

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ REKTUM KANSERİNDE
PREOPERATİF KEMORADYOTERAPİ VE
CERRAHİ ARASINDA GEÇEN SÜRENİN
PATOLOJİK TÜMÖR REGRESYONUNA ETKİSİ:
PROSPEKTİF RANDOMİZE KONTROLLÜ
ÇALIŞMA**

MUSTAFA BİNGÜL

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2013

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ REKTUM KANSERİNDE
PREOPERATİF KEMORADYOTERAPİ
VE CERRAHİ ARASINDA GEÇEN
SÜRENİN PATOLOJİK TÜMÖR
REGRESYONUNA ETKİSİ: PROSPEKTİF
RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMA**

MUSTAFA BİNGÜL

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2013

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Cem TERZİ

Bu proje için Etik Kurul Onayı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Etik

Kurul tarafından 2012/21-07 karar numarası ile verilmiştir.

ÖNSÖZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki Genel Cerrahi Uzmanlık eğitimim boyunca bana emeği geçen, bilgi, görgü ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. İbrahim Astarçioğlu, Prof. Dr. Mehmet Füzün, Prof. Dr. Hüseyin Gülay, Prof. Dr. Seymen Bora, Prof. Dr. Serdar Saydam, Prof. Dr. Cem Terzi, Prof. Dr. Selman Sökmen, Prof. Dr. Sedat Karademir, Prof. Dr. Mehmet Ali Koçdor, Doç. Dr. Koray Atila, Doç. Dr. Tarkan Ünek, Doç. Dr. Ali Sevinç, Doç. Dr. Aras Emre Canda, Yard. Doç. Dr. Mücahit Özbilgin'e teşekkürü borç bilirim.

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, Anabilim Dalımızın tüm sekreter, teknisyen ve personeline, ameliyathanede beraber çalıştığımız hemşire ve personel arkadaşlara desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Tez konusunun belirlenmesi, tezin hazırlanmasında desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, katkı ve yardımlarını her zaman gördüğüm hocam Prof. Dr. Cem Terzi'ye teşekkürü özellikle bir borç bilirim.

Yine tezin hazırlanmasında katkılarını esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Sülen Sarıoğluna, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. İlknur Bilkay Görken ve Medikal Onkoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. İlhan Öztop'a candan teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim boyunca beni büyük bir özveri ve sabırla destekleyen sevgili eşim ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Mustafa Bingül

2013-İzmir

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	ii
KISALTMALAR	iii
I. ÖZET	1
II. İNGİLİZCE ÖZET	4
III. GİRİŞ VE AMAÇ	7
IV. GENEL BİLGİLER.....	9
V. GEREÇ VE YÖNTEMLER	46
VI. BULGULAR.....	49
VII. TARTIŞMA	57
VIII. KAYNAKLAR.....	60

TABLOLAR VE ŞEKİLLER

Tablo 1. Kolorektal poliplerin sınıflaması

Tablo 2. Adenomların Histolojik Tipi İle Büyüklük Ve Displazi Decesi Arasındaki İlişki

Tablo 3. Kolorektal Karsinom Sendromları

Tablo 4. Kolorektal Karsinomların Sınıflaması, Dünya Sağlık Örgütü (WHO 2003)

Tablo 5. Rektum Kanserinin En Sık Belirtileri

Tablo 6. Rektum Kanserinde Preoperatif Değerlendirme

Tablo 7. ERUS' ta T evreleri

Tablo 8. Orijinal Dukes Sınıflama Sistemi

Tablo 9. Astler-Coller Sınıflaması

Tablo 10. Modifiye Astler-Coller Sınıflaması

Tablo 11. TNM Sınıflama Sistemi

Tablo 12. Rektum Kanserinde Evreleme

Tablo 13. Rektum Kanserinde Lokal Eksizyon İçin Hasta Seçim Kriterleri

Tablo 14. Mandart Regresyon Sistemi

Tablo 15. Dworak Regresyon Sistemi

Tablo 16. Ryan Regresyon Sistemi

Tablo 17. Rektum Kanserinde Prognostik Faktörler

Tablo 18. Hastaların Genel Özellikleri ve Tümör Yerleşimi

Tablo 19. Klinik Evrelere Göre Hasta Dağılımı

Tablo 20. Hastaların Cerrahi Özellikleri

Tablo 21. Cerrahi Sonrası Patolojik Evre Dağılımları

Tablo 22. Evre Gerilemesi ve Tam Yanıt

Tablo 23. Çevresel Rezeksiyon Sınırı Sonuçları

Tablo 24. Tümör Regresyonlarının Sıralaması

Şekil 1. Rektum Duvarının Katları ve T Evreleri

Şekil 2. Çalışma İçin Değerlendirilen ve Analiz Edilen Hastalar

KISALTMALAR

APR: Abdominoperineal Rezeksiyon

LİRK: Lokal İleri Rektum Kanseri

KRT: Kemoradyo Terapi

pTY: Patolojik Tam Yanıt

CEA: Karsino Embriyonik Antijen

TRG: Tümör Regresyon Grade

İMA: İnferior Mezenterik Arter

Aİİ: Arteria İliaka İterna

APİ: Arteria Pudenda İterna

APC: Adenomatöz Polipozis Koli

İMV: İnferior Mezenterik Ven

RT: Radyoterapi

ERUS: Endorektal Ultrasonografi

İVK: İnferior Vena Kava

AR: Anterior Rezeksiyon

EAPR: Ekstralevator Abdominoperineal Rezeksiyon

HPCC: Herediter Polipöz Kolorektal Kanserler

HNPC: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser

GITSG: Gastrointestinal Tumor Study Group

EORTC: The European for Research and Treatment of Cancer

PME: Parsiyel Mezorektal Eksizyon

CA: Karbohidrat Antijen

TME: Total Mezorektal Eksizyon

BT: Bilgisayarlı Tomografi

ÇRS: Çevresel Rezeksiyon Sınırı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FAP: Familial Adenomatosis Polipozis

AAR: Aşağı Anterior Rezeksiyon

KT: Kemoterapi

SMA: Superior Mezenterik Arter

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

SKC: Sfinkter Koruyucu Cerrahi

FU: Flourourasil

İİV: İnternal İliak Ven

OSK: Otonom Sinirleri Koruyucu

I. ÖZET

LOKAL İLERİ REKTUM KANSERİNDE PREOPERATİF KEMORADYOTERAPİ VE CERRAHİ ARASINDA GEÇEN SÜRENİN PATOLOJİK TÜMÖR REGRESYONUNA ETKİSİ

AMAÇ

Çalışmamızda klinik olarak lokal ileri evre rektum kanseri tanısı alıp, neoadjuvan kemoradyoterapi almasına karar verilen hastaların, neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) bitiminden cerrahiye kadarki bekleme süresi 8 hafta ve 12 hafta olan iki gruba ayrılarak bu iki hasta grubu arasında patolojik tümör regresyonu karşılaştırılmaktadır. Neoadjuvan KRT ile cerrahi arasındaki bekleme süresinin artmasının, neoadjuvan tedaviye yanıtı iyileştirebileceğini düşünmekteyiz.

GEREÇ VE YÖNTEM

DEUTF Genel Cerrahi AD Kolorektal Cerrahi Birimi'nde histolojik olarak kanıtlanmış lokal ileri rektum kanseri(LİRK) nedeniyle neoadjuvan KRT sonrası küratif cerrahi planlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Oluşturulan randomizasyon şemasına göre hastalar 24'er kişilik 2 gruba ayrıldı, gruplardan birinde neoadjuvan KRT sonrası 8 hafta, diğer grupta 12 hafta beklendikten sonra ameliyat gerçekleştirildi.

Cerrahi rezeksiyon materyalinin histopatolojik incelemesi Quirke ve ark.tarafından tanımlanan prensipler çerçevesinde yapıldı. Tümörün patolojik evrelendirmesi American Joint Commite on Cancer(AJCC) TNM evreleme sistemi 7. baskısına göre yapıldı. Tümör regresyon derecelendirmesi için Ryan Regresyon sistemi kullanıldı. İki grup neoadjuvan tedaviye yanıt açısından karşılaştırıldı.

Ameliyat öncesi RT yüksek enerjili (6-23 MV) X ışınları kullanılarak dört alan foton tekniği ile toplam 45-50 Gy doz, 1,8-2 Gy'lik fraksiyonlar halinde, 20-25 günde uygulandı. Tüm hastalara eşzamanlı KRT protokolü doğrultusunda radyoterapi (RT) ile birlikte santral damar yolundan (venöz "access" port) 5-FU, 225 mg/m²/gün (haftada 5 gün) sürekli infüzyon yöntemiyle uygulandı.

Küratif amaçlı cerrahi rezeksiyon KRT bitiminden 8 ya da 12 hafta sonra yapıldı. Alt ve orta rektum yerleşimli tümörlerde total mezorektal eksizyon (TME) ameliyatı yapıldı. Üst rektum yerleşimli tümörlerde mezorektum tümörün distal sınırının 5 cm altından bölündü. Tümörün 2 cm distaline inilemeyen ve sfinkter invazyonu olan olgularda abdominoperineal rezeksiyon (APR) tercih edildi.

Neoadjuvan KRT sonrasında bekleme süresi dışında; olgulara yapılacak preoperatif tetkikler, ameliyat, patolojik inceleme ve postoperatif takip hali hazırda rektum kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastalara yapılan inceleme ve rutin prosedürlerle herhangi bir farklılık göstermedi.

İstatistiksel analiz için SPSS for Windows 15.0 kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmada yer alan 48 hastanın 32 (%66.6)'u erkek, 16 (%33.3)'u kadın olup ortalama yaşları 59±10.6 (dağılım; 28-81) idi. Tümör; 13 (%27.1) hastada alt rektum, 24 (%50) hastada orta rektum ve 11 (%22.9) hastada üst rektum yerleşimli idi. Preoperatif evrelerine bakıldığında, 1 (%2.1) hasta evre II, 47 (%97.9) hasta evre III olarak bulundu. 37 (%77.1) hastaya sfinkter koruyucu cerrahi, 9 (%18.8) hastaya abdominoperineal rezeksiyon, 2 (%4.1) hastaya hartmann ameliyatı yapıldı.

T evre gerilemesi 8 haftalık grupta 11 hastada (%45.8), 12 haftalık grupta 12 hastada (%50), N evre gerilemesi 8 haftalık grupta 20 hastada (%83.3), 12 haftalık grupta 19 hastada (%79.1), patolojik tam yanıt 8 haftalık grupta 3 hastada (%12.5), 12 haftalık grupta 7 hastada (%29.1), klinik ve patolojik evreler karşılaştırıldığında evre gerilemesi ise her iki grupta da 20 şer hastada (%83.3) izlendi. Bu parametrelerin hiçbirinde anlamlı fark izlenmemesine rağmen patolojik tam yanıtta 12 haftalık grupta artış izlendi.

Neoadjuvan tedaviye yanıt açısından tümör regresyon dereceleri karşılaştırıldığında 20 (%41.7) hasta TRG1 (tümör yok yada çok az tüm duvarda fibrozis var), 22 (%45.8) hasta TRG2 (fibrozis tümörden daha fazla), 6 (%12.5) hasta TRG3 (fibroizis tümörden daha az) olarak saptandı. Her iki gruba göre dağılımlarına bakıldığında anlamlı farklılık izlenmedi (p:0.242).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Neoadjuvan KRT ile lokal ileri rektum kanserlerinde tümör boyutunda küçülmeye bağlı küratif rezeksiyon ve sfinkter koruyucu cerrahi yapılabilirliğinin arttığı bildirilmiştir. Neoadjuvan tedavi sonrası lokal ileri rektum karsinomlu hastalarda %30'lara varan patolojik tam yanıt (ypTY) alındığı bilinmektedir. Neoadjuvan tedaviye yanıt yani tümör regresyon derecesi arttıkça sağkalım artmaktadır. Radyoterapi ve cerrahi arasındaki optimum aralık bilinmemektedir.

Bizim çalışmamızın amacı neoadjuvan KRT ile cerrahi arasındaki bekleme süresini artırarak, bekleme süresinin artmasının patolojik tümör regresyonuna etkisini araştırmaktır. Neoadjuvan tedaviye yanıt, T evresindeki gerileme, N evresindeki gerileme, patolojik tam yanıt, evre gerilemeleri ve tümör regresyon dereceleri karşılaştırılarak değerlendirildi. Patolojik tam yanıtta 12 haftalık grupta artış izlenmesine rağmen hiçbir parametrede her iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Sonuç olarak neoadjuvan KRT ile cerrahi arasındaki bekleme süresinin uzaması patolojik tam yanıt oranlarını arttırmıştır. Fakat anlamlı istatistiksel veri elde etmek için hasta sayısı yeterli çalışmalara ihtiyaç vardır.

II. ABSTRACT

THE EFFECT OF THE TIME ELAPSED BETWEEN PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY AND SURGERY ON PATHOLOGICAL TUMOR REGRESSION IN LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER

PURPOSE

In our study, patients clinically diagnosed with locally advanced rectal cancer and started on neoadjuvant chemoradiotherapy were separated into two groups with either an 8 week or 12 week waiting period between the end of the neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) and surgery. A comparison of pathological tumor regression was performed between these two groups within the context of the study. We believe that an increase in the waiting period between neoadjuvant CRT and surgery may improve the response to neoadjuvant treatment.

MATERIALS AND METHODS

Patients with curative surgeries planned following the administration of neoadjuvant CRT for histopathologically proven locally advanced rectal cancer at the Dokuz Eylül University Medical Faculty, Department of General Surgery, Division of Colorectal Surgery were included into the study. According to the planned randomization scheme, the patients were divided into two groups of 24 individuals, with one of the groups undergoing surgery 8 weeks after neoadjuvant CRT, and the other group undergoing surgery 12 weeks after neoadjuvant CRT.

Histopathological evaluation of surgical resection material was performed according to the principles described by Quirke et al. Pathological staging of the tumor was performed according to the 7th edition of the TNM staging system described by the American Joint Committee on Cancer (AJCC). The Ryan Regression system was used for the grading of tumor regression. The two groups were compared with respect to their response to neoadjuvant therapy.

Prior to surgery, a total dose of 45-50 Gy was administered over 20-25 days in fractions of 1.8-2 Gy by using the four field photon technique with RT high energy X-rays (6-23 MV). In accordance with the concomitant CRT protocol, 5-FU was administered by continuous infusion at

225 mg/m²/day (5 days a week) through the central vascular access (the venous access port) concurrently with radiotherapy (RT).

Curative surgical resection was performed 8 or 12 weeks following the completion of the CRT. Total mesorectal excision (TME) surgery was performed for tumors localized to lower and middle rectum. For tumors localized to the upper rectum, the mesorectum was divided 5 cm below the distal boundary of the tumor. Abdominoperineal resection (APR) was preferred for cases with sphincter invasion, and also for cases in which the area 2 cm distal to the tumor could not be reached.

Aside from the waiting period following neoadjuvant CRT; the preoperative tests, surgeries, pathological evaluations and the postoperative follow-up procedures of the patients did not differ in any way from the evaluations and routine procedures that are currently performed on patients operated for rectal cancer.

The SPSS for Window 15.0 program was used for statistical analysis.

RESULTS

Of the 48 patients participating to this study, 32 (66.6%) were male, while 16 (33.3%) were female. The age average of the patients was 59±10.6 (range: 28-81). The tumor was localized to the lower rectum in 13 (27.1%) of the patients, to the middle rectum in 24 (50%) of the patients, and to the upper rectum in 11 (22.9%) of the patients. When the patient's preoperative stages were considered, it was determined that 1 (2.1%) of the patients was stage II, while 47 (97.9%) of the patients were stage III. Sphincter protecting surgery was performed for 37 (77.1%) of the patients, abdominoperineal resection for 9 (18.8%) of the patients, and Hartmann's surgery for 2 (4.1%) of the patients.

T stage regression was observed in 11 (45.8%) of the patients within the 8 week group, and in 12 (50%) of the patients within the 12 week group. N stage regression was observed in 20 (83.3%) of the patients within the 8 week group, and in 19 (79.1%) of the patients within the 12 week group. Pathological complete response was observed in 3 (12.5%) of the patients within the 8 week group, and in 7 (29.1%) of the patients within the 12 week group. A comparison of clinical and pathological stages revealed that stage regression occurred in 20 (83.3%) of the

patients in each group. Although no statistically significant differences were observed in any of these parameters, an increase was observed in the pathological complete response for the 12 week group.

When the tumor regression grades were compared with regards to the response to neoadjuvant therapy, 20 (41.6%) of the patients were identified as TRG1 (no tumor, or very limited over the entire wall), 22 (45.8%) of the patients were identified as TRG2 (more fibrosis than tumor), and 6 (12.5%) of the patients were identified with TRG3 (more tumor than fibrosis). When the distribution of the tumor regression grades were evaluated, no significant difference was identified between the two groups (p:0.242).

DISCUSSION AND CONCLUSION

It has been reported that, depending on the regression in tumor size that it engenders, neoadjuvant CRT can increase the feasibility of curative resection and sphincter protecting surgeries in locally advanced rectal cancers. It is known that pathological complete responses (pCR) of up to 30% can be obtained following neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal carcinoma. Survival increases in parallel to an increase in the response to neoadjuvant treatment (in other words, the tumor regression grade). The optimum time interval between radiotherapy and surgery is not known.

The aim of our study was to investigate the effect of an increase in the waiting period on the pathological tumor regression by increasing the actual waiting period between neoadjuvant CRT and surgery. The response to neoadjuvant therapy, the T stage regression, the N stage regression, the pathological complete response, the stage regression, and the tumor regression grades were evaluated and compared between the groups. Despite an increase observed in the pathological full response of the 12 week group, no significant differences were observed between the two groups in any of the parameters.

In conclusion, increasing the waiting period between neoadjuvant CRT and surgery has led to an increase in the pathological complete response. However, in order to obtain data that is statistically significant, it is necessary to conduct further studies with larger numbers of patients.

III. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser en sık görülen 3. kanser türüdür. Dünyada her yıl 1 milyondan fazla kişiye kolorektal kanser tanısı konulmakta ve bunların %50'sinden fazlasında hastalık, metastaz ile seyretmektedir(1). Kolorektal kanser Avrupa'da 2. sıklıkta görülen kanser türüdür (%13.2). Avrupa'da yılda 212,000 kişi kolorektal kanser sebebiyle hayatını kaybetmektedir(1). Kolorektal kanserlerin yaklaşık 1/3'ü rektum kanseridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 41,000 kişi rektum kanseri tanısı almaktadır(2). Sağlık Bakanlığı'nın 2006 yılında yayınladığı kanser istatistiklerine göre ülkemizde rektum kanseri insidansı tüm kanserler arasında erkeklerde 8. ve kadınlarda 10. sıradadır.

Rektum kanserinin primer tedavi şekli cerrahidir. Rektum kanserlerinin eksizyonel ya da rezeksiyonel yöntemlerle tedavisi yaklaşık 250 yıl önce başlamıştır. Miles, 1908 yılında alt rektum tümörlerinde abdominoperineal rezeksiyonu (APR) standart bir tedavi yöntemi haline getirmiştir. Günümüzde yeni tekniklerin gelişmesi ve özellikle de yeni staplerlerin kullanılmaya başlanması ile aşağı yerleşimli rektum tümörlerinde sfinkter koruyucu ameliyatlara ön plana çıkmaya başlamıştır. Burada amaç postoperatif yaşam konforunu arttırmak ve hastaları kolostomiden kurtarmaktır. Total mezorektal eksizyon (TME)'unda cerrahi prosedüre katılması ile lokal hastalığın kontrolü açısından büyük gelişme sağlansa da, lokal rekürrens oranları %10-30 gibi yüksek oranlarda seyretmektedir (3,4,5). Sadece cerrahi tedavi uygulanması sonrası %5-50 arasında değişen oranlarda lokal nüksün ortaya çıkması ve nüks tedavisinin daha da zor olması nedeni ile adjuvan tedavi arayışları ortaya çıkmıştır (6,7,8,9).

Yapılan çalışmalarda evre II ve III rektum kanserli hastalarda adjuvan kemoradyoterapi (KRT) uygulamalarının lokal hastalık kontrolü üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (10,11,12,13). Ancak tedavinin planlanma zamanı ile ilgili tartışmalar hala sürmektedir.

Preoperatif KRT'yi tercih edenler, evre veya boyutu düşürerek radikal cerrahi oranını arttırdıklarını ve preoperatif dönemde tümör oksijenasyonunun daha iyi olması nedeni ile radyoterapinin preoperatif dönemde daha etkili olabileceğini savunmaktadırlar (14,15,16,17).

Günümüzde lokal ileri (T3/T4) ve/veya lenf düğümü tutulumu olan rektum kanserli hastaların tedavisinde neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) tercih edilen yöntem haline gelmiştir.

Neoadjuvan KRT ile lokal ileri rektum kanserlerinde tümör boyutunda küçülmeye bağlı küratif rezeksiyon ve sfinkter koruyucu cerrahi yapılabilirliğinin arttığı bildirilmiştir (18,19,20,21).

Neoadjuvan tedavi sonrası rektum karsinomlu hastalarda %30'lara varan patolojik tam yanıt (pTY) alındığı bilinmekle birlikte (22), hastaların bir kısmında sınırlı bir yanıt görülmekte ve bazılarında ise KRT'ye direnç bulunmaktadır. Neoadjuvan tedaviye yanıt yani tümör regresyon derecesi arttıkça sağkalım artmaktadır (21). Radyoterapi başlangıcından ameliyata beklenen süre arttıkça tedaviye yanıt oranlarının ve tümör regresyonunu arttırdığı, postoperatif komplikasyonların azaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir (23,24,25,26,27).

Çalışmamızda klinik olarak lokal ileri evre rektum karsinomu tanısı alıp, neoadjuvan KRT almasına karar verilen hastaların, neoadjuvan KRT bitiminden cerrahiye kadarki bekleme süresi 8 hafta ve 12 hafta olan iki grupta patolojik tümör regresyonu karşılaştırılarak, neoadjuvan KRT sonrası bekleme süresinin artırılması ile tedavide patolojik yanıtı iyileştirebilmek amaçlanmıştır.

IV. GENEL BİLGİLER

IV.a. Anatomi

Rektum 12-16 cm uzunluğunda, promontoriumdan anal kanala doğru uzanan gastrointestinal sistemin son parçasıdır. Rektum kabaca, üst, orta ve alt rektum olmak üzere 3 bölüme ayrılır. Pratikte her bölümün 5 cm uzunluğunda olduğu kabul edilir. Bunlar anatomik olarak her ne kadar ayrı parçalar olmasa da rektum kanserinin cerrahi tedavisinde ayırt edilmeleri gerekir.

Rektum, sakral 3. vertebra seviyesinden başlayarak sakral konkaviteyi doldurup, koksiks tepesinin 2-3 cm anteroinferiorunda anal kanal ile sonlanır. Sigmoid kolonun promontorium hizasında aşağı ve sakrum konkavitesine doğru döndüğü kısma rektosigmoid köşe adı verilir. Bu düzeyde kolonun 3 tenyası birleşerek rektumun longitudinal kasını oluştururlar. Anal kanal anatomistler ve cerrahlar tarafından farklı şekilde tariflenir. Anatomik anal kanal analverj ile linea dentata arasın da kalan kısımdır. Cerrahi anal kanal ise analverj ile anorektal halka arasında kalan 3-4 cm'lik bölümdür. Linea dentata cerrahi anal kanalın ortasında bulunur. Cerrahi uygulamalarda, cerrahi anal kanal tanımı kabul görmektedir (28,29).

Rektumun Komşulukları

Rektum arkada 3, 4 ve 5. sakral vertebralar ve koksiks, süperior rektal arter ve ven, piriform kas, sakral pleksus, sempatik trunkus, koksigeal kas ve levator ani kası ile komşuluktur. Erkeklerde önde rektumun ön yüzü, mesanenin fundusu ve vezikula seminalisin üst bölümünden ekskavyo rektovezikalisle ayrılır. Bu periton kıvrımının altında ise, mesane ve vezikula seminalisin alt bölümleri, duktus deferensler, ureterlerin terminal kısımları ve prostat ile komşudur. Kadında önde periton kıvrımının üstünde uterus, vaginanın kıvrımının altında ise rektum, vaginanın alt bölümüyle komşuluktur (30).

Rektum, 1/3 üst bölümünün ön ve yan yüzleri peritonla örtülüdür. Arkada sadece ince bir mezorektum bölümü peritonsuzdur. Rektumun 1/3 orta bölümünün sadece ön yüzü peritonla kaplıdır. Yanlar ve arka duvar peritonsuzdur. Periton, erkekte rektovezikal çukuru atlayarak vezikula seminalisler ve mesaneyi sarar. Kadında ise, rektouterin çukuru oluşturup vagina ve uterus üzerine geçerler. Böylece rektumun 1/3 alt bölümü peritonsuz kalır (31). Peritonun rektum üzerinden öne doğru döndüğü yere peritoneal refleksiyon adı verilir. Bu bölge erkekte anal verjden 8-9 cm, kadında ise 5-8 cm yukarıda yer alır. Rektumu saran perirektal fasya ilk defa

1896 yılında Romanyalı cerrah ve anatomist Thoma Jonesco tarafından tanımlanmıştır (32). Daha sonra gerota ve waldayer perirektal fasyanın ayrıntılı tanımlamasını yapmışlardır. 1980'li yılların başında Heald tarafından mezorektum kavramı ortaya atılmış ve keskin disseksiyonu ayrıntılı olarak tarif edilmiştir (33).

Perirektal faysa, rektumu çepeçevre sarar. Rektumun arkasında ve yanlarında yer alan yağ dokusu, damarlar, lenf düğümleri ve lenf damarları bu kılıfla sarılıdır ve mezorektumu oluştururlar. Presakral fasya (waldeyer fasyası), endopelvik fasyanın parietal yaprağının kalınlaşmasından oluşur. Presakral fasya sakrumu, koksiksi, sinirleri ve presakral venleri örter. Bu iki faysa arasında avasküler bir saha vardır. Rektum disseksiyonunun bu sahadan yapılması, ameliyat sırasında gerçekleşebilecek komplikasyonların önlenmesi ve onkolojik yeterli disseksiyon yapılması açısından önemlidir (34,35,36).

Waldeyer fasyasından ayrılan bazı fasya yaprakları 4.sakral vertebra hizasında aşağı ve öne doğru ilerleyerek anorektal halkanın hemen üzerinde perirektal fasyaya karışır. Bu yapıya rektosakral fasya (sakrorektal ligaman) adı verilir. Rektumun önünde, perirektal fasyasında önünde yer alan ve peritoneal refleksiyondan ürogenital diafragma doğru uzanan Denonvillier fasyası, erkekte rektum ile prostat ve vezikula seminalisler, kadında ise rektum ile vagen arasında yer alır.

Rektumun Kanlanması

İnferior mezenterik arter (İMA), lumbar 2-3 seviyesinde, aort bifurkasyonunun 3-5 cm üstünde, aort ön yüzünden çıkar ve duodenumun horizontal bölümünün hemen altında abdominal aortanın ön yüzünden ayrılır. Parietal peritonun arkasında ilk olarak sol kolik arter, sigmoid kolonun mezosu içinde sigmoid arterleri verir.

Üst rektal arter İMA'nın uç dalıdır ve sigmoid kolon mezosu içinde üst rektuma ulaşır. İki yan dala ayrılır ve küçük dallar halinde üst rektum duvarına girer. Orta rektal arter, arteria iliaca interna'nın (Aİİ) yan dalıdır. 1/3 alt rektum ile anal kanalın üst kısmını kanlandırır. Alt rektal arter, Aİİ'nin dalı olan arteria pudenda interna'dan (Aİİ) çıkar. İskiorektal fossayı geçip anal sfinktere ulaşır. Orta sakral arter, aort bifurkasyonunun 1cm üzerinden çıkar. Terminal dalları anal kanala ulaşır.

Cerrahi sırasında İMA bağlanılarak inen kolon ile birleştiği yerden sigmoid kolon kesildiğinde, inen kolonun beslenmesi süperior mezenterik arter (SMA) ile İMA arasındaki anastomozlar sayesinde olmaktadır. Bu anastomoz bölgesine Riolan arkı denir. Rektum'un venleri seyri boyunca arterlere eşlik ederler. Üst rektal ven, inferior mezenterik ven (İMV) aracılığı ile portal sisteme dökülür. Orta ve alt rektal ven, internal iliak ven (İİV) aracılığı ile inferior vena kava (İVK)'ya dökülür. Bu nedenle rektum 2/3 alt bölümünde yerleşen kanserlerin karaciğer metastazı yapmadan iliak venler aracılığı ile direk akciğer metastazı yapma potansiyelleri vardır.

Rektumun Lenfatik Drenajı

Lenfatik kanallar seyirleri boyunca arterlere eşlik ederler. Üst ve orta 1/3 bölümün lenfatik drenajı inferior mezenterik lenf düğümlerine olur. Rektumun 1/3 alt bölümünün lenfatik drenajı yukarı doğru inferior mezenterik lenf düğümlerine, yanlara doğru internal iliak lenf düğümlerine olur. Dentat line altındaki anal kanal bölümünün lenf drenajı, perianal lenfatik pleksusa, oradan da inguinal lenf düğümlerine olur.

Rektumun İnervasyonu

Rektum otonom sinir sisteminin parasempatik ve sempatik lifleri ile inerve olur. Parasempatik inervasyon, sakral parasempatik sinirlerle (N.Erigentes) gerçekleşir. Bu sinirler 2. 3. ve 4. sakral sinirlerden oluşur. Bu sinirler aşağıya, öne ve laterale doğru uzanıp sempatik liflerle birleşerek inferior hipogastrik pleksusu oluştururlar. Sempatik sinirler L1, L2 ve L3 segmentlerinden çıkarlar. Paravertebral sempatik sinirlerden geçerek preaortik pleksusları ve aşağı doğru uzanarak aort bifurkasyonunun altındaki süperior hipogastrik pleksusu oluştururlar. Bu bölgede hipogastrik sinir sağlı-sollu aşağıya doğru inerek rektumun lateralinden inferior hipogastrik pleksusu oluşturur.

IV.b. Rektumun Histolojisi

Rektumun dört fonksiyonel tabakası vardır: içten dışarıya doğru sırası ile mukoza, submukoza, muskularis propria ve perirektal yağ dokusu (adventisya) yer alır.

1. Mukoza: Epitelyum, destekleyici lamina propria ve ince muskularis mukoza komponentlerinden oluşur. Mukozanın esas fonksiyonu su, sodyum, vitamin ve minerallerin

emilme ve potasyum ve bikarbonatın lümene sekresyonudur. Rektum mukozasında plika ve villuslar izlenmez. Goblet hücreleri ve enterositler en fazla sayıda olan hücre tipleridir. Enteroendokrin hücreler dağınık yerleşim gösterirken, ince barsakta görülen paneth hücreleri kolonun diğer kısımlarında olduğu gibi rektumda da mevcut değildir. Mukoza rektumda proksimale göre daha kalın olup, venler daha belirgin hale gelmiştir. Lieberkühn kriptaları da daha uzun olarak izlenmektedir. Lamina propriada submukozaya doğru uzanan lenfositler ve plazma hücreleri görülür.

2. Submukoza: Gevşek kollagen dokudan oluşan bu tabaka mukozayı destekler ve geniş vasküler yapıları, lenfatikleri ve sinirleri içerir. İzole veya küçük kümeler halindeki parasempatik ganglionlar mukozal glandlara ve muskularis mukozaya dallar verir ki bu submukozal pleksusa Meissner pleksusu denir.

3. Muskularis propria: İç sirküler tabaka dış longitudinal tabaka şeklinde sıralanmış düz kas yapılarından oluşur. Bu iki tabaka arasında büyük kümeler şeklinde Auerbach pleksusu denilen parasempatik ganglionlar bulunur. Bu sayede güçlü peristaltik dalga oluşur.

4. Perirektal Yağ Dokusu-Adventisya: En dış tabaka olup, majör damar ve sinirleri kapsar. En üst parçası peritonla, aşağıdaki parçası ise basit skuamöz epitelyum (mezotel) ile çevrilmiştir.

Anorektal bileşkedek anüse dek uzanan anal kanalda tabanı pektinat çizgi olan ve valvleri ile tabana bağlanan 8-10 adet longitudinal anal kolumna vardır. Valvlerin arkasında anal sinüs veya kript denilen mukus glandlarının açıldığı küçük cepler bulunur. Pektinat çizgiden sonra rektumun basit kolumnar epiteli stratifiye skuamöz epitelyuma dönüşür. Anüs düzeyinde muskularis proprianın iç sirküler tabakası kalınlaşarak internal anal sfinkteri oluşturur. Longitudinal kas tabakası sfinkterin üzerine doğru uzanarak bağ dokuya yapışır. Bu alanın altında stratifiye skuamöz epitelyum içinde birkaç ter ve yağ glandı bulunur. Eksternal anal sfinkteri çizgili kas oluşturur ve levator ani içerisinde uzanır (37,38,39,40).

IV.c.Rektumun Embriyolojisi

Embriyonun sefalitik ve kaudal kısımlarında, primitif barsak, ön barsak (foregut) ve son barsak (hindgut) adı verilen kör sonlanan tüpleri oluşturur. Ortak barsak (midgut) ise vitellin kanal veya yolk sapı yoluyla yolk kesesiyle ilişkisini geçici olarak sürdürmeye devam eder. Hindguttan transvers kolonun distal 1/3'ü, inen kolon, sigmoid, rektum ve anal kanalın üst

kısımları gelişir. Son barsağın endodermi aynı zamanda mesane ve üretra mukozasının da kaynağıdır. Son barsağın terminal parçası, endodermle dōşeli bir boşluk ve yüzey ektodermiyle doğrudan ilişkide olan kloakaya uzanır. Endodermle ektodermin birbirine yaklaştığı bölgede kloakal membran yer alır. Gelişimin ilerleyen evrelerinde allantois ve son barsak arasındaki açıdan ürorektal septum adı verilen transvers bir şişlik belirir. Bu septum inferiora doğru büyüyerek, kloakayı önde primitif ürogenital sinüs ve arkada da anorektal kanal adı verilen iki parçaya ayırır. Embriyo 7 haftalık olduğunda, ürorektal septum perinenin oluştuğu noktada kloakal membrana ulaşır. Kloakal membran daha sonra arkada anal membran, önde de ürogenital membrana bölünür. Dokuzuncu haftada anal membran yırtılır ve rektum dışarı açılır. Anal kanalın üst kısmı endodermal, alt 1/3'ü ise ektodermal kaynaklıdır. Endodermal ve ektodermal parçaların birleşim yeri, anal kolonların hemen altındaki pektinat çizgidir. Bu çizgi etrafında epitelyum yapısı silindirikten çok katlı yassı epitelyuma dönüşür (41).

IV.d. Rektum Kanserinde Epidemiyoloji ve Etyoloji

Rektum kanseri kolorektal kanser grubunda yer alır, etyolojisi ve etyopatogenezi diğer kolon hastalıkları ile benzerdir. Ancak anatomisi, komşulukları ve tedavisi farklı olduğu için kolon tümörlerinden ayrılır. Kolorektal kanserler günümüzde organ kanserleri içinde sıklık bakımından üçüncü sırayı, bazı batı ülkelerinde ikinci sırayı alan malign bir tümördür. Kolorektal kanserlerde tanı yaşı ortalama 62'dir. Ancak, kolorektal kanserler için risk 50-75 yaş arasında değişir. Yaş ilerledikçe risk oranı yükselir. Çocukluk yaşlarında seyrek görülür. Bunların çoğu predispozan faktörler ve polipozis sendromu gibi pozitif aile anamnezi gösterirler. Kolon kanserlerinde genelde cins ve ırk farkı dikkati çekmezken, rektum kanserinde beyaz ırkın baskın olduğu gözlenir (42).

Kolorektal karsinomlar % 50.1 rektum, %20.4 sigmoid kolon, %5.6 inen kolon, %4.5 transvers kolon, %8.3 çekum ve %5.6 çıkan kolon, %3 splenik fleksura, % 2.5 oranında hepatik fleksurada yerleşimlidir. Kolorektal karsinomların %3-6'sı multisentrik ve senkron olarak gelişebilir (43,44). Multifaktöryel nedenlerle gelişen kolorektal kanserlerin oluşumunda, mukoza kriptalarında, sayıları iki ile beş arasında değişen "kök" hücrelerin, hızla çoğalarak Paneth, endokrin, prizmatik yüzey epiteli ve Goblet tipindeki epitele diferansiyasyonu dikkatleri bu hücre üzerine çekmiştir. Çevresel ve lüminal mülfaktöriyel nedenlerle başlayan kolorektal kanser hastalığı, sonuçta somatik ve herediter mutasyonlara neden olabilen "genetik bir hastalık" olarak

tanımlanmaktadır. Kolorektal karsinomlar bir öncül lezyonu izlemeksizin gelişip, 1 cm çapına gelmeden invazif hale geçtiğinde "De-Novo tip"; hiperplazi, adenom ve karsinom gibi kademeli olarak geliştiği durumlarda ise, öncül lezyonu izleyen karsinom tipi olarak tanımlanır. Bu tür neoplastik gelişmelerde ileri evrelerde tümörün geliştiği öncül lezyonun izlerini görmek mümkün olabilir. Kolorektal mukozada neoplastik adenom, adenomatöz hiperplazi, inflamatuvar barsak hastalığı zemininde gelişen villöz proliferasyonlar, yassı adenomatöz değişiklikler ve displazi yüksek kanser riskini taşıyan öncül lezyonlardır (43,44).

Prekanseroz Hastalıklar

Kolorektal Polipler: Polip klinik ve endoskopik bir terim olup, kolorektal mukozanın saplı ya da sapsız çıkıntısı olarak tanımlanır. Bu özellikteki bir lezyon gerçekte basit inflamatuvar, rejeneratif hiperplazik bir polip olabileceği gibi, hamartomatöz ya da adenom şeklinde neoplastik bir gelişme de olabilir (Tablo 1). Kesin tanı histopatolojik inceleme ile yapılır (45).

