

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

**NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ VERİLEN
LOKAL İLERİ REKTUM KANSERLİ
HASTALARDA TÜMÖR
TOMURCUKLANMASININ
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

DR. ABDULLAH HALUK ŞİRİN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2012

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

**NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ VERİLEN
LOKAL İLERİ REKTUM KANSERLİ
HASTALARDA TÜMÖR
TOMURCUKLANMASININ
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ABDULLAH HALUK ŞİRİN

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
PROF.DR. SELMAN SÖKMEN**

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, sıcak ilgi, destek ve yakınlıklarını her zaman yanımda hissettiğim, başta Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İbrahim Astarçioğlu ve Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Mehmet Füzün olmak üzere, Prof. Dr. Ömer Harmancıoğlu, Prof. Dr. Hüseyin Gülay, Prof. Dr. Seymen Bora, Prof. Dr. Serdar Saydam, Prof. Dr. Selman Sökmen, Prof. Dr. Cem Terzi, Prof. Dr. Sedat Karademir, Prof. Dr. Mehmet Ali Koçdor, Prof. Dr. Hüseyin Astarçioğlu, Doç. Dr. Koray Atila, Yard. Doç. Dr. Ali İbrahim Sevinç, Yard. Doç. Dr. Tarkan Ünek, Yard. Doç. Dr. Aras Emre Canda ve Yard. Doç. Dr. Mücahit Özbilgin'e, teşekkürü borç bilirim.

Asistanlığım süresince gerek cerrahi sanatını öğrenmemde, gerekse bilimsel açıdan yetişmemde çok değerli katkı ve destekleri olan, tezimin planlanması ve hazırlanmasında her zaman yardım ve önerilerini esirgemeyen tez danışmanım ve Hocam Prof. Dr. Selman Sökmen'e ayrıca teşekkürlerimi sunarım. Tezimin hazırlanmasında katkılarını esirgemeyen, histopatolojik değerlendirmeyi yapan Prof. Dr. Sülen Sarioğlu ve Uzm. Dr. Mehtat Ünlü' ye, istatistiksel çalışmaların yapılmasını sağlayan Prof. Dr. Hülya Ellidokuz'a ve ayrıca çalışmaya katkıları nedeni ile dostlarım Uzm. Dr. Baha Arslan ve Uzm. Dr. Can Yakut'a teşekkür ederim.

Genel Cerrahi Uzmanlık eğitimim sırasında birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, bu süreçte birlikte çalıştığımız Anabilim Dalımızın tüm sekreter, teknisyen ve görevli personeline, ayrıca Genel Cerrahi Servisi ve Ameliyathane hemşire ve personellerine yardımlarından ötürü candan teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca, beni büyük özveri ve anlayışla destekleyen sevgili eşim, hayat arkadaşım Dr. Kübra Şirin'e ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Abdullah Haluk Şirin

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Ocak-2012

İÇİNDEKİLER	Sayfa
Tablolar	III
Resimler, Şekiller ve Grafikler	IV
Kısaltmalar	V
Özet	1
İngilizce Özet	3
Giriş ve Amaç	5
Genel Bilgiler	8
Gereç ve Yöntem	30
Bulgular	36
Tartışma	74
Sonuç	80
Kaynaklar	82

TABLÖLAR	Sayfa
Tablo 1	16
Tablo 2	17
Tablo 3	18
Tablo 4	19
Tablo 5	37
Tablo 6	39
Tablo 7	40
Tablo 8	42
Tablo 9	43
Tablo 10	44
Tablo 11	45
Tablo 12	46
Tablo 13	47
Tablo 14	49
Tablo 15	51
Tablo 16	53
Tablo 17	55
Tablo 18	57
Tablo 19	59
Tablo 20	59
Tablo 21	60
Tablo 22	60
Tablo 23	61
Tablo 24	62
Tablo 25	63
Tablo 26	63
Tablo 27	64
Tablo 28	65
Tablo 29	66
Tablo 30	67
Tablo 31	67
Tablo 32	68
Tablo 33	68
Tablo 34	69
Tablo 35	70
Tablo 36	71
Tablo 37	72
Tablo 38	72

RESİMLER, ŞEKİLLER ve GRAFİKLER	Sayfa
Resim 1	8
Resim 2	10
Resim 3	11
Resim 4	11
Resim 5	12
Resim 6	13
Resim 7	31
Resim 8	32
Resim 9	32
Resim 10	33
Grafik 1	48
Grafik 2	50
Grafik 3	52
Grafik 4	54
Grafik 5	56
Grafik 6	58
Grafik 7	62
Grafik 8	64
Grafik 9	69
Grafik 10	70
Grafik 11	71
Grafik 12	73
Şekil 1	15

KISALTMA	İNGİLİZCE KARŞILIĞI	TÜRKÇE KARŞILIĞI
5-FU	5-Fluorouracil	5-Fluorourasil
AAR	Lower Anterior Resection	Aşağı Anterior Rezeksiyon
ABD	United States Of America	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	American Joint Committee On Cancer	Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
APC	Adenomatous Polyposis Coli	Adenomatöz Polipozis Koli
APR	Abdominoperineal Resection	Abdominoperineal Rezeksiyon
BT	Computer Tomography	Bilgisayarlı Tomografi
CAP	College Of American Pathologists	Amerikan Patologlar Koleji
CEA	Carcinoembryonic Antigen	Karsinoembriyonik Antijen
CIN	Chromosomal Instability	Kromozomal İnstabilite
cm	Centimeter	Santimetre
ÇRS	Circumferential Resection Margin	Çevresel Rezeksiyon Sınırı
DCC	Deleted in Colorectal Cancer	Kolorektal Kanserde Delesyon
DEÜTF	Dokuz Eylül University Faculty of Medicine	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
DSÖ	World Health Organisation	Dünya Sağlık Örgütü
H-E	Hematoxylin-Eosin	Hematoksin-Eozin
İİA	Internal Iliac Artery	İnternal İliak Arter
İMA	Inferior Mesenteric Artery	İnferior Mezenterik Arter
İSR	Intersphincteric Resection	İntersfinkterik Rezeksiyon
KRK	Colorectal Cancer	Kolorektal Karsinom
mm	Milimeter	Milimetre
MR	Magnetic Resonance	Manyetik Rezonans
MSI	Microsatellite Instability	Mikrosatellit İnstabilite
NIH	National Institutes Of Health	Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü
OR	Odds Ratio	Odds Oranı
PME	Partial Mesorectal Excision	Parsiyel Mezorektal Eksizyon
TME	Total Mesorectal Excision	Total Mezorektal Eksizyon
TT	Tumor Budding	Tümör Tomurcuklanması
UICC	Union Internationale Centre Le Cancer	Uluslararası Birleşik Kanser Merkezi
USG	Ultrasonography	Ultrasonografi

ÖZET

Neoadjuvan kemoradyoterapi verilen lokal ileri rektum kanserli hastalarda tümör tomurcuklanmasının(“tumor budding”) prognostik önemi

Dr. Abdullah Haluk Şirin

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

İnciraltı, İzmir-TÜRKİYE

Tel: 0 232 4122901

GSM: 0 505 9284198

E-mail: haluk.sirin@deu.edu.tr

Amaç: Neoadjuvan kemoradyoterapi verilen ve verilmeyen rektum kanserli hastaların rezeke edilmiş patolojik piyeslerinde tümör tomurcuklanmasının prognostik önemi ve iyi bilinen klinikopatolojik faktörler ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Ocak 2000–Haziran 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kolorektal Cerrahi Birimi’nde uluslararası kabul edilmiş standartlara göre klinik evrelemesi yapıp cT3N0-cT4N0 veya herhangi bir cTN(+) pozitif olarak lokal ileri rektum kanseri tanısı almışve multidisipliner kolorektal konseyinde neoadjuvan kemoradyoterapi alması gerekliliği karara bağlanmış, metastazı olmayan rektum kanseri hastaları(n=117) ile preoperatif adjuvan tedavi verilmeyen cT2N0-cT3N0 rektum kanseri hastalarının(n=113) klinikopatolojik verileri ve onkolojik sonuçları prospektif olarak değerlendirildi.

“**Tumor budding**”[**Tümör Tomurcuklanması(TT)**] değerlendirilirken Hase ve ark.’nın 1993 yılındaki tanımlaması esas alınarak izole tek bir kanser hücresi veya 5’den daha az sayıda hücreden oluşmuş olan kanser hücresi kümesi “**tomurcuklanma odağı**” olarak kabul edildi. Elde edilen sayı tümör tomurcuklanmasının derecesi olarak kabul edildi ve bu sayı için “**tomurcuklanma yoğunluğu**” terimi kullanıldı. TT yoğunluğuna göre yok, az(1–5), orta(6–10), çok(>10) olarak sınıflandı. Ayrıca TT yoğunluğu skalası (yok, az) ve (orta, çok) olarak iki grup(TT-1 ve TT-2) oluşturuldu.

Sonuçlar: Tümör tomurcuklanması ile neoadjuvan kemoradyoterapi(KRT), tümör invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu, lenf damar invazyonu, venöz invazyon, lokal nüks, uzak metastaz ve metastatik lenf nodu sayısı arasında anlamlı ilişki saptandı.

TT yoğunluğu arttıkça olgularda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları azalmaktadır. Tümör tomurcuklanması tüm rektum kanserlerini içeren seride ve neoadjuvan KRT verilmeyen olgularda genel sağkalım için bağımsız prognostik faktör olarak tespit edildi. Neoadjuvan KRT verilen olgularda tümör tomurcuklanması skorunun genel sağkalıma bağımsız bir faktör olarak etkisinin olmadığı görüldü.

Neoadjuvan KRT verilmesi ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanırken, hastalıksız sağkalım üzerine anlamlı etkisinin olmadığı görüldü.

Lenf damar invazyonu ve venöz invazyon varlığının genel sağkalımı ve hastalıksız sağkalımı azalttığı tespit edildi.

Çevresel rezeksiyon sınırı(ÇRS) uzaklığının yetersiz olmasının hastalıksız sağkalımı azalttığı ve ÇRS uzaklığı mesafesi daraldıkça-tümöre yaklaşıldıkça-hem neoadjuvan KRT alan hem de almayan olgularda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımın azaldığı saptandı.

SUMMARY

The Prognostic Value of Tumor “Budding” in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer after Neoadjuvant Chemoradiotherapy

Abdullah Haluk Şirin, MD.

Dokuz Eylül University School of Medicine, Department of Surgery,

Inciralti, Izmir–TURKEY

Phone: 0 232 4122901

GSM: 0 505 9284198

E-mail: haluk.sirin@deu.edu.tr

Purpose: The prognostic value of tumor budding and the correlation between tumor budding and other well-known pathological prognostic factors were aimed to be investigated by examining resected rectal specimens of patients treated with or without neoadjuvant chemoradiotherapy.

Patients and Methods: The clinicopathologic data and oncologic outcomes of 117 patients with cT3N0 or any cT with positive N locally advanced rectal cancer who received neoadjuvant chemoradiotherapy and 113 patients with cT2N0 or cT3N0 rectal cancer who did not receive neoadjuvant chemoradiotherapy were evaluated between January 2000 and June 2010 prospectively. All patients were clinically staged according to internationally accepted diagnostic standards and the requirement of neoadjuvant chemoradiotherapy was considered by multidisciplinary colorectal council. According to the definition of Hase et al.(1993), “**Tumor budding**” was defined as an isolated single cancer cell or a cluster of cells composed of less than 5 cells of “*budding focus*”. The term of “*budding intensity*” was used for the number of focuses and was considered as tumor budding grade. Scores were divided into groups according to tumor budding density as none, mild(1-5), moderate(6-10), and severe(>10).

Conclusion: Significant association between tumor budding and neoadjuvant chemoradiotherapy, depth of tumor invasion, lymph node metastasis, lymph vessel invasion, venous invasion, local recurrence, distant metastases, and number of metastatic lymph node, were determined. Increasing tumor budding intensity was related with shortened overall and disease-free survival rates.

It was demonstrated that tumor budding is an independent prognostic factor for neoadjuvant chemoradiotherapy negative patients, whileas has no prognostic role for neoadjuvant chemoradiotherapy positive patients. There was a significant association between neoadjuvant chemoradiotherapy positive patients and survival rates, but there was no incremental effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on disease-free survival rates. It was shown that the presence of lymphatic vessel involvement and venous invasion is significantly related with decreased overall and disease-free survival rates. Positive circumferential resection margin was intensely related with lesser survival rates and close circumferential resection margins were related with decreasing overall and disease-free survival rates in both of the neoadjuvant chemoradiotherapy positive and negative groups.

GİRİŞ VE AMAC

Rektum kanseri tedavisinde ana hedef tam olarak iyileşmenin sağlanması, ikinci hedef ise anatomik ve fonksiyonel işlevlerin mümkün olduğunca korunmasıdır. Onkolojik cerrahi tedavi bu hedefleri sağlayabilen ana tedavi yöntemidir. Rektal kanserin evresi, tümörün boyutları, tümörün pelvis içindeki yerleşimi, patolojik özellikleri ve hastanın sistemik ve lokal sorunlarına bağlı olarak değişen bir cerrahi teknik uygulanır. Bu cerrahi teknik daima “Total mezorektal eksizyon (TME)” ilkesini içeren bir rezeksiyon ile gerçekleştirilir. TME orta ve aşağı seviyeli rektum kanserlerinde rektumun ve lenfovasküler yapıları içeren mezorektumun kendisini saran mezorektal fasya ile bir bütün olarak çıkartılmasıdır(1).

Lokal nüksün erken evre rektum kanserlerine(*rektum duvarına sınırlı hastalık*) göre yüksek oranda izlendiği lokal ileri rektum kanserinde(*rektum duvarını aşmış veya lenf nodu pozitif hastalık*) klinik şikâyetler oldukça sık ve ağırdır. Fizik muayenede rektal tuşede fikse veya komşu yapılara/organlara infiltrate bulgusu veren tümör palpe edilir(2). Lokal ileri rektum kanserleri radyolojik olarak pelvik “phase array” manyetik rezonans görüntülemeye mezorektal fasyaya en az 5 mm ilerlemiş tümörler ya da çevresel cerrahi sınır pozitifliği riski taşıyan tümörler olarak tanımlanırlar. Histopatolojik olarak rektum duvarını penetre eden(T3 ve T4) tümörler lokal ileri rektum tümörleridir(3).

Rektum adenokanserinde lokal ileri hastalıkta tek modaliteyle nüks oranlarının %25’ lere kadar ulaşması hastalığın kontrolünde yardımcı tedavi yöntemlerini gerekli kılmıştır(4). Ancak bu sayede, yani en uygun cerrahi tedaviye eklenen adjuvan(preoperatif ve/veya postoperatif) kemoradyoterapiler ile hastada lokal nüks oranı azaltılabilmekte ve sağkalım oranı arttırılabilmektedir.

Lokal ileri rektum kanserinde lokal kontrol ve uzun sağkalım sağlamaya yönelik yapılan çalışmalarda postoperatif kemoradyoterapi uygulanması ile tek başına cerrahiye kıyasla daha iyi sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre postoperatif adjuvan kemoradyoterapi evre II ve III rektal adenokarsinomların standart tedavisi haline gelmiştir(5). Lokal nüksü azaltmaya yönelik devam eden çabalar, postoperatif kemoradyoterapi alan hastalarda gelişen komplikasyonlar ve artan toksisite oranları nedeniyle birçok araştırmacının preoperatif kemoradyoterapiyi değerlendirmesine yol açmıştır. Preoperatif kemoradyoterapinin daha kolay rezektabilite sağlaması, ince bağırsaklar üzerine daha az radyasyon toksisitesine sebep olması, anastomoz bölgesine radyasyon verilmemiş olması gibi

birçok teorik avantaj taşımalarının yanısıra radyoterapi ve kemoterapinin cerrahiden önce uygulandığında patolojik T ve N kategorilerini daha erken evreye düşürebilir-çekebilir(klinik ve patolojik yanıt veren olgularda izlenen “down-staging ve down-sizing” bulgusu) olduğu da çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(6-8). Birçok çalışmada neoadjuvan tedavinin lokal kontrol ve sağkalım üzerine olan etkileri değerlendirilmiş ve neoadjuvan kemoradyoterapinin bu onkolojik sonuçları olumlu yönde etkilediği bulunmuştur(9-12).

Rektum kanserlerinde aynı patojik evredeki hastaların postoperatif süreçte lokal nüks ve invazyon açısından birbirlerinden farklı seyretmeleri tümörün lenf nodu tutulumu, intramural derinlik gibi parametreleri değerlendiren standart patolojik evrelemenin bu hastalarda yetersiz kalabildiğine işaret etmektedir(13).

Lezyonun invaziv yüzü dışında yer alan küçük kümeler halindeki andiferansiye kanser hücreleri şeklinde tanımlanan “tumor budding”(tümör tomurcuklanması[TT]), tümör invazyonunun ilk işareti olan tümör de-diferansiyasyonunu gösteren karakteristik bir mikroskopik görünümdür(14,15). Son yıllarda kolorektal kanserlerde “tümör tomurcuklanması”nın tümör biyolojisi, invazyonu ve metastazı açısından ne anlama geldiği araştırılmaya başlanmıştır. Tümör tomurcuklanmasının prognostik önemi özellikle kolon kanserinde olmak üzere değişik evrelerdeki kolon ve rektum kanserli hasta serilerinde araştırılmıştır(16). Fakat çoğu çalışma hasta sayısı, izlem süresi, onkolojik sonuçların tam verilmemesi ve tümör tomurcuklanmasının patolojik değerlendirilmesi açısından sınırlılıklar ve dezavantajlar içermektedir.

Özellikle 2000 yılından sonra yapılan araştırmalarda erken evre kolorektal kanserlerde klasik prognostik faktörler de negatifse TT’ nin prognostik öneminin daha da ön plana çıktığı görülmektedir. Çünkü bu evre ve özellikteki hastalara adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi verilmezken kötü prognostik role sahip olduğu iddia edilen artmış TT’nin(artan tümör agresivitesi) saptanması “*hatalı evre göçü*” fenomeninin gerçekleşmesini önleyerek hastaların gereksinimi olan adjuvan tedavilerin endikasyonunu belirleyebilir. Böylelikle düne kadar bakılabilen klinikopatolojik faktörlere göre erken evre zannedilip(hatalı olarak) ek tedavi verilmeden izleme alınan hastalar gerçek evrelerine uygun adjuvan tedaviden yararlanarak ek sağkalım avantajı kazanabilirler. Rektum kanserine spesifik, gerek adjuvan tedavi almamış piyeste gerekse neoadjuvan tedavi alıp özellikleri kemoradyoterapiden etkilenmiş piyeste tümör tomurcuklanmasının prognostik ve klinik önemi araştırılmamıştır. Prognostik açıdan “*Gri zon*” da olan hastalarda(Evre II: T2N0;T3N0) ek tedavi verilmediği durumda

umılmayan ve beklenmeyen lokal nükslerin ve uzak metastazların saptanamayan tümöre ait biyolojik agresivite-davranış biçimi olduğu iyi bilinmektedir. İşte bu durumlarda TT'nin patolojik olarak değerlendirilmesi özellikle neoadjuvan kemoradyoterapi görmüş hastalarda onkolojik sonlanım açısından son derece önem taşımaktadır.

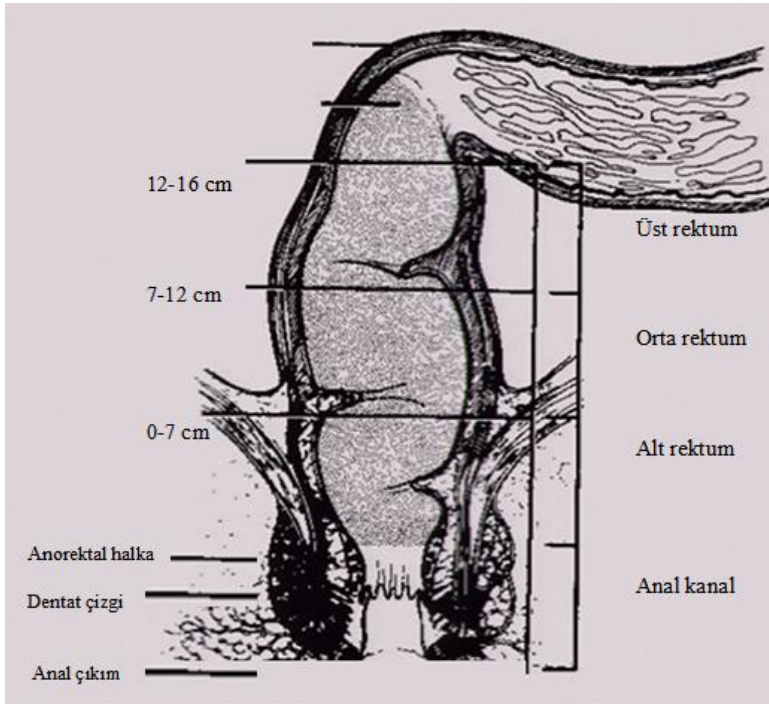
Bu çalışmanın amacı neoadjuvan tedavi verilen ve verilmeyen rektum kanserli hastaların rezeke edilmiş patolojik piyeslerinde iyi çalışılmış klinikopatolojik faktörlerin yanısıra tümör tomurcuklanmasına bakılarak;

- Ø tümör tomurcuklanmasının prognostik önemi,
- Ø tümör tomurcuklanmasının kemoradyoterapiden nasıl etkilendiği,
- Ø klinik onkolojik sonlanımların olumlu etkilenip etkilenmediği ve
- Ø tümör tomurcuklanması ile iyi araştırılmış diğer patolojik prognostik faktörler arasında bağıntı olup olmadığının araştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

I. REKTUMUN ANATOMİSİ

Rektum gastrointestinal sistemin 15–16 cm uzunluğundaki son parçasıdır. Sakral 3. vertebra seviyesinden başlayarak sakral konkaviteyi doldurup, koksiks tepesinin 2–3 cm anteroinferiorunda anal kanal ile sonlanır. Rektum anatomik olarak anorektal halkadan “anorektal ring” rektosigmoid bileşkeye kadar uzanır. Anal çıkım “anal verge” ile anorektal halka arasındaki bölüme ise anal kanal denir. Cerrahi olarak ise rektum anal çıkımdan itibaren 12–16 cm yukarısı şeklinde tanımlanır. Uluslararası tanımlamada rektum tümörleri, alt rektum (anal girimden 7 cm yukarı yerleşimli), orta rektum (anal girimden 7–12 cm yukarı yerleşimli) ve üst rektum (anal girimden 12–16 cm yukarı yerleşimli) olarak sınıflandırılır(17)(Resim 1).



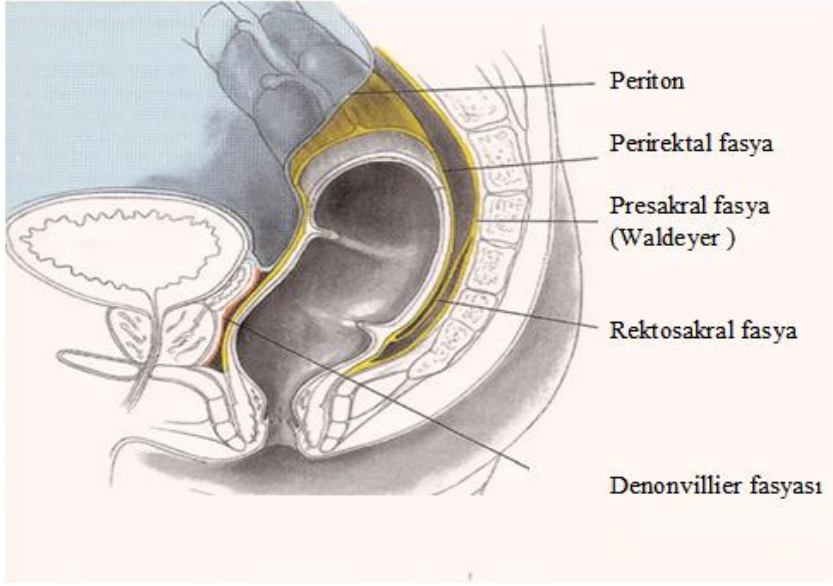
Resim 1. Rektum anatomisi; önden

A. Rektumun Komşulukları

Rektum arkada 3, 4 ve 5. sakral vertebralar ve koksiks, süperior rektal arter ve ven, priform kas, sakral plexus, sempatik trunkus, koksigeal kas ve levator ani kası ile komşuluktadır. Erkeklerde önde rektumun ön yüzü, mesanenin fundusu ve vezikula seminalisin üst bölümünden rektovezikal ekskavasyon ile 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, vajinanın kıvrımının altında ise vajinanın alt bölümüyle komşuluktadır.

B. Rektumun Periton İle İlişkisi

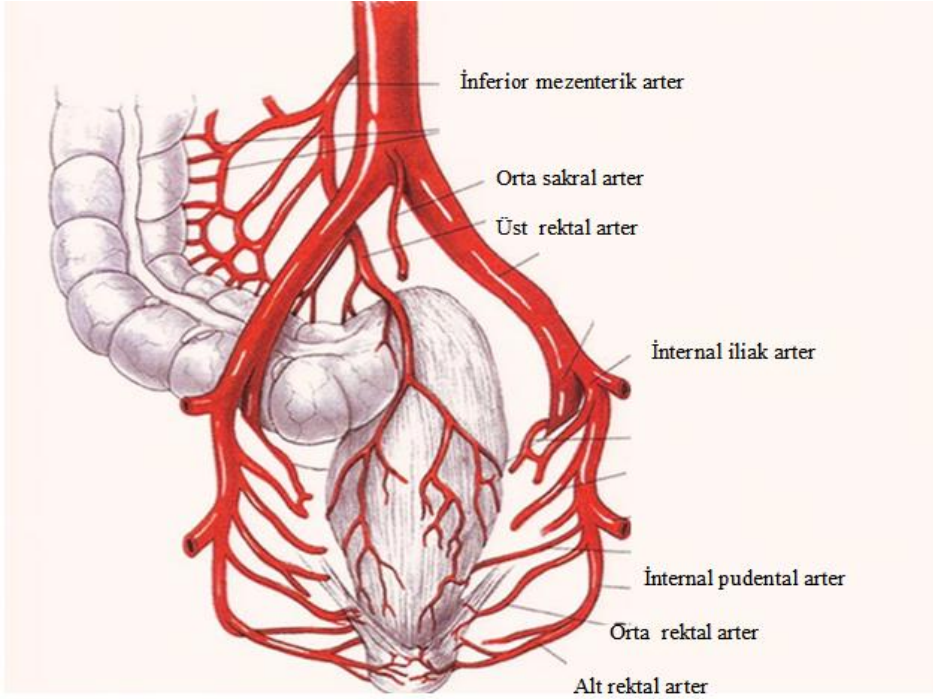
Rektum, 1/3 üst bölümünün ön ve yan yüzleri peritonla örtülüdür. Arkada sadece ince bir mezorektum bölümü peritonsuzdur. Rektumun 1/3 orta bölümünün sadece ön yüzü peritonla kaplıdır. Yanlar ve arka duvar peritonsuzdur. Periton, erkekte rektovezikal çukuru atlayarak vezikula seminalisler ve mesaneyi sarar. Kadında ise, rektouterin çukuru oluşturup vagina ve uterus üzerine geçer. Böylece rektumun 1/3 alt bölümü peritonsuz kalır. Peritonun rektum üzerinden öne doğru döndüğü yere peritoneal refleksiyon adı verilir. Bu bölge erkekte anal çıkımdan 8–9 cm, kadında ise 5–8 cm yukarıda yer alır. Rektumu saran perirektal fasya endopelvik fasyanın viseral yaprağından kaynaklanır ve rektumu çepeçevre sarar. Rektumun arkasında ve yanlarında yer alan yağ dokusu, damarlar, lenf düğümleri ve lenf damarları bu kılıfla sarılıdır ve mezorektumu oluşturur. Presakral fasya(Waldeyer fasyası), endopelvik fasyanın parietal yaprağının kalınlaşmasından oluşur. Sakrumu, koksiksi, sinirleri ve presakral venleri örter. Bu iki fasya arasında avasküler bir plan vardır. Rektum kanser cerrahisindeki diseksiyon planı "*holly plane*"(kutsal plan) olarak bilinir. Rektum diseksiyonunun bu plandan yapılması, ameliyat sırasında gerçekleşebilecek komplikasyonların önlenmesi ve onkolojik yeterli diseksiyon yapılması açısından önemlidir. 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 ligament) 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 vajen arasında yer alır(17)(Resim 2).



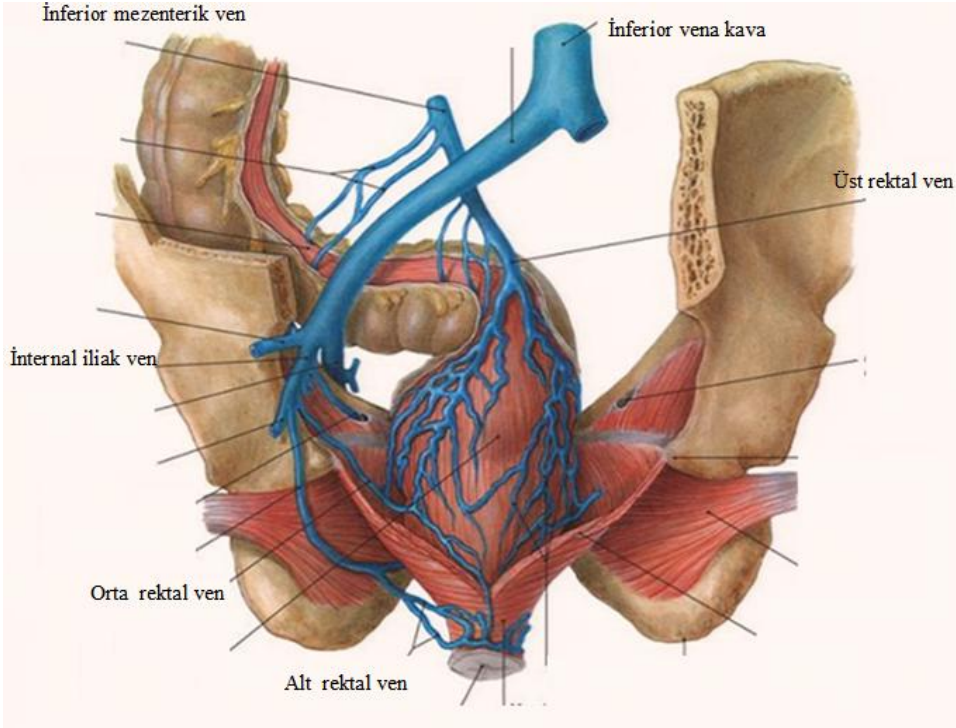
Resim 2. Periton ve fasyalar; erkek pelvisi median kesit, yandan (sağ)

C. Rektumun Kanlanması

İnferior mezenterik arter(İMA), 2–3.lumbar vertebra seviyesinde, aort bifurkasyonunun 3–5 cm üstünde, aort ön yüzünden çıkar ve duodenumun horizontal bölümünün hemen altında abdominal aortun ön yüzünden ayrılır. Parietal peritonun arkasında ilk olarak sol kolik arteri, 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, internal iliak arterin(İİA) yan dalıdır. 1/3 alt rektum ile anal kanalın üst kısmını kanlandırır. Alt rektal arter, İİA'nın dalı olan internal pudental arterden çıkar. İskiorektal fossayı geçip anal sfinktere ulaşır. Orta sakral arter, aort bifurkasyonunun 1cm üzerinden çıkar. Terminal dalları anal kanala ulaşır(18)(Resim 3). Cerrahi sırasında İMA bağlanılarak inen kolon ile birleştiği yerden sigmoid kolon kesildiğinde, inen kolonun beslenmesi süperior mezenterik arter ile inferior mezenterik arter arasındaki anastomozlar sayesinde olmaktadır. Bu anastomoz bölgesine Riolan arkı denir. Rektumun venleri seyri boyunca arterlere eşlik ederler. Üst rektal ven, inferior mezenterik ven aracılığı ile portal sisteme dökülür. Orta ve alt rektal ven, internal iliak ven aracılığı ile inferior vena kava'ya dökülür. Bu nedenle rektum 2/3 alt bölümünde yerleşen kanserlerin karaciğer metastazı yapmadan iliak venler aracılığı ile direk akciğer metastazı yapma potansiyelleri vardır(18)(Resim 4).



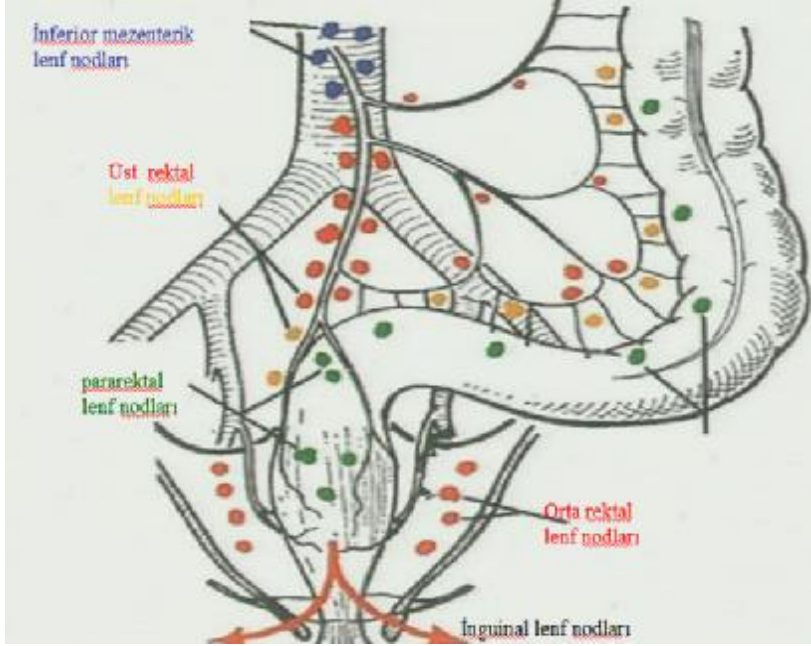
Resim 3. Rektumun arteriyel dolaşımı; arkadan.



Resim 4. Rektumun venöz dolaşımı; arkadan.

D. Rektumun Lenfatik Drenajı

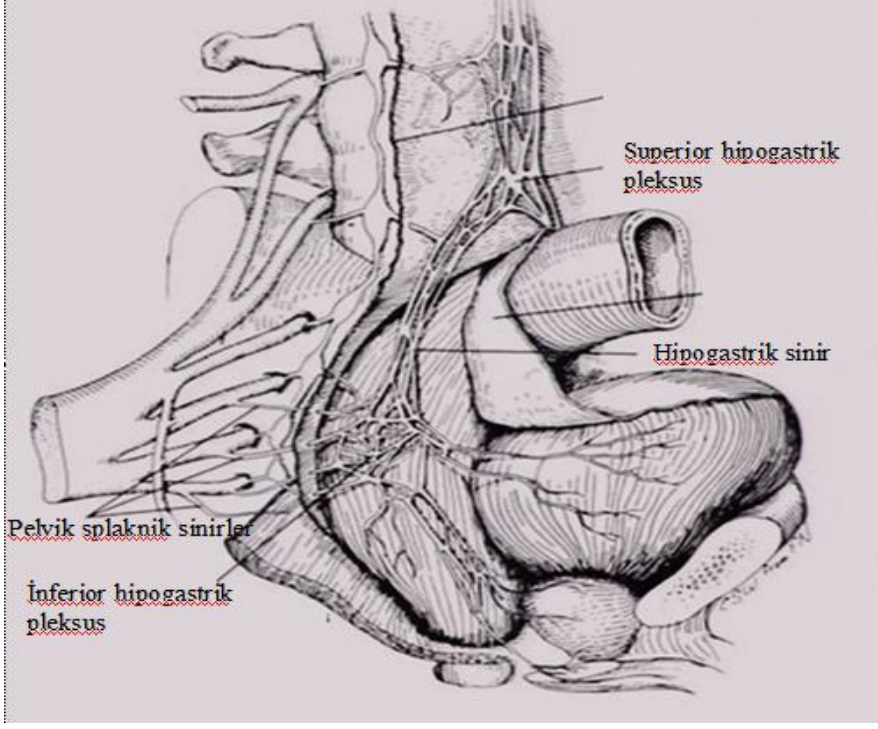
Lenfatik kanallar seyirleri boyunca arterlere eşlik ederler. Üst ve orta 1/3 bölümün lenfatik drenajı inferior mezenterik lenf düğümlerine olur. Rektumun 1/3 alt bölümünün lenfatik drenajı yukarı doğru inferior mezenterik lenf düğümlerine, yanlara doğru internal iliak lenf düğümlerine olur. Dentat çizgi altındaki anal kanal bölümünün lenf drenajı, perianal lenfatik pleksusa, oradan da inguinal lenf düğümlerine olur(19)(Resim 5).



Resim 5. Rektumun lenfatik drenajı; önden

E. Rektumun İnervasyonu

Rektum otonom sinir sisteminin parasempatik ve sempatik lifleri ile inerve olur. Parasempatik inervasyon, sakral parasempatik sinirlerle(Nervus erigentes) gerçekleşir. Bu sinirler 2-4. 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 her iki yanda aşağıya doğru inerek rektumun lateralinden inferior hipogastrik pleksusu oluşturur(19)(Resim 6).



Resim 6. Rektumun inervasyonu

II. REKTUMUN HİSTOLOJİSİ

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

A.Mukoza: Epitelyum, destekleyici lamina propria ve ince muskularis mukoza komponentlerinden oluşur. Mukozanın esas fonksiyonu su, sodyum, vitamin ve minerallerin emilme ve potasyum ve bikarbonatın lümeneye sekresyonudur. Rektum mukozasında plika ve villus bulunmaz. Goblet hücreleri ve enterositler en fazla sayıda olan hücre tipleridir. Enteroendokrin hücreler dağınık yerleşim gösterirken, ince bağırsakta 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.

B.Submukoza: Gevşek kollajen 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. Bu submukozal pleksusa “Meissner pleksusu” denir.

C.Muskularis propria: İçte sirküler, dışta longitudinal olarak sıralanmış düz kas yapılarından oluşur. Bu iki tabaka arasında büyük kümeler şeklinde “Auerbach pleksusu” denilen parasempatik ganglionlar bulunur. Bu sayede güçlü peristaltik dalga oluşur.

D.Perirektal yağ dokusu-Adventisya: En dış tabaka olup, majör damar ve sinirleri kapsar. Üst rektumun ön ve yan yüzleri ve orta rektumun ön yüzü dışında periton örtüsü yoktur.

Anorektal bileşmeden anüse dek uzanan anal kanalda tabanı pektinat çizgi olan ve valfleri ile tabana bağlanan 8–10 adet longitudinal anal kolumna vardır. Valflerin arkasında anal sinüs veya kript denilen mukus glandlarının açıldığı küçük cepler bulunur. Pektinat çizgiden sonra rektumun basit kolumnar epitel stratifiye skuamöz epitele 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 kasının içerisinde uzanır.

III. REKTUM KANSERİ

A. Epidemiyoloji

Gelişmiş ve az gelişmiş ülkelere bakıldığında, bu ülkelerdeki kanser insidans hızlarının ve profillerinin farklı olduğu görülür. Gelişmiş ülkelerde, erkeklerde akciğer ve prostat kanseri, kadınlarda ise meme kanseri ve kolorektal kanserler daha sık görülürken, az gelişmiş ülkelerde ise erkeklerde akciğer, mide ve karaciğer kanseri, kadınlarda da meme ve serviks kanseri daha sık görülmektedir(20). Kolorektal kanserler(KRK), Amerika Birleşik Devletleri(ABD), Avrupa ve diğer Batı’lı ülkelerde, kanserle ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. ABD’de her yıl yaklaşık 141 210 olguya yeni KRK tanısı konmaktadır. Bunlardan 101 340 tanesi kolon kanseri, geriye kalanı rektum kanseridir. Her yıl yaklaşık 49 380 hasta KRK nedeni ile ölmektedir(tüm kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %9’u)(21).

Türkiye’de erkek nüfusta en sık akciğer kanseri(30.13/100 000), kadın nüfusta ise en sık meme kanseri(35.47/100 000) izlenmektedir. Kolorektal kanser erkeklerde 7. sıklıkta (7.51/100 000), kadınlarda 6. sıklıkta(6.31/100 000) görülen kanser türüdür(20).

B. Etiyoloji

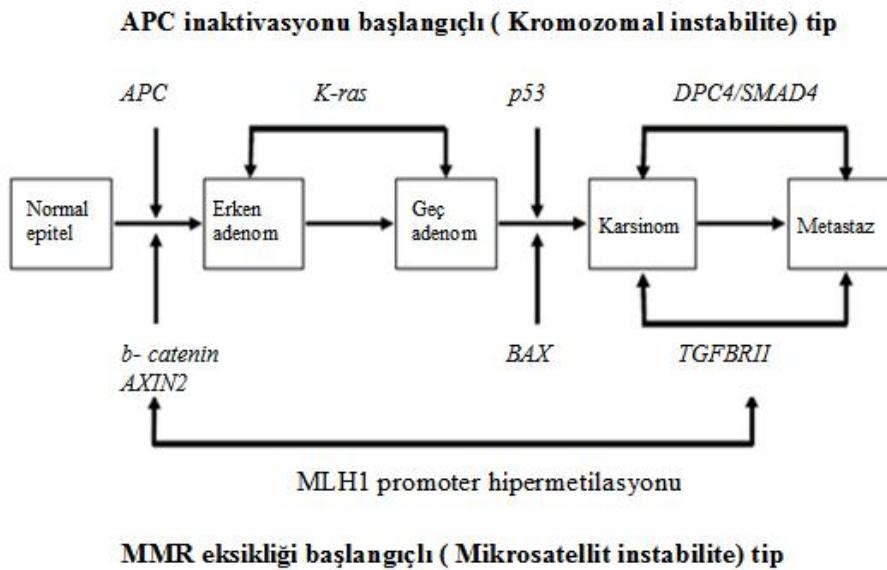
Çevresel ve lüminal mültifaktöriyel nedenlerle başlayan kolorektal kanser hastalığı somatik ve herediter mutasyonlara neden olabilen "genetik bir hastalık" olarak tanımlanmaktadır. Kolorektal karsinomlar bir öncül lezyonu izlemeksizin gelişip 1 cm çapına gelmeden invazif hale geçtiğinde de novo tip; hiperplazi, adenom ve karsinom gibi kademeli olarak geliştiği durumlarda ise öncül lezyonu izleyen karsinom tipi olarak tanımlanır.

C. Karsinogenez

Kolorektal kanserler ister sporadik olsun ister herediter genetik değişiklikler sonucu meydana gelir. En az iki farklı patojenik yolak mevcuttur;

Ø Kromozomal instabilite: Delesyon veya mutasyon ile tümör süpresör genlerin inaktivasyonunu, mutasyon ile proto onkojenlerin aktivasyonu veya farklı moleküllerin düzensiz ekspresyonunu kapsar. Adenomatöz polipozis koli(APC) geninin kaybı en iyi bilinen örnektir.

Ø Mikrosatellit instabilite: Mikrosatellitler genomik DNA'daki kısa sekanslardır. Bu sekanslar tekrarlayıcı doğası nedeni ile DNA replikasyonu sırasında hatalara yatkındır. Normal şartlar altında bu hatalar DNA tamir enzimleri tarafından düzeltilir. Eğer tamir süreci hasar görürse, mikrosatellit sekansları nükleotidleri kazanabilir ya da kaybedebilir ve bu olgu mikrosatellit instabilite(MSI) olarak adlandırılır(22)(Şekil 1).



Şekil 1. Kolorektal tümörigenez için iki yollu genetik model

D. Klinik Bulgular

Semptomatik olan hastaların çoğunda dışkılama alışkanlıklarında değişiklik, hematokezya, rektal dolgunluk hissi veya karın ağrısı vardır. Karın ağrısının nedeni kısmi tıkanma ya da peritona yayılım olabilir. Rektum kanserinin pelvik taban kaslarını tutarak tenesmusa yol açabilir. Diğer olası semptomlar arasında abdominal distansiyon, bulantı, kusma, kilo kaybı ve düşünlük sayılabilir. Hastaların önemli bir kısmının ise asemptomatik olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

E. Makroskopik Bulgular

Kolorektal karsinomlar makroskopik olarak egzofitik(pediküllü veya sesil), endofitik (ülseratif) veya diffüz infiltratif(linitis plastica) tiplerde görülürler. Mukoza ile sınırları belirgindir, yumuşak ve frajil tümörlerdir. Daraltıcı, infiltran tip tümörler daha çok de novo tip olup polipoid olanlar ise adenomdan aşamalı gelişen kolorektal kanserlerdir. Makroskopik incelemede tümörün serozal infiltrasyonu, perforasyonu, mezosundaki lenf bezleri, komşu organ rezeksiyonu yapılmışsa çevre doku ile olan ilişkileri de değerlendirilmelidir.

F. Histopatolojik Bulgular

Kolorektal kanserler Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) sınıflamasına göre sınıflandırılır (Tablo 1). Adenokarsinom ve müsinöz adenokarsinom(mukoid veya kolloid adenokarsinom) tüm kanserlerin %90-95'ini oluştururlar. Müsinöz adenokarsinom en sık sağ kolonda(%15), ardından rektumda(%10) gözlenir.

Tablo 1. Kolorektal kanserlerde histolojik tiplendirme ve sınıflama

Histolojik tip	Derece (UICC*) G1-G4	Derece (DSÖ†) Düşük-Yüksek
Adenokarsinom	1-3	D-Y
Müsinöz adenokarsinom	3	Y
Taşlı yüzük hücreli karsinom	3	Y
Yassı hücreli karsinom	1-3	D-Y
Adenoskuamöz karsinom	1-3	D-Y
Meduller karsinom	4	Y
Diferansiye olmayan karsinom	4	Y

* International Union Against Cancer

† Dünya Sağlık Örgütü

Çok daha seyrek gözlenen tümörler(mikroglandüler goblet hücreli kanser, şeffaf hücreli kanser, adenoskuamöz kanser, iğsi hücreli ve metaplastik kanser, dev hücreli kanser, koryokarsinom, endometriozis zemininde gelişen kanser ve Paneth hücreden zengin papiller adenokanser) DSÖ sınıflamasında yer almazlar.

G. Histolojik Derece

Tümörlerin histolojik dereceleri, tümörün davranışının değerlendirilmesi, prognoz ve tedavi seçimi açısından önemlidir. Adenokarsinomlar tümör hücrelerinin organizasyonu açısından normal epitel hücrelerine olan benzerliklerine göre derecelendirilirler. Bunların yaklaşık %25'i derece 1, %60'ı derece 2 ve % 15'i derece 3'tür. Tümörlerin dereceleri arttıkça invaziv özellikleri de artmaktadır.

International Union Against Cancer(UICC)' ye göre dört tip derece(grade) mevcuttur. DSÖ'nün kabul ettiği ve önerdiği iki derece bulunur.

Tablo 2. Histolojik derece

Derece	UICC*	DSÖ†
G1	İyi diferansiye	Düşük derece
G2	Orta diferansiye	
G3	Kötü-az diferansiye	Yüksek derece
G4	İndiferansiye	

* International Union Against Cancer

† Dünya Sağlık Örgütü

H. Metastaz ve Yayılım

Kolorektal kanser tanısı konan hastaların yaklaşık %20'si tanı anında uzak metastaz yapmış durumdadır. Kolorektal kanserler lenfatik, hematojen, komşuluk veya transperitoneal yolla yayılırlar. En sık görülen metastaz bölgeleri, bölgesel lenf nodları, karaciğer, akciğer ve peritondur. Metastatik hastalıkta belirti ve bulgular metastaz alanına göre değişir. Sindirim sistemin venöz drenajı portal sistem aracılığı ile olduğu için hematojen yayılım en sık karaciğere sonrasında ise sırasıyla akciğere, kemiklere ve beyine olur. Bu konuda alt rektum kanserleri farklılık gösterir; inferior rektal venler vena kava inferiora drene oldukları için ilk metastaz bölgesi genellikle akciğerdir.

I. Evreleme

Rektum kanserinin preoperatif evrelenmesinin önemi son yıllarda daha iyi anlaşılmıştır. Tümör invazyonunun önemi ve prognostik değeri ilk kez 1930'da Cuthbert Esquire Dukes tarafından ifade edilmiştir. Günümüzde ise American Joint Committee on Cancer(AJCC) ve Union Internationale Contre Le Cancer(UICC) tarafından yapılan TNM evrelemesi kullanılmaktadır. TNM evrelemesi tümörün invazyon derinliğini, metastatik lenf nodlarının sayısını, yerini ve uzak metastaz durumunu vurgular(23).

Tablo 3. Rektum kanserlerinde TNM evrelemesi

Primer tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
Tis	Karsinoma in situ: intraepitelyal ya da lamina propria'nın invazyonu
T1	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propria'ya invaze
T3	Tümör muskularis propria'yı aşmış ve subserozaya ya da peritonla kaplı olmayan perirektal dokuya invaze
T4a	Tümör visseral peritonu perforere etmiş
T4b	Tümör direkt olarak diğer organ ya da yapılara yayılmış
Bölgesel lenf bezleri (N)	
NX	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezleri metastazı yok
N1	1–3 bölgesel lenf bezi metastazı
N1a	1 bölgesel lenf bezi metastazı
N1b	2–3 bölgesel lenf bezi metastazı
N1c	Bölgesel lenf bezi metastazı olmadan subseroza, mezenter ya da peritonla kaplı olmayan perirektal dokuda tümör depozitleri olması
N2	4 ya da daha fazla bölgesel lenf bezi metastazı
N2a	4–6 bölgesel lenf bezi metastazı
N2b	7 ya da daha fazla bölgesel lenf bezi metastazı
Uzak metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz
M1a	Bir organ/yer ile sınırlı metastaz (örneğin, karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan lenf nodu)
M1b	Birden çok organ/yerde ya da peritonda metastaz

*American Joint Committee on Cancer , 7.Baskı(2010)

Tablo 4. Kolorektal kanser için prognostik gruplar†

Evre	T	N	M	Dukes	MAC*
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
IIIB	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
IIIC	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a	-	-
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b	-	-

*Modifiye Astler-Coller evrelemesi

†cTNM klinik sınıflama, pTNM patolojik sınıflama.”y” ön eki neoadjuvan tedavi sonrası sınıflandırılan kanserler için kullanılır(örnek: ypTNM). “r” ön eki hastaliksız dönemden sonra tekrar tedavi edilen kanserler için kullanılır(rTNM).

İ. Tedavi

1. Cerrahi Tedavi

Rektum kanseri cerrahisi lokal eksizyonlardan geniş radikal rezeksiyonlara hatta pelvik ekzantrasyonlara kadar uzanan geniş bir cerrahi yelpazeyi içerir. Bu kadar çeşitli ve geniş ameliyatlarda yapılabilmesi bu dar sahada hangi hastaya hangi cerrahinin uygulanacağına ve cerrahi öncesi neoadjuvan tedavinin uygulanıp uygulanmayacağına karar verebilmek için ameliyat öncesinde hastanın çok iyi değerlendirilmesi ve kanserin doğru bir şekilde evrelendirilmesi gerekir.

Lokorejyonel nüks, rektum kanseri ameliyatlarından sonra %3-30'lara kadar çıkabilen oranlarda görülmektedir. Lokorejyonel nüksün bu kadar değişik oranlarda ortaya çıkmasında hastalığın evresi, tümörün özellikleri, cerrahi teknik ve cerrahin deneyimi gibi birçok faktör rol oynar. Evreye göre yapılması gereken adjuvan tedaviler nüksü azaltıcı etki gösterir.

Rektum kanser cerrahisinde tümörün barsak duvarı içinde distale doğru ilerlemesi distal intramural sınır olarak tanımlanır. Sağlam cerrahi sınırlarla tