperatif tedavi uygulanması bu oranı önemli ölçüde azaltacaktır. İkincisi, alt sınırda mikroskopik değerlendirmede rezidüel tümörün olmaması gereklidir. Üçüncü neden ise, preoperatif tedavi tümöral kitlede belirgin olarak küçülme sağlamak ve tümörün çevre dokulardan negatif sınır olacak şekilde çıkarılmasını kolaylaştırmaktadır. Aşağı seviyeli rektum kanserlerinde % 40-60 oranında "Abdominal Perineal Rezeksiyon" (APR) uygulanmaktadır. Yeterli preoperatif radyoterapi uygulanmayan hastalarda APR yapılsa dahi cerrahi sınırlarda rezidüel tümör riski oldukça yüksektir. Rektumun T3 ve T4 primer tümörlerinde preoperatif radyoterapi + kemoterapi (5-FU) uygulandıktan sonra cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda patolojik spesimenler değerlendirildiğinde, preoperatif kemoradyoterapiye primer tümörün patolojik tam yanıt oranı % 8 ile 31 oranında değişmektedir (45,46).

6) *Sfinkter Koruyucu ve Restoratif Seçenekler:* İyi bir pelvik anatomiye sahip, preoperatif yeterli anorektal fonksiyonları olan hastalarda anorektal halkanın 1 cm ve üzerindeki lezyonlarında sfinkterler korunabilmektedir (47). Distal rektum kanserlerinde sfinkter koruyucu cerrahi seçiminde iki önemli nokta söz konusudur. Bunlardan biri, hastalara preoperatif

kemoradyoterapi uygulanması, ikincisi ise 1cm'in altındaki distal cerrahi sınırın intraoperatif frozen ile değerlendirilerek mikroskopik olarak rezidüel tümörün saptanmamasıdır. 1986 yılında kolonik rezervuar fonksiyonunu sağlamak için J poş koloanal anastomoz tarif edilmiştir. Randomize çalışmalar da 6-8 cm.lik J poş koloanal anastomozun özellikle cerrahi sonrası ilk senede avantajlarını göstermiştir (48). J poş koloanal anastomozda postoperatif anastomoz kaçaklarında anlamlı derecede azalma, gün başına tuvalete çıkma sayısında azalma, hayat kalitesinde artma tespit edilmiştir.

Uygulanacak tedaviye ve/veya cerrahi tekniğe karar verilirken tümörün preoperatif evresi (TNM durumu), tümörün yerleşim yeri ve anal kenara uzaklığı, sfinkterlerle ilişkisi, eşlik eden neoplazi varlığı, hastanın yaşı, yandaş hastalık varlığı gibi birçok kriter göz önünde bulundurulmalıdır.

## **2.10. Cerrahi Tedavi Seçenekleri**

### **2.10.1. Transanal Lokal Eksizyon (TLE)**

Rektumun T1 kanserinde radikal rezeksiyon (APR, LAR) ile karşılaştırıldığında Transanal Lokal Eksizyon (TLE) ile morbidite ve uzun dönem fonksiyonel problemler minimaldir. Ancak son zamanlarda yayınlanan veriler TLE ile tedavi edilen hastalarda radikal rezeksiyon uygulananlara göre lokal nüks oranlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Lokal nüks oranları TLE'den sonra % 7-40 arasında bildirilmiştir (49,50,51). Seçilmiş hastalarda toplam sağkalım oranları % 70-89 arasındadır (49-52). Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)'da yapılan bir çalışmada TLE uygulanan T1 rektal tümörlü 67 hastada 10 yıllık sağkalım oranı % 74 olarak bulunmuştur (49). TLE sonrası patoloji sonucu alındığında ilk 30 gün içinde acil radikal rezeksiyon gerekip gerekmeyeceği irdelenmelidir. Yüksek riskli tümör karakteristiklerinde (kötü diferansiasyon, lenfovasküler invazyon olması, tümör çapının 3 cm.den büyük olması), temiz cerrahi sınır için reeksizyona uygun olmayan vakalarda maksimum lokal hastalık kontrolü için erken dönem radikal rezeksiyon gerekebilmektedir. Yine MSKCC'da 21 hastayı içeren bir çalışmada TLE sonrası erken radikal cerrahi uygulanan risk faktörlü hastalar ile TLE sonrası nüks

gelişmesi üzerine radikal cerrahi uygulanan hastalar karşılaştırılmış ve ilk grupta hastalısız sağkalım % 94, ikinci grupta ise % 55 olarak tespit edilmiştir (53).

### **2.10.2. Transanal Endoskopik Mikrocerrahi (TEM)**

TEM standart transanal eksizyon için ulaşılması güç rektal kanserlerin çıkarılması için bir seçenektir (54). Özel tasarlanmış 25 cm uzunluğunda, 40 mm çapında bir endoskop yardımıyla rektum ön duvarında 10 cm.ye kadar olan, rektum yan duvarlarında 15 cm.ye kadar olan ve rektum arka duvarında 20 cm.ye kadar olan tümörler çıkarılabilirler. Hasta seçimindeki kriterler TLE'dekilerle aynıdır (55). Uygun hastalar seçildiğinde TEM, radikal rezeksiyon ile benzer sonuçlar vermekle birlikte morbidite ve mortalitesi daha düşüktür (55).

### **2.10.3. Anterior Rezeksiyon (AR)**

Rektosigmoid ve üst rektum tümörlerinde uygulanır. Rezeksiyon yüksek seviyede ve distal barsak ansının kanlanması iyi olduğu için anastomoz kaçığı riski Aşağı Anterior Rezeksiyona (AAR) göre daha düşüktür. Sigmoid kolonun diseksiyonu esnasında üreterler korunmalıdır. Rektum mobilizasyonu direkt baki altında keskin diseksiyonlarla yapılır. Diseksiyon esnasında sakral promontoryum seviyesinde pelvik sinir pleksuslarının korunmasına dikkat edilmelidir. Lateral ligamanlar diatermi kullanılarak diseke edilebilir. Ön tarafın diseksiyonunda erkeklerde seminal veziküllere dikkat edilmelidir. Diseksiyon teorik olarak tümörün alt sınırının 2 cm ötesine, mezorektumda ise 5 cm altına kadar sürdürülmesi yeterli kabul edilir. Yeterli rektum mobilizasyondan sonra rezeksiyon ve kolorektal anastomoz yapılır (56,57).

### **2.10.4. Aşağı Anterior Rezeksiyon (AAR)**

Günümüzde dişli çizginin 1 cm üzerindeki lezyonlara bile AAR uygulanabilmektedir. Rektum kanserleri için yapılan diğer cerrahi tekniklere göre yapılacak anastomozlarda bazı güçlükler vardır: Anatomik yapıların ortaya konması özellikle erkeklerde ve obez hastalarda zordur, rektumun serozası olmadığı için tabakalar karıştırılabilir, hemostazın sağlanması güç olabilir, yetersiz kanama denetimi hematoma, enfeksiyon ve apseye neden olabilir, anastomoz kanlanması yetersiz kalabilir ve kaçık riski artabilir. Bu risklerden

dolayı cerrah seçeceği hastalarda saptırıcı ileostomi açabilir. Tekniğe AR'daki gibi başlanır. Rektumun mobilizasyonu pelvik tabana kadar yapılır. Tümörün 2 cm altına inilmeye çalışılır. Anastomoz derin pelvise yapılacağı için hemen daima stapler kullanılır. Anastomozun gergin olmaması için proksimal kolon segmenti yeterince serbestleştirilmiş olmalıdır. Anastomozda gerginlik, kanlanmanın yeterliliğinden şüphe, anal kanala çok yakın distal anastomoz, anastomoz güvenirliliğinde şüphe varlığında saptırıcı stomadan yararlanılır (58).

#### **2.10.5. Laparoskopik Rezeksiyon (LR)**

Günümüzde laparoskopik rektal kanser rezeksiyonunu karşılaştıran nonrandomize küçük hasta sayıları içeren çalışmalar laparoskopinin deneyimli ellerde uygun olduğunu belirtmektedir (59). Bu çalışmalarda laparoskopik cerrahi ile benzer onkolojik sonuçların elde edildiği gösterilmiştir (60,61). Laparoskopik rezeksiyon üzerine odaklanmış randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **2.10.6. Total Mezorektal Eksizyon (TME)**

Bu prosedürün amacı rektum drenajını toplayan lenf nodlarını içeren mezorektumu intakt bir şekilde çıkarmaktır. Bu teknik ayrıca pelvik otonomik sinir korunmasına da müsaade eder. TME ile rezeke edilen spesimenlerin % 96'sında negatif lateral sınır elde edilmiştir (62).

Total mezorektal eksizyon tekniği ilk kez 1982 yılında Heald ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir. 100 hastalık seride 2 yıllık takip sonuçlarına göre lokal nüks görülmediğini bildirmiştir (63). Daha sonra yapılan bağımsız araştırmalarda bu seride ki 5 yıllık lokal nüks oranı % 4 olarak tespit edilmiştir (64). Günümüzde artık rektumun orta ve alt 1/3'üne yerleşmiş tümörlerde TME cerrahi tedavinin vazgeçilmez bir parçası olmuştur (65). Rektum ve mezorektumu endopelvik fasiya tarafından bir zarf gibi kaplanmıştır. Bu zarf ile komşu organlar temas halindedir. Keskin pelvik diseksiyon için bu fasiyal planların çok iyi şekilde anlaşılması gerekmektedir. Tekniğe genelde rektumun posterior diseksiyonu ile başlanır. Viseral pelvik fasiya (rektal proper fasiya) boyunca avasküler rektorektal boşlukta keskin diseksiyon ile ilerlenir. Bu

boşlukta ilerlerken S4 vertebra seviyesinde rektosakral fasiya (Waldeyer fasiyası) fark edilir. Bu fasiya fark edilmezse presakral venöz ağa, rektuma ve inferior hipogastrik sinire zarar verilebilir. Bu fasiyanın zayıf olduğu vakalarda elle yapılacak künt diseksiyon ciddi ve kontrol edilmesi güç presakral venöz kanamalara neden olabilir.

Keskin posterior diseksiyondan sonra anterior diseksiyona geçilir. Erkeklerde seminal vezikül seviyesinde Denonvilliers fasiyası ön tarafta yer alırken kadınlarda vajina vardır. Keskin diseksiyon bu aradan yapılırken saat 2 ve 10 hizasında diseksiyon ve traksiyon esnasında çok dikkatli olunmalıdır. Çünkü buradan genital organlara giden nörovasküler paketler geçer. Kadınlarda diseksiyon yetersiz yapılırsa iatrojenik rektovajinal fistül gelişebilir.

Posterior ve anterior diseksiyondan sonra pelvik pleksus ve sakral sinirler daha rahat vizualize edilebilir ve lateral diseksiyon esnasında korunabilirler. Ligamantöz yapıda olup olmadığı halen tartışmalı olan lateral ligamanların diseksiyonu böylelikle daha rahat olur (66). Takahashi ve arkadaşları lateral ligamanların orta rektal arter etrafındaki bağ dokusunun kalınlaşmasından oluştuğunu ve alt rektumun lenfatik drenajında önemli rol oynadığını ifade etmiştir (67).

#### **2.10.7. Abdominoperineal Rezeksiyon (APR)**

Sfinkter koruyucu teknikler için uygun olmayan alt rektum kanserlerinde uygulanır. Rektum ve mezorektuma ilaveten, levator ani kasının önemli bir bölümünü, anal sfinkterleri, anal kanal ve anüsü lenfatikleri ile birlikte bütün halinde çıkaran cerrahi işlemdir. 1908 yılında Miles tarafından tarif edildiği için Miles' Operasyonu olarak da adlandırılır. AAR'da olduğu gibi rektum mobilizasyonuna başlanır ve levator kaslara kadar ilerlenir. Rezeksiyonun üst sınırı gerçekleştirildikten sonra rektum perinede bırakılır ve uç kolostomi ağızlaştırılır. Böylece perineal aşamaya geçilir. Anüs etrafından yapılan eliptik kesi ile levator kaslara kadar ilerlenir. Kasların bir kısmı da piyesin üzerinde kalacak şekilde serbestleştirilir spesimen dışarı alınır. Rezeksiyon tamamlandıktan sonra perine primer olarak kapatılır (57,68).

### **2.10.8. İlave Organ Rezeksiyonları**

Tümörün infiltre ettiği komşu organlar da “en bloc” çıkarılarak onkolojik yönden cerrahi tedavinin etkinliği artırılabilir. Rektum kanserlerinde % 5 ila 20 oranında komşu organ tutulumu bildirilmiştir (69). Bunların yaklaşık 1/3’ü inflamatuvar tutulum, 2/3’ü tümöral tutulumdur. Yine ameliyat öncesi değerlendirmede ya da ameliyat esnasında karaciğer metastazı saptandığı durumlarda tedavi metastazların sayısı ve durumu dikkate alınarak planlanır. Kolay ulaşılabilecek yerdeki küçük karaciğer metastazları rektum cerrahisi esnasında yapılabilir. Operasyon süresini uzatacak, morbidite ve mortaliteyi artıracak büyük karaciğer girişimleri rektum kanseri cerrahisinden 2 ay sonraya ertelenir. Rezeke edilebilecek akciğer metastazlarına da uygun süre geçtikten sonra rezeksiyon planlanabilir (57).

### **2.11. Rektum Kanserlerinde Prognozu Etkileyen Faktörler**

#### **2.11.1. Yaş ve Cinsiyet**

Rektum kanserleri genellikle ileri yaş hastalığıdır. 40 yaş altı hastalar tüm vakaların % 4-5’ini oluşturur. Yapılan çalışmalarda yaşın ve cinsiyetin prognoz üzerinde çok fazla bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (70,71).

#### **2.11.2. Tümör Özellikleri**

Tümörün yerleşim yeri, makroskopik özellikleri, boyutları ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Diferansiasyon, müsin içeriği, damar ve sinir invazyonu gibi histolojik özellikler hakkında ise farklı ve zıt sonuçlar bildirilmiştir (72,73).

#### **2.11.3. Tümör Evresi**

Evre 1 kanserlerde 5 yıllık sağkalım % 90’larada iken evre 4 kanserlerde % 10’un altına iner. Yapılan çalışmalarda hem invazyon derinliği (T evresi) hem de evre bağımsız prognostik belirteçler olarak tespit edilmiştir (73).

#### **2.11.4. İ inferior Mezenterik Arterin Bağlanması**

Randomize olmayan çalışmalarda, IMA’nın yüksek ligasyonu ile sol kolik arterin distaline kadar rezeksiyon karşılaştırılmış ve fazla lenf nodu çıkarılmasının sağkalıma katkısının olmadığı görülmüştür (74).

### **2.11.5. Distal Rezeksiyon Sınırı**

Barsak duvarının distalindeki makroskopik tümörlerin histolojik incelemesinde 8 mm'den fazla yayılımın nadir olduğu ileri sürülmüştür. Hastaların sadece % 2.5'unda tümör yayılımının 2 cm'den fazla olduğu gösterilmiştir. Yeni veriler de 1 cm.lik distal cerrahi sınırın (özellikle neoadjuvan kemoradyoterapi almış hastalarda) kabul edilebilir onkolojik sonuçlar verdiğini göstermektedir (29,75).

### **2.11.6. Mezorektum Eksizyonu**

Total mezorektal eksizyon tekniğini yaygın olarak kullanan cerrahi servislerinden sunulan geniş serilerde lokal nüks oranı % 3 civarında iken 5 yıllık sağkalım oranları % 80'lerde bildirilmiştir. Mezorektal yayılım hastalığın ciddiyeti ve prognozda önemli bir göstergedir. Mezorektumun sağlam cerrahi sınırlarla eksizyonu sağkalımı artırmaktadır (4,35,36).

### **2.11.7. Lateral Cerrahi Sınır**

686 hasta içeren yeni bir seride lateral cerrahi sınır >1mm olanlarda lokal nüks oranı % 5 iken ≤1mm olanlarda bu oran % 20 olarak tespit edilmiştir (41).

### **2.11.8. Tümör Perforasyonu**

Ameliyat esnasında barsakta istenmeden meydana gelen bir delinme lokal nükste artışa, sağkalım oranlarında azalmaya neden olmaktadır (76). Perforasyon yeri tümörün olduğu bölge ise bu tümörden uzak perforasyona göre daha yüksek lokal nüks ve daha kısa sağkalım ile ilişkilidir (77).

### **2.11.9. Genişletilmiş Lenfadenektomi**

St Mark's Hastanesi, Chicago Üniversitesi, Tokyo Üniversitesi gibi çeşitli merkezlerde lateral pelvik (internal iliak) lenf nodu diseksiyonu çalışmaları bildirilmiştir. Lateral pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda 5 yıllık yaşam süresinin yaklaşık % 10 arttığı görülmüştür (78). St Mark's Hastanesinde yapılan randomize olmayan çalışmalarda genişletilmiş abdominopelvik lenf nodu diseksiyonunun yaşam süresine katkısının olmadığı bulunmuştur (79).

### **2.11.10. Cerrah Faktörü**

Rektum cerrahisinde deneyimli cerrahların yaptıkları ameliyatlarda morbidite, mortalite, lokal nüks oranları azalmakta ve sağkalım oranları artmaktadır (80,81).

### **2.11.11. Neoadjuvan Tedavi**

Tümör küçülmesi sağlayarak lateral ve distal cerrahi sınırların güvenli bir şekilde çıkarılmasını, böylece lokal nüks oranlarının azalmasını sağlar, ancak toplam sağkalımı artırmaz (82-84).

### **2.11.12. Ooferektomi**

Kolorektal kanserlerde over metastazı oranı % 6 civarında bulunmuş ve kötü prognoz ile birlikte olduğu görülmüş. Bu nedenle profilaktik ooferektomi önerilmiş. Ancak yapılan çalışmalarda profilaktik ooferektominin sağkalım avantajı sağlamamaktadır (85,86).

### **2.11.13. Yakın Takip**

Lokal nükslerin % 90'ının operasyondan sonraki ilk 36 ay içinde çıkması nedeni ile bu süre içinde yapılacak olan yakın takibin sağkalımı artırıp artırmayacağı çeşitli araştırmalara konu olmuştur. Bu çalışmalarda yakın takibin sağkalımı uzatmadığı gözlenmiştir (87).

### **2.11.14. Multiviseral Rezeksiyon**

Lokal ileri evre rektal kanserlerin tedavisinde multiviseral rezeksiyon postoperatif mortalite ve morbiditeyi artırmakla birlikte sağkalım üzerinde prognostik öneme sahiptir (88).

### **2.11.15. Tümör Belirteçleri**

Preoperatif dönemde CEA yüksekliği birçok çalışmada lokal nüks riskinde artış ve kötü prognoz ile birlikte bulunmuştur (89,90). Park ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada CEA seviyeleri preoperatif ve postoperatif olarak karşılaştırılmış ve serum CEA seviyesindeki değişiklik faydalı prognostik bir faktör olarak değerlendirilmiştir (91).

### **2.11.16. Peritümöral İnflamatuvar Cevap**

Peritümöral inflamatuvar cevap kanser hücrelerinin proliferasyonu ve disseminasyonuna karşı vereceği immunolojik etkilerden dolayı iyi prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (92,93).

### **2.11.17. Araştırma Aşamasında Olan Prognostik Faktörler**

*Tümöre Lenfoid Cevabın Değerlendirilmesi:* Birçok çalışmada prognostik faktör olarak değerli görülmüştür (94). Ancak sadece tek değişkenli analizlerde değerinin gösterilebildiği veya hiç gösterilemediği çalışmalar da vardır (95).

*DNA içeriği:* Yapılan çalışmalarda nüks görülen vakalarda anöploidi oranlarının yüksek oranda olduğu yönündedir (96). Ancak DNA içeriğinin prognostik faktör olarak kullanılabilmesi için standardizasyona ihtiyaç vardır.

*Tümör Dokusu Moleküler Belirteçler:* En çok çalışılmış olan gen p53 genidir. Bunun yanın da 18q/DCC, K-ras, mikrosatellit instabilite(MSI), p27, Bcl-2 çalışılmıştır. DCC ekspresyon kaybı kötü prognoz (97) ve karaciğer metastazları (98) ile beraberken, kuvvetli ekspresyonu sağkalımın güçlü bir pozitif prediktörü olarak tespit edilmiştir (99).K-ras; invazyon derinliği (100) ve kötü prognoz (101) ile ilişkili olabilir. Ayrıca kemoterapötiklere cevabı belirleyen faktörlerden biri olabilir (102). MSI varlığı artmış sağkalım olanları ile beraber bulunmuştur. Ancak altında yatan mekanizma tespit edilememiştir (103). p27 bir hücre siklus inhibitörüdür. Ekspresyonundaki azalmalar kötü prognoz ile birlikte (104). Bcl-2 ekspresyonunda azalma tümör çapında artma, lenfosit infiltrasyonunda azalma ve kötü prognoz ile birlikte (105). p53 pozitif tümörler genelde ileri evredir ve lenf nodu ve karaciğer metastazı daha sık görülür. p53 overekspresyonu kötü prognozla birlikte (106).

*Tümör Angiogenezinin Morfometrik Analizi (mikrodamar yoğunluğu):* Tümör içinde mikrodamar yoğunluğunu araştırarak anjiogenezisin bir prognostik faktör olabileceğini düşünen Cianchi ve arkadaşları incelemeler sonucunda mikrodamar yoğunluğunun standart histopatolojik incelemelere üstünlüğünün olmadığını saptamıştır (107).

*Spesifik Hücre Proteinleri ve Karbonhidratlar:* Class I insan lökosit antijeni (HLA) molekülleri, Class II HLA molekülleri, CA 19-9, CA 72-4, Sialyl Lex, Sialosyl-Tn, Ürokinaz-tip plasminojen aktivatörü, Plasminojen Aktivatör inhibitörü 2, Glikoprotein 72, P-glikoprotein (multidrug resistant gene product), MUC-1 müsin, E-katerin, İntegrinler, Tip IV kollajen, Jelatinaz B (MMP-9), Laminin, Tenascin, Otokrin mobilite faktör reseptörü (glikoprotein 78), Fosfolipaz C, İmmunoglobulin A'nın sekretuar komponenti, Metallothionein, Epidermal büyüme faktörü reseptörü, Gastrin reseptörü, Somatostatin reseptörü, Sükraz-izomaltaz ekspresyonu (MVA), Katepsin B, L, and D (sistein/aspartil proteaz), Ferritin, CD44, Vitamin D reseptör proteini, Sitokeratin 20, Hyaluronik asit çalışılmakta olan yapılardır. Ancak yaygın kabul görmek için yapılan çalışmalar henüz yetersizdir.

*Peritümöral Fibrozisin İncelenmesi (Desmoplazi):* Tümör indüksiyonuna sklerotik stromal cevabın kötü prognostik faktör (108) olabileceğine değinilmiş ancak daha sonra tartışmalı sonuçlar yayınlanmıştır.

*Proliferasyon Gösteren Hücre Nükleer Antijeni (cyclin/PCNA):* Tümör nüksü ve sağkalımla doğru orantıya sahip olduğunu gösteren yazılar mevcuttur. Ancak tek başına değerlendirildiğinde küçük bir prognostik öneme sahiptir (109).

*Diğer:* Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF) Miki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Duke's A ve B hastalarda agresiviteyi gösteren bir belirteç olabileceği değerlendirilmiş ve cerrahi sonrasında pozitif HGF değerlerinin nüksü gösterebileceği belirtilmiştir (110). Preoperatif kemoradyoterapiye tümörün cevabı ile prognoz karşılaştıran yayınlarda tartışmalıdır. Tümör regresyonunun prognostik faktör olmadığını söyleyen yayınlar varken (111), önemli bir prognostik faktör olduğunu gösteren yayınlarda (112) vardır. Nakagoe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise distal intramural tümör yayılımının kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada distal intramural yayılımı olan hastalarda hastalısız sağkalım süresi daha kısa, uzak metastaz oranları daha fazla tespit edilmiştir (113). Donald ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da preoperatif dönemde hipoalbuminemi ve CRP yüksekliği olan hastaların

prognozunun kötü olduğu belirtilmiş (114). Sirkulasyona katılan tümör hücreleri mRNA moleküler belirteçlere (telomeraz reverse transkriptaz, sitokeratin-19, sitokeratin-20, karsinoembriyonik antijen mRNA) bakılarak tespit edilmiş ve varlığı kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir (115).

## 2.12. Onkolojik Sonuçlar

Erken evre rektal kanserlerde 5 yıllık sağkalım oranları % 90'lar civarında iken evre 2 - 3 kanserlerde % 40-60, evre 4 kanserlerde % 6'ın altındadır (15). Lokal nüks oranları literatürde % 3.7 ile 43 arasında bildirilmiştir (1,2,3,4). Total mezorektal eksizyon tekniği yaygın olarak kullanılmaya başladıktan sonra rektal kanser cerrahisinde deneyimli merkezlerde bu oran % 5'in altındadır (4,36). Tümörün evresi arttıkça ve tümörün anal kanaldan uzaklığı azaldıkça lokal nüks oranları artmaktadır. Alt rektum yerleşimli kanserler genelde daha kötü onkolojik sonuçlarla birlikte. Operasyon tipinin karşılaştırıldığı serilerde onkolojik farklar cerrahi teknikten çok tümörün yerleşim yeri ile alakalıdır.

Bu bilgiler eşliğinde rektum kanseri nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan seçilmiş bir grup hastada yaşam süresi ve lokal nüks üzerine etkili faktörleri araştırmak üzere literatürde kolorektal kanser olguları için araştırılmış albümin ve CEA düzeylerinden esinlenerek "Rektum kanseri tedavisinde TME uygulananlarda preoperatif albümin ve karsinoembriyonik antijenin önemi" isimli retrospektif kohort çalışmaya karar verilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma GATA Haydarpaşa Genel Cerrahi Servisi'nde kolon ve rektum kanseri nedeniyle Eylül 1991 – Mayıs 2008 tarihleri arasında ameliyat edilen hastaların kayıtları Kolon Rektum Kanseri Veritabanı kullanılarak yapıldı. Veritabanında hastalara ait ad soyadı, doğum yeri, yaş, cinsiyet, hastane bilgi numarası, adres ve telefon numarası gibi **demografik özellik ve tanıtıcı bilgi verileri 8 parametre**, komorbid hastalık durumu, hemoglobün ve albümin değerleri, tümör belirteçleri, GGK durumu, metastaz varlığı, preoperatif tedavi gibi bilgilerin değerlendirildiği **preoperatif dönem verileri 9 parametre**, ameliyat

tarihi ve ameliyat tipi, operasyonun süresi, operasyon esnasında tahmini kanama miktarı, TME uygulaması, metastazlara yapılan girişimler, operasyonun elektif veya küratif yapıp/yapılmadığı gibi **perioperatif dönem verileri** 12 parametre, tümör tipi, çapı, distal cerrahi sınıra mesafesi, rektumda yerleşim yeri, grade, cerrahi sınırların durumu, vasküler ve perinöral invazyon varlığı, evresi gibi **patoloji verileri** 10 parametre, yoğun bakımda takip süresi, hastanede kalış süresi, komplikasyon, reoperasyon varlığı gibi **postoperatif dönem verileri** 5 parametre, tümör belirteçleri ve metastaz araştırma kayıtları, lokal nüks ve metastaz tespit tarihleri, ikinci bir operasyon gerekiyorsa nedeni ve tarihi, son takip tarihi, ölüm tarihi gibi **takip dönemi verileri** 10 parametre ile kayıtlanmış ve incelenmiştir. Kolon Rektum Kanseri Veri Tabanında Mayıs 2008 tarihi itibariyle toplam 357 hasta kayıtlı olup, bunların 234'ü kolon kanseri, 123'ü rektum kanseri idi

Rektum kanseri nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 123 hastadan 67 olgu çalışma için aranılan uygun cerrahi teknik uygulanmadığı, verilerinde eksiklikler bulunduğu ya da takipten çıktığı için çalışmadan çıkarıldı. "Rektum kanseri tedavisinde TME uygulananlarda preoperatif albümin ve karsinoembryonik antijenin önemi" isimli retrospektif kohort çalışmaya, rektum kanseri nedeniyle Ocak 2001 ve Mayıs 2008 döneminde tümüne Total Mezorektal Eksizyon uygulanarak cerrahi tedavisi yapılan ve preoperatif CEA, albümin düzeyleri kayıtlanmış, postoperatif dönemde CEA değerleri bilinen toplam 56 olgu dahil edilmiştir. Çalışmadaki tüm olgularda en az takip süresi 180 gündür. Olgular operasyon sonrasında ilk iki yıl her 3 ayda, sonrasında her 6 ayda bir kontrol edilmiştir. Yaşayan tüm hastalarda Mayıs 2008 itibariyle bu kontrol gerçekleştirilmiştir.

Hastalar preoperatif albümin, CEA düzeylerinde belirlenen eşik değerlerine göre her biri için ve bu parametrelerin kombinasyonları için gruplara ayrılmış ve demografik özellikleri, preoperatif, perioperatif ve postoperatif dönem verileri ile patoloji ve takip dönemi verileri açısından istatistiksel analize tabii

tutulmuştur. Olguların hepsi AJCC'nin TNM evreleme sistemine (versiyon 5) göre evrelendirildi.

Bulguların değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 (Chicago, USA) programı kullanıldı. Gruplar arası tanımlayıcı istatistiksel analizler için Ki-kare ve Kruskal-Wallis parametrik olmayan testi ile Tek Değişkenli Varyans Analizi testi kullanıldı. Yaşam süresi analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı, yaşam eğrileri arasındaki fark log rank testi ile değerlendirildi. Yaşam süresi ve bölgesel nüks üzerine etkili faktörler Çoklu Değişkenli Varyans Analizi ve Cox Regresyon analizi ile değerlendirildi. Parametrik verilerde değerler ortalama  $\pm$  S.E.M olarak verilmiştir. İstatistiksel analizin anlamlılığı için  $p < 0.05$  kabul edildi.

## **BULGULAR**

Çalışmaya alınan rektum kanserli 56 olgudan oluşan popülasyondaki her hastaya total mezorektal eksizyon uygulanmıştır. Popülasyonun demografik özellikleri değerlendirildiğinde 56 olgunun 22'si (% 39.3) kadın, 34'ü (% 60.7) erkektir. Olguların yaşları 23-89 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş  $65.96 \pm 1.89$  yıldır. Yaş için yapılan gruplamada 40 yaş ve altında 2 olgu varken, 40-60 yaş arasında 9, 60-80 yaş arasında 34, 80 yaşın üzerinde 11 olgu mevcuttu.

Olguların 27'sinde (% 48.2) eşlik eden komorbidite bulunmazken, 29'unda (% 51.8) hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus gibi eşlik eden komorbidite vardı. Preoperatif albümin için eşik değeri olan 3.5 gr/dl üzerinde 41 olgu, altında 15 olgu vardı. Grubun preoperatif albümin ortalaması  $3.7 \pm 0.1$  gr/dl idi. Preoperatif CEA'nın eşik değeri olan 5 ng/ml'nin üstünde 22 olgu, altında 34 olgu vardı. Grubun preoperatif CEA ortalaması  $12.7 \pm 3.8$  ng/ml idi.

Ameliyat öncesi klinik değerlendirmeye göre 6 olgu (% 10.7) neoadjuvan kemoradyoterapi almışken, 50 olguya (% 89.3) doğrudan cerrahi tedavi uygulanmıştır.

Uygulanan operasyon açısından yapılan değerlendirmede 39 olguya (% 69.6) AAR operasyonu uygulanırken, 17 olguya (% 30.4) APR operasyonu uygulanmıştır.

Patoloji raporlarında olguların 9'unun (% 16.1) iyi diferansiye, 43'ünün (% 76.8) orta diferansiye, 4'ünün (% 7,1) kötü diferansiye tümörü olduğu bildirilmiştir. Tümörün yerleşim yeri 14 olguda (% 25) alt 1/3 rektum yerleşimli, 20 olguda (% 35.7) orta 1/3 rektum yerleşimli, 22 olguda (% 39.3) üst 1/3 rektum yerleşimli idi. Rezeksiyon materyalinde tümörün 1 cm ve altında sağlam alt cerrahi sınıra sahip 16 (% 28.6), 1 - 2 cm aralığında sağlam alt cerrahi sınıra sahip 11 (% 19.6), 2 cm üzerinde sağlam alt cerrahi sınıra sahip 29 (% 51.8) olgu vardı. Tümör çapı ve derinliği, lenf nodu ve metastaz varlığı dikkate alınarak yapılan değerlendirmede tümör evresi 16 olguda (% 28.6) Evre I, 17 olguda (% 30.4) Evre II, 17 olguda (% 30.4) Evre III, 6 olguda (% 10.7) Evre IV bulundu.

Postoperatif dönemde tümörün evresi ve yeri ile hastanın yaşı ve fiziki kondüsyonu dikkate alınarak 18 hastaya (% 32.1) sadece takip önerilmiş ve kemoterapi ya da radyoterapi uygulanmamıştır. Sadece adjuvan kemoterapi 18 olguda (% 32.1) kullanılmışken, 15 olguda (% 26.8) adjuvan kemoradyoterapi uygulaması yapılmıştır. Bunların dışında postoperatif dönemde tedavi alması planlanmasına rağmen komorbidite nedeniyle 5 olgu (% 8.9) tedavi alamamıştır.

Lokal nüks yönüyle yapılan değerlendirmede 6 olguda lokal nüks değerlendirmesi yapılamazken geri kalan 50 olgudan 6'sında (% 12) lokal nüks saptanırken 44 olguda (% 88) takip döneminde lokal nüks görülmemiştir.

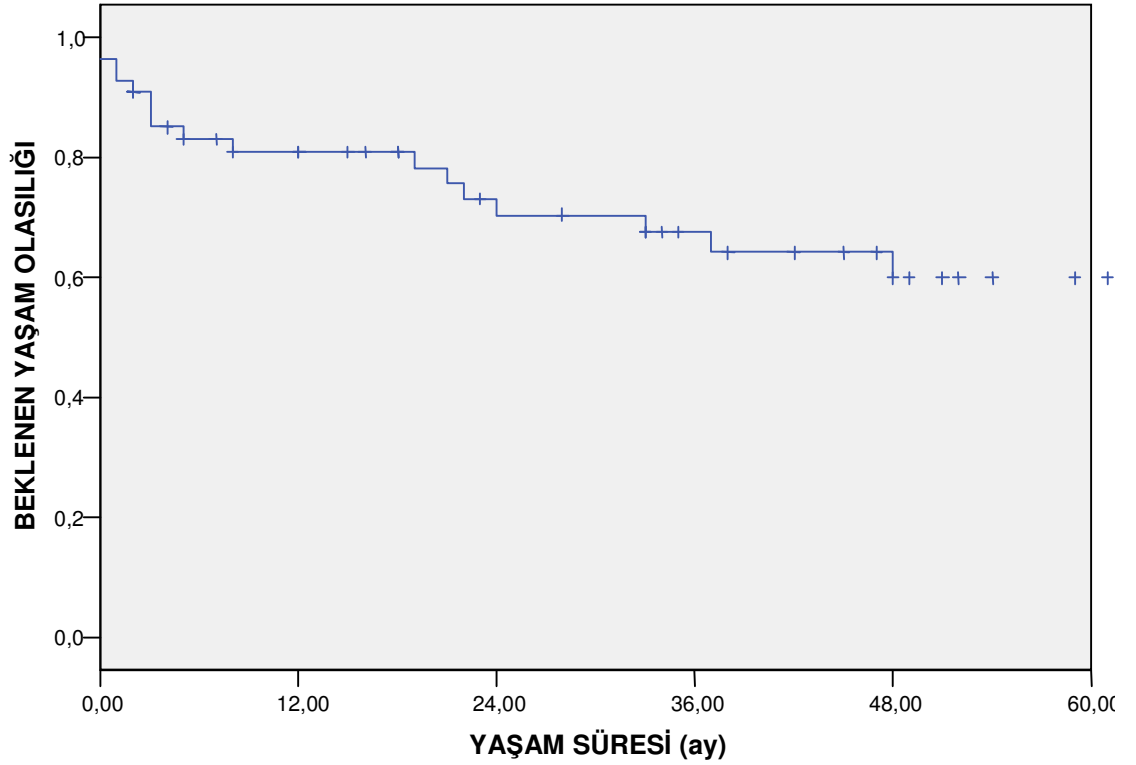
Takip süresi ortalaması  $27.48 \pm 3.31$  aydır. Takip esnasında olguların 17'si (% 30.36) ölmüştür. Çalışmaya alınan hastaların özelliklerine göre dağılımı Tablo 3'de verilmiştir.

**Tablo 3:** Hasta özelliklerine göre dağılım

	Sayı	%
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	34	60.7
Kadın	22	39.3
<b>Yas</b>		
< 40	2	3.6
40-60	9	16.1
60-80	34	60.7
> 80	11	19.6
<b>Komorbidite Varlığı</b>		
Var	29	51.8
Yok	27	48.2
<b>Preoperatif Albümin</b>		
≤ 3,5 gr/dl	15	26.8
> 3,5 gr/dl	41	73.2
<b>Preoperatif CEA</b>		
≤ 5 ng/ml	34	60.7
> 5 ng/ml	22	39.3
<b>Neoadjuvan Tedavi</b>		
Var	6	89.3
Yok	50	10.7
<b>Uygulanan Operasyon</b>		
AAR	39	69.6
APR	17	30.4
<b>Grade</b>		
İyi	9	16.1
Orta	43	76.8
Kötü	4	7.1
<b>Tumor Yerleşim Yeri</b>		
Alt 1/3	14	25
Orta 1/3	20	35.7
Ust 1/3	22	39.3
<b>Alt Cerrahi Sınır</b>		
≤1cm	13	23.2
>1 ≤2 cm	12	21.4
>2 cm	31	55.4
<b>Takip</b>		
Hayatta	39	69.65
Exitus	17	30.35
<b>Evre</b>		
I	16	28.6
II	17	30.35
III	17	30.35
IV	6	10.7
<b>Toplam Sağkalım (ay)</b>		
Median	22.5	
Ortalama ± S.E.M	31.1 ± 4.5	
<b>Hastaliksız Yaşam (ay)</b>		
Median	11.5	
Ortalama ± S.E.M	23.1 ± 4.4	
<b>5 Yıllık Yaşam Oranı (%)</b>	60	

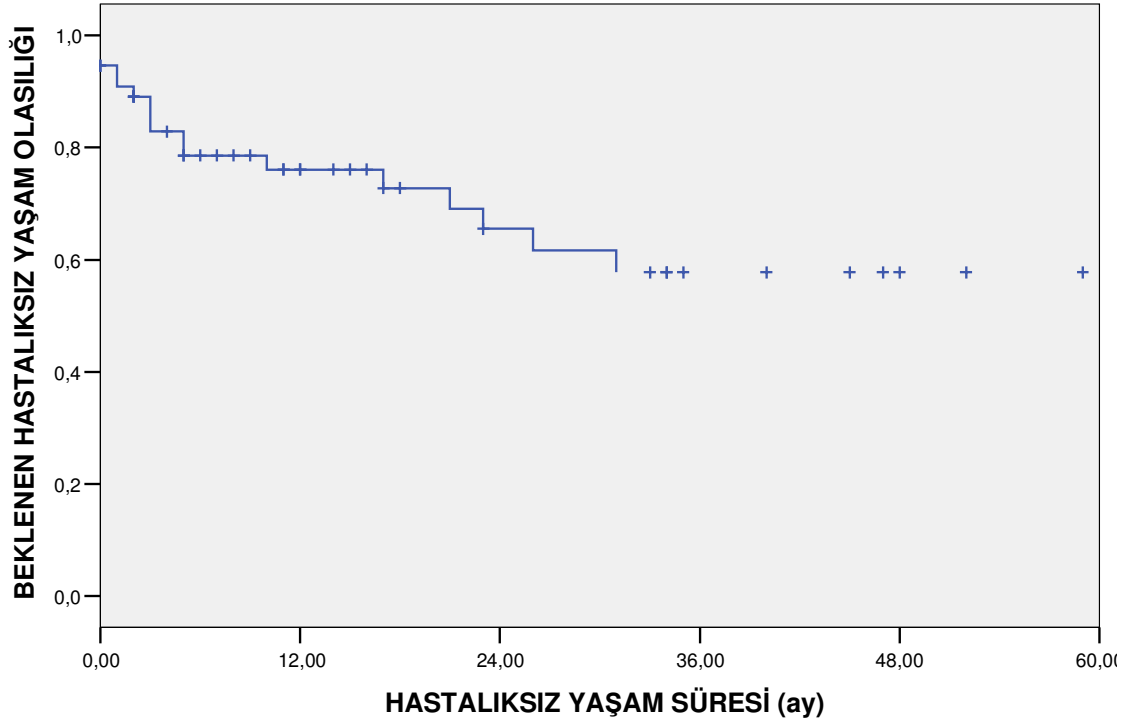
Rektum kanseri nedeniyle total mezorektal eksizyon uygulanan olguların dahil edildiği bu çalışma grubunda median yaşam süresi 22.5 ay olup, grubun yaşam süresi ortalaması  $31.1 \pm 4.5$  ay olarak bulundu. Hastaliksız yaşam süresi için median değeri 11.5 ay olup, grubun hastaliksız yaşam süresi ortalaması  $23.1 \pm 4.4$  ay olarak saptandı. Rektum kanseri nedeniyle total mezorektal eksizyon uygulanan grubun yaşam analiz eğrisi Şekil 1'de, hastaliksız yaşam eğrisi Şekil 2'de gösterilmiştir.

### REKTUM KANSERİ TEDAVİSİNDE TOTAL MEZOREKTAL EKŞİZYON UYGULANANLARDA YAŞAM EĞRİSİ



**Şekil 1:** Total Mezorektal Eksizyon Uygulanan Rektum Kanserli Olgularda Yaşam Eğrisi

## REKTUM KANSERİ TEDAVİSİNDE TOTAL MEZOREKTAL EKSIZYON UYGULANANLARDA HASTALIKSIZ YAŞAM EĞRİSİ



**Şekil 2:** Total Mezorektal Eksizyon Uygulanan Rektum Kanserli Olgularda Hastalıklı Yaşam Eğrisi

### *Preoperatif Albümin*

Çalışmaya alınan hasta popülasyonunda ortalama albümin değeri  $3.7 \pm 0.1$  gr/dl bulunmuştur. Preoperatif dönem serum albümin değerine göre hastalar 3.5 gr/dl ve altında olanlar (Grup Alb1) ile üstünde olanlar (Grup Alb2) olarak iki gruba ayrılarak değerlendirilmeye tabii tutulmuştur. Gruplarda parametrelerin dağılımı ve istatistiksel analizi Tablo 4'de gösterilmiştir.

Cinsiyet yönüyle yapılan değerlendirmede erkek ve kadın olgu sayısı Grup Alb1'de 8 ve 7, Grup Alb2'de 26 ve 15 bulundu. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada erkek kadın sayısı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Yaş yönüyle yapılan değerlendirmede Grup Alb1'de 40 yaşından küçük olgu yokken, 40-60 yaş arası 1 olgu, 60-80 yaş arası 7 olgu, 80 yaşından büyük 7 olgu olduğu, Grup Alb2'de ise 40 yaşından küçük 2 olgu, 40-60 yaş arası 8 olgu, 60-80 yaş arası 27 olgu, 80 yaşından büyük 4 olgu olduğu görüldü. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada yaş grupları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.021$ ).

Komorbidite durumu açısından yapılan değerlendirmede Grup Alb1'de komorbid hastalığı olan 10 olgu, komorbid hastalığı olmayan 5 olgu varken, Grup Alb2'de komorbid hastalığı olan 19 olgu, komorbid hastalığı olmayan 22 olgu bulunmaktaydı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada komorbid hastalık varlığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Ameliyat öncesi klinik değerlendirmeye göre neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanıp/uygulanmaması açısından yapılan incelemede Grup Alb1'de neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan 2 olgu varken, Grup Alb2'de neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan 4 olgu vardı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanıp/uygulanmaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Uygulanan operasyon açısından yapılan değerlendirmede Grup Alb1'de AAR operasyonu uygulanan 11, APR operasyonu uygulanan 4 olgu bulunurken, Grup Alb2'de AAR operasyonu uygulanan 29, APR operasyonu uygulanan 12 olgu vardı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada uygulanan operasyon açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tümörün diferansiyasyon derecesi baz alınarak yapılan değerlendirmede Grup Alb1'de iyi derece diferansiye tümörü olan 2, orta derece diferansiye tümörü olan 12, kötü derece diferansiye tümörü olan 1 olgu varken, Grup Alb2'de iyi derece diferansiye tümörü olan 7, orta derece diferansiye tümörü olan 31, kötü derece diferansiye tümörü olan 13 olgu vardı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada tümörün diferansiyasyon derecesi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tümörün yerleşim yeri yönüyle yapılan değerlendirmede Grup Alb1'de alt 1/3 rektum yerleşimli 4, orta 1/3 rektum yerleşimli 6, üst 1/3 rektum yerleşimli 5 olgu bulunurken, Grup Alb2'de alt 1/3 rektum yerleşimli 10, orta 1/3 rektum yerleşimli 14, üst 1/3 rektum yerleşimli 17 olgu bulundu. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada tümörün yerleşim yeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Alt cerrahi sınır baz alınarak yapılan değerlendirmede Grup Alb1'de 1 cm altında sağlam alt cerrahi sınıra sahip 6, 1 - 2 cm sağlam alt cerrahi sınıra sahip 4, 2 cm üzerinde sağlam alt cerrahi sınıra sahip 5 olgu varken, Grup Alb2'de 1 cm altında sağlam alt cerrahi sınıra sahip 7, 1 -2 cm sağlam alt cerrahi sınıra sahip 8, 2 cm üzerinde sağlam alt cerrahi sınıra sahip 26 olgu yer almaktaydı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada alt cerrahi sınır açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tümör evresi ele alınarak yapılan değerlendirmede Grup Alb1'de Evre I 5, Evre II 5, Evre III 4, Evre IV 1 olgu bulunurken, Grup Alb2'de Evre I 11, Evre II 12, Evre III 13, Evre IV 5 olgu bulunmaktaydı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada tümör evresi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Grup Alb1'de 3 ve Grup Alb2'de 3 olguda lokal nüks değerlendirmesi yapılamamıştır. Bu olguların dışarda tutulduğu değerlendirmede Grup Alb1'de lokal nüks 2/10 (% 20) olguda lokal nüks gelişirken Grup Alb2'de 4/34 (% 11.7) olguda lokal nüks geliştiği görüldü. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada lokal nüks açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Grup Alb1'de median yaşam süresi 18 ay olup, grubun yaşam süresi ortalaması  $18 \pm 4.4$  ay olarak bulundu. Grup Alb 2'de median yaşam süresi 28 ay olup, grubun yaşam süresi ortalaması  $35.9 \pm 5.9$  ay olarak saptandı. Grup Alb1'de 5 yıllık sağkalım oranı % 46.7 iken, Grup Alb2'de 5 yıllık sağkalım oranı % 78 olarak bulunmuştur. Toplam sağkalım süresi ve oranları açısından her iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.012$  ve  $p=0.026$ ).

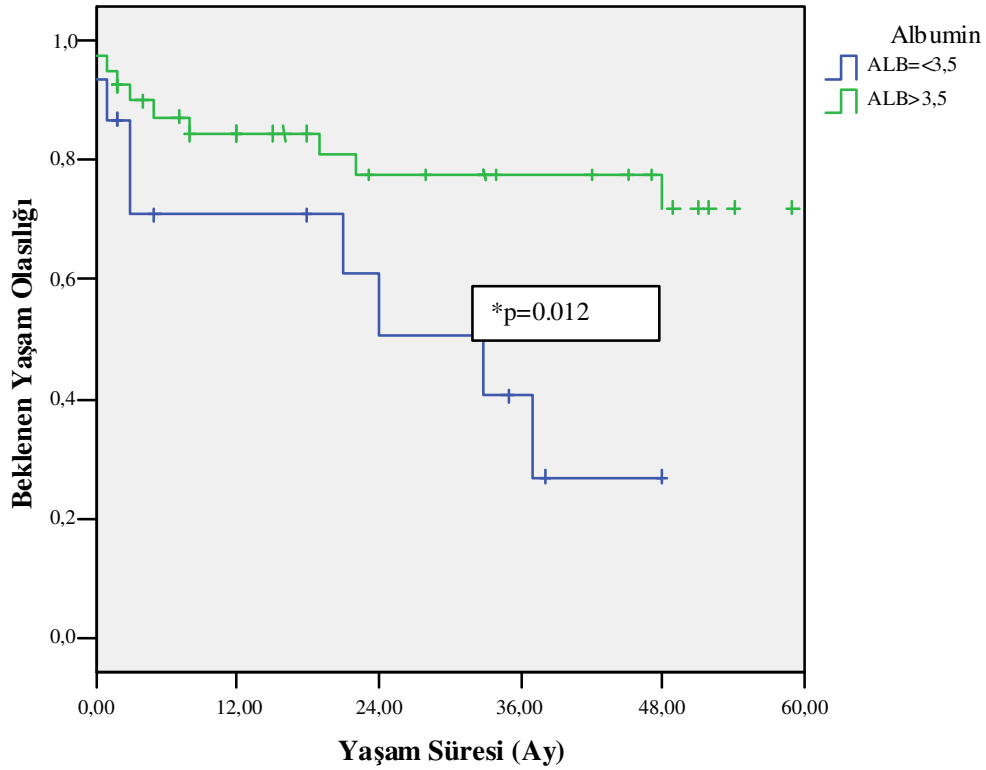
**Tablo 4: Preoperatif Albümin Değerine Göre Hasta Özelliklerinin Analizi**

	Grup Alb1 (n=15)	Grup Alb2 (n=41)	p
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	8	26	
Kadın	7	15	0.494
<b>Yaş</b>			
<40	0	2	
40-60	1	8	
60-80	7	27	0.017*
>80	7	4	
<b>Komorbidite Varlığı</b>			
Var	10	19	
Yok	5	22	0.178
<b>Neoadjuvan Tedavi</b>			
Var	2	4	
Yok	13	37	0.654
<b>Operasyon Tipi</b>			
APR	4	11	
AAR	11	30	0.990
<b>Grade</b>			
İyi	2	7	
Orta	12	31	0.937
Kötü	1	3	
<b>Tümör Yerleşim Yeri</b>			
Alt 1/3	4	10	
Orta1/3	6	13	0.762
Üst 1/3	5	18	
<b>Alt Cerrahi Sınır</b>			
≤1 cm	6	7	
>1 ≤2 cm	4	8	0.103
>2 cm	5	26	
<b>Evre</b>			
I	5	10	
II	5	12	
III	4	14	0.827
IV	1	5	
<b>Lokal Nüks</b>			
Yok	10	34	
Var	2	4	0.654
Bilinmeyen	3	3	
<b>Takip</b>			
Yaşıyor	7	31	
Exitus	8	10	0.040*
<b>Toplam Sağkalım (ay)</b>			
Median	18	28	
Ortalama ± S.E.M	18 ± 4.4	35.9 ± 5.9	0.012*
<b>Hastaliksız Yaşam (ay)</b>			
Median	5	12	
Ortalama ± S.E.M	14.2 ± 3.9	26.4 ± 5.9	0.032*
<b>5 Yıllık Yaşam Oranı (%)</b>	46.7	78	0.026*

Hastaliksız yaşam açısından yapılan değerlendirmede Grup Alb1'de median hastaliksız yaşam süresi 5 ay olup, grubun hastaliksız yaşam süresi ortalaması  $14.2 \pm 3.9$  ay olarak bulundu. Grup Alb 2'de median hastaliksız yaşam süresi 12 ay olup, grubun hastaliksız yaşam süresi ortalaması  $26.4 \pm 5.9$  ay olarak saptandı. Hastaliksız yaşam açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p=0.032$ ). Preoperatif albümin değerine göre oluşturulan gruplara göre yaşam analiz eğrisi Şekil 3'de, hastaliksız yaşam eğrisi Şekil 4'de gösterilmiştir.

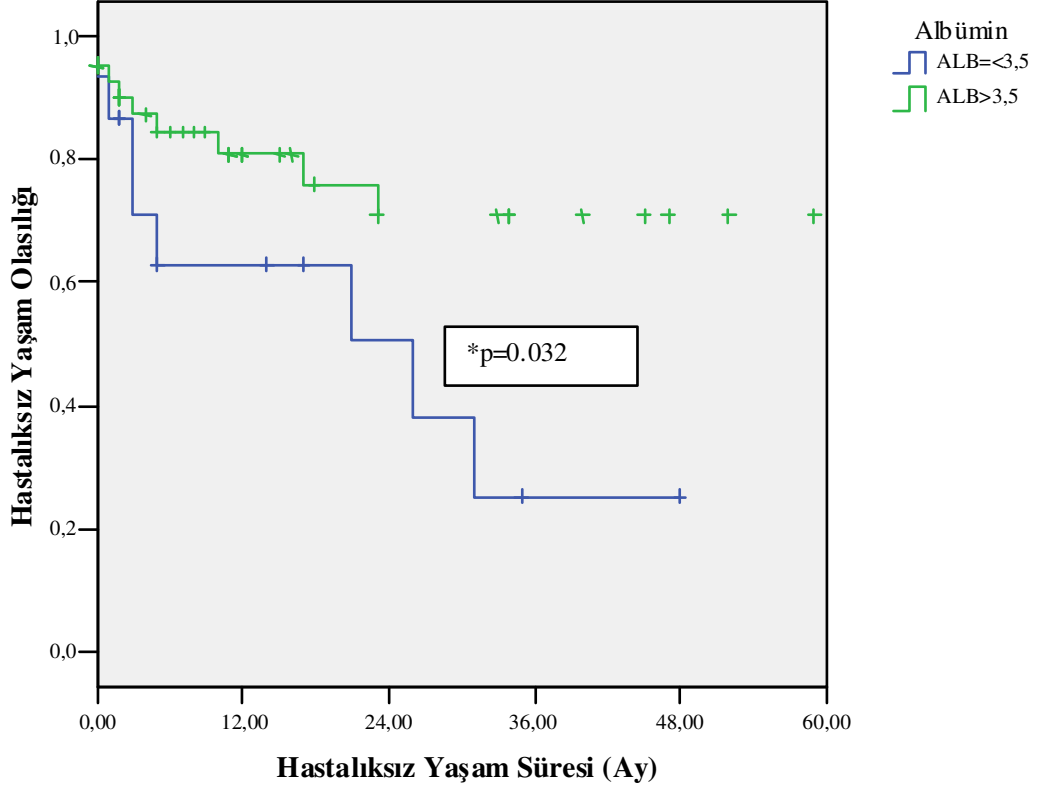
Takip süreci içerisinde Grup Alb1'de 8 olgu ( % 53.3) ex olurken, Grup Alb2'de 9 olgu (% 22) ex olmuştu. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.040$ ).

### Preoperatif Albümin Değerine Göre Yaşam Eğrisi



Şekil 3: Preoperatif albümin değerine göre gruplarda yaşam eğrisi

### Preoperatif Albümin Hastaliksız Yaşam Eğrisi



**Şekil 4:** Preoperatif albümin değerine göre hastaliksız yaşam eğrisi  
*Karsinoembryonik Antijen*

Çalışmada değerlendirmeye alınan hastaların preoperatif dönem serum CEA değerinin ortalaması  $13.24 \pm 3.83$  ng/ml olarak tespit edilmiştir. Hastalar, serum CEA değeri 5 ng/ml'nin üstünde olanlar (Grup CEA1) ve 5 ng/ml'ye eşit ve altında olanlar (Grup CEA2) olarak iki gruba ayrılarak değerlendirmeye alınmıştır. Gruplarda parametrelerin dağılımı ve istatistiksel analizi Tablo 5'de gösterilmiştir.

Cinsiyet yönüyle yapılan değerlendirmede erkek ve kadın olgu sayısı Grup CEA1'de 22 ve 12, Grup CEA2'de 12 ve 10 bulundu. Gruplar arası yapılan

karşılaştırmada erkek kadın sayısı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Yaş yönüyle yapılan değerlendirmede Grup CEA1'de 40 yaş altında 1, 40 –60 yaş arasında 4, 60-80 yaş arasında 22 ve 80 yaş üzerinde 7 olgu varken, Grup CEA2'de 40 yaş altında 1, 40 –60 yaş arasında 5, 60-80 yaş arasında 12 ve 80 yaş üzerinde 4 olgu yer almaktaydı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada yaş açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Komorbid hastalık olup/olmaması bakımından yapılan değerlendirmede Grup CEA1'de komorbid hastalığı olan 18, komorbid hastalığı olmayan 16 olgu yer alırken, Grup CEA2'de komorbid hastalığı olan 11, komorbid hastalığı olmayan 11 olgu yer almaktaydı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada komorbidite açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanıp/uygulanmaması yönüyle yapılan değerlendirmede Grup CEA1'de ve Grup CEA2'de neoadjuvan kemoradyoterapi gören 3'er olgu yer almaktaydı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanıp/uygulanmaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Uygulanan cerrahi prosedür ele alınarak yapılan değerlendirmede Grup CEA1'de AAR ve APR operasyonu uygulanan 17 ve 5 olgu olduğu görülürken, Grup CEA2'de AAR ve APR operasyonu uygulanan 23 ve 11 olgu olduğu görüldü. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada uygulanan cerrahi prosedür açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tümörün diferansiyasyon derecesi baz alınarak yapılan değerlendirme sonucunda Grup CEA1'de iyi derece diferansiye tümöre sahip 2, orta derece diferansiye tümöre sahip 17, kötü derece diferansiye tümöre sahip 3 olgu olduğu görülürken, Grup CEA2'de iyi derece diferansiye tümöre sahip 7, orta derece diferansiye tümöre sahip 26, kötü derece diferansiye tümöre sahip 1 olgu olduğu görüldü. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada tümörün diferansiyasyon derecesi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tümör yerleşim yeri yönüyle yapılan değerlendirmede Grup CEA1'de alt 1/3 rektum yerleşimli 6, orta 1/3 rektum yerleşimli 8, üst 1/3 rektum yerleşimli 8 olgu varken, Grup CEA2'de alt 1/3 rektum yerleşimli 8, orta 1/3 rektum yerleşimli 12, üst 1/3 rektum yerleşimli 14 olgu yer almaktaydı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada tümör yerleşim yeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Sağlam alt cerrahi sınır ele alınarak yapılan değerlendirmede Grup CEA1'de 1 cm ve altı sağlam alt cerrahi sınıra sahip 5, 1 – 2 cm sağlam alt cerrahi sınıra sahip 7, 2 cm üzerinde sağlam alt cerrahi sınıra sahip 10 olgu varken, Grup CEA2'de 1 cm ve altı sağlam alt cerrahi sınıra sahip 8, 1 - 2 cm sağlam alt cerrahi sınıra sahip 6, 2 cm üzerinde sağlam alt cerrahi sınıra sahip 20 olgu yer almaktaydı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada alt cerrahi sınır açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tümör evresi değerlendirildiğinde Grup CEA1'de Evre I 2, Evre II 9, Evre III 8, Evre IV 3 olgu, Grup CEA2'de Evre I 14, Evre II 8, Evre III 9, Evre IV 3 olgu olduğu görülmüştür. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada tümör evresi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Grup CEA1'de 2 ve Grup CEA2'de 4 olguda lokal nüks değerlendirmesi yapılamamıştır. Bu olguların dışarda tutulduğu değerlendirmede Grup CEA1'de 2/20 (% 10) olguda lokal nüks gelişirken Grup CEA2'de 4/30 (% 13.3) olguda lokal nüks geliştiği görüldü. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada lokal nüks açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Grup CEA1'de median yaşam süresi 33 ay olup, grubun yaşam süresi ortalaması  $32.2 \pm 5.3$  ay olarak bulundu. Grup CEA2'de median yaşam süresi 18.5 ay olup, grubun yaşam süresi ortalaması  $30.4 \pm 6.7$  ay olarak saptandı Grup CEA1'de 5 yıllık sağkalım oranı % 77.3 iken, Grup CEA2'de 5 yıllık sağkalım oranı % 64.7 olarak bulunmuştur. Toplam sağkalım süresi ve oranları açısından her iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

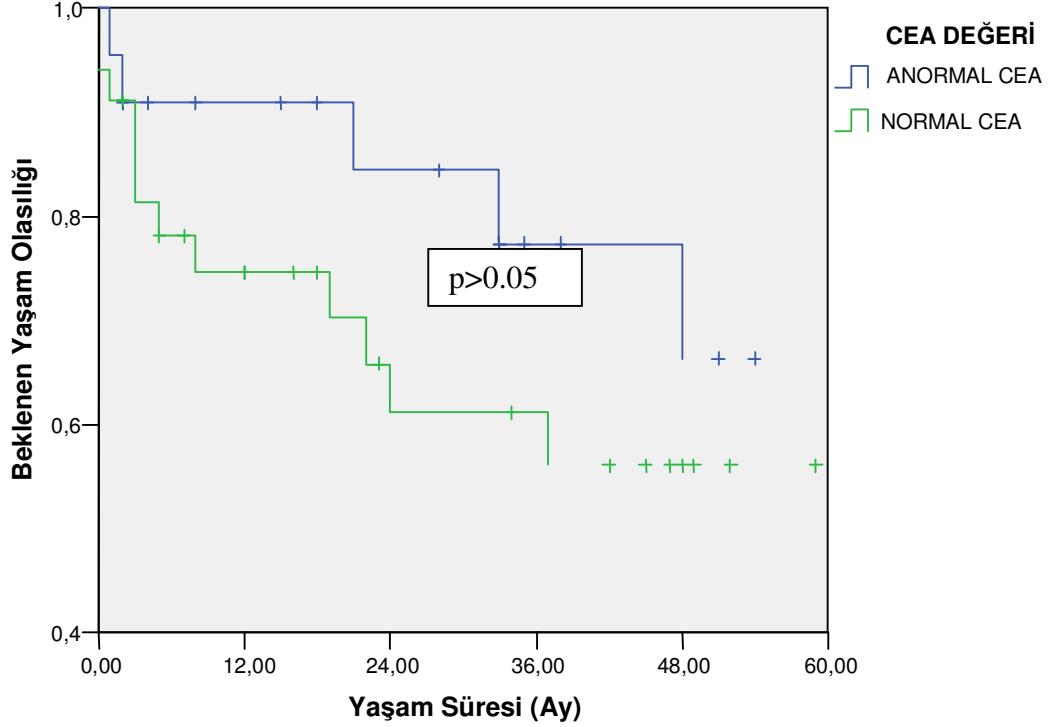
**Tablo 5:** Preoperatif CEA Değerine Göre Hasta Özelliklerinin Analizi

	Preoperatif CEA		P
	> 5 ng/ml (n=22)	≤ 5 ng/ml (n=34)	
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	12	22	0.275
Kadın	10	12	
<b>Yaş</b>			
<40	1	1	0.787
40-60	5	4	
60-80	12	22	
>80	4	7	
<b>Komorbidite Varlığı</b>			
Var	11	18	0.961
Yok	11	16	
<b>Neoadjuvan Tedavi</b>			
Var	3	3	0.681
Yok	19	31	
<b>Operasyon Tipi</b>			
APR	5	11	0.476
LAR	17	23	
<b>Grade</b>			
İyi	2	7	0.198
Orta	17	26	
Kötü	3	1	
<b>Tümör Yerleşim Yeri</b>			
Alt 1/3	6	8	0.969
Orta1/3	8	12	
Üst 1/3	8	14	
<b>Alt Cerrahi Sınır</b>			
≤1 cm	5	8	0.384
>1 ≤2 cm	7	6	
>2 cm	10	20	
<b>Evre</b>			
I	2	14	0.088
II	9	8	
III	8	9	
IV	3	3	
<b>Lokal Nüks</b>			
Yok	18	26	0.521
Var	2	4	
Bilinmeyen	2	4	
<b>Takip</b>			
Hayatta	17	22	0.418
Exitus	5	12	
<b>Toplam Sağkalım (ay)</b>			
Median	33	18.5	0.365
Ortalama ± S.E.M	32.2±5.3	30.4±6.7	
<b>Hastaliksız Sağkalım (ay)</b>			
Median	10	12	0.673
Ortalama ± S.E.M	17.4±4.4	26.9±6.7	
<b>5 Yıllık Yaşam Oranı (%)</b>	77.3	64.7	

Hastaliksız yaşam açısından yapılan değerlendirmede Grup CEA1'de median hastaliksız yaşam süresi 10 ay olup, grubun hastaliksız yaşam süresi ortalaması  $17.4 \pm 4.4$  ay olarak bulundu. Grup CEA2'de median hastaliksız yaşam süresi 12 ay olup, grubun hastaliksız yaşam süresi ortalaması  $26.9 \pm 6.7$  ay olarak saptandı. Hastaliksız yaşam açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ). Preoperatif CEA değerine göre oluşturulan gruplarda yaşam analiz eğrisi Şekil 5'de, hastaliksız yaşam eğrisi Şekil 6'da gösterilmiştir.

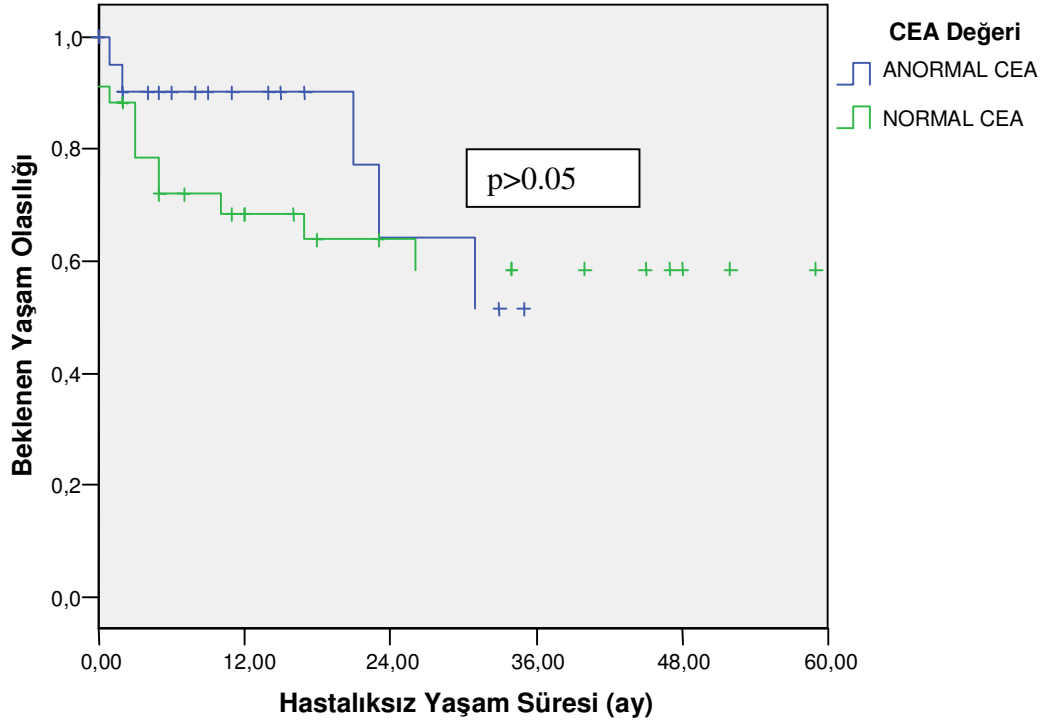
Takip süreci içerisinde Grup CEA1'de 5 olgu (% 22.7) ex olurken Grup CEA2'de 12 olgu (% 35.3) ex olmuştur. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada olguların hayatta olup/olmaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ )

#### Preoperatif CEA Değerine Göre Yaşam Eğrisi



Şekil 5: Preoperatif CEA değerine göre gruplarda yaşam eğrisi

### Preoperatif CEA Değerine Göre Hastaliksız Yaşam Eğrisi



**Şekil 6:** Preoperatif CEA değerine göre gruplarda hastaliksız yaşam eğrisi

#### *Albümin ve Karsinoembryonik Antijen*

Yukardaki veriler ışığında preoperatif albümin ve CEA düzeylerinde belirlenen eşik değerlerinin birleşimleri esas alınarak hastalar 4 gruba ayrılarak istatistiksel analize tabii tutulmuştur (Tablo 6).

Preoperatif albümin seviyesi Grup 1'de  $3.01 \pm 0.43$  gr/dl iken, Grup 2'de  $3.02 \pm 0.40$  gr/dl, Grup 3'de  $3.96 \pm 0.26$  gr/dl ve Grup 4'de  $4.06 \pm 0.27$  gr/dl olarak bulunmuştur. Preoperatif CEA seviyesi Grup 1'de  $2.62 \pm 1.2$  ng/ml olarak bulunurken, Grup 2'de  $37.1 \pm 4.12$  ng/ml, Grup 3'de  $2.15 \pm 0.96$  ng/ml, Grup 4'de  $25.41 \pm 3.51$  ng/ml olarak bulunmuştur.

Grup 1'de 8 (% 14.3), Grup 2'de 7 (% 12.5), Grup 3'de 26 (% 46.4) ve Grup 4'de 15 (% 26.8) olgu yer almıştır. Gruplarda parametrelerin dağılımı ve istatistiksel analizi Tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 6:** Preoperatif albümin ve CEA değerlerine göre gruplar

Gruplar	Preoperatif Albümin	Preoperatif CEA
Grup 1	≤ 3,5 gr/dl	≤ 5 ng/ml
Grup 2	≤ 3,5 gr/dl	> 5 ng/ml
Grup 3	> 3,5 gr/dl	≤ 5 ng/ml
Grup 4	> 3,5 gr/dl	> 5 ng/ml

Cinsiyet yönüyle yapılan değerlendirmede erkek ve kadın olgu sayısı Grup 1'de 3 ve 5, Grup 2'de 4 ve 3, Grup 3'de 9 ve 17, Grup 4'de 6 ve 9 bulundu. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada erkek kadın sayısı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Yaş yönüyle yapılan değerlendirmede Grup 1'de 40 yaş altında 0, 40 –60 yaş arasında 1, 60-80 yaş arasında 3 ve 80 yaş üzerinde 4 olgu varken, Grup 2'de 40 yaş altında 0, 40 –60 yaş arasında 0, 60-80 yaş arasında 4 ve 80 yaş üzerinde 3 olgu, Grup 3'de 40 yaş altında 1, 40 –60 yaş arasında 3, 60-80 yaş arasında 19 ve 80 yaş üzerinde 3 olgu, Grup 4'de 40 yaş altında 1, 40 –60 yaş arasında 5, 60-80 yaş arasında 8 ve 80 yaş üzerinde 1 olgu yer almaktaydı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada yaş açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Komorbid hastalık varlığı yönüyle yapılan değerlendirmede Grup 1'de komorbid hastalığı olan 4, komorbid hastalığı olmayan 4 olgu varken, Grup 2'de komorbid hastalığı olan 1, komorbid hastalığı olmayan 6 olgu, Grup 3'de komorbid hastalığı olan 12, komorbid hastalığı olmayan 14 olgu, Grup 4'de komorbid hastalığı olan 10, komorbid hastalığı olmayan 5 olgu yer almaktaydı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada komorbid hastalık varlığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 7:** Grupların özellikleri ve istatistiksel analizi

	Grup1 n=8	Grup2 n=7	Grup3 n=26	Grup4 n=15	p Gruplar arası
<b>Cinsiyet</b>					
Erkek	3	4	9	6	0.651
Kadın	5	3	17	9	
<b>Yaş</b>					
<40	0	0	1	1	0.130
40-60	1	0	3	5	
60-80	3	4	19	8	
>80	4	3	3	1	
<b>Komorbidite Varlığı</b>					
Var	4	1	12	10	0.208
Yok	4	6	14	5	
<b>Neoadjuvan Tedavi</b>					
Var	1	1	2	2	0.947
Yok	7	6	24	13	
<b>Operasyon Tipi</b>					
APR	3	1	8	4	0.784
AAR	5	6	18	11	
<b>Grade</b>					
İyi	2	0	5	2	0.211
Orta	5	7	21	10	
Kötü	1	0	0	3	
<b>Tümör Yerleşim Yeri</b>					
Alt 1/3	2	2	6	4	0.930
Orta1/3	4	2	8	6	
Üst 1/3	2	3	12	5	
<b>Alt Cerrahi Sınır</b>					
≤1 cm	4	2	5	3	0.270
>1 ≤2cm	1	3	4	4	
>2 cm	3	2	17	8	
<b>Evre</b>					
I	4	1	10	1	0.381
II	2	3	6	6	
III	1	3	8	5	
IV	1	0	2	3	
<b>Lokal Nüks</b>					
Yok	5	6	21	13	0.920
Var	1	1	3	1	
Bilinmiyor	2	1	2	1	
<b>Takip</b>					
Hayatta	3	4	19	13	0.154
Exitus	5	3	7	2	
<b>Toplam Sağkalım</b>					
Median	3	21	20,5	33	0.042*
Ortalama ± S.E.M	15.3±6.6	21.1±5.8	35±8.4	37.4±7	
<b>Hastaliksız Sağkalım</b>					
Median	4	17	16,5	7	0.099
Ortalama ± S.E.M	11.5±6	17.3±4.9	31.6±8.4	17.4±6.1	
<b>3 Yıllık Yaşam Oranı (%)</b>	38.9	42.9	68	93	0.042*

Neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanıp uygulanmadığı yönüyle yapılan değerlendirmede Grup 1'de neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan 1 olgu varken, Grup 2'de neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan 1, Grup 3'de neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan 2, Grup 4'de neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan 2 olgu yer almaktaydı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada neoadjuvan tedavi alıp almaması açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Uygulanan operasyon yönünden yapılan değerlendirmede Grup 1'de Abdominoperineal Rezeksiyon uygulanan 3, Aşağı Anterior Rezeksiyon uygulanan 5 olgu varken, Grup 2'de Abdominoperineal Rezeksiyon uygulanan 1, Aşağı Anterior Rezeksiyon uygulanan 6 olgu, Grup 3'de Abdominoperineal Rezeksiyon uygulanan 8, Aşağı Anterior Rezeksiyon uygulanan 18 olgu, Grup 4'de Abdominoperineal Rezeksiyon uygulanan 4, Aşağı Anterior Rezeksiyon uygulanan 11 olgu yer almaktaydı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmalarda uygulanan operasyon açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tümörün diferansiyasyon derecesi açısından yapılan değerlendirmede Grup 1'de iyi derecede diferansiye tümörü olan 2, orta derecede diferansiye tümörü olan 5, kötü derecede diferansiye tümörü olan 1 olgu varken, Grup 2'de iyi derecede diferansiye tümörü olan 0, orta derecede diferansiye tümörü olan 7, kötü derecede diferansiye tümörü olan 0 olgu, Grup 3'de iyi derecede diferansiye tümörü olan 5, orta derecede diferansiye tümörü olan 21, kötü derecede diferansiye tümörü olan 0 olgu, Grup 4'de iyi derecede diferansiye tümörü olan 2, orta derecede diferansiye tümörü olan 10, kötü derecede diferansiye tümörü olan 3 olgu yer almaktaydı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada tümörün diferansiyasyon derecesi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tümör yerleşim yeri açısından yapılan değerlendirmede Grup 1'de alt 1/3 rektum yerleşimli 2, orta 1/3 rektum yerleşimli 4, üst 1/3 rektum yerleşimli 2 olgu varken, Grup 2'de alt 1/3 rektum yerleşimli 2, orta 1/3 rektum yerleşimli 2, üst

1/3 rektum yerleşimli 3 olgu, Grup 3'de alt 1/3 rektum yerleşimli 6, orta 1/3 rektum yerleşimli 8, üst 1/3 rektum yerleşimli 12 olgu, Grup 4'de alt 1/3 rektum yerleşimli 4, orta 1/3 rektum yerleşimli 6, üst 1/3 rektum yerleşimli 5 olgu yer almaktaydı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada tümör yerleşim yeri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Alt cerrahi sınır açısından yapılan değerlendirmede Grup 1'de 1 cm ve altı sağlam alt cerrahi sınıra sahip 4, 1 – 2 cm sağlam alt cerrahi sınıra sahip 1, 2 cm üzerinde sağlam alt cerrahi sınıra sahip 3 olgu mevcutken, Grup 2'de 1 cm ve altı sağlam alt cerrahi sınıra sahip 2, 1 – 2 cm sağlam alt cerrahi sınıra sahip 3, 2 cm üzerinde sağlam alt cerrahi sınıra sahip 2 olgu, Grup 3'de 1 cm ve altı sağlam alt cerrahi sınıra sahip 5, 1 – 2 cm sağlam alt cerrahi sınıra sahip 4, 2 cm üzerinde sağlam alt cerrahi sınıra sahip 17 olgu, Grup 4'de 1 cm ve altı sağlam alt cerrahi sınıra sahip 3, 1 – 2 cm sağlam alt cerrahi sınıra sahip 4, 2 cm üzerinde sağlam alt cerrahi sınıra sahip 8 olgu yer almaktaydı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmalarda alt cerrahi sınır açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

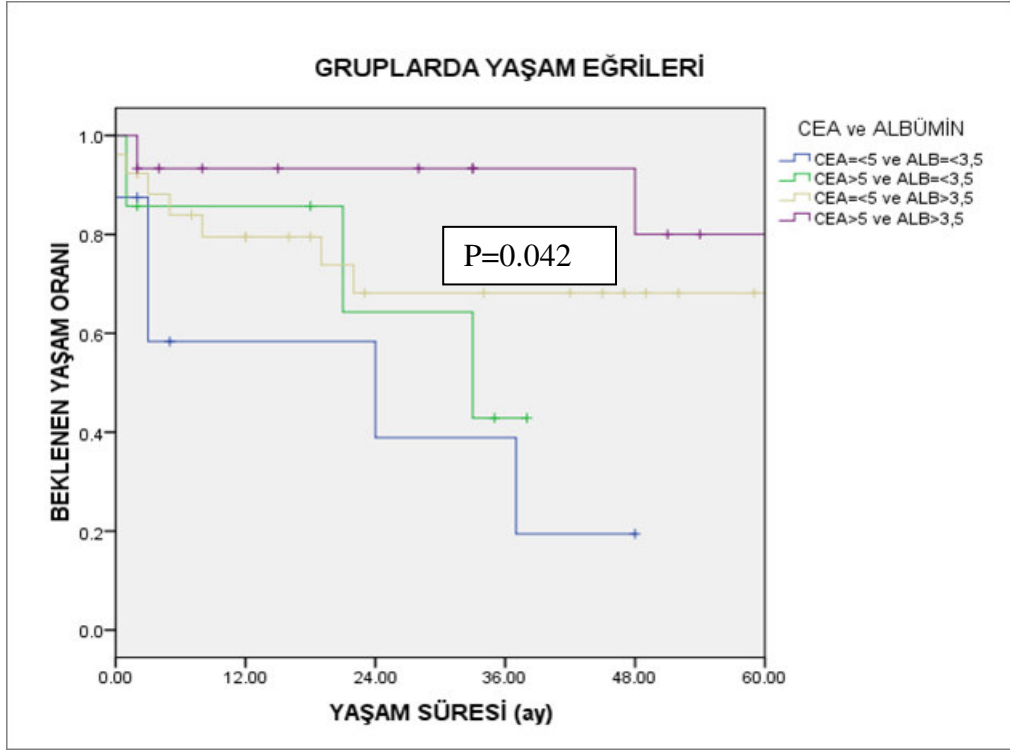
Tümör evresi yönüyle yapılan değerlendirmede Grup 1'de evre I tümöre sahip 4, evre II tümöre sahip 2, evre III tümöre sahip 1, evre IV tümöre sahip 1 olgu varken, Grup 2'de evre I tümöre sahip 1, evre II tümöre sahip 3, evre III tümöre sahip 3, evre IV tümöre sahip 0 olgu, Grup 3'de evre I tümöre sahip 10, evre II tümöre sahip 6, evre III tümöre sahip 8, evre IV tümöre sahip 2 olgu, Grup 4'de evre I tümöre sahip 1, evre II tümöre sahip 6, evre III tümöre sahip 5, evre IV tümöre sahip 3 olgu yer almaktaydı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada tümör evresi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Grup 1'de 2, Grup 2'de 1, Grup 3'de 2 ve Grup 4'de 1 olguda lokal nüks değerlendirmesi yapılamamıştır. Bu olguların dışarda tutulduğu değerlendirmede Grup 1'de 1/6 (% 16.7) olguda lokal nüks gelişirken, Grup 2'de 1/7 (% 14.3) olguda, Grup 3'de 3/24 (% 12.5) olguda, Grup 4'de 1/14 (% 7.1) olguda lokal

nüks geliştiği görüldü. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada lokal nüks açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Takip sürecinde hastaların yaşam durumu yönünden yapılan değerlendirmede Grup 1'de yaşamakta olan 3, exitus olan 5 olgu varken, Grup 2'de yaşamakta olan 4, exitus olan 3 olgu, Grup 3'de yaşamakta olan 19, exitus olan 7 olgu, Grup 4'de yaşamakta olan 13, exitus olan 2 olgu yer almaktaydı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada takip sürecinde yaşam durumu açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Gruplarda yaşam süreleri için median yaşam süreleri Grup 1'de 3, Grup 2'de 21, Grup 3'de 20.5, Grup 4'de 33 ay olarak bulunmuştur. Yaşam süresi ortalamaları Grup 1'de  $15.3\pm 6.6$ , Grup 2'de  $21.1\pm 5.8$ , Grup 3'de  $35\pm 8.4$ , Grup 4'de  $37.4\pm 7$  ay olarak saptanmıştır. Bazı gruplarda olguların takip süresi 36 ayı geçmediğinden 3 yıllık sağkalım oranı dikkate alınmıştır. Üç yıllık sağkalım oranları Grup 1'de % 38.9, Grup 2'de % 42.9, Grup 3'de % 68 ve Grup 4'de % 93 olarak hesaplanmıştır. Toplam sağkalım süresi ve oranları açısından her iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.042$ ). Gruplara göre yaşam analiz eğrileri Şekil 7'de gösterilmiştir.



**Şekil 7:** Gruplara göre yaşam analiz eğrileri

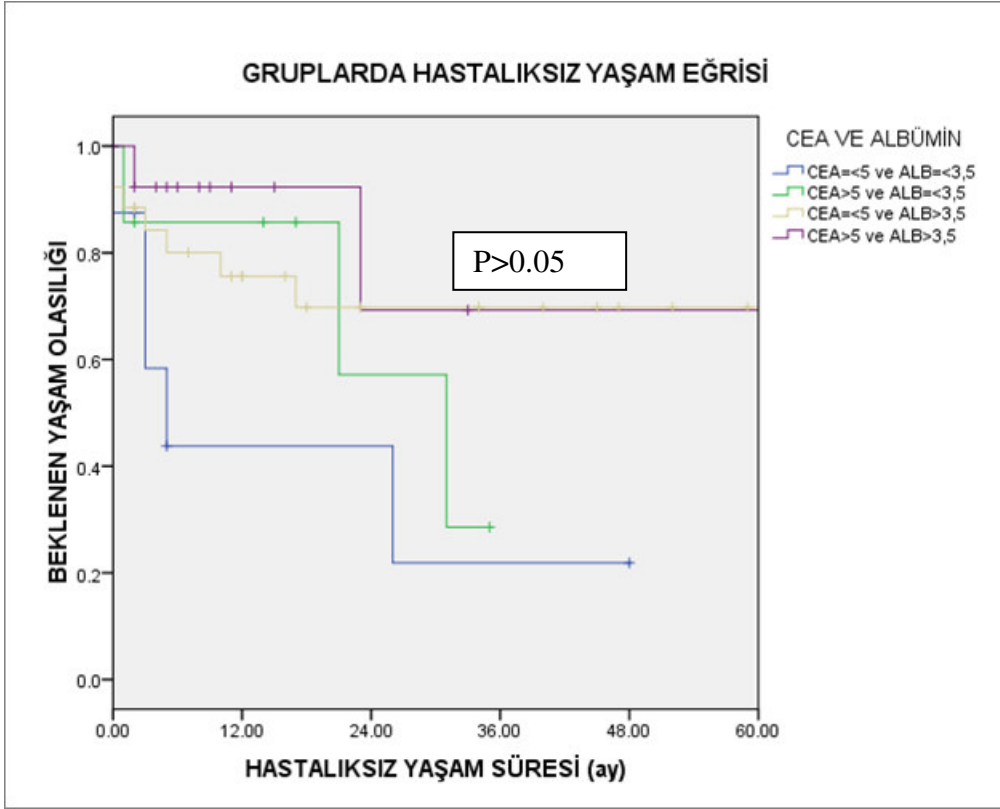
Grupların birbirleriyle karşılaştırılması sonucunda toplam sağkalım süreleri açısından Grup 1 ile Grup 4 arasında ( $p=0.006$ ) ve Grup 1 ile Grup 3 arasında ( $p=0.04$ ) istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Gruplar arasında sağkalımın değerlendirilmesi Tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 8:** Gruplar arasında sağkalım değerlendirmesi

İstatistiksel Karşılaştırma		
Genel		0.04*
Grup1	Grup 2	0.51
	Grup 3	0.04*
	Grup 4	0.006*
Grup 2	Grup 3	0.48
	Grup 4	0.44
Grup 3	Grup 4	0.27

Hastaliksız yaşam açısından yapılan değerlendirmede hastaliksız yaşam süreleri için median yaşam süreleri Grup 1’de 4, Grup 2’de 17, Grup 3’de 16.5,

Grup 4'de 7 ay olarak bulunmuştur. Hastaliksız yaşam süresi ortalamaları Grup 1'de  $11.5 \pm 6$ , Grup 2'de  $17.3 \pm 4.9$ , Grup 3'de  $31.6 \pm 8.4$ , Grup 4'de  $17.4 \pm 6.1$  ay olarak saptanmıştır. Bazı gruplarda olguların takip süresi 36 ayı geçmediğinden 3 yıllık sağkalım oranı dikkate alınmıştır. Üç yıllık hastaliksız yaşam oranları Grup 1'de % 21.9, Grup 2'de % 28.6, Grup 3'de % 69.8 ve Grup 4'de % 69.2 olarak hesaplanmıştır. Hastaliksız sağkalım süreleri ile ilgili istatistiksel analizler uygulandığında gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Gruplara göre hastaliksız yaşam analiz eğrileri Şekil 8'de gösterilmiştir.



**Şekil 8:** Gruplara göre hastaliksız yaşam eğrileri

En düşük yaşam süresi ortalamasına sahip olan Grup 1'de 5 yıllık sağkalım oranı % 37.5 olarak tespit edilirken, Grup 2'de 5 yıllık sağkalım oranı % 57.1, Grup 3'te 5 yıllık sağkalım oranı % 72 ve Grup 4'te 5 yıllık sağkalım oranı % 81.2 olarak bulunmuştur.

## TARTIŞMA

Rektum kanseri tedavisinde geride tümör bırakmaksızın yapılacak cerrahi rezeksiyon hastalıktan tamamen kurtulabilmek için esas tedavi seçeneği olarak yerini korumaktadır. Lokal kontrol yaşam konforu açısından belirgin öneme sahipken uzun yaşam süresi ancak tümörün lokal ve sistemik kontrolünün sağlanmasıyla elde edilmektedir. Total mezorektal eksizyon cerrahi teknik olarak lokal kontrolü en üst düzeyde sağlayabilecek yöntemdir. Hastalığın opere edildiği dönemdeki evresi yaşam üzerine olumsuz etkili olmaktadır. Rektum kanserleri için CEA halen referans tümör belirteci olarak yerini korumaktadır. Yüksek CEA değerleri kolorektal kanserlerin yanında meme, pankreas ve akciğer kanserlerinde de saptanmıştır. Ayrıca kolorektal kanserlerin hepsinde CEA değerleri yükselmemektedir. Düşük sensitivite ve spesifitesi nedeni ile tarama programlarında yeri yoktur (116). Günümüzde CEA yaygın olarak kolorektal cerrahi sonrası lokal ve uzak nükslerin erken tespit edilmesi amacıyla takipte kullanılmaktadır. Preoperatif CEA seviyesinin rektum kanserlerinin prognozu hakkında bir belirteç olarak kullanılabileceğini gösterir birçok yayın mevcuttur (117,118,119).

CEA ilk olarak 1965 yılında izole edilmiş immunglobulin süper ailesine bağlı bir glikoproteindir (120). Primer olarak karaciğerde metabolize edilir. Bu nedenle karaciğer metastazı olan rektum kanserlerinde metastaz olmayan olgulara göre genelde daha yüksek CEA değerleri gözlenmektedir.

Harrison ve arkadaşlarının yaptığı lenf nodu tutulumu olmayan kolon ve rektum kanserli 572 olguyu içeren bir çalışmada preoperatif CEA değerinin sağkalım üzerinde anlamlı etkisi olduğu vurgulanmıştır (89). Yine 218 hasta içeren bir başka çalışmada preoperatif CEA değeri bağımsız prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (118). Ancak literatürde preoperatif CEA değerinin prognostik önemi olmadığını belirten çalışmalar azımsanmayacak sayıdadır. Watine ve arkadaşlarının bir derleme yayınında CEA'nın prognostik önemini araştıran 14 çalışma incelenmiş ve bunların yarısında CEA'nın prognostik

öneme sahip olmadığı sonucuna varılmıştır (121). Bizim çalışmamızda ise preoperatif CEA değerinin sağkalım üzerine etkisinin anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $p > 0,05$ ). Preoperatif CEA değerinin eşik değerin üstünde olan hastalarda sağkalım oranının yüksek çıkması CEA'nın prognostik önemi olmadığını belirten yayınları desteklemektedir. Rezektabl rektum kanserli hastalarda cerrahi strateji belirlenirken CEA değerinin göz önünde bulundurulmasına gerek olmadığı sonucu çıkarılabilir.

McMillan ve arkadaşlarının yaptığı lokal ileri evre veya metastatik 40 erkek hastayı içeren bir çalışmada serum albümin değerleri incelenmiştir (122). Özefagus, mide, pankreas, kolon, rektum ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserli olguları içeren çalışma grubunda albümin sentezinin sağlıklı insanlardakinden farklı olmadığı ifade edilmekte ve düşük albümin seviyelerinin bir nedeninin tümöre sistemik cevap olduğu belirtilmektedir. Japonya'da yapılan bir çalışmada ise serum albümin ve CRP değerleri baz alınarak inflamasyona dayalı prognostik skor hesaplanmış ve düşük albüminle beraber CRP yüksekliğinin kötü prognoza sebep olduğu belirtilmiştir (123). Bizim çalışmamızda literatüre uygun olarak preoperatif albümin değerinin toplam sağkalım üzerine ve hastalıksız yaşam üzerine etkili olduğu gösterilmiştir.

Dixon ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise metastatik kolon ve rektum kanserli hastalarda preoperatif CEA ile albümin değerlerinin kombinasyonları incelenmiş ve düşük albümin değeri ile birlikte CEA yüksekliğinin sağkalımı düşürdüğü bildirilmiştir (6). Tayvanda yapılan bir başka çalışmada kolon ve rektum kanseri nedeni ile opere edilen hastaların preoperatif CEA ve albümin değerleri kombine edilerek incelenmiş ve benzer sonuçlar elde etmişlerdir (7). Bizim çalışmamızda preoperatif albüminin preoperatif CEA değerleri ile kombine edilmesi sonucunda oluşturulan grupların değerlendirilmesinde toplam sağkalım üzerine anlamlı istatistik etkisi olduğu saptandı ( $p=0,04$ ). En kısa ortalama sağkalıma sahip olan grup; preoperatif CEA değeri 5 ng/ml ve altında iken albümin değeri 3,5 gr/dl altında olan grup olarak bulundu. Aynı grupların hastalıksız sağkalım oranları üzerine etkisinin

değerlendirilmesinde anlamlı bir farklılık yoktu. Hipoalbümineminin sağkalımı olumsuz etkilemesinin olası nedenleri olarak tümöre sistemik inflamatuvar cevap sisteminin aşırı aktivasyonu veya metabolik aktif tümöre ikincil olarak gelişen nutrisyonel yetmezlik düşünüldü.

Rektum kanserlerinin cerrahisinde alt cerrahi sınır kavramı hastalık hakkındaki bilgilerimiz arttıkça değişmiştir. Günümüzde 1 cm.lik alt cerrahi sınırı yeterli gören yayınlar her geçen gün artmaktadır. Hastalığın doğası gereği çevresel yayılım daha çok gözlenmektedir. Olguların patoloji raporlarında tümörün çevresel sınır ile ilişkisinden bahsedilmediği için çevresel cerrahi sınır ile lokal nüks oranları ve toplam sağkalım süreleri ile ilgili istatistiksel çalışmalar yapılamamıştır. Literatürde lokal nükste en önemli faktörün çevresel cerrahi sınır olduğu belirtilmektedir. Patoloji servisi ile yapılacak koordinasyon sonrası preparatlarda çevresel cerrahi sınırın incelenmesi önem kazanmaktadır.

## **SONUÇ**

Rektum kanseri tedavisinde TME uygulanan hastalarda preoperatif albümin ve CEA değerlerinin önemini araştıran bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Preoperatif albümin değerinin 3.5 gr/dl'nin altında olması toplam sağkalım süresini ve hastaliksız yaşam süresini kısaltmaktadır.

2. Preoperatif CEA değerinin yüksek olması çalışmamızda kötü prognostik faktör olarak tespit edilmemiştir. Cerrahi strateji belirlenirken preoperatif CEA yüksekliğinin bir kriter olmasını gerektirir sonuçlar elde edilmemiştir. Ancak bu konuda yapılacak iyi planlanmış prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. Rektum kanserli hastalarda preoperatif albümin ve CEA seviyelerinin birlikte değerlendirilmesi ile prognoz hakkında yorum yapılabilir. Bu veriler rektum kanseri tanısı konan hastalarda sağkalım sürelerinin ve hayat kalitesinin

optimizasyonu için en uygun tedavinin belirlenmesi konusunda hekime yardımcı olabilir.

4. Alt cerrahi sınırın 1 cm.'nin altında olduğu durumlarda dahi sağkalım ve lokal nüks oranları eşdeğer çıkmıştır. Bu 1 cm.'nin altındaki cerrahi sınırın dahi güvenli olabileceğini düşündürmektedir. Ancak kesin karara varılabilmesi için olgu sayısı yeterli değildir.

## KAYNAKLAR

- 1) Pahlman L, Glimelius B. Local recurrences after surgical treatment for rectal carcinoma. *Acta Chir. Scand*;150:331-335, 1984.
- 2) Pescatori M, Mattana C, Maria G, Ferrara A, Lucibello L. Outcome of colorectal cancer. *Br J Surg*;74:370-372, 1987.
- 3) Hainsworth PJ, Egan MJ, Cunliffe WJ. Evaluation of a policy of TME for rectal and rectosigmoid cancers. *Br J Surg*;84:652-656, 1987.
- 4) Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*;1:1479-1482, 1986.
- 5) Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med*; 124:979–94, 2000.
- 6) Dixon MR, Haukoos JS, Udani SM, et al. Carcinoembryonic antigen and albumin predict survival in patients with advanced colon and rectal cancer. *Arch Surg*.;138:962–966, 2003.
- 7) Boonpipattanapong T, Chewatanakornkul S. Preoperative Carcinoembryonic Antigen and Albumin in Predicting Survival in Patients With Colon and Rectal Carcinomas. *J Clin Gastroenterol*;40:592–595, 2006.
- 8) Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH (eds). *Gray's Anatomy*, 37th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, pp. 1774-1787, 1989.
- 9) Konerding MA, Heintz A, Huhn P, Junginger T. Rectal carcinoma. Optimizing therapy by knowledge of anatomy with special reference to the mesorectum. *Zentralbl Chir*;124; 413-417, 1999.
- 10) Cheung O, Wald A. Review Article: The Management Of Pelvic Floor Disorders. *Aliment Pharmacol Ther*; 19: 481–495, 2004.
- 11) Fry RD, Fleshman JW, Birnbaum EH. Çeviri Yıldırım S, Baykan A: Kolon Rektum ve Anüs. In (eds) Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC. *Principles of Surgery*, 7. Edition, Baran Ofset Matbaacılık; 1283-1402, Ankara, 2004.
- 12) Cunningham J.M.; *Semin Colon Rectum Surgery*, 9:38-48, 1998.

- 13) Faeron E.R, Vogelstein B.; Cell 61:759-767, 1990.
- 14) Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T and Thun MJ. Cancer Statistics 2008. CA Cancer J Clin;58:71–96,2008.
- 15) Borum ML; Colorectal Cancer Scceening; Primary Care: Clinics In Office Practice;28(3); 661-674, 2001.
- 16) Maglinte DT., Keller KJ., Miller RE., Chernish SM.; Colon And Rectal Carsinoma: Spatial Distribution And Detection; Radiology; 147(3); 669-672, 1982.
- 17) Howe GR, Aronson KJ, Benito E, et al. The Relationship Between Dietary Fat Intake And Risk Of Colorectal Cancer: Evidence From The Combined Analysis Of 13 Case-Control Studies. Cancer Causes Control;8:215-28,1997.
- 18) Steele GD, Adenocarcinoma Of The Colon And Rectum; Chapter 11; In.(ed) Zuidema GD: Scheckelford's Surgery of The Alimentary Tract; Volume IV; WB Saunders Company; 124-139, 1996.
- 19) Willent WC, Stamfer MJ, Colditz G, et al; Relation Of Meat, Fat And Fiber Intake To Risk Of The Colon Canser In A Prospektif Study Among Women; New England Journal Of Medicine; 323; 1664-1672, 1990.
- 20) Hawk ET, Umar A, Viner JL. Colorectal Cancer Chemoprevention: An Overview Of The Science. Gastroenterology 126(5):1423–1447,2004.
- 21) Slattery ML. Physical activity and colorectal cancer. SportsMed;34(4):239–252,2004.
- 22) Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med;348(10):919–932,2003.
- 23) Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. Am J Gastroenterol;96(10):2992–3003,2001.
- 24) Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The Risk of Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. Gut;48(4):526–535, 2001.

- 25) Muto T, Bussey HJR, Morson B. The Evaluation Of Cancer Of The Colon And Rectum. *Cancer*; 36:2251-70, 1975.
- 26) Rodriguez-Bigas MA, Stoler DL, Bertario L, et al. Colorectal Cancer: How Does It Start? How Does It Metastasize? *Surg Oncol Clin N Am*; 9:643-52, 2000.
- 27) Yamaner S: Kolorektal Kanser Genetiği, Bölüm 1/9. In (eds) Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D. Kolon Rektum Ve Anal Bölge Hastalıkları, İstanbul, Tasarım Ofset Hazırlık ve Baskı, II. Baskı; 111-118, 2004.
- 28) Luebeck, E.g., Moolgavkar, S.; Multistage carcinogenesis and the incidence of colorectal cancer; *J Natl Cancer Inst.* 1999 Jun 2; 91(11):916-32.
- 29) Balch GC, De Meo A, Guillem JG. Modern Management of Rectal Cancer: A 2006 update. *World J Gastroenterol*; 12(20): 3186-3195, 2006.
- 30) Schaffzin DM, Wong WD. Endorectal ultrasound in the preoperative evaluation of rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*; 4: 124-132, 2004.
- 31) Kim HJ, Wong WD. Role of Endorectal Ultrasound in the Conservative Management of Rectal Cancers. *Semin Surg Oncol*; 19: 358-366, 2000.
- 32) Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A, von Meyenfeldt MF, Baeten CG, van Engelshoven JM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging in Prediction of Tumour-free Resection Margin in Rectal Cancer Surgery. *Lancet*; 357: 497-504, 2001.
- 33) Bissett IP, Fernando CC, Hough DM, Cowan BR, Chau KY, Young AA, Parry BR, Hill GL. Identification of the Fascia Propria by Magnetic Resonance Imaging and its Relevance to Preoperative Assessment of Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*; 44: 259-265, 2001.
- 34) Carolyn C. Compton, MD, PhD and Frederick L. Greene, MD; The Staging of Colorectal Cancer: 2004 and Beyond; *CA Cancer J Clin.*; 54(6):295-308, 2004.
- 35) Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet*; 356: 93-96, 2000.

- 36) Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg*; 181: 335-346, 1995.
- 37) Guillem JG, Cohen AM. Treatment options for mid- and lowrectal cancers. *Adv Surg*; 34: 43-66, 2000.
- 38) Mitsui T, Kobayashi S, Matsuura S, Kakizaki H, Mori T, Minami S, Koyanagi T. Vesicourethral dysfunction following radical surgery for rectal carcinoma: change in voiding pattern on sequential urodynamic studies and impact of nerve-sparing surgery. *Int J Urol*; 5: 35-38, 1998.
- 39) Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, Fujita S. Nerve-sparing surgery with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. *Eur J Cancer*; 31A: 1229-1232, 1995.
- 40) Hanna NN, Guillem J, Dosoretz A, Steckelman E, Minsky BD, Cohen AM. Intraoperative parasympathetic nerve stimulation with tumescence monitoring during total mesorectal excision for rectal cancer. *J Am Coll Surg*; 195: 506-512, 2002.
- 41) Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Soreide O. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*; 89: 327-334, 2002.
- 42) Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg*; 70: 150-154, 1983.
- 43) Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery. *J Natl Cancer Inst*; 93:583-96, 2001.
- 44) Willett CG, Warland G, Coen J, Shellito PC, Compton CC. Rectal cancer: the influence of tumor proliferation on response to preoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 32:57-61, 1995.
- 45) Lazorthes F, Gamagami R, Chiotasso P, Istvan G, Muhammad S. Prospective, randomized study comparing clinical results between small and

- large colonic J-pouch following coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum*; 40: 1409-1413, 1997.
- 46) Allal AS, Bieri S, Pelloni A, Spataro V, Anchisi S, Ambrosetti P, Sprangers MA, Kurtz JM, Gertsch P. Sphincter sparing surgery after preoperative radiotherapy for low rectal cancers: feasibility, oncologic results, and quality of life outcomes. *Br J Cancer*; 82:1131-1137, 2000.
- 47) Guillem JG, Cohen AM. Treatment options for mid- and lowrectal cancers. *Adv Surg*; 34: 43-66, 2000.
- 48) Guillem JG. Ultra-low anterior resection and coloanal pouch reconstruction for carcinoma of the distal rectum. *World J Surg*; 21: 721-727, 1997.
- 49) Paty PB, Nash GM, Baron P, Zakowski M, Minsky BD, Blumberg D, Nathanson DR, Guillem JG, Enker WE, Cohen AM, Wong WD. Long-term results of local excision for rectal cancer. *Ann Surg*; 236: 522-529; discussion 529-530, 2002.
- 50) Madbouly KM, Remzi FH, Erkek BA, Senagore AJ, Baeslach CM, Khandwala F, Fazio VW, Lavery IC. Recurrence after transanal excision of T1 rectal cancer: should we be concerned? *Dis Colon Rectum*; 48: 711-719; discussion 719-721, 2005.
- 51) Endreseth BH, Myrvold HE, Romundstad P, Hestvik UE, Bjerkeset T, Wibe A. Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum*; 48: 1380-1388, 2005.
- 52) Chakravarti A, Compton CC, Shellito PC, Wood WC, Landry J, Machuta SR, Kaufman D, Ancukiewicz M, Willett CG. Longterm follow-up of patients with rectal cancer managed by local excision with and without adjuvant irradiation. *Ann Surg*; 230: 49-54, 1999.
- 53) Baron PL, Enker WE, Zakowski MF, Urmacher C. Immediate vs. salvage resection after local treatment for early rectal cancer. *Dis Colon Rectum*; 38: 177-181, 1995.
- 54) Guillem J, Stipa, F. Transanal endoscopic microsurgery with ultrasonic dissector. American College of Surgeons Clinical Congress, 2003

- 55) Neary P, Makin GB, White TJ, White E, Hartley J, MacDonald A, Lee PW, Monson JR. Transanal endoscopic microsurgery: a viable operative alternative in selected patients with rectal lesions. *Ann Surg Oncol*; 10: 1106-1111, 2003.
- 56) Law WL, Chu KW. Anterior Resection for Rectal Cancer With Mesorectal Excision A Prospective Evaluation of 622 Patients *Annals of Surgery*, 240(2), 260-268, 2004.
- 57) Buğra D: Rektum Kanseri, Bölüm 9/42. In (eds) Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D. *Kolon Rektum Ve Anal Bölge Hastalıkları*, İstanbul, Tasarım Ofset Hazırlık ve Baskı, II. Baskı; 477-504, 2004.
- 58) Scott-Conner CEH. Çeviri: Terzi C, Canda AE. Rektum Kanserinde Aşağı Anterior Rezeksiyon, Bölüm 45. In (ed) Scott-Conner CEH. *Chassin'ın Genel Cerrahide Ameliyat Stratejileri*. Ankara, Güneş Kitabevi, pp419-449, 2005.
- 59) Tsang WW, Chung CC, Li MK. Prospective evaluation of laparoscopic total mesorectal excision with colonic J-pouch reconstruction for mid and low rectal cancers. *Br J Surg*; 90: 867-871, 2003.
- 60) Wu WX, Sun YM, Hua YB, Shen LZ. Laparoscopic versus conventional open resection of rectal carcinoma: A clinical comparative study. *World J Gastroenterol*; 10: 1167-1170, 2004.
- 61) Anthuber M, Fuerst A, Elser F, Berger R, Jauch KW. Outcome of laparoscopic surgery for rectal cancer in 101 patients. *Dis Colon Rectum*; 46: 1047-1053, 2003.
- 62) Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet*; 356: 93-96, 2000.
- 63) Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The Mesorectum in Rectal Cancer Surgery: The Clue to Pelvic Recurrence? *Br J Surg*; 69: 613-616, 1982.
- 64) MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal Excision for Rectal Cancer. *Lancet*. 341: 457-460, 1993.

- 65) Geibel J., Longo W. Modern Management of Rectal Cancer: A 2006 Update. *World J Gastroenterol*; 28;12(20);3186-3195, 2006.
- 66) Kim NK. Anatomic Basis of Sharp Pelvic Dissection For Curative Resection of Rectal Cancer. *Yonsei Med J*; 46(6);737-749, 2005.
- 67) Takahashi T, Ueno M, Azekura K, Ohta H. Lateral node dissection and total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*; 43;59-68, 2000.
- 68) Scott-Conner CEH. Çeviri: Terzi C, Canda AE. Rektum Kanseriinde Abdominoperineal Rezeksiyon, Bölüm 46. In (ed) Scott-Conner CEH. Chassin'ın Genel Cerrahide Ameliyat Stratejileri. Ankara, Güneş Kitabevi, pp450-466, 2005.
- 69) Sökmen S. Multivisceral Resections for Primary Advanced Rectal Cancer. *Int J Colorectal Dis*. 14:282-5, 1999.
- 70) Köhler L., Eypasch E., Paul A., et al. Myths in Management of Colorectal Malignancy. *Br J Surg*; 84;248-51, 1997.
- 71) Zuli Y, Jianping W, Lei W, Wenguang D, Yihua H, Jianzhang Q, Wenhua Z. Multivariate Regression Analysis of Prognostic Factors in Colorectal Cancer. *The Chinese-German Journal of Clinical Oncology*; 2(3);149-152, 2003.
- 72) Ismail T, Hallissey MT, Fielding JW. Pathologic prognostic factors for gastrointestinal cancer. *World J Surg*; 19(2):178-83, 1995.
- 73) Pietra N, Sarli L, Sansebastiano G, Jotti GS, Peracchia A. Prognostic value of ploidy, cell proliferation kinetics, and conventional clinicopathologic criteria in patients with colorectal carcinoma: a prospective study. *Dis Colon Rectum*; 39(5):494-503, 1996.
- 74) Pezim ME, Nicholls RJ. Survival after high or low ligation of the inferior mesenteric artery during curative surgery for rectal cancer. *Ann Surg*; 200:729-733, 1984.
- 75) Andreola S, Leo E, Belli F, et al. Adenocarcinoma of the Lower Third of the Rectum Surgically Treated With a 10-MM Distal Clearance: Preliminary Results in 35 N0 Patients. *Annals of Surgical Oncology*, 8(7):611-615, 2001.

- 76) Porter GA, O'Keefe GE, Yakimets WW. Inadvertent perforation of the rectum during abdominoperineal resection. *Am J Surg*. Oct;172(4):324-7, 1996.
- 77) Slanetz CA Jr. The effect of inadvertent intraoperative perforation on survival and recurrence in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*;27:792-7, 1984.
- 78) Koyoma Y, Moriya Y, Hojo K. Effects of extended systematic lymphadenectomy for adenocarcinoma of the rectum--significant improvement of survival rate and decrease of local recurrence. *J Clin Oncol*;14:623-632, 1984.
- 79) Glass RE, Ritchie JK, Thompson HR, Mann CV. The results of surgical treatment of cancer of the rectum by radical resection and extended abdomino-iliac lymphadenectomy. *Br J Surg*;72:599-601, 1985.
- 80) Martling A, Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Holm T. The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg*.;89(8):1008-13, 2002.
- 81) Wexner SD, Rotholtz NA. Surgeon influenced variables in resectional rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*.;43(11):1606-27, 2000.
- 82) Saltz LB, Minsky B. Adjuvant therapy of cancers of the colon and rectum. *Surg Clin North Am*.;82(5):1035-58, 2002.
- 83) Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*.;355:1114 -1123, 2006.
- 84) Peeters KCMJ, Marijnen CAM, et al. The TME Trial After a Median Follow-up of 6 Years Increased Local Control But No Survival Benefit in Irradiated Patients With Resectable Rectal Carcinoma. *Ann Surg*;246: 693-701, 2007.
- 85) Cutait R, Lesser ML, Enker WE. Prophylactic oophorectomy in surgery for large-bowel cancer. *Dis Colon Rectum*;26:6-11, 1983.
- 86) Ballantyne GH, Reigel MM, Wolff BG, Ilstrup DM. Oophorectomy and colon cancer. Impact on survival. *Ann Surg*;202:209-14, 1985.
- 87) Secco GB, Fardelli R, Roviola S, et al. Is Intensive Follow-Up Really Able to Improve Prognosis of Patients With Local Recurrence After Curative Surgery for Rectal Cancer? *Annals of Surgical Oncology*, 7(1):32-37, 2000.

- 88) Nakafusa Y, Tanaka T, Tanaka M, et al. Comparison of Multivisceral Resection and Standard Operation for Locally Advanced Colorectal Cancer: Analysis of Prognostic Factors for Short-Term and Long-Term Outcome. *Dis Colon Rectum*; 47: 2055–2063, 2004.
- 89) Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg*; 185:55\_9, 1997.
- 90) Carriquiry LA, Pineyro A. Should carcinoembryonic antigen be used in the management of patients with colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* x; 42:921\_9, 1997.
- 91) Park YA, Lee KY, Kim NK, et al. Prognostic Effect of Perioperative Change of Serum Carcinoembryonic Antigen Level: A Useful Tool for Detection of Systemic Recurrence in Rectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 13(5): 645)650, 2006.
- 92) Coca S, Perez-Piqueras J, Martinez D, Colmenarejo A, Saez MA, Vallejo C, Martos JA, Moreno M. The prognostic significance of intratumoral natural killer cells in patients with colorectal carcinoma. *Cancer*;79:2320–2328, 1997.
- 93) Nielsen HJ, Hansen U, Christensen IJ, Reimert CM, Brunner N, Moesgaard F. Independent prognostic value of eosinophil and mast cell infiltration in colorectal cancer tissue. *J Pathol*;189:487–495, 1999.
- 94) Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, VanderZwaag R. From Dukes through Jass: pathological prognostic indicators in rectal cancer. *Hum Pathol*;25:498–505,1994.
- 95) Roncucci L, Fante R, Losi L, DiGregorio C, Micheli A, Benatti P, et al. Survival for colon and rectal cancer in a populationbased cancer registry. *Eur J Cancer*;32A:295–302, 1996.
- 96) Nori D, Merimsky O, Saw D, Cortes E, Chen E, Chassin J. Tumor ploidy as a risk factor for disease recurrence and short survival in surgically treated Dukes B2 colon cancer patients. *Tumour Biol*;17:75–80,1996.

- 97) Jen J, Kim H, Piantadosi S, Liu A-F, Levitt RC, Sistonen PK, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med*;331:213–21, 1994.
- 98) Kato M, Ito Y, Kobayashi S, Isono K. Detection of DCC and Ki-ras gene alterations in colorectal carcinoma tissue as prognostic markers for liver metastatic recurrence. *Cancer*;77:1729–35, 1996.
- 99) Shibata D, Reale MA, Siverman P, Fearon ER, Steele G, Jessup JM, et al. The DCC protein and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med*;335:1727–32, 1996.
- 100) Troungos C, Valvanis C, Kapranos N, Kittas C. K-ras mutation in Greek patients with poorly and moderately differentiated tumours of the lower intestinal tract. *Anticancer Res*;17:1399–404, 1997.
- 101) Cerottini JP, Caplin S, Sarage E, Givel JC, Benhattar J. The type of K-ras mutation determines prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg*;175:198–202, 1998.
- 102) Ahnen DJ, Feigl P, Quan C, Fenoglio-Preiser C, Lovato LC, Bunn PA Jr., et al. K-ras mutation and p53 overexpression predict the clinical behavior of colorectal cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer Res*;58:1149–58, 1998.
- 103) Sankila R, Aaltonen LA, Jarvinen HJ, Mecklin J-P. Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology*;110:682–7, 1997.
- 104) Loda M, Cukor B, Tam SW, Lavin P, Fiorentino M, Draetta GF, et al. Increased proteasome-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in aggressive colorectal carcinomas. *Nat Med*;3:231–4, 1997.
- 105) Ayhan A, Yasui W, Yokozaki H, Seto M, Ueda R, Tahara E. Loss of heterozygosity at the bcl-2 gene locus and expression of bcl-2 in human gastric and colorectal carcinomas. *Jpn J Cancer Res*;85:584–91, 1994.

- 106) Diez M, Enriquez JM, Camunas J, Gonzalez A, Gutierrez A, Muguerza JM, et al. Prediction of recurrence in B-C stages of colorectal cancer by p53 nuclear overexpression in comparison with standard pathological features. *Eur J Surg Oncol*;21:635–9, 1995.
- 107) Cianchi F, Palomba A, Messerini L, et al. Tumor Angiogenesis in Lymph Node–Negative Rectal Cancer: Correlation With Clinicopathological Parameters and Prognosis. *Annals of Surgical Oncology*, 9(1):20–26, 2002.
- 108) Shepherd N, Baxter K, Love S. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology*;112:1096–102, 1997.
- 109) Neoptolemos JP, Oates GD, Newbold KM, Robson AM, Mc-Conkey C, Powell J. Cyclin/proliferation cell nuclear antigen immunohistochemistry does not improve the prognostic power of Dukes' or Jass' classifications for colorectal cancer. *Br J Surg*;82(2):184 –7, 1995.
- 110) Miki C, Inoue Y, Hiro JI, et al. Combined Measurement of Hepatocyte Growth Factor and Carcinoembryonic Antigen as a Prognostic Marker for Patients with Dukes A and B Colorectal Cancer: Results of a Five Year Study. *Dis Colon Rectum*. 49: 1710–1718, 2006
- 111) Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, et al. Complete Pathologic Response Following Preoperative Chemoradiation Therapy for Middle to Lower Rectal Cancer Is Not a Prognostic Factor for a Better Outcome. *Dis Colon Rectum*; 47: 1798–1807, 2004.
- 112) Losi L, Luppi G, Gavioli M, et al. Prognostic value of Dworak grade of regression (GR) in patients with rectal carcinoma treated with preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* ;21: 645–651, 2006.
- 113) Nakagoe T, Yamaguchi E, Tanaka K, et al. Distal Intramural Spread Is an Independent Prognostic Factor for Distant Metastasis and Poor Outcome in Patients With Rectal Cancer: A Multivariate Analysis. *Annals of Surgical Oncology*, 10(2):163–170, 2003.

- 114) Donald C, McMillan & Joseph E M, et al. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 22:881–886, 2007.
- 115) Uen YH, Lu CY, Tsai HL, et al. Persistent Presence of Postoperative Circulating Tumor Cells is a Poor Prognostic Factor for Patients with Stage I–III Colorectal Cancer after Curative Resection. *Annals of Surgical Oncology* 15(8):2120–2128, 2008.
- 116) Fletcher RH. Carcinoembryonic antigene. *Ann Intern Med.* 104;66-73, 1986.
- 117) Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer:clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*;19:1865–1878, 2001.
- 118) Wang WS, Lin JK, Chiou TJ, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in colorectal cancer: Taiwan experience. *Jpn J Clin Oncol*;30:12–16, 2000.
- 119) Diez M, Pollan M, Muguerza JM, et al. Time-dependency of the prognostic effect of carcinoembryonic antigen and p53 protein in colorectal adenocarcinoma. *Cancer*;88:35–41, 2000.
- 120) Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med*:121;439-462, 1965.
- 121) Watine J, Miedouge M, Friedberg B. Carcinoembryonic antigen as an independent prognostic factor of recurrence and survival in patients resected for colorectal liver metastases; a systematic review. *Dis Colon Rectum.*;44:1791–1799, 2001.
- 122) McMillan DC, Watson WS, O’Gorman P, Preston T, Scott HR, Mc Ardle CS. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer*:39;210-213, 2001.

- 123) Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Horie T, Kubota K. Inflammation-Based Prognostic Score Is a Novel Predictor of Postoperative Outcome in Patients With Colorectal Cancer. *Ann Surg*: 246(6);1047-51,2007.