Tablo 1. Kolorektal poliplerin sınıflaması

I-NON NEOPLAZİK POLİPLER	II-NEOPLAZİK POLİPLER
<p>A-HİPERPLAZİK(METAPLAZİK)</p> <ul style="list-style-type: none"> *Geniş tip hiperplazik polipler *Adenom alanları içeren hiperplazik polipler *Mikst hiperplazik-adenomatöz polipler (Serrated Adenoma) <p>B. HAMARTOMATÖZ</p> <ul style="list-style-type: none"> *Peutz Jeghers polibi *Cowden hastalığı polibi *Juvenil polip *Ganglionöromatozis <p>C. İNFLAMATUAR POLİPLER</p> <ul style="list-style-type: none"> *İnflamatuvar (basit) polip *İnflamatuvar, lenfoid, fibroid, granülomatöz stromalı polip *Lenfoid-polip-polipozis 	<p>A-BENİGN(ADENOMA)</p> <ul style="list-style-type: none"> *Tübüler adenom *Tübulo-villöz adenom *Villöz adenom <p>B-MALİGN (KANSER)</p> <ul style="list-style-type: none"> *Noninvazif karsinom *Karsinoma in situ *İntramukozal karsinoma *İnvazif karsinom (Muskularis mukozayı geçmiş)

Neoplazik Polipler (Adenomlar)

Adenomlar kolorektal mukozanın benign glandüler tümörleridir. Kripta epitelinden kaynaklanan adenom hücrelerinde diferansiyasyon kusuru nedeni ile bu lezyonlar karsinomatöz transformasyon olayında preneoplastik dönemin simgesi olarak kabul edilmektedir. Adenomlar, malignite riski taşırlar ve kolorektal mukozadaki dağılımları karsinomların dağılım oranlarına uygunluk gösterir. Adenomların histolojik olarak; yaş ve büyüklükleri ile orantılı olarak displazi derecelerinde artış görülür. Adenomlar makroskopik ve mikroskopik olarak üç morfolojik tipe ayrılır; tübüler, tübülovillöz ve villöz adenom.

Tübüler Adenom: Tübüler adenomlar %60 oranında sol kolon ve rektum, %40 oranında sağ kolon lokalizasyonu gösterirler. Sesil ya da saplı, tek ya da multipl olabilirler. Saplı olanlar uzun (>3mm) veya kısa saplı (<3mm) olabilirler. Sesil olanlar kabarık, yassı ya da deprese şekillerdedir. Tübüler adenomların yüzeyleri pembe çilek görünümünde olup, büyük çapa ulaştıklarında klinik belirti verirler. Displazinin derecesi yükseldikçe, karsinoembriyonik antijen (CEA) pozitivitesinde yoğunlaşma dikkati çeker.

Tübülovillöz Adenom: Tübüler tipteki adenomlarda villöz proliferasyonlara rastlanabilir. Bunların oranları, adenomun %40 ya da %50'sini bulduğunda lezyon, tübülovillöz adenom olarak tanımlanır. Genellikle orta boy saplı, 1-2 cm çapında oluşumlardır. Kolonun familial polipozis (polipozis koli) vakalarında, Gardner, Turcot sendromları gibi polipozis sendromlarında kolon mukozası tübüler ya da tübülovillöz tipte adenomlarla örtülüdür.

Villöz Adenom: Daha çok ileri yaşlarda tek bir kitle şeklinde rektum veya rektosigmoidde görülürler. Genellikle 2 cm ve üzerinde çapta, sapsız ya da kısa saplı, sayısız villöz çıkıntılardan oluşan, zamanla büyüyerek tüm barsağı çepeçevre sarabilen oluşumlardır. Histolojik olarak müsinden zengin yüksek silendirik tipte epitelyum hücrelerinin oluşturduğu sık villöz yapılardan meydana gelir. Bu tümörlerde karsinoembriyjenik antijen (CEA) aktivitesi yüksek olarak saptanır. Villöz adenomların malignite potansiyeli %24-70 arasında değişmektedir (45,46).

Tablo 2. Adenomların histolojik tipi ile büyüklük ve displazi decesi arasındaki ilişki

Adenom tipi	Adenom büyüklüğü			Displazi derecesi		
	< 1 cm(%)	1-2 cm(%)	>2 cm(%)	Hafif(%)	Orta (%)	Siddetli(%)
Tübüler	77	20	4	88	8	4
Tübülövilöz	25	47	29	58	26	16
Villöz	14	26	60	41	38	21

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Kolorektal mukozanın prekanseröz ve tümöral lezyonlarında kripta tabanında yer alan hücrelerin hiperproliferasyonuna neden olan faktörler arasında inflamatuvar barsak hastalıkları, özellikle ülseratif kolit, Crohn hastalığı bulunmaktadır. Aktif periyodlar sırasında şiddetlenen kriptit, kripta abseleri ve ülserasyonların neden olduğu hızlı proliferasyon ve rejenerasyon süreci ile başlayan morfolojik değişiklikler, zamanla displazinin eklenmesi ile kalıcı hale dönüşür. Lezyon inflamatuvar barsak hastalığı zemininde displazi gösteren adenomatöz hiperplazik polipoid lezyon olarak tanımlanır. Etyolojileri tam olarak bilinmeyen inflamatuvar barsak hastalıklarında, özellikle ülseratif kolitte, kolorektal kanser riski hastalığın yaşı ile paralel olarak artış gösterir ve genel popülasyona oranla %20-40 kat daha yüksek bulunur.

Diyet, Endojen ve Ekzojen Karsinojenler

Kolorektal karsinom patogeneğinde kırmızı et ve yağ oranından zengin yüksek kalorili beslenmenin, antioksidan, antitümör, antineoplastik vitamin ve eser elementlerden yoksun, lifsel komponenti olmayan beslenme alışkanlığının tümör oluşumunda önemli rolü vardır. Ülkeler arasındaki kolorektal kanser sıklıkları arasındaki değişkenlik beslenme, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin farklılığını yansıtmaktadır. Endojen ve ekzojen karsinojenik etkenler ile hatalı beslenmeye bağlı koruyucu maddelerin eksikliği kolon mukoza epitel hücrelerinin rejenerasyon direncini ve mukus kalitesini bozmaktadır. Tüm faktörler barsak epiteli ile direkt temasta olan intralüminal mikrofloranın ve içeriğinin değişmesine, epitel hücre membranlarında

yağ asit oranlarının yükselmesine, lipid peroksidasyon radikallerinin artmasına neden olur. Ayrıca, sitokinler, interlökinler, prostaglandinler ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a), nitrik oksit gibi inflamatuvar medyatörler mukoza epitelyum destrüksiyonunun kalıcı hale gelmesine neden olur. Sonuçta, genetik ve somatik mutasyonlarla karsinogenezis başlar (44).

Genetik

Hereditör kolorektal kanserler tüm olguların %6-10'unu oluşturmaktadır (Tablo 3). Hereditör polipöz kolorektal kanserler (HPCC) ve hereditör nonpolipöz kolorektal kanserler (HNPCC) olarak adlandırılırlar. Hereditör polipöz kolorektal kanser (HPCC), polipozis sendromları ile ilişkili, neoplazik poliplerin zemininden gelişirler. Senkron ya da metakron kolorektal kanserler olup, sporadik olgulara oranla daha genç yaşlarda görülürler. Polipozis zemininde gelişen kolorektal kanserler familiyal adenomatöz polipozis (FAP), Gardner, Turcot ve hereditör flat (yassı) adenom sendromunda olduğu gibi otozomal dominant geçiş gösteren sendromlarda daha sık görülmektedir.

Hereditör Nonpolipöz Kolorektal Kanseri (HNPCC): Polipozis sendromları ile ilişkisiz olup Lynch sendromu olarak adlandırılırlar. Bunlar ekstrakolonik malignitelerle birlikte olup olmamalarına göre iki alt gruba ayrılırlar. Lynch-I, genellikle erken yaşlarda başlayan (ortalama 44 yaş), %70'i proksimal kolonda lokalize olan, polipozis sendromu ile ilişkisi olmayan, otozomal dominant geçiş gösteren kolorektal kanserlerdir. Senkron ya da metakron olabilirler. Lynch-II, yukarıda tanımlanan belirtileri gösteren bireylerde ya da ailelerde ekstrakolonik malignitelerle birlikte görülen tümörlerdir. Bunlar; sıklık sırasına göre endometrium, over, üreteropelvik karsinomlar, mide, pankreas ve safra yolu adenokanserleri, larinks, deri, meme ve yumuşak doku maligniteleridir. Hereditör nonpolipöz kolorektal kanserli ailelerde yapılan çalışmalarda, tümörün daha çok sağ kolonda lokalize olduğu, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli tiplerin daha baskın olduğu bildirilmektedir (44).

Tablo 3: Kolorektal Karsinom Sendromları

Sendrom	İlgili Gen	Bulgular
FAP	APC gen 5 q	Polipozis zemininde multisentrik HPCC
Lynch I	h MH 2 gen -2 p	HNPCC, Senkron ve metakron KRK
Lynch II	h MLH 1 gen -3 p	KRK over, uterus, üretelyal karsinom
Torre-Muir	H-ras 1 mutasyon	Multipl KRK, Sebaceöz adenoma, Keratoakantoma

IV.e. Rektum Kanserinde Patoloji

Rektum kanseri, üst, orta ve alt rektumda eşit oranlarda görülür. Lezyonlar adenom veya villöz bir polipten kaynaklanabilir. Kanserlerin çoğu bu tip polipoid yada ülseratif lezyonlardan kaynaklanır. Daha az bir kısmı ise diffüz veya infiltratif lezyonlardır. Dört farklı makroskopik görünüm tipi tanımlanmıştır;

1.Ekzofitik

2.Ülseratif

3.Stenozan

4.Konstrüktif (Annüler)

Ülseratif olanların prognozunun daha kötü olduğu belirtilmekle beraber, evreden bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığı tartışmalıdır (12).

Histolojik alt tipleri ise tablo 4’te belirtilmektedir.

Tablo 4. Kolorektal Karsinomların Sınıflaması, Dünya Sağlık Örgütü (WHO 2003)

EPİTELYAL TÜRÖRLER	NON-EPİTELYAL TÜRÖRLER
Adenom <ul style="list-style-type: none">*Tübüler*Villöz*Tübülövillöz	Lipom Leiomyom Leiomyosarkom Anjiyosarkom Kaposi sarkomu
Karsinom <ul style="list-style-type: none">*Adenokarsinom<ul style="list-style-type: none">*Müsinöz adeno ca*Taşlı yüzük hücreli ca*Küçük hücreli ca*Squamoz hücreli ca*Adenosquamoz hücreli ca*Medüller ca*İndiferansiye ca	Malign melanom Diğerleri Malign lenfomalar <ul style="list-style-type: none">*Marjinal zon B lenfoma*Mantle hücreli lenfoma*Diffüz büyük hücreli lenfoma*Burkitt lenfoma*Burkitt benzeri / atipik lenfoma
Karsinoid	
Mikst karsinoid – adeno ca	Sekonder tümörler

Müsinöz Adenokarsinom

Kolorektal karsinomların yaklaşık %10'udurlar. Tanısı için >%50 ve üzerinde ekstrasellüler müsin varlığı gereklidir (47). Genel olarak genç hastalarda ve HNPCC'lu bireylerde izlenirler. Cinsiyet ayrımı yoktur. Genel olarak ileri evrelerde saptanırlar. Çoğunlukla sağ kolonu tutarlar. Peritoneal yayılım gösterme eğilimlidirler. Komşu organlara yayılım adenokarsinoma göre daha fazladır. Bu nedenle küratif rezeksiyon yapılma oranı daha azdır. Bu özelliklerinden dolayı bu tümörler için daha agresif cerrahi savunular mevcuttur (3,4,48).

Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

Kolorektal karsinomların %0.5-1'ini oluştururlar. Erkeklerde kadınlara nazaran daha sık görülür (1.3/1). Taşlı yüzük hücreli karsinomların %50'si 40 yaş altı bireylerde görülmektedir. Vakaların %30'u ülseratif kolit ile birlikte görülmektedir. Genelde sağ kolonu tutarlar. %14'ünde senkron tümörlerde görülmektedir (3,4,48). Genelde ülseratif özellikler gösterirler. Müsinöz karsinomlar gibi ileri evrelerde saptanırlar. Peritoneal yayılma oranları fazladır. Surveyleri oldukça kötüdür. Hastalıktan ölen vakaların hemen tamamında peritoneal implant saptanırken, karaciğer metastazı görülme oranı %50'den azdır (4).

Adenoskuamöz Karsinom

Tüm kolorektal karsinomların %0.05-0.5'ini oluştururlar. Cinsiyet farkı gözlenmez. Olguların üçte biri çekum ve sağ kolonda görülür. Daha sonra en sık rektum ve sigmoid kolonda saptanırlar. Vakaların çoğunda tanı anında karaciğer ve lenf nodu metastazı vardır.

Medüller Karsinom

DNA onarım hasarı ile ilgili defektler ile ilişkilidir (4,48). Mikroskopik olarak veziküler nükleus, belirgin nükleolus ve geniş sitoplazmalı tabakalar halinde izlenen poligonal hücreler ve bu hücreler arasında belirgin lenfositik infiltrasyon izlenir.

İndiferansiye Karsinom

Saf indiferansiye karsinomlar nadirdir, çoğu tümörün indiferansiye komponenti vardır. İndiferansiye komponenti arttıkça DNA onarım kusuru içermeye ihtimali artar (47,48). Büyük ve yumuşak kıvamlı kitleler oluşturma eğilimindedirler.

Skuamoz Hücreli Karsinom

Primer skuamoz hücreli karsinomlar nadirdir. Etyopatogenezi anlaşılmış değildir. Vücudun farklı bölgelerinde gelişen skuamoz hücreli karsinomlar benzer histopatolojik özellik gösterme eğilimindedirler. Lenf nodu tutulumu olmayan vakalarda 5 yıllık sağkalım oranı %85 olarak bildirilmiştir (4,47).

Küçük Hücreli Karsinom

Akciğer küçük hücreli karsinomlarla benzerdir. Genelde adenomlardan gelişirler. Klinik gidişleri agresiftir. Tanı anında genelde karaciğer metastazları mevcuttur (48).

Adenokarsinomlar

En sık görülen histolojik tiptir (%80-85). Çoğu orta derecede diferansiye adenokarsinomlardır (%60) (49,50,51). Mikroskopik olarak orta ve büyük gland yapıları izlenir.

IV.f. Semptomlar

Belirti ve semptomlar genelde nonspesifiktir. Genellikle yavaş büyüyen tümörlerdir. Tümörün semptom verecek büyüklüğe ulaşması için en az 5 yıl geçmelidir. Bu yüzden hastalığın semptomsuz dönemde erken saptanması önemlidir. Belirtiler tümörün yeri, şekli ve oluşum zamanına göre değişir. Semptomatik olan hastaların çoğunda dışkılama alışkanlıklarında değişiklik, hematokezya, rektal dolgunluk hissi veya karın ağrısı vardır (52,53). Karın ağrısının nedeni kısmi tıkanma ya da peritona yayılım olabilir. Rektum kanserinin pelvik taban kaslarını tutarak tenesmusa yol açabileceği unutulmamalıdır. Ender olarak lokal ileri rektum kanserleri siyatik siniri ya da obturatuvar siniri tutarak nöropatik ağrı sendromuna neden olabilirler (54). Dışkılama sırasında ağrı distal rektum kanserlerinde görülebilen bir belirtidir. Şiddetli anal ağrı olan olgularda rektum tümörü anal sfinkterleri invaze etmiş olabilir ve çok duyarlı olan anal mukoza ağrıya yol açabilir. Diğer olası semptomlar arasında abdominal distansiyon, bulantı, kusma, kilo kaybı ve düşkünlük sayılabilir.

Tablo 5. Rektum kanserinin en sık belirtileri

Rektum Kanserinde Klinik Belirtiler
<ul style="list-style-type: none">* Karın ağrısı (%44)* Dışkılama alışkanlıklarında değişiklik (%43)* Hematokezya (%40)* Halsizlik (%20)* Anemi (%11)* Kilo kaybı (%6)

IV.g. Tanı, Preoperatif Değerlendirme ve Klinik Evreleme Yöntemleri

Rektum kanseri tanısında yapılacak ilk basamak iyi bir anamnez ve fizik muayenedir. Özellikle kilo kaybı, anemi ve rektal kanama tanıda önemli ipuçları verebilir. Rektal tuşe oldukça önemlidir ve mutlaka yapılması gereklidir. Anal kanal çepeçevre muayene edilmeli ve muayene sırasında hasta ıkındırılmalıdır. Bu sayede daha yukarı yerleşimli bir kitlenin ıkınma ile daha aşağıda palpe edilmesi sağlanabilir. Rektal tuşede lezyonun anal sfinkterlere, anorektal ring'e, sağ ve sol rektum duvarına, pelvik taban kaslarına (levotorlar) fikse olup olmadığı araştırılır.

1.Anoskopi: Rektal tuşe ile palpe edilen lezyonların görülmesi ve biyopsi alınması amacı ile kullanılan poliklinik şartlarında da uygulanabilen basit bir yöntemdir.

2.Rektosigmoidoskopi: Anal vergeden itibaren 25 cm uzaklıktaki lezyonların tanınmasına yardımcı olur. Öneminin daha iyi anlaşılması açısından kolorektal kanserlerin %40'ının bu mesafede olduğu unutulmamalıdır.

3.Fleksibl Sigmoidoskopi: Yaklaşık 40-60 cm mesafede ki lezyonlar görülebilir. Fleksible sigmoidoskopi ile 5 yılda bir yapılan taramalarda yüksek riskli hastalar belirlenip kolorektal kanserden ölüm riski %60-70 azaltılabilir. Eğer bir lezyon saptanır ise kolonoskopi yapmak gerekir.

4.Kolonoskopi: Tüm kolon hakkında bilgi verir. Kolorektal kanseri olan hastalarda senkron bir kanseri veya bir polibi tespit etmek amacı ile kullanılır. Bugün kolonoskopi kalın barsağın en kesin ve yeterli muayene yöntemidir (55). Biyopsi, kanama kontrolü, polipektomi ve striktür dilatasyonu yapılabilir. Kolonoskopi sonrası ciddi bir komplikasyon riski düşüktür (%0.2-0.3).

5.Baryumlu Kolon Grafisi: 1 cm çap üzerindeki poliplerin saptanmasında yüksek duyarlılığı vardır (>%90) (55). Proksimal kolonda tanı kesinliği daha yüksektir. Barsak temizliği gerektirir ve lezyon saptanır ise kolonoskopi yapmak gerekir.

6.Endorektal Ultrasonografi: ERUS günümüzde rektal duvar tabakalarının değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntemdir. T evrelemede doğruluk oranı en yüksek olan modalitedir (%69-97) (56,57). BT'ye kıyasla endorektal ultrasonografi (ERUS) primer tümör ve perirektal lenf nodlarını daha iyi karakterize eder. Mukoza ve submukozayı tutan lokalize

tümörleri, muskularis propriayı atake eden veya transmural tutulumla perirektal yağ dokusuna ulaşan lokal ileri tümörlerden kolaylıkla ayırır (58).

7.Bilgisayarlı Tomografi: Abdominopelvik BT rejyonel tümör yayılımını, lenf nodu ve uzak metastazları, tümöre ait komplikasyonları (örneğin; perforasyon, fistül) gösterir ve pek çok hastaya önerilir (59).

BT'nin uzak metastaz belirleme duyarlılığı (%75- 87), perirektal lenf nodu tutulumu belirleme duyarlılığından (yaklaşık % 45) veya transmural invazyon derinliğini belirleme duyarlılığından (yaklaşık %70) daha yüksektir. BT'nin küçük primer lezyonları belirleme başarısı düşüktür; rektum duvar katlarını iyi görüntüleyemez. Karaciğer metastazlarının belirlenmesinde kontrastlı MRG, BT'den daha duyarlıdır.

8.MRG: Nüks lezyonlarda tümör ve fibröz doku ayırımında yardımcıdır. Özellikle endorektal koil MRG preoperatif evrelemede oldukça önemlidir.

9.Biyokimyasal Tanı Yöntemleri: Karaciğer fonksiyon testleri ve tümör belirteçleri önemlidir. Rektum kanserli hastalarda karsinoembriyonik anijen (CEA) ve karbohidrat antijen (CA) 19-9 yükselir ancak, bunların tanı ya da tarama testi olarak kullanılması önerilmez. CEA gastrit, peptik ülser, divertikülit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet veya akut ve kronik inflamatuvar durumlarda yükselir. CEA rektum kanseri için prognostik değer taşıyabilir. Aynı evredeki hastalardan CEA değeri 5 ng/mL'den yüksek olanlarda prognoz daha kötüdür. Ameliyattan sonra CEA değeri normale dönmeyen hastalarda geride hastalık riski olabilir ve ileri tetkik gerekir. Postoperatif izlemde CEA yükselmesi nüks hastalıkla ilişkili olabilir. Bu nedenlerle preoperatif her hastada rutin olarak CEA bakılmalıdır.

10.Kemik Sintigrafisi: Metastazları saptamak amacı ile kullanılır.

Tablo 6. Rektum Kanserinde Preoperatif Değerlendirme

Rektum Kanserinde Preoperatif Değerlendirme
<ul style="list-style-type: none">*Rektal tuşe*Rijit rektosigmoidoskopi*CEA*Toraks BT*Abdominopelvik BT*Pelvik MRG ve/veya ERUS*Kolonoskopi (tam)

Rektum Kanserinde Klinik Evreleme

T Evrelemesi

ERUS, BT ve MRG'yi karşılaştıran pek çok çalışmada ERUS rektum kanserinin T evrelemesinde diğer iki yöntemden üstün bulunmuştur. ERUS'un % 80-95, BT'nin % 65 -75 ve MRG'nin %75 -85 doğruluk oranı söz konusudur. Bir sistematik derlemede ERUS'un tümörün rektum duvarında sınırlı olduğu ya da rektum duvarını aştığı (T1/2 karşın T3/4) konusunda doğruluk oranı %95 olarak saptanmıştır (60).

Tüm bunlara rağmen ERUS'un yapan kişiye bağımlı olarak ciddi değişiklikler gösterdiği ve bir öğrenme dönemi olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. ERUS'ta aşağı evreleme sorunu ile yukarı evreleme sorunundan daha sık olarak karşılaşılır. ERUS ile T2 olarak evrelenen 24 hastalık bir seride histopatolojik incelemede %30 olgunun aslında transmural invazyonu olduğu saptanmıştır(61). ERUS için modifiye TNM sınıflandırması yapılmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. ERUS' ta T evreleri

ERUS' ta T evreleri
* uT1 lezyon: mukoza ve submukozada sınırlı invaziv karsinom
* uT2 lezyon: muskularis propriayı tutmuş ancak mezorektal yağa ulaşmamış
* uT3 lezyon: perirektal yağ dokusu invaze
* uT4 lezyon: komşu organ invazyonu

N Evrelemesi

ERUS'un perirektal lenf nodu evrelemesinde başarısı yüksek değildir. ERUS (yaklaşık %70-75), BT (%55-65) ve MRG (%60-65) benzer bulunmuştur. ERUS eşliğinde lenf nodu biyopsisi ise tartışmalıdır.

MRG

Endorektal “coil” (ecMRG) ve yüzeysel “coil” MRG sık kullanılan yöntemlerdir. Günümüzde yüksek kalitede eksternal MRG sayesinde “coil” kullanımı giderek azaltılmaktadır.

MRG'nin ERUS'tan üstün yönleri arasında daha geniş alan görüntülemesi, tıkaçıcı tümörlerde kullanılabilmesi ve daha az kullanıcı bağımlı olması sayılabilir (62,63).

Genel olarak lenf nodu tutulumu konusunda MRG lenf nodunun çapı dışında diğer özellikleri hakkında da bilgi sağlayabilir. MRG'nin lenf nodu tutulumunda doğruluk oranı %50-%95 arasında bildirilmiştir (64,65).

Yüksek Rezolüsyonlu MRG

İnce kesit (yüksek rezolüsyon) MRG'de T evrelemesi ve tümörün mezorektal faysa ile olan ilişkisi (çevresel rezeksiyon sınırı) daha iyi yapılıdır (66,67).

Pelvik “phased-array coil” MRG ve histopatolojik inceleme bazı çalışmalarda ektramural tümör invazyon derinliği açısından benzer bulunduğu gibi tümörün mezorektal faysa tutulumu da

MRG'de patolojik inceleme ile birebir benzer bulunmuştur (68,69). Klinik uygulamada ERUS ve MRG çoğu kez birlikte kullanılmaktadır. MRG özellikle çevresel rezeksiyon sınırını saptamak için gereklidir (70).

IV.h. Rektum Kanserinde Yayılım

Rektum kanserinde yayılım, lenfatik, hematojen veya direkt yolla olur (71).

Direkt Yayılım: Az ve orta derecede malign tümörler yavaş ilerleyerek mukozayı kat edip kas tabakasına yayılırlar. Ülseratif lezyonlar daha çok sirküler tarzda yayılarak anüler tümör oluştururlar. Perirektal yağ dokusuna yayılım yavaştır. Normal bir hastada tümörün sirküler olarak barsağın $\frac{1}{4}$ 'ünü tutması için yaklaşık 6 aylık bir süre geçmesi gerekmektedir. Fasya propria, tümör barsağın sirküler olarak $\frac{3}{4}$ 'ünü tutmadıkça salimdir. Yani fasya propria'nın tutulması için kabaca 18 aylık bir süre gerekir. Üst rektum tümörlerinde yayılım direkt barsak serozasına olur. Retrovezikal boşlukta tümör nodülleri görülebilir. Komşu organ metastazları erken dönemde gelişir. $\frac{1}{3}$ üst rektum tümörleri sigmoid kolon ve ince barsaklarında infiltre edip fistüllere yol açabilir.

Lenfatik Yayılım: Yayılım daha ziyade yukarı doğru olur. Aşağı doğru yayılım daha çok ileri evrelerde ve normal lenfatik akış tümör ile tıkandığı zaman olur. Orta ve alt rektum yerleşimli tümörler için lenfatik yayılım yukarı ve lateral yerleşimli lenf nodlarına doğru iken üst rektum yerleşimli tümörler için lenfatik yayılım yalnızca yukarı yerleşimli lenf nodlarına doğrudur. Yukarı doğrultudaki lenfatik yayılımda önce pararektal lenf nodları sonra superior rektal lenf nodları ve nihayet inferior mezenterik lenf nodları tutulur. Lateral doğrultudaki lenfatik yayılım ise orta ("middle") rektal lenf nodlarını, obturatuvar lenf nodlarını ve son olarak internal iliak lenf nodlarını atake eder. Pektinal çizginin altında (anal kanal içinde) yerleşen tümörler (anal kanal tümörleri) ise aşağı doğrultudaki lenfatik yayılımla inguinal lenf nodlarına ulaşırlar. Rezeke edilen cerrahi materyallerin incelenmesinde %50 oranında lenf nodu metastazı görülmüştür (71).

Venöz Yayılım: Çoğunlukla portal sistem yolu ile karaciğere olur. Daha az sıklıkla akciğer, beyin ve kemik metastazları da görülebilir (72,73). Histolojik olarak damar invazyonu varlığı, karaciğer metastazı ve survi ile ilgilidir. Sonuç olarak damar invazyonu varlığı ile direkt olarak ilişkili karaciğer metastazı varlığı rektum kanseri prognozu için net bir faktördür (74).

IV.1. Rektum Kanserinde Patolojik Evreleme

Tümörün patolojik evresi prognozu belirleyen en önemli unsurdur. İlk evreleme sistemi Dukes tarafından 1929-1935 yılları arasında tanımlanmıştır (75) (Tablo 8). Bu sınıflama sisteminde tümörün penetrasyon derinliği ve lenf nodu tutulumu esas alınmıştır.

Tablo.8. Orjinal Dukes Sınıflama Sistemi

ORJİNAL DUKES SINIFLAMASI
EVRE A : Tümör barsak duvarı ile sınırlı
EVRE B : Tümör barsak duvarının tüm katlarını tutmuş.
EVRE C : Lenf nodu tutulumu pozitif
C1 : Lokal lenf bezi tutulumu
C2 : Uzak lenf bezi tutulumu

Penetrasyon derinliği ve lenf nodu tutulumunu ayırmak için orijinal dukes evreleme sistemi yetersizdir (75). Bu nedenle önce Astler-Coller tarafından Modifiye Dukes (Astler-Coller) (Tablo 9), sonrada Gunderson ve Sosin tarafından Modifiye Astler-Coller sistemleri (Tablo 10) oluşturulmuştur.

Tablo.9. Astler-Coller Sınıflaması

ASTLER-COLLER SINIFLAMASI
EVRE A : Lezyon mukozaya sınırlı
EVRE B1 : Lezyon muskularis propriayı içerir
EVRE B2 : Lezyon muskularis propriayı aşar
EVRE C1 : Lenf nodlarında metastaz var ancak tümör barsak duvarında sınırlıdır.
EVRE C2 : Lenf nodu metastazı ile birlikte tümör barsak duvarını aşmıştır.

Tablo.10. Modifiye Astler-Coller sistemi

MODİFİYEASTLER-COLLER SİSTEMİ
EVRE A : Tümör mukoza ve submukozada sınırlı
EVRE B :
B1 : Muskularis propria tutulumu var. Lenf bezi tutulumu yok
B2m : Tüm duvar mikroskopik olarak tutulmuş. Lenf nodu tutulumu yok
B2g : Tüm duvar makroskopik olarak tutulmuş. Lenf nodu tutulumu yok
B3 : Tümör komşu yapılara invaziv. Lenf nodu tutulumu yok
EVRE C :
C1 : Muskularis propria tutulumu ve lenf nodu tutulumu mevcut.
C2m : Mikroskopik olarak tüm duvar tutulumu ve lenf nodu tutulumu mevcut.
C2g : Makroskopik olarak tüm duvar tutulumu ve lenf nodu tutulumu mevcut.
C3 : Komşu organ invazyonu ve lenf nodu tutulumu mevcut.
EVRE D : Uzak metastaz

Günümüzde TNM sınıflama sistemi bu sınıflama sistemlerinin yerini almıştır (Tablo 11).

TNM EVRELEMESİ

Amerikan Birleşik Kanser Komitesi'nin (AJCC) Kanser Evrelemesi El Kitabının 7. baskısında (2010) yer alan TNM evreleme sisteminde (Tablo 11), evre I rektum kanseri T1-T2, N0, M0 olarak tanımlanmaktadır. Evre II hastalık, IIA (T3, N0, M0 ise) ve IIB (T4, N0, M0 lezyonlar için) olarak iki alt gruba ayrılmaktadır. Evre III hastalık, IIIA (T1-2, N1, M0), IIIB (T3-4, N1, M0) ve IIIC (herhangi bir T, N2, M0) alt gruplarına ayrılmaktadır. Evre IV hastalık herhangi bir T, herhangi bir N ve bir veya daha fazla uzak metastazın varlığı (M1) olarak tanımlanmaktadır. M1 hastalar; M1a tek metastatik hastalık ve M1b multipl metastatik hastalık olarak ayrılır.

T4 lezyonlar, tümörün visseral peritonu perfor ettiği T4a ve komşu organ/yapılara invazyon olan T4b olarak ikiye ayrılmıştır.

N1 ve N2 hastalığı arasındaki fark tutulan nod sayısıdır: N1 lezyonlarında 1 - 3 pozitif bölgesel lenf nodu varken N2 tümörlerinde 4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu vardır. Evreleme sisteminin bu versiyonunda perikolik veya perirektal yağdaki yumuşak metastatik nodüller lenf nodu metastazı olarak kabul edilmektedir ve N evrelemesi içinde yer almaktadır. Ekstramural tümör depozitleri, kanser kenarı ile devamlılık göstermeyen ve rezidü lenf nodunun olmadığı yapılar olup bölgesel lenf nodlarının tamamen negatif olduğu durumlarda N1c olarak sınıflandırılır. Peritümöral yağ içindeki düzensiz kenarlı metastatik nodüller vasküler invazyon olarak kabul edilmektedir.

Ayrıca, AJCC evrelendirme el kitabının 7. Baskısında, cerrahın en derin tümör penetrasyonu olan örnek alanını işaretlemesi ve böylece patoloğa rezeksiyon sınırlarının durumunu direkt olarak değerlendirmesi için yol gösterilmesi önerilmiştir (76). Cerrahın tümör rezeksiyonunu ; 1) R0 komplet tümör rezeksiyonu, tüm sınırlar negatif; 2) R1 inkomplet tümör rezeksiyonu, sınırda mikroskopik tutulum; ve 3) R2 inkomplet tümör rezeksiyonu, gros rezidüel tümör çıkarılmamış, şeklinde derecelendirmesi istenmektedir.

Tablo 11.Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) Kolorektal Kanser TNM Evrelendirme Sistemi

Primer Tümör (T)

TX Primer tümör değerlendirilemez

T0 Primer tümör kanıtı yok

Tis Karsinoma *in situ*; intraepitelyal veya lamina propria invazyon

T1 Tümör submukozaya invaze olmuştur (SM 1-3)

T2 Tümör muskularis propria invaze olmuştur

T3 Tümör muskularis propria aracılığıyla subserozaya veya non-peritonealize perikolik veya perirektal dokulara invaze olmuştur

T4 Tümör direkt olarak diğer organ veya yapıları invaze olmuş ve/veya visseral peritonu perforasyon etmiştir

T4a Tümör visseral periton yüzeyini penetre etmiştir

T4b Tümör diğer organ ya da yapıları doğrudan invaze etmiştir ya da yapışmıştır.

Bölgesel Lenf Nodları (N)

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 1 – 3 bölgesel lenf nodu metastazı

N1a 1 bölgesel lenf nodu metastazı

N1b 2-3 bölgesel lenf nodu metastazı

N1c Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subserozada, mezenterde veya peritonize olmayan perikolik veya perirektal dokularda

tümör depozit(ler)i olması

N2 4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

N2a 4-6 bölgesel lenf nodu metastazı

N2b 7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz (M)

MX Uzak metastaz değerlendirilemez

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz

M1a 1 organ (örn., karaciğer, akciğer, over)

M1b 1'den fazla organ/alan ya da periton metastazı

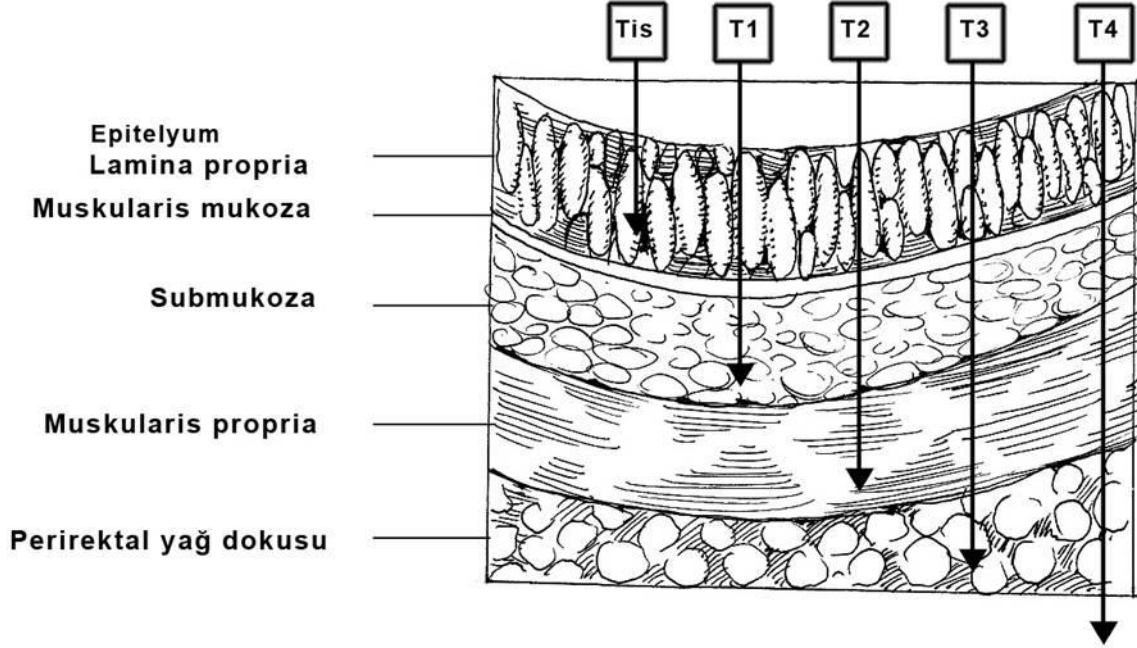
Tablo 12. Rektum Kanserinde Evreleme

EVRE	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	T(her)	N(her)	M1a
IVB	T(her)	N(her)	M1b

Tanımlar

Erken Rektum Kanseri Tanımı:

Rektum kanserinde tümör yaygınlığına ve cerrahi olarak tümörün tamamen çıkarılıp çıkarılmayacağına göre çeşitli tanımlamalar kullanılmaktadır. Erken rektum kanseri terminolojisi T1 tümörler için kullanılır; rektum duvarında submukozaya uzanan ancak submukozayı aşmamış tümörlere erken rektum kanserleri denir (Şekil 1).



Şekil 1. Rektum Duvarının Katları ve T Evreleri

Lokal İleri Rektum Kanseri Tanımı:

Rektum kanserinde anrezektabilite kriterleri değişkendir ve maalesef tam olarak açıklığa kavuşturulmamış bir konudur. Buna rağmen lokal ileri rektum kanseri (LİRK), cerrah, radyolog, radyasyon onkoloğu, medikal onkolog, ve gastroenterologtan oluşan bir ekibin multidisipliner yaklaşımıyla, tümörün lokal alana adezyonu veya diğer organlara fiksasyonu nedeniyle geride mikroskobik veya gros (makroskobik) hastalık bırakmadan rezeke edilemeye olası olan durum olarak tanımlamak mümkündür.

Yayınlardaki LİRK tanımları değişkendir: kısmi fiske (“tethered”) ya da sınırda rezektabl tümörlerden komşu organları doğrudan invaze etmiş fiske tümörlere kadar aynı başlık altında tanımlanabilmektedirler. Bazıları LİRK tanımı için endorektal ultrasonografi (ERUS) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularını kullanarak T3/4 veya N1 rektum tümörleri ve / veya klinik olarak büyük (“bulky”) tümörleri bu kategoriye sokarlar (77).

LİRK tanımı preoperatif dönemde fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile yapılabileceği gibi histopatoloji raporu da temel alınarak yapılabilir. Fizik muayenede LİRK tanımı, klasik olarak rektal tuşede fiske ya da komşu organlara yapışık bulgusu veren tümörlerdir.

Radyolojik olarak, MRG'de mezorektal fasyaya en az 5 mm ilerlemiş tümörler ya da MRG'de çevresel sınır pozitifliği riski taşıyan tümörler (primer tümör mezorektal fasyayı aşmış ya da 1-2 mm yaklaşmış) olarak tanımlanırlar. Histopatolojik olarak ise rektum duvarını penetre eden (T3 ve T4) tümörler LİRK'dir.

IV.i. Rektum Kanserinde Tedavi

Rektum kanserlerinin tedavisi temel olarak cerrahi ve hastalığın evresi ile bağlantılı olarak da kemoterapi ve/veya radyoterapidir.

IV.i.1. Cerrahi Tedavi

Abdominoperineal Rezeksiyon (Miles Operasyonu)

Linea dentataya 5 cm'den daha yakın olan kanserlerde uygulanan cerrahi yöntem olup, bu yöntem ile sigmoid kolon ve mezosu, rektum ve mezorektum, levator ani kasının önemli bir bölümü, anal sfinkterler, anüs, anal kanal ve çevre deri- derialtı dokusu, lenfatikler ile birlikte çıkartılır. Ayrıca şişmanlık, büyük hacimli tümörler, anal sfinkter yetersizliği ve anastomozu engelleyen bazı durumlarda öncelikle tercih edilmesi gereken cerrahi yöntemdir.

Sfinkter Koruyucu Girişimler

Anal sfinkter ve ürogenital sistemi innerve eden sinirlere çok yakın olması nedeniyle rektum karsinomlarında küratif rezeksiyon yapmak oldukça zordur. Küratif bir rezeksiyon sağlayabilmek için distal cerrahi sınırın 2 cm olması istenir. Eğer bu sınır sağlanabiliyorsa sfinkter koruyucu cerrahiler uygulanabilir. Özellikle de staplerların kullanıma girmesi ile sfinkter koruyucu cerrahi uygulanma oranı artmış fakat hastalığın lokal kontrolünde gerileme olmamıştır.

Rektum anatomisi ve tümörün rektumdaki lokalizasyonu cerrahi tedavi seçiminde önemli rol oynar. Rektum tümörünün yerleşimine göre rezeksiyonun genişliği ve anastomozun düzeyi değişir. Anterior rezeksiyon terimi rektum rezeksiyonundan sonra anastomoz yapılan kısmın peritoneal refleksiyonun üzerinde kaldığı ameliyatlara için kullanılır. Aşağı anterior rezeksiyon (AAR) ise rektum rezeksiyonundan sonra anastomoz düzeyinin peritoneal refleksiyonun altında kaldığı ameliyatlara tanımlar. Anterior ya da aşağı anterior rezeksiyonlar sigmoid ve rektum tümörlerinin transabdominal yoldan çıkarılmasını tanımlayan ameliyatlardır. Alt rektum kanserleri için bir seçenek olan abdominoperineal rezeksiyonda (APR) olduğu gibi ameliyatın bir

perine fazı söz konusu değildir. Rektum kanserlerinde aşağı anterior rezeksiyonun onkolojik ilkeleri total mezorektal eksizyon (TME) tekniği ile belirlenmiştir.

Cerrahinin primer amacı primer tümörün bölgesel lenf nodlarını da içerecek biçimde tam olarak çıkarılmasıdır. Cerrahi spesmenin en az 12 lenf nodu içermesi gerekir(78,79).

Barsak devamlılığının sağlanması her hasta için arzu edilen bir durumdur ancak, rektum kanserinde primer amaç onkolojik ilkelere uygun davranmaktır. Sfinkter koruyucu cerrahi ikincil amaç olabilir.

Distal ve radial rezeksiyon sınırları cerrahi başarı için yaşamsal önem taşır.

Rektum kanseri en çok lenfatikler aracılığı ile yukarı doğru yayılır. Peritoneal refleksiyonun aşağısında yer alan rektum kanserleri intramural ve ektramural lenfovasküler yollar ile distale doğru da yayılırlar.

Alt rektum kanserlerinde eskiden en az 5 cm temiz distal sınır gerektiğine inanılırdı. Bu hastaların pek çoğuna bu nedenle APR yapılırdı. Ancak, retrospektif çalışmalarda distal sınırın 1 cm kadar kısa olduğu olgularda lokal nüksün artmadığı gösterildi (80,81).

Distal intramural yayılım, tümör kötü diferansiye ya da yaygın metastatik değilse tümörün 2 cm distali ile sınırlı olmaktadır (82). Bir prospektif randomize çalışma sonuçları da distal rektal sınırların <2 cm, 2 ve 2.9 cm, >3 cm olması arasında sağ kalım ve lokal nüks açısından fark olmadığını gösterdi (80). Karanjia ve ark.'nın distal rezeksiyon sınırı 1 cm üzeri 110 hasta ile 1 cm altı 42 hastayı karşılaştıran serisinde, iki grup arasında lokal ve sistemik nüks oranları açısından bir fark saptanmamıştır (83). Bu sonuçlar, stapler aletlerinin doğurduğu avantajlar ile birleştirildiğinde, orta ve alt rektum hastalarının büyük bir kısmı için sfinkter koruyucu cerrahi olanaklı hale gelmiştir. APR yalnızca tümörün dentat çizgiye çok yakın olduğu hastalara uygulanmaya başlanmış ve APR uygulanma oranı son 20 yıl içinde %48'lerden %14'e kadar düşmüştür (84-85).

Sonuç olarak günümüzde 2 cm distal sınır kabul edilebilir bir mesafedir. Asıl önemli olan çevresel rezeksiyon sınırıdır (ÇRS). Çevresel sınır veya çevresel rezeksiyon sınırı (ÇRS) rektum kanserinde önemli bir patolojik evreleme parametresidir. Tamamıyla peritonize (serozal) yüzeyle kaplanmış rezeke edilen kolon segmentlerinin radial sınırı aynı zamanda peritoneal sınır olarak

da adlandırılırken, kaplanmamış veya periton içinde kısmen kaplanmış kolon veya rektum segmentlerinde ÇRS çok önemlidir (129).

ÇRS, tümörün en derin penetrasyonu ile rektum çevresinde rezeke edilen yumuşak dokunun kenarı arasındaki en yakın radial sınırdır (tümörün retroperitoneal veya subperitoneal yüzü) ve milimetre olarak ölçülmelidir. ÇRS tanımlaması sıklıkla örneğin dış yüzeylerinin işaretlenmesini ve “ekmek dilimi” şeklinde dilimlenmesini gerektiren rektal ve mezorektal örneğin dış çevre değerlendirmesi yoluyla gerçekleştirilir (130).

Pozitif ÇRS, işlemin gerçekleştirildiği sınırın 1-2 mm içindeki tümör olarak tanımlanmıştır (126,128). ÇRS'nin hem lokal nüks hem de genel sağ kalım için güçlü bir prognostik faktör olduğu ve postoperatif tedavi kararlarının oluşturulmasında dikkate alınması gerektiği gösterilmiş olduğundan rezeke edilen tümör spesmenlerinde ÇRS'nin doğru patolojik değerlendirmesi büyük önem taşımaktadır (131,132,133).

Ayrıca, 17.000'den fazla rektum kanserli hastayı ele alan retrospektif bir çalışmada, başlangıç tedavisi olarak cerrahiye giden hastalarla neoadjuvan tedavi alan hastalar karşılaştırılmış ve ÇRS'nin lokal nüks için daha iyi bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur (134).

APR onkolojik sonuçları, postoperatif mortalite ve morbiditesi AAR'a göre daha olumsuzdur. Distal rektumu çevreleyen mezorektal yağ dokusunun ince olması çevresel rezeksiyon sınırını riske etmektedir. Cerrahi teknik tüm çabalara rağmen ÇRS pozitifliği oranlarını azaltamamıştır. Total mezorektal eksizyon kavramının rektum kanseri tedavisinde yarattığı devrimden sonra bile abdominoperineal rezeksiyon, onkolojik sonuçları açısından anterior rezeksiyon (AR) kadar aşama kaydedememiştir. Bu başarısızlığın nedenleri arasında standart APR'deki anatomik ve cerrahi güçlükler gösterilmektedir. Aşağı rektumda mezorektumun boyutu incelmekte, sfinkterler seviyesinde ise mezorektum tamamen kaybolmaktadır. Bu seviyenin altında çevresel rezeksiyon sınırı (ÇRS) sfinkter kasları tarafından oluşturulmaktadır. Bu nedenle aşağı rektum tümörleri, yukarı yerleşimli olanlara göre daha ince bir mezorektumla korunan bir ÇRS'ye sahiptir. Bazı çalışmalarda APR ve AR spesimenleri karşılaştırılmış, APR spesimenlerinin tümör çevresi doku hacminin daha az olduğu görülmüştür. Bu durumun ÇRS pozitifliği, lokal nüks ve daha kötü 5 yıllık sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır (86,87).

Ayrıca APR'de abdominal yaklaşımdaki teknik güçlüklerin komplikasyonlarla olan ilişkisi de gösterilmiştir. AR'ye göre APR'de daha fazla intraoperatif perforasyon riski vardır ve bu risk iyi bilindiği üzere lokal nüks ve mortalite ile ilişkilidir.

Yakın zaman önce Stockholm'den bir grup cerrah orijinal Miles ameliyatına oldukça benzer ve standart APR'den daha radikal bir girişim tanımladılar (87). Bu yaklaşımda mezorektum levatorların başlangıcına kadar dikkatlice mobilize edilmekte, stoma oluşturulduktan ve batin kapatıldıktan sonra hasta prone pozisyona getirilmektedir. Prone pozisyonda yapılan perineal diseksiyon levatorların pelvik yan duvardaki başlangıcının lateraline kadar genişletilmekte ve spesimen tüm sfinkter kompleksini içine almaktadır. Ekstralevator abdominoperineal eksizyon (EAPR) ya da silindirik APR adı verilen bu yöntemde koksiks de genellikle spesimenle birlikte çıkarılmaktadır. Bu oldukça agresif cerrahi sonrası pelvik tabandaki defekt primer kapatılamayacak kadar büyük olabilmektedir. Bu durumda gluteus maksimus flebi ya da prostetik meşler kullanılmaktadır. Bu yeni tekniğin 2 önemli üstünlüğü olduğu öne sürülmektedir:

1. Anal kanal ve mezorektumla birlikte çıkarılan levator kasları spesimenin daha silindirik olmasını yani daha fazla tümör çevresi doku çıkarılmasını sağlamakta, ÇRS pozitifliği riskini azaltmaktadır.
2. Geleneksel yöntemdeki perineal disseksiyon güçlükleri prone pozisyonda ortadan kalkmakta, yanlış cerrahi planda ilerleme ve perforasyon riski azalmaktadır.

EAPR hakkındaki çalışmaların erken dönem sonuçları bu tekniğin morbiditeyi anlamlı olarak artırmakla birlikte prognozu olumlu etkilediğini göstermektedir.

Lokal Eksizyon

T1 ve T2 erken distal rektum kanserleri anal yoldan (trans anal) lokal eksizyonla tedavi edilebilirler. Trans anal yol dışında, anal sfinkter kesilerek (transsfinkterik) ya da posterior parasakral yaklaşımla (Kraske rezeksiyonu) lokal eksizyon mümkündür (88). Bu son iki yaklaşım transanal yola kıyasla daha morbid girişimlerdir (89).

Transanal lokal eksizyon major abdominal operasyon için ciddi eşlik eden hastalığı olan kişilerde, APR ameliyatını red eden hastalarda, yaygın uzak metastaz nedeniyle kısa yaşam beklentisi olanlarda uygulanabilecek düşük morbiditesi olan bir girişimdir.

Üç tip lokal eksizyon yöntemi de (transanal, transfinkterik eksizyon ve orta hat posterior proktotomi yolu ile) tümörün komşu rektum ile birlikte tek bir parça halinde çıkarılmasına olanak verir. Spesmenin sınırları boyanarak incelenir, histolojik diferensiasyonu, vasküler tutulum ve tümör invazyon derinliği saptanır.

Transanal yol en çok kullanılan yöntemdir. Bu yaklaşımda amaç, tam kat eksizyon tekniği ile rektum kanserinin minimum 1 cm. lateral sınırlarla ve posteriorda posterior rektal yağ dokusuna kadar uzanan bir derinlikte temiz ve derin posterior sınırla çıkarılmasıdır. Geride kalan defekt primer kapatılır. Rezeksiyon marjınları temiz gelmezse radikal rezeksiyon düşünülür.

Tablo 13. Rektum Kanserinde Lokal Eksizyon İçin Hasta Seçim Kriterleri

Rektum Kanserinde Lokal Eksizyon İçin Hasta Seçimi
*4 cm. den küçük tümörler
*Anal verge'den en fazla 8 cm. proksimaldeki tümörler
*İyi ya da orta diferansiye tümörler
*Mobil ve ülser olmayan tümörler
*ERUS veya MRG'de perirektal ya da presakral lenf nodu olmayan olgular
*Rektum duvarında tümör tutulumu çevresel olarak 1/3'ten az olanlar
*T evresi \leq T2 olanlar

Total Mezoektal Eksizyon

Kolorektal kanser tedavisindeki cerrahi ilkeler, ilk olarak 1908 yılında Lord Moynihan tarafından belirlenmişse de sonuçlar yüz güldürücü değildi. Bu dönemde lokal nüks oranları neredeyse %100'e ulaşıyordu. Rektum kanseri cerrahisinde evrim süreci, 1920 yılında Ernest

Miles tarafından abdominoperineal rezeksiyonun tanımlanmasıyla başlamıştır (91). Bu tekniğin kullanılmaya başlanmasıyla nüks oranları dramatik olarak %30'a kadar düşmüştür (92). 1950'lerde daha iyi sütür materyalleri ve aşağı düzeylerde anastomoz yapabilmeyi sağlayan stapler aletlerinin kullanıma girmesiyle birlikte aşağı anterior rezeksiyon popüler hale gelmiştir (93). Ancak lenf nodu disseksiyonu ve çevresel cerrahi sınırların sıklıkla ihmal edilmesi sonucunda yüksek lokal nüks oranları devam etmiştir. 1979'da İngiltere'de Heald tarafından tanımlanan TME tekniği ile tam bir lenf nodu disseksiyonu ve güvenli çevresel rezeksiyon sınırı elde edilerek lokal nüks oranları, dramatik biçimde aşağıya çekildi (94). Keskin disseksiyon sırasında mezoya girilirse; mezorektumun bütünlüğü bozulursa geride tümör depoziti ya da lenf nodu bırakma riski doğmaktadır.

Cerrahi disseksiyon sırasındaki sinir yaralanmalarına bağlı gelişen ürogenital komplikasyonların (%39-76 oranlarında bildirilmiştir) önlenmesi amacıyla 1970'lerin ortalarında Japon otörler Tsuchiya ve Ohki, otonom sinirleri koruyucu (OSK) cerrahi tekniği geliştirdiler (95). 1991 yılında ABD'de Enker, TME ile OSK tekniğini birleştirerek TME tekniğine son halini verdi (96). Günümüzde bu teknik rektum kanseri cerrahisinin altın standardı haline gelmiştir. TME zaman içinde modifiye edilmesine karşın, tümörün mezorektum ile birlikte bütün olarak çıkarılmasını içeren temel ilke değişmemiştir. Bu işlemin temel dayanağı, mezorektumun rektum kanserlerinde terminal döneme dek tümör yayılımına karşı koruyucu kılıf oluşturan bir organ olmasıdır (97). Bu durum, rektum lenfatiklerinin anatomik drenajını gösteren lenfosintigrafik çalışmalarla da kanıtlanmıştır (98). Mezorektum embriyolojik olarak dairesel düzlemde mezenkimal hücrelerden çok katlı olarak oluşur. Daha sonra yağ dokusu ile dolar ve lenfovasküler yapıları barındırır (99). Mezenkimal hücreler rektum adventisiasının lamella'sını oluştururlar. Bu lamella mezorektumun viseral fasyası (rektumun fasya propriası) olarak isimlendirilir (100). Viseral fasyanın rektum cerrahisi sırasında korunması, alttaki mezorektumun intakt olarak rektumla birlikte çıkarılmasını sağlar.

TME'nin üç temel ilkesi vardır:

- 1) Perimezorektal 'kutsal' planın doğrudan gözle görülerek koter veya makasla keskin disseksiyonu,

2) Spesmen yönelimli cerrahi ve histopatoloji; mezorektumun yüzeyinde bütünlüğün bozulmadığı ve çevresel sınırlarda tutulum olmadığı çıplak gözle ve mikroskop altında saptanması ve son olarak

3) Seksüel, mesane fonksiyonlarını sağlayan otonomik sinir pleksuslarının görülmesi ve korunması.

Özefagus ve mide kanserinin aksine rektum kanserlerinde distal mural yayılım 1 cm.'den fazla değildir. Bu nedenle, rektum kanserinde lokal kontrol için radyal sınır distal sınırdan daha önemlidir (101,102). Quirke ve ark.'nın serisinde küratif cerrahi uygulanmış 52 olgunun % 27'sinde çevresel sınır pozitif (< 1 mm) olarak bulunmuş ve bunlarda lokal nüks oranı % 85 olarak saptanmıştır (108). Ayrıca Ng ve ark.'nın rapor ettiği 80 olguluk çok değişkenli analizde, % 20 lateral sınır pozitifliği belirlenmiş ve bunların %53'ünde lokal nüks gösterilmiştir (103). Histolojik araştırmalar, mezorektumda non-nodal yayılımın (tümör depozitleri) sık görülen bir durum olmadığını ve hastaların yalnızca %10-20'sinde distal mezorektal yayılım görüldüğünü göstermiştir. Uygun yapılan bir TME ile potansiyel tümör depozitlerini içeren mezorektum çıkarılabilmekte ve lokal nüks insidansı düşürülmektedir (104,105).

Rektum spesmenleri üzerinde yapılan çalışmalarda, distal mezorektal yayılımın tümörün alt ucundan en fazla 3-4 cm mesafede olduğunun gösterilmesi sayesinde üst rektum tümörleri için total mezorektal eksizyonu gereksiz kılan, parsiyel mezorektal eksizyon (PME) tanımlanmıştır.

Üst rektum tümörlerinde, rektum ve mezorektumda lezyonun 5 cm altına inilmesi yeterlidir. Üst rektum tümörlerinde, rektum ve mezorektumda lezyonun 5 cm altına inilmesinin yeterli olduğunu birçok yazar kabul etmiş durumdadır. Bu konudaki bazı çalışmalar üst rektum kanseri tedavisinde PME ile TME arasında benzer sonuçlar bildirmişlerdir (106,107)

IV.i.2. Onkolojik Tedavi

Rektum adenokarsinomları kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT)'ye duyarlı tümörlerdir. Sadece cerrahi ile tedavi edilen hastalarda lokal nüks oranları oldukça yüksektir. Cerrahiye ek tedavi seçeneklerinin oluşması ile nüks oranları oldukça azalmıştır ve bunun sonucunda preoperatif / postoperatif tedavi seçenekleri standart hale gelmiştir. Postoperatif olarak yapılan adjuvan tedavinin en büyük avantajı patolojik olarak evrelemenin kesin olarak yapılması ve

bunun sonucunda doğru endikasyonla tedavinin verilebilmesidir. En büyük dezavantajı ise distaldeki tümörlerde sfinkter koruyucu cerrahi şansının az olması ve cerrahi sonrasında oluşan hipoksik ortamda adjuvan tedavi etkinliğinin azalmasıdır.

Preoperatif kemoradyoterapi (KRT) ve postoperatif KRT seçenekleri karşılaştırıldığında lokal nüksü azaltması, tedavi süresini ve dozu azaltması, sfinkter koruyucu cerrahi oranını arttırması nedeni ile neoadjuvan KRT günümüzde tercih edilen tedavi şeklidir (109-110). Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) 7175 çalışmasında adjuvan tedavide postoperatif radyoterapi yada kemoterapinin tek başına sağ kalım açısından cerrahiye üstünlüğü gösterilememiştir. Postoperatif kemoradyoterapi uygulanan grupta ise 5 yıllık hastaliksız sağ kalım ve 5 yıllık tüm sağ kalım sonuçları anlamlı ölçüde daha iyidir (111). The European for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Medical Research Council, Swedish Rectal Cancer, Stockholm ve Upsala grupları değişik fraksiyone doz ve fraksiyon sayılarında preoperatif radyoterapi uygulamış ve hepsinde ortak sonuç olarak preoperatif radyoterapinin yerel kontrolü sağlamada sadece cerrahi yapılan gruba göre üstün olduğunu göstermiştir (9,112,113,114).

Neoadjuvan Tedavi : Klinik olarak T3 yada daha ileri T evresi ve/veya lenf düğümü tutulumu saptanan lokal ileri evre rektum karsinomu olan hastalara neoadjuvan tedavi uygulanır (109-115). Hastalar ameliyat sonrası dönemde de kemoterapiye devam ederler. Ameliyat öncesi RT, kısa ve uzun süreli olmak üzere iki temel protokole göre uygulanmaktadır. Uzun süreli RT uygulamasında toplam 40-50 Gy doz 1,8 Gy'lik dozlar halinde 25 gün boyunca uygulanmakta ve tedavi bittikten 6-8 hafta sonra ameliyat planlanmaktadır. Kısa süreli RT uygulamasında ise 20-30 Gy doz 1 haftada uygulanmakta ve ameliyat tedavi bitiminden 1 hafta sonrası için planlanmaktadır. Tedaviye kemoterapinin de eklenmesi ile sağkalım ve nüks açısından olumlu sonuçlar elde edilmiş ve KT'de standart bir uygulama haline gelmiştir (110,115). KT de 5-Flourourasil (5FU) bazlı bir tedavi uygulanır. Genellikle yanına etkisini arttırıcı bir madde eklenir ve en sık kullanılan folinik asit (leucoverin)'tir.

2005 yılında yapılan EORTC 22921 çalışmasında ise preoperatif RT grubu ile preoperatif KRT grubu karşılaştırılmıştır. KRT grubunda sadece RT verilen gruba göre akut toksik etkilerde ılımlı derecede artma saptanmıştır. 5 yıllık genel sağ kalım oranında %10 luk bir artış saptanmıştır. Yine 5 yıllık takip sonucunda KT nin patolojik tam yanıt oranını artırdığı, sfinkter

korunma oranının aynı olduğu, ve lokal nüks oranında belirgin belirgin düşme olduğu saptanmıştır.

Tedavi sonrasında cerrahinin planlanma zamanı önemlidir. Literatürde farklı yaklaşımlar mevcuttur. Son Hollanda ve İsveç çalışmaları incelendiğinde kısa dönem RT'yi takiben hemen cerrahi uygulandığında klinik ve patolojik olarak tümör yanıtında belirgin değişiklik olmadığı görülmektedir (119-120). Lyon R90-01 çalışmasında RT ile cerrahi arasında ki sürenin 2 veya 8 hafta olması randomize edilmiş ve 8 hafta sonunda cerrahi uygulanan grupta evre gerilemesinin daha fazla olduğu görülmüştür (121).

Radyasyona bağlı akut etkilerin düzelmesi ve yeterli evre gerilemenin sağlanması için yaklaşık 4-8 hafta gibi bir sürenin geçmesi gerekliliği genel olarak kabul edilmiştir. Fakat radyoterapi ve cerrahi arasındaki optimum aralık bilinmemektedir.

Neoadjuvan tedavi sonrasında hastaların %8-20'sinde patolojik tam yanıt (pTY) sağlanabilmektedir. Bu durum preoperatif KRT'den sonra radyolojik görüntüleme ve klinik yöntemlerle tam yanıt alındığı düşünülen bazı seçilmiş olgulara cerrahi yapmama sorusunu gündeme getirmiştir. Uzun zamandır Brezilya'da klinik tam yanıtta sonra ameliyat olmayı kabul etmeyen olguların izlendiği bir yaklaşım olduğu bilinmekte ve ilgiyle izlenmektedir. Bu seride distal rektum kanserli 265 hasta geleneksel preoperative KRT'den 8 hafta sonra klinik olarak ve ERUS ve BT ile birlikte değerlendirilmekte, klinik yanıtı tam olmayan olan hastalara cerrahi uygulanırken tam klinik yanıt alınan hastalar cerrahi uygulanmadan izlenmeye alındı. Cerrahi uygulanmadan klinik tam yanıt nedeniyle izleme alınan hasta grubunda 78 olgu yer aldı. Bu olgular ortanca 57 hafta izlemde 2 lokal nüks ve 3 hastada uzak metastaz gelişti. Beş yıllık lokal nüks, toplam ve hastalığa özgü sağ kalım oranları sırasıyla %7, %100 ve %92 oldu. Klinik tam yanıt olmadığı için cerrahi uygulanan hastalarda ortanca 48 aylık izlemde pTY %8, lokal nüks %0 ve toplam ve hastalığa özgü sağ kalım sırasıyla %88 ve %83 olarak bulundu (116). Bu çalışmanın öncelikle prospektif bir çalışma olmadığı için kanıt değeri oldukça düşüktür. Ayrıca hasta evrelemesinde MR kullanılmamıştır.

Diğer bir yaklaşım preoperatif KRT'den sonra klinik olarak tam yanıt ya da tama yakın yanıt alınan hastalarda lokal eksizyon yapılmasıdır. Böyle 7 seriyi derleyen bir çalışmada, pTY

olan 53 hastada lokal eksizyondan sonra lokal nüks gelişmezken T1 olan 45 hastada lokal eksizyondan sonra %2 lokal nüks ile karşılaşıldı (117).

Tüm bu çalışmalara rağmen günümüzde preoperatif KRT'den sonra klinik tam yanıt alınan hastalarda radikal cerrahi yaklaşımı değiştirmek için çok yetersizdir. Altın standart olan radikal cerrahi yerine başka bir yaklaşım (cerrahi uygulamamak ya da lokal eksizyon) üzerinde konuşabilmek için prospektif çalışmalara gerek vardır. Böyle bir çalışmanın başladığı bildirilmiştir (118).

Günümüzde radikal cerrahi, preoperatif KRT'den sonra tam klinik yanıt elde edilmiş hastalar için geçerliliğini sürdürmektedir.

Preoperatif KT ve RT rejimlerinin yaygınlaşması regresyon skorum sisteminin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Günümüzde farklı skorum sistemleri mevcuttur. İlk olarak 1994 yılında Mandart ve arkadaşları tarafından yayınlanan 5 dereceli sınıflama sistemi mevcuttu (Tablo 14). Daha sonra Dworak ve arkadaşları 1997'de (Tablo 15), Scott ve arkadaşları 1998'de ve bizim hastanemizde de kullanılan Ryan ve arkadaşlarının 2005'te yayınladıkları regresyon sistemleri mevcuttur (Tablo 16).

Tablo.14. Mandart Regresyon Sistemi

MANDART REGRESYON SİSTEMİ
DERECE 1 : Tam yanıt. Tümör hücresi yok
DERECE 2 : Fibröz yapılar içinde ender tümör hücreleri var
DERECE 3 : Tümör hücreleri daha fazla fakat fibrozis hala baskın
DERECE4 : Rezidüel kanser mevcut. Fibrozis daha az
DERECE 5 : Gerileme yok

Tablo 15. Dworak Regresyon Sistemi

DWORAK REGRESYON SİSTEMİ
DERECE 0 : Regresyon yok
DERECE 1 : Fibrozis ve/veya vaskülopati ile birlikte baskın tümör
DERECE 2 : Dominant fibrotik değişiklikler ile birlikte az sayıda tümör hücresi veya grubu (koyuca bulunabilen)
DERECE 3 : Fibrotik bir doku içerisinde mikroskopik olarak bulması oldukça zor çok az sayıda tümör hücresi ve/veya müköz madde
DERECE 4 : Tümör hücresi yok, sadece fibrotik kitle mevcut (tam regresyon)

Tablo 16. Ryan Regresyon Sistemi

RYAN REGRESYON SİSTEMİ
DERECE 1 : Tümör yok yada çok az. Tüm duvarda fibrozis var
DERECE 2 : Fibrozis tümörden daha fazla
DERECE 3 : Fibrozis tümörden daha az

Evrelere Göre Tedavi

Rektal kanserlerin tedavi öncesi evrelemesi sıklıkla endorektal ultrasonografi (ERUS) ile T ve N durumunun belirlenmesiyle yapılır (122).

Evre 0 (Tis, N0, M0): Karsinoma insitu bulunan villöz adenomlar lokal eksizyon ile tedavi edilebilirler. 1 cm cerrahi sınırla kitleyi çıkarmak gerekir. Transanal eksizyon teknik olarak mümkün değilse radikal eksizyon gerekebilir

Evre I : Lokalize rektal kanser (T1-2, N0,M0): Saplı polip'in baş kısmına sınırlı invaziv kanserde metastaz riski <%1'dir. Sağlam sınırdaki yeterli polipektomi yeterlidir. Sapsız, küçük uT1N0 ve uT2N0 rektal kanserlerde lokal eksizyon sonrası nüks %20-40 arası bulunmuştur (123). Bu nedenle radikal rezeksiyon önerilmektedir

Evre II : Lokalize rektal kanser (T3-4, N0, M0), evre III (herhangi T, N1-2-3, M0) : Büyük rektal tümörlerde nüks olasılığı daha fazladır. Bu vakalara aşağı anterior rezeksiyon ya da abdominoperineal rezeksiyon gibi radikal cerrahi girişimler gereklidir. ERUS ile T3, N1-3 olarak evrelenen orta ve distal rektum tümörlerinde kabul gören tedavi ameliyat öncesinde RT + KT uygulamak, ameliyat sonrası 5-FU ile tedaviye devam etmektir. Evre II tümörlerde % 60-75, evre III tümörlerde de % 35-45 beş yıllık sağkalım beklentisi vardır.

Evre IV: Uzak metastaz (Herhangi bir T, herhangi bir N, M1) : Sağkalım oranı düşüktür. İzole karaciğer metastazı saptanırsa rezeksiyon yapılmalıdır. Çoğu hastaya palyatif işlemler yapılır. Ağrı, kanama kontrolü için radikal rezeksiyonlar yapılabilir. Üst rektumdaki obstrüksiyonlarda intralüminal stentler kullanılabilir. Bazende proksimal kolostomiye ihtiyaç duyulabilir (124).

IV.j. Prognoz

Rektum kanserlerinin kolorektal kanserler arasında her evrede sağ kalımın en olumsuz olduğu tümörler (125,126) olduğu bilgisi, günümüzde rektum kanseri lehine değişmektedir. Cerrahi tekniğin optimizasyonu ve neoadjuvan tedavi yaklaşımı son yıllarda rektum kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım sürelerinin kolon kanserinden daha iyi olmasına yol açmış görünmektedir. Rektum kanserinin birincil tedavisi cerrahidir. Küratif cerrahi sonrası 5 yıllık sağ kalım evre I, II ve III için sırasıyla yaklaşık % 80-90, %50-60 ve %30-40'dır (127,128). Distal rektum kanserleri rektum kanserleri arasında en kötü prognoza sahiptir.

Amerikan kanser komitesi (AJCC) tarafından klinik ve istatistiksel olarak anlamlı olabilecek prognostik faktörler belirtilmiştir (Tablo 17).

Tablo 17. Rektum Kanserinde Prognostik Faktörler

FAKTÖR SINIFLAMASI	PROGNOSTİK FAKTÖRLER
Kategori I: klinik olarak ıspatlanmış, önemli, genel kullanımda yer alan faktörler	Tümör invazyonu ve yayılımı, pT Bölgesel lenf nodu yayılımı, pN Rezidüel tümör, R+ Preoperatif CEA
Kategori IIa: ayrıntılı olarak araştırılan, önemli ancak doğrulanmayı bekleyen faktörler	Histolojik grade Radial sınır
Kategori IIb: çeşitli araştırmalarca saptanmış, ancak halen ilgili bilgilerin yetersiz olduğu faktörler	Histolojik tip MSI-H 18q/DCC gen kaybı Tümör sınır konfigürasyonu
Kategori III: yeterince çalışma yapılmayan, bilgilerin yetersiz olduğu faktörler	DNA içeriği Perinöral invazyon Mikrodamar dansitesi Diğer protein ekspresyonları Peritümöral fibrozis Peritümöral inflamatuvar reaksiyon Nükleolar organizasyon bölgeleri Proliferasyon odağı
Kategori IV: iyi bilinen ancak prognostik açıdan önemli olmayan faktörler	Tümör çapı Makroskopik konfigürasyon

V. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmanın Amacı:

Klinik olarak lokal ileri evre rektum karsinomu tanısı alıp, neoadjuvan KRT almasına karar verilen hastaların neoadjuvan KRT bitiminden cerrahiye kadarki bekleme süresi 8 hafta ve 12 hafta olan iki grupta patolojik tümör regresyonu karşılaştırılarak, neoadjuvan KRT sonrası bekleme süresinin artırılması ile tedavide patolojik yanıtı iyileştirebilmek amaçlanmıştır.

Dahil Edilme Kriterleri:

Çalışmaya üst, orta ve alt rektum yerleşimli, lokal ileri (T3/T4) ve/veya lenf düğümü tutulumu olan (evre II-III) hastalar dahil edildi.

Dahil Edilmeme Kriterleri:

18 yaşından küçük olan hastalar

Evre I ve evre IV hastalar

Pelvik radyasyon öyküsü olan hastalar

Polipozis sendromu olan hastalar

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalar

Nüks rektum kanserli hastalar

Başka primer kanseri olan hastalar

Çalışmaya girmeye gönüllü olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Randomizasyon:

Randomizasyon "Block Randomization" yöntemine göre yapıldı. Blok büyüklüğü 2 olarak alındı.

Olguların Tedavi Kararı Protokolü:

Olguların tedavisi, multidisipliner olarak (Cerrahi, Patoloji, Radyasyon Onkolojisi, Tıbbi Onkoloji, Gastroenteroloji ve Radyoloji) Dokuz Eylül Kolon ve Rektum Kanser Grubu'nda tümörün yerleşimi, evresi, hastanın yaşı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) performans durumu ve yandaş hastalıkları ile birlikte değerlendirilerek planlandı.

Rektum anal verge'den itibaren 0 ve 15. cm'ler arasında kalan barsak segmenti olarak

tanımlandı. Anal girimden itibaren 0 ile 5. cm arasında olan kısım alt rektum, 6 ile 10. cm arasında olan kısım orta rektum, 11 ile 15. cm arasında olan kısım üst rektum olarak sınıflandırıldı.

Preoperatif İnceleme Protokolü:

Tedavi planlaması sırasında serideki tüm olgulara genel fizik bakı, rektal tuşe, tam kan sayımı, kan biyokimyası, rijit rektosigmoidoskopi, kolonoskopi, tümör biyopsisi, torakoabdominoplevik bilgisayarlı tomografi (BT), endorektal “coil” ve/veya pelvik yüzeysel “phased-array” manyetik rezonans (MR) inceleme yapıldı.

Neoadjuvan KRT Protokolü:

Tüm hastalara eşzamanlı KRT protokolü doğrultusunda radyoterapi (RT) ile birlikte santral damar yolundan (venöz “access” port) 5-FU, 225 mg/m²/gün (haftada 5 gün) sürekli infüzyon yöntemiyle uygulandı. Hastalar haftalık olarak fizik bakı, Karnofsky performans durumu, hematolojik ve biyokimyasal ölçümlerle değerlendirildi. Kemoterapi öncesi yapılan değerlendirmede kan tablosu (nötrofil sayısı>1500/mm³, trombosit sayısı>100.000/ mm³), böbrek (serum kreatinini< 1,5 x normalin üst sınırı) ve karaciğer (alkalen fosfataz<3 x normalin üst sınırı; bilürubin< 1,5 x normalin üst sınırı ve transaminazlar< 2 x normalin üst sınırı) fonksiyonları yeterli olan hastalara KT uygulandı.

Olgular KT süresince toksisite yönünden DSÖ toksisite derecelendirme ölçütlerine göre izlendi. Radyoterapi planlaması BT ile elde olunan 3 boyutlu anatomik verilere dayanarak, tümör dokusuna maksimum dozu verirken çevre normal dokuya olabilecek en düşük dozu verecek şekilde bilgisayar programı yardımıyla yapıldı. Tümör ve perirektal lenf düğümlerinden oluşan hedef alan sagittal ekseninde 5'er cm, koronal ekseninde 3'er cm ve aksiyal ekseninde 3'er cm güvenlik sınırı bırakılarak belirlendi. Ameliyat öncesi RT yüksek enerjili (6-23 MV) X ışınları kullanılarak dört alan foton tekniği ile toplam 45-50 Gy doz, 1,8-2 Gy'lik fraksiyonlar halinde, 20-25 günde uygulandı. Planlanan hedef alanın sınırları: ön-arka alanların lateral kenarları kemik pelvisi 2 cm güvenlikle geçecek şekilde; üst sınır sakral promontoriumun 1.5 cm üzerini; alt sınır tümörün 5 cm altındaki alanı (distal sınırı anal girimden 6 cm içeride olan tümörlerde anüs RT alanına dahil edilecektir); lateral alanlarda arka sınır tüm sakrumu, ön sınır T3 hastalıkta simfizis pubisin

arkasından, T4 hastalıkta eksternal iliyak lenf düğümlerini de içerecek şekilde planlandı.

Cerrahi Tedavi Prosedürü:

Küratif amaçlı cerrahi rezeksiyon KRT bitiminden 8 ya da 12 hafta sonra yapıldı. Alt ve orta rektum yerleşimli tümörlerde total mezorektal eksizyon (TME) ameliyatı yapıldı. Üst rectum yerleşimli tümörlerde mezorektum tümörün distal sınırının 5 cm altından bölündü. Tümörün çevre yapılara tutunduğu olgularda “en bloc” rezeksiyon yapıldı. Tüm olgulara inferior mezenterik arter yüksek bağlanması yapıldı. Ameliyat öncesi KRT alan ve sfinkter koruyucu girişim yapılan olgularda anastomoz güvenliği primer cerrah tarafından değerlendirilerek saptırıcı ileostomi uygulandı. Tümörün 2 cm distaline inilemeyen ve sfinkter invazyonu olan olgularda abdominoperineal rezeksiyon (APR) tercih edildi.

Histopatolojik İnceleme Prosedürü:

Cerrahi rezeksiyon materyalinin histopatolojik incelemesi Quirke ve ark. tarafından tanımlanan prensipler çerçevesinde yapıldı. Tümörün patolojik evrelendirmesi American Joint Commite on Cancer (AJCC) TNM evreleme sistemi 7. Baskısına göre yapıldı.

Neoadjuvan Tedaviye Yanıtın Değerlendirilme Prosedürü:

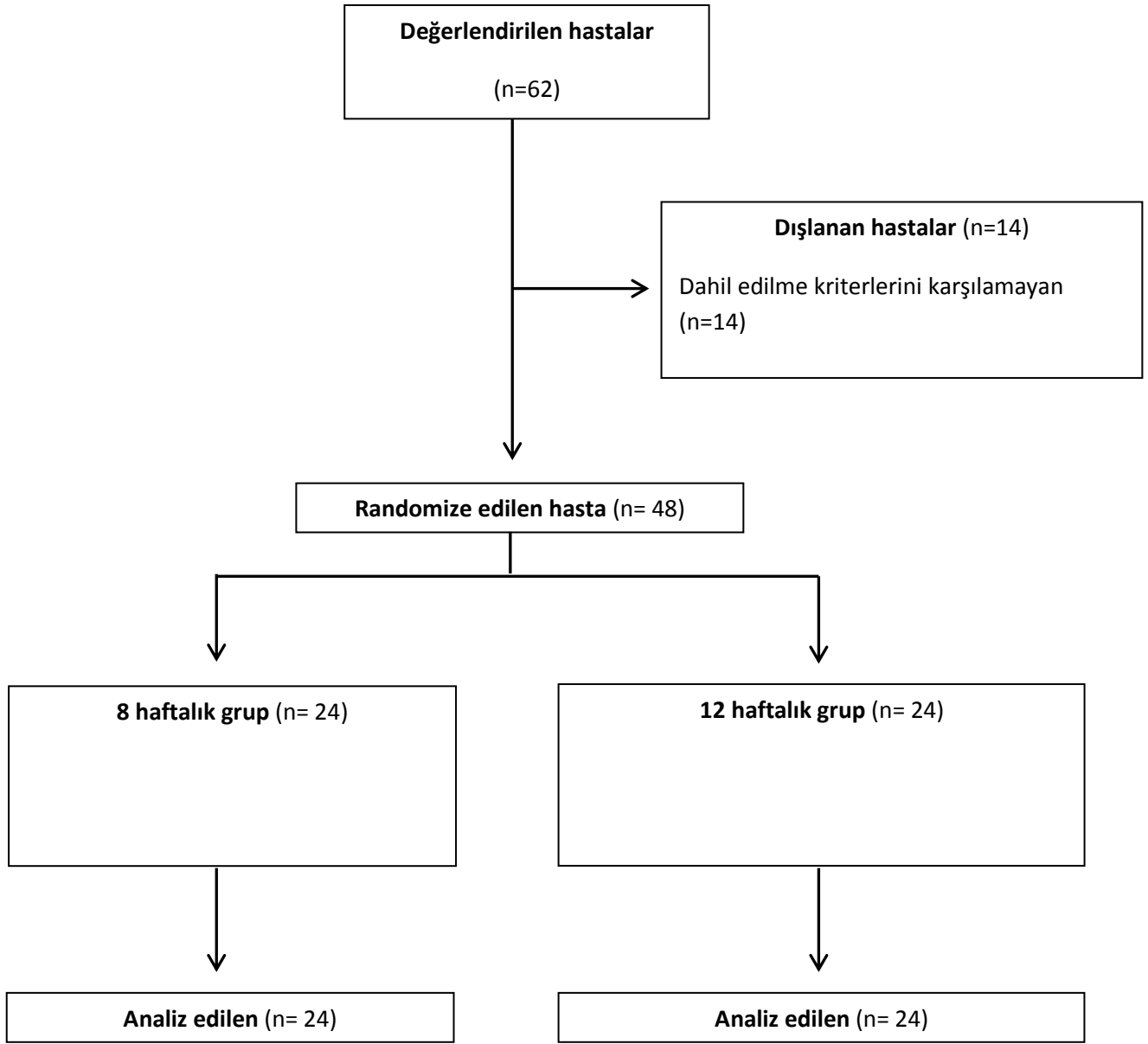
Neoadjuvan KRT'ye yanıtın değerlendirmesi T evresindeki gerileme, N evresindeki gerileme , TRG ve ameliyat öncesi evreleme ile patolojik evrenin karşılaştırılması ile yapıldı. Rezeksiyon materyalinde herhangi bir kanser hücresi gözlenmemesi pTY olarak değerlendirildi. Tümörün T evresindeki gerileme (TG) ve N evresindeki gerileme (NG) olarak değerlendirildi.

İstatiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Inc., Chicago, IL, ABD) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların yanında niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare test ve Student's -t-test, kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

VI. BULGULAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda tedavileri planlanan üst, orta ve alt rektum yerleşimli lokal ileri (T3-T4 ve/veya lenf nodu tutulumu olan evre II-III) hastalar dahil edildi. Evre I ve evre IV hastalar, dış merkezde neoadjuvan tedavisi planlanmış ve yine dış merkezde opere olmuş hastalar, polipozis sendromu olan hastalar, başka primer kanseri olan hastalar, çalışmaya girmek istemeyen hastalar, çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya tedavisi multidisipliner olarak (Cerrahi, Patoloji, Radyoloji, Medikal Onkoloji, Radyasyon Onkolojisi, Gastroenteroloji) planlanmış, bilgilerine eksiksiz olarak ulaşılabilen 62 hasta dahil edildi. Tanı anında metastaz saptanan 2 hasta, çalışmaya girmeye gönüllü olmayan 6 hasta, polipozis sendromu olan 1 hasta, başka primer kanseri olan 3 hasta, evre I tespit edilen 1 hasta ve neoadjuvan KRT sini dış merkezde alan 1 hasta çalışma dışında bırakıldı (Şekil 2).



Şekil 2. Çalışma İçin Değerlendirilen Ve Analiz Edilen Hastalar

a. Hastaların Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 48 hastanın klinik özellikleri değerlendirildiğinde, 16 (%33.3) hastanın kadın, 32 (%66.6) hastanın erkek olduğu saptandı. Hastaların ortalama yaşı $59 \pm 10,6$ (dağılım, 28–81) idi. Tümör yerleşimi 13 (%27.1) hastada alt rektum, 24 (%50) hastada orta rektum, 11 (%22.9) hastada üst rektum idi (Tablo 18). Gruplar arasında cins, yaş, tümör yerleşim yeri arasında anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 18. Hastaların Genel Özellikleri ve Tümör Yerleşimi

	Toplam	8 hafta	12 hafta	P
Cins				P: 0.540**
Kadın	16 (%33.3)	7 (%29.1)	9 (%37.5)	
Erkek	32 (%66.6)	17 (%70.9)	15 (%62.5)	
Yaş	59 (28-81)	61.8	56.3	P:0.075*
Tümör yeri				P:0.920**
Üst rektum	11 (%22.9)	5 (%20.8)	6 (%25)	
Orta rektum	24 (%50)	12 (%50)	12 (%50)	
Alt rektum	13 (%27.1)	7 (%29.2)	6 (%25)	

*: Student's t-test, **: Pearson ki-kare testi

Hastaların preoperatif evre dağılımlarına bakıldığında, olguların 1 (%2.1)'i evre II, 47 (%98.9)'si evre III idi. 13 (%27.1) hasta T2, 28 (%58.3) hasta T3, 7 (%14.6) hasta T4 tümörü vardı. 1 (%2.1) hastanın lenf nodu negatif, 47 (%97.9) hastanın lenf nodu tutlumu mevcuttu (Tablo 19). Her iki grup arasında klinik T evresi, klinik N evresi ve klinik evreleme açısından anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 19. Klinik Evrelere Göre Hasta Dağılımı

	Toplam	8 haft	12 hafta	P
Klinik T evresi				P:0.860**
T2	13 (%27.1)	6 (%25)	7 (%29.1)	
T3	28 (%58.3)	14 (%58.3)	13 (%54.2)	
T4	7 (%14.6)	4 (%16.7)	4 (%16.7)	
Klinik N evresi				P:0.235**
N (-)	1(%2.1)	1(%4.1)	0	
N (+)	47(%97.9)	23(%95.9)	24(%100)	
Klinik Evre				P:0.312**
II	1 (%2.1)	1(%4.1)	0	
III	47 (%98.9)	23(%95.9)	24(%100)	

** : Pearson ki-kare testi

Neoadjuvan KRT sonrası bir grupta 8 hafta, diğer grupta 12 hafta beklendikten sonra ameliyat gerçekleştirildi. Sfinkter koruyucu cerrahi 37 (%77.1) hastaya uygulanırken, 9 (%18.7) hastaya APR ve 2 (%4.2) hastaya Hartmann ameliyatı yapıldı. Toplam 26 (%54.2) hastaya ileostomi açılırken, 22 (%45.8) hastanın ilostomisi yoktu. Her iki grup arasında yapılan ameliyat şekilleri ve saptırıcı ileostomi sayıları arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo20).

Tablo 20. Hastaların Cerrahi Özellikleri

	Toplam	8 hafta	12 hafta	P
Ameliyat				P:0.933**
SKC	37 (%77.1)	19 (%79.2)	18 (%75)	
APR	9 (%18.7)	4 (%16.7)	5 (%20.9)	
Hartmann	2 (%4.2)	1 (%4.1)	1 (%4.1)	
İleostomi				
Yok	22 (%45.8)	11(%45.8)	11 (%45.8)	P:0.694**
Var	26 (%54.2)	13 (%54.2)	13 (%54.2)	

SKC: sfinkter koruyucu cerrahi APR: Abdominoperineal Rezeksiyon

b. Neoadjuvan Tedaviye Yanıt:

Olguların tedavi sonrası (neoadjuvan KRT sonrası cerrahi) patolojik olarak tanımlanan evreleri Tablo 21’de özetlenmiştir.

Tablo 21. Cerrahi Sonrası Patolojik Evre Dağılımları

	Toplam	8 hafta	12 hafta	P
Patolojik T evresi				P:0.297**
T0	11 (%22.9)	4 (%16.7)	7 (%29.2)	
T1	1 (%2.1)	1 (%4.1)	0	
T2	12 (%25)	6 (%25)	6 (%25)	
T3	21 (%43.7)	10 (%41.7)	11 (%45.8)	
T4	3 (%6.3)	3 (%12.5)	0	
Patolojik N evresi				P:0.429**
N0	41 (%85.4)	21 (%87.5)	20 (%83.3)	
N1	6 (%12.5)	2 (%8.3)	4 (%16.7)	
N2	1 (%2.1)	1 (%4.1)	0	
Patolojik Evre				P:0.531**
0	10 (%20.8)	3 (%12.5)	7 (%29.2)	
I	13 (%27.1)	7 (%29.2)	6 (%25)	
II	17 (%35.4)	10 (%41.6)	7 (%29.2)	
III	8 (%16.7)	4 (%16.7)	4 (%16.7)	

** : Pearson ki-kare testi

Neoadjuvan tedaviye yanıt; hastaların KRT öncesi yapılan klinik tümör özellikleri ile ameliyat sonrası histopatolojik incelemelerine göre, KRT'nin tümör invazyon derinliği ve tutulan lenf nodu sayısı üzerindeki etkinliği göz önüne alınarak incelenmiştir. 10 (%20.8) hastada pTY, toplam 40 (%83.3) hastada evre gerilemesi saptanırken 8 (%16.7) hastada neoadjuvan tedaviye yanıt saptanmadı. Hastaların T ve N evreleri ayrı ayrı ele alındığında 23 (%47.9) hastanın T evresinde gerileme, 39 (%81.3) hastanın da N evresinde gerileme saptandı. Her iki grup arasında pTY, T evresinde gerileme, N evresinde gerileme ve patolojik evrede gerileme açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 22).

Tablo 22. Evre Gerilemesi Ve Tam Yanıt

	Toplam	8 hafta	12 hafta	P
T Evresinde gerileme olan	23 (%47.9)	11 (%45.8)	12 (%50)	P:0.773
N evresinde Gerileme olan	39 (%81.3)	20 (%83.3)	19 (%79.1)	P:0.712
Evre Gerileme	40 (%83.3)	20 (%83.3)	20 (%83.3)	P:0.712
Tam yanıt	10 (%20.8)	3 (%12.5)	7 (%29.1)	P:0.155

Çevresel rezeksiyon sınırı 47 (%97.9) hastada negatif, 1 (%2.1) hastada pozitif olarak tespit edildi. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 23).

Tablo 23. Çevresel Rezeksiyon Sınırı Sonuçları

	Toplam	8 hafta	12 hafta	P
ÇRS				P:0.312
Negatif	47 (%97.9)	23 (%95.8)	24 (%100)	
Pozitif	1 (%2.1)	1 (%4.2)	0	

Hastaların patolojik spesmenleri Ryan Regresyon Skorlama sistemine göre değerlendirildiğinde 20 (%41.7) hasta TRG1 (tümör yok yada çok az tüm duvarda fibrozis var), 22 (%45.8) hasta TRG2 (fibrozis tümörden daha fazla), 6 (%12.5) hasta TRG3 (fibroizis tümörden daha az) olarak saptandı (Tablo 24). Her iki gruba göre dağılımlarına bakıldığında anlamlı farklılık izlenmedi (p:0.242).

Tablo 24. Tümör Regresyonlarının Sıralaması

Tümör regresyon grade	Toplam	8 hafta	12 hafta
1	20 (%41.7)	12 (%50)	8 (%33.3)
2	22 (%45.8)	10 (%41.7)	12 (%50)
3	6 (%12.5)	2 (%8.3)	4 (%16.7)

P:0.242

VII. TARTIŞMA

Günümüzde, Doğu Avrupa ülkelerinin çoğunda ve Amerika Birleşik Devletleri'nde, LİRK'de standart tedavi olarak neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) kullanılmaktadır (177). Bizim ülkemizde de benzer bir yaklaşım söz konusudur. Bunun aksine Kuzey Avrupa ülkelerinde, ekstraperitoneal rektal kanserler genellikle preoperatif radyoterapi (RT) sonrasında cerrahi yaklaşımla tedavi edilmektedir (178).

Mevcut veriler, evre II veya III rektum kanserli hastalar için sürekli 5- FU infüzyonuyla birlikte preoperatif neoadjuvan eş zamanlı radyoterapi ve kemoterapiyi izleyen total mezorektal eksizyonla yapılan radikal rezeksiyon yaklaşımını desteklemektedir. Neoadjuvan KRT ile lokal ileri rektum kanserlerinde tümör boyutunda küçülmeye bağlı küratif rezeksiyon ve sfinkter koruyucu cerrahi yapılabilirliğinin arttığı bildirilmiştir (18,19,20,21). Neoadjuvan tedavi sonrası rektum karsinomlu hastalarda %30'lara varan patolojik tam yanıt (pTY) alındığı bilinmekle birlikte (22), hastaların bir kısmında sınırlı bir yanıt görülmekte ve bazılarında ise KRT'ye direnç bulunmaktadır. Neoadjuvan tedaviye yanıt yani tümör regresyonu arttıkça sağkalım artmaktadır (21). Radyoterapi ve cerrahi arasındaki optimum aralık bilinmemektedir. Radyoterapi başlangıcından ameliyata kadar beklenen süre arttıkça tedaviye yanıt oranlarının ve tümör regresyonunun arttığı, postoperatif komplikasyonların azaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir (26,27).

Bu bilgiler ışığında bizim çalışmamızın amacı neoadjuvan KRT ile cerrahi arasındaki bekleme süresini artırarak, bekleme süresinin artmasının patolojik tümör regresyonuna etkisini araştırmaktır.

Radyoterapi ve cerrahi arasındaki optimal aralığı belirlemek için yapılan çalışmalardan biri Lyon R90-01 çalışmasıdır. Randomize kontrollü yapılan çalışmada preoperatif RT ile cerrahi arasındaki sürenin evre gerilemesi ve sfinkter koruyucu cerrahi oranı üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçları 1999 yılında yayınlandı. Çalışmaya dahil edilen 201 hasta neoadjuvan RT den 2 hafta (kisa süreli) ve 6-8 hafta(uzun süreli) sonra cerrahi uygulanan 2 gruba ayrıldı. 2 haftalık grupta 99 hasta 6-8 haftalık grupta 102 hasta yer aldı. Çalışmanın sonucuna göre neoadjuvan RT ile cerrahi arasındaki zamanın uzaması ile daha iyi bir klinik tümör yanıtı (2 haftalık grupta:%53.1, 6-8 haftalık grupta:%71.7 (p:0.007)) ve daha iyi bir patolojik evre

gerilemesi (2 haftalık grupta:10.3, 6-8 haftalık grupta:%26 (p:0.005)) izlendi. Uzun dönem RT alan grupta sfinkter koruyucu cerrahi oranı daha yüksek olmasına karşın 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Biz çalışmamızda her iki grup için %83'lere varan evre gerilemesi elde ettik. Evre gerilemesindeki yüksek oranımızın radyoterapi sonrası bekleme süresinin uzunluğu ve tedaviye KT de eklenmiş olmasıyla ilişkili olabilir. Bu oran Lyon çalışmasına göre daha yüksek olmakla birlikte 8 ve 12 hafta grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.712). Çalışmamızda sfinkter koruyucu cerrahi oranları açısından 2 grup benzerdi (8 haftalık grupta %79.1, 12 haftalık grupta %75). Lyon çalışmasında yapılan 33 aylık ortalama takiplerde morbidite, lokal nüks ve kısa süreli sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Neoadjuvan KRT ile cerrahi arasındaki optimum aralığı değerlendirmede yardımcı olabilecek bir diğer çalışma; Kalady ve arkadaşlarının neoadjuvan KRT verilen rektum kanserli hastalarda patolojik tam yanıtı etki eden faktörleri değerlendirdiği ve sonuçları 2009 yılında yayınlanan çalışmadır. Bu çalışmaya LİRK'li 242 hasta dahil edildi. Çalışmada cerrahi ile neoadjuvan KRT arasındaki zaman 8 hafta üzerinde ve altında olacak şekilde 2 grup oluşturuldu. Çalışma sonucuna göre her iki grupta toplam %24 patolojik tam yanıt elde edildi. Dağılımlara bakıldığı zaman neoadjuvan KRT sonrası 8 hafta üzerinde cerrahi yapılan grupta tam yanıt oranı %31 iken 8 haftadan önce cerrahi yapılan grupta tam yanıt oranı %16 olarak tespit edildi (p:0.03). Ayrıca patolojik tam yanıtı olan hastaların takibinde diğer hastalara göre lokal rekürrenste azalma ve ortalama sağ kalımda artış izlendi. Bizim çalışmamızda elde edilen patolojik tam yanıt oranı %20.8 ile bu çalışmaya yakındı. Fakat grup dağılımlarına bakıldığı zaman 8 haftalık grupta pTY oranı %12.5 iken 12 haftalık grupta pTY %29.1 tespit edildi. Kalady ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki bekleme süresi 8 haftanın üzerinde olan gruptaki pTY oranları ile bizim çalışmamızdaki 12 hafta grubunda elde edilen pTY oranları benzerdir. Yine her iki çalışmada 8 hafta ve altında bekleme süresi olan hastalarda pTY oranları uzun bekleme süresi olan hastalardaki pTY oranlarına göre daha düşüktür. Kalady'nin çalışmasında iki gruptaki pTY oranları %16 ve %31 iken bizim çalışmamızda bu oranlar %12.5 ve %29.1 idi ve aradaki fark daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durumun hasta sayısının yetersizliğiyle ilişkili olduğuna inanıyoruz.

Çalışmamızın sonucunda neoadjuvan KRT ile cerrahi arasındaki bekleme süresinin uzaması patolojik tam yanıt oranlarını arttırmıştır. Çalışmamızdaki bekleme süreleri farklı her iki grup arasındaki neoadjuvan tedaviye yanıtın istatistiksel olarak anlamlı olmamasının, çalışmamızdaki hasta sayısının yetersizliğiyle ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Neoadjuvan tedavi ile cerrahi arasındaki bekleme süresinin uzatılması neoadjuvan tedaviye yanıtı artırabilir. Konuyla ilgili daha geniş serilerle yapılan randomize çalışmalara gereksinim vardır.

VIII. KAYNAKLAR

1. Parkin DM, et al. CA Cancer J Clin 2005;55:74–108, Boyle P, Ferlay J. Ann Oncol 2005;16:481–488
2. Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58:71.
3. Iacobuzio –Donahue CA. Epithelial Neoplasms of the Colorectum. In Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA (Eds): Gastrointestinal and Liver Pathology. Churchill Livingstone, Pennsylvania; 2005: 367-394.
4. Redston M. Epithelial Neoplasms of the Large Intestine. In Odze RD, Goldblum JR, Crawford JM (Eds): Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. Churchill Livingstone, Pennsylvania; 2003: 441-472.
5. Mason AY. Malignant tumors of rectum. Local excision. Clin Gastroent 1985; 4: 582-593.
6. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SHQ, Stenberg SS, Enker WE. Patterns of recurrence following definitive resection of rectal cancer. Cancer 1984; 53: 1354-1362.
7. Perez PL, Ramirez SR, Macouzet JG, Corla DFR. The influence of preoperative radiation therapy on the patterns of recurrences in rectal adenocarcinoma. Semin. Surg. Oncol. 1999; 17: 199-205.
8. Heiman TM, Szporn A, Bolnick K, Aufses AH. Local recurrences following surgical treatment of rectal cancer: Comparison of anterior and abdominoperineal resection. Dis Colon Rectum 1986; 29: 862-864.
9. Swedish Rectal Cancer Trial: Local recurrence rate in a randomised multicentre trial of preoperative radiotherapy compared with operation alone in resectable rectal carcinoma. Eur J Surg 1996; 162: 397-402.
10. Willet CG, Tepper JE. Adjuvant therapy for colon and rectal cancer. Seminars in Radiation Oncology 1993; 3:13-64.
11. Treurniet-Donker AD, Putten WLJ, Wereldsma JCJ ve ark. Postoperative radiation therapy for rectal cancer: An analysis of a prospective randomised multicenter trial in the Netherlands. Cancer 1991; 67: 2042-2048.

12. Leibel SA, Phillips TL. Radiotherapy in rectal cancer. In: Leibel SA, Philips TL(eds). Textbook of radiation oncology. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 686-701.
13. Balslev IB, Pedersen M, Teglbaerg PS. Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of rectum and rectosigmoid: A randomized multicenter study. *Cancer* 1986; 58: 22-28.
14. . Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE, Cedernark B. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with carcinoma: Adverse effects long term follow-up of two randomised trials. *Cancer* 1996; 78: 968-976
15. Dahl O, Thunold J, Horn A, Morild I. Low-dose preoperative radiation postpones recurrences in operable rectal cancer: Results of a randomized multicenter trial i western Norway. *Cancer* 1990; 66: 2286-2294.
16. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, Wicjerham L, Fisher B. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: A progress report of national adjuvant breast and bowel project protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 131-139.
17. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Bass J. Preoperative 5-FU, low-dose leucovorin and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Oncol Biol Phys* 1997; 37: 289-295.
18. Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H, Fishbein G, Marks G. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 169–175.
19. Minsky BD, Cohan AM, Enker WE, Paty P. Sphincter preservation with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 553–559.
20. Rouanet P, Fabre JM, Dubois JB, et al. Conservative surgery for low rectal carcinoma and high-dose radiation: functional and oncological results. *Ann Surg* 1995; 221: 67–73.
21. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740.

22. Yoon-Ah Park, Seung-kook Sohn, Jinsil Seong, Seung-Hyuk Baik, Kang Young Lee, Nam Kyu Kim and Chang Whan Cho. “ Serum CEA as a Predictor for the Response to Preoperative Chemoradiation in Rectal Cancer” *Journal of Surgical Oncology* 2006; 93:145-150.
23. Buroker T, Nigro N, Correa J, Vaitkevicius VK, Samson M, Considine B. Combination preoperative radiation and chemotherapy in adenocarcinoma of the rectum: preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1976;19: 660–663.
24. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al. Efficacy of preoperative 5-FU, high dose leucovorin, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Cancer* 1994; 73: 273–280.
25. Wheeler JM, Dodds E, Warren BF, et al. Preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision surgery for locally advanced rectal cancer: correlation with rectal cancer regression grade. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 2025-2031.
26. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, Souquet JC, Adeleine P, Gerard JP. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol.* 1999 Aug;17(8):2396.
27. Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Geisler DP, Dietz D, Lavery IC, Fazio VW. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg.* 2009 Oct;250(4):582-9
28. Stocchi L, Nyamm DCNK, Pemberton JH. The Anatomy and Physiology of the Rectum and Anus Including Applied Anatomy. In Zuidema GD, Yeo CJ (Eds) *Shackelford’s Surgery of the Alimentary Tract.* 5th Ed, Vol IV, 332-356, W.B. Saunders, Philadelphia, 2002.
29. Jorge JNM. Anorectal Anatomy and Physiology. In Beck DE, Wexner SD, (Eds) *Fundamentals of Anorectal Surgery.* 2nd Ed. 1-24, W.B. Saunders, London, 1998.
30. Buğra D. Anatomi. Alemdaroğlu K, ed. *Kolon, rektum ve anal bölge hastalıkları.* İstanbul 2003; s: 17-30.
31. Kuran O.” *Sistematik Anatomi*”. 3.Baskı, Filiz Kitabevi 1993; s:10-416.
32. Jonnesco T. *Appareil Digestif.* In Poirier P, Charpy A (Eds) *Traité d’Anatomie Humaine.*

2nd Ed. Vol IV, 372-373, Masson et Cie, Paris, 1901.

33. Hohenberger W, Schick CH, Göhl J. Mesorectal lymph node dissection : is it beneficial? Langenbeck's Arch Surg 1998; 383(6):402-8.

34. Bisset IP, Hill GL, Chau KY. Extradiscal excision of the rectum: Surgical anatomy of the fascia propria . Dis Colon Rectum 2000;43(7) :903-10.

35. Hermanek P, Hohenberger W, Klimpfinger M, et al. The pathological assesment of mesorectal excision: implications for further treatment and quality management. Int J Colorectal Dis 2003;18(4):335-41.

36. Hohenberger W, Schick CH, Göhl J. Mesorectal lymph node dissection : is it beneficial? Langenbeck's Arch Surg 1998; 383(6):402-8.

37. Junqueiro C., Corneiro J., Kewey R., "Basic Histology", 7th Edition, Appleton& Lange, 1992; 306-311.

38. Kierszenbaum A.L., "Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology", Mosby, 2002; 438-442.

39. Young B., Heath J.W. "Weather's Functional Histology: A Text and Color Atlas",4th Edition, Churchill-Livingstone, 2000; 268-271.

40. Ross M., Romrell L., Kaye G.I., "Histology: A Text and Atlas", 3rd Edition, William&Wilkins, 1995; 490,494

41. Sadler T.W. "Medical Embryology", 6th Edition, Williams&Wilkins, 1990;237-258

42. Hawk ET, Limburg PJ, Viner JL. Epidemiology and prevention of colorectal cancer. Surg Clin N Am 2002;82:905-941.

43. Wiawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al. Colorectal cancer screening clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997;112:594.

44. Sandler RS. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. Gastroenteology Clinics of North America 1996;25:717-733.

45. Burt RW. Familial risk and colorectal cancer. Gastroenteology Clinics of North America 1996;25:793-805.

- 46.** Boland CR. Malignant tumors of the colon. In Yamada T, Alpers DH, Chung O et al (Eds). Textbook of gastroenterology. Vol 2. JB Lipincott Co. Philadelphia.1999:1786-1804.
- 47.** Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, Nakagawa H, Sotamaa K, Prior TW, Westman J, Panescu J, Fix D, Lockman J, Comeras I, de la Chapelle A. Screening for the Lynch syndrome (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005; 352 (18): 1851-1860.
- 48.** Riddell RH, Petras RE, Williams GT, Sobin LH. Atlas of tumor pathology. Tumors of the intestines. Armed Force Institute of Pathology 2003; 133-188.
- 49.** Maingot Abdominal operasyonlar. Rektum ve anal kanal tümörleri. 8. baskı 2:1149-97, 1989
- 50.** Shackelford and Zuidema : Surgery of the Alimentary tract. Second edition Volume IV, 124-140, 1995.
- 51.** Vincent T., De Vita Jr., Samvell Hellman, Steven A. Rosenberg. : Cancer principles and practice of oncology. Fourth Edition , 2: 978-1006, 1993.
- 52.** Speights, VO, Johnson, MW, Stoltenberg, PH, et al. Colorectal cancer: Current trends in initial clinical manifestations. *South Med J* 1991; 84:575.
- 53.** Steinberg, SM, Barkin, JS, Kaplan, RS, et al. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 1986; 57:1866.
- 54.** Ford, AC, Veldhuyzen van, Zanten SJ, Rodgers, CC, et al. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008; 57:1545.
- 55.** Shwartz's Principles of Surgery 8th Edition ‘ ‘ Colon, Rectum and Anus : 1095-1160, 2005
- 56.** W. K. H. Kauer. The value of endosonographic rectal carcinoma staging in routin diagnostics. *Surg Endosc*: 2004;18: 1075–1078.
- 57.** Blomqvist L. Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils vs endoscopic ultrasonography. *Eur. Radiol* 2000;10:656-660
- 58.** Beynon, J, Foy, DM, Roe, AM, et al. Endoluminal ultrasound in the assessment of local invasion in rectal cancer. *Br J Surg* 1986; 73:474.
- 59.** National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

60. Solomon, MJ, McLeod, RS. Endoluminal transrectal ultrasonography: accuracy, reliability, and validity. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:200.
61. Hulsmans, FJH, Tio, TL, Fockens, P, et al. Assessment of tumor infiltration depth in rectal cancer with transrectal sonography: caution is necessary. *Radiology* 1994; 190:715.
62. Orrom, WJ, Wong, WD, Rothenberger, DA, et al. Endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal tumors: A learning experience. *Dis Colon Rectum* 1990; 33:654.
63. Gualdi, GF, Casciani, E, Guadalaxara, A, et al. Local Staging of Rectal Cancer with Transrectal Ultrasound and Endorectal Magnetic Resonance Imaging: Comparison with Histologic Findings. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:338.
64. Brown, G, Richards, CJ, Bourne, MW, et al. Morphologic Predictors of Lymph Node Status in Rectal Cancer with Use of High-Spatial-Resolution MR Imaging with Histopathologic Comparison. *Radiology* 2003; 227:371.
65. Meyenberger, C, Huch Boni, RA, Bertschinger, P, et al. Endoscopic ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: a prospective, comparative study for preoperative staging and follow-up of rectal cancer. *Endoscopy* 1995; 27:469.
66. Brown, G, Kirkham, A, Williams, GT, et al. High-resolution MRI of the anatomy important in total mesorectal excision of the rectum. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182:431.
67. Blomqvist, L, Holm, T, Rubio, C, Hindmarsh, T. Rectal tumours--MR imaging with endorectal and/or phased-array coils, and histopathological staging on giant sections. A comparative study. *Acta Radiol* 1997; 38:437.
68. Brown, G, Radcliffe, AG, Newcombe, RG, et al. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003; 90:355.
69. Wieder, HA, Rosenberg, R, Lordick, F, et al. Rectal cancer: MR imaging before neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for prediction of tumor-free circumferential resection margins and long-term survival. *Radiology* 2007; 243:744.

- 70.** Valentini, V, Glimelius, B, Minsky, BD, et al. The multidisciplinary rectal cancer treatment: main convergences, controversial aspects and investigational areas which support the need for an European Consensus. *Radiother Oncol* 2005; 76:241.
- 71.** Ellis H(Çev: Alemdaroğlu K). Rektum ve anal kanal tümörleri. In: Schwartz SI, Ellis, Husser WC (eds)(Çev Ed: Andican A) *Maingot Abdominal Operasyonlar* 8. baskı İstanbul Nobel Kitap Evi 2:1149-1197.
- 72.** Corman, M.L., *Colon and Rectal Surgery. Second Edition.* 469-579, 1989.
- 73.** Maingot: Abdominal ;Operasyonlar. *Rectum ve Anal Kanal Tümörleri* 8. baskı 2: 1149- 97, 1989.
- 74.** Vincent T. *Colorectal Cancers* In: Vincent T, Vita D, Hellman S, Rosenberg SA(eds) *Cancer principles and practice of oncology* 4th ed. Philadelphia W.B. Saunders Company, 1993: Vol 2, 978-1006.
- 75.** De vita VT. *Colorectal Cancers.* In: Devita VT, Hellman JS, Rosenberg SA (eds) *Cancer: Principles and practice of oncology* 5th ed. Philadelphia: Lippincott, 2001: 930-941.
- 76.** Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Ann Surg.* 2002;236:416-421; discussion 421.
- 77.** Guillem, JG, Chessin, DB, Cohen, AM, et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2005; 241:829.
- 78.** Compton, CC, Fielding, LP, Burgart, LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:979.
- 79.** Tepper, JE, O'Connell, MJ, Niedzwicki, D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:157.
- 80.** Wolmark,N, Fisher, B. An analysis of survival and treatment failure following abdominoperineal and sphincter-saving resection in Dukes'B and C rectal carcinoma. A report of the NSABP clinical trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *Ann Surg* 1986; 204:480.,

- 81.** Vernava AM, 3rd, Moran, M, Rothenberger, DA, Wong, WD. A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175:333.
- 82.** Williams, NS, Dixon, MF, Johnson, 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* 1983; 70:150.
- 83.** Arbman G, Nilsson E, Hallbook O, Sjodahl R. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83:375–9.
- 84.** Jones et al. Lateral ligaments of the rectum: an anatomical study. *Br J Surg* 1999;86:487-9
- 85.** Murphy JB. Cholecysto-intestinal, gastrointestinal, enterintestinal anastomosis, and approximation without sutures. *Med Rec* 1892;42:665.
- 86.** West, NP, Finan, PJ, Anderin, C, et al. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3517.
- 87.** Holm, T, Ljung, A, Haggmark, T, et al. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007; 94:232
- 88.** Onaitis, M, Ludwig, K, Perez-Tamayo, A, et al. The Kraske procedure: A critical analysis of a surgical approach for mid-rectal lesions. *J Surg Oncol* 2006; 94:194.
- 89.** Gimbel, MI, Paty, PB. A current perspective on local excision of rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2004; 4:26.
- 90.** Miles WE. *Cancer of the Rectum*. London: Harrisons; 1926.
- 91.** Ridgway PF, Darzi AW. The role of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Cancer Control* 2003;10:205-211.
- 92.** Heald RJ. A new approach to rectal cancer.*Br J Hosp Med* 1979;22:277-81.
- 93.** Tsuchiya S, Ohki S, Radical surgery for rectal cancer with preservation of pelvic autonomic nerves. Taipei: Republic of China Surgical Society; 1992.
- 94.** Enker WE,Thaler HT, Cranor ML, et al. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995;181:335-346.

- 95.** Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery: the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-616
- 96.** Sterk P, Keller L, Jochims H, et al. Lymphoscintigraphy in patients with primary rectal cancer: the role of total mesorectal excision for primary rectal cancer. A lymphoscintigraphic study. *Int J Colorectal Dis* 2002;17:137-142.
- 97.** Fritsch H. Development of the rectal fascia. *Anat Anz* 1990;170:273-80.
- 98.** Church JM, Raudkivi PJ, Hill GL. The surgical anatomy of the rectum-a review with particular relevance to the hazards of rectal mobilisation. *Int J Colorectal Dis* 1987;2:158-66.
- 99.** 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* 1983;70:150-4.
- 100.** Kirwan WO, Drumm J, Hogan JM, Keohane C. Determining a safe margin of resection in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 1988;75:720.
- 101.** Ng IO, Luk IS, Yuen ST, et al. Surgical lateral clearance in resected rectal carcinomas. A multivariate analysis of clinicopathologic features. *Cancer* 1993;71:1972-6.
- 102.** Law WL, Chu KW. Strategies in the management of mid and distal rectal cancer with total mesorectal excision. *Asian J Surg* 2002;25(3):255-64.
- 103.** Scott N, Jackson P, al Jaber T, et al. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 1995;82:1031-3.
- 104.** Reynolds JV, Joyce WP, Dolan J, et al. Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83:1112-5.
- 105.** Leong AF. Selective total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1237-40.
- 106.** Karanjia ND, Schache DJ, North WR, Heald RJ. 'Close shave' in anterior resection. *Br J Surg* 1990;77:510-2.
- 107.** Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998;133:894-9.

- 108.** Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:979.
- 109.** Horisberger K, Hofheinz RD, Palma P, Volkert AK, Rothenhoefer S, Wenz F, Hochhaus A, Post S, Willeke F. Tumor response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer: predictor for surgical morbidity? *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 257-264.
- 110.** Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS. Long term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 2002; 236: 75-81.
- 111.** Gastrointestinal Tumor Study Group. Survival after postoperative combination treatment of rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-715.
- 112.** Gerard AG, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer: Final results of a randomized study of the organisation for research and treatment of cancer(EORTC). *Ann surg* 1988; 208: 606-614.
- 113.** Higgins GA, Humphrey EW, Dwight RW. Preoperative radiation and surgery of rectum: Veterans administration surgical oncology group trial II. *Cancer* 1986; 58: 352-359
- 114.** Swedish Rectal Cancer Trial: Initial report from a Swedish multicentre study examining the role of preoperative irradiation in the treatment of patients with resectable rectal carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80: 1333-
- 115.** Moser L, Ritz JP, Hinkelbein W, Höcht S. Adjuvant and neoadjuvant chemoradiation or radiotherapy in rectal cancer- a review focusing on open questions. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 227-236.
- 116.** Habr-Gama, A, Perez, RO, Nadalin, W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004; 240:711.
- 117.** Habr-Gama, A. Assessment and management of the complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy. *Colorectal Dis* 2006; 8 Suppl 3:21.
- 118.** Borschitz, T, Wachtlin, D, Mohler, M, et al. Neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2-3 rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:712.

- 119.** Anonymous. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997; 336: 980–7.
- 120.** Marijnen CA, Nagtegaal ID, Klein Kranenbarg E, et al. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19: 1976–84.
- 121.** Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, Souquet JC, Adeleine P, Gerard JP. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2396.
- 122.** National Comprehensive Cancer Network : Rectal Cancer clinical practice guidelines in oncology. *J NCCN* 1:54, 2003
- 123.** Garcia-Aguilar J, Mellgren A, Srivongs P, et al : Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: A word of caution. *Ann Surg* 231:345, 2002
- 124.** F. Charles Brunnicardi, Dana K. Andersen, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G. Hunter, Raphael E. Pollock. *Schwartz's Principles of Surgery* eighth edition 28:1135, 2008
- 125.** Polissar, L, Sim, D, Francis, A. Survival of colorectal cancer patients in relation to duration of symptoms and other prognostic factors. *Dis Colon Rectum* 1981; 24:364.
- 126.** Crucitti, F, Sofo, L, Doglietto, GB, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: Current status and new trends. *J Surg Oncol Suppl* 1991; 2:76.
- 127.** Rich, T, Gunderson, LL, Lew, R, et al. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983; 52:1317.
- 128.** Willett, CG, Lewandrowski, K, Donnelly, S, et al. Are there patients with stage I rectal carcinoma at risk for failure after abdominoperineal resection?. *Cancer* 1992; 69:1651.
- 129.** Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin*. 2004;54:295-308)
- 130.** Lai LL, Fuller CD, Kachnic LA, Thomas CR, Jr. Can pelvic radiotherapy be omitted in select patients with rectal cancer? *Semin Oncol*. 2006;33(6 Suppl 11):S70-74.

- 131.** Compton CC. Key issues in reporting common cancer specimens: problems in pathologic staging of colon cancer. *Arch Pathol Lab Med.* Mar 2006;130:318-324
- 132.** Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet.*1994;344:707-711.
- 133.** Mawdsley S, Glynn-Jones R, Grainger J, et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:745-752.
- 134.** Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol.* 2008;26:303-312.
- 135.** Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986; 2: 996-999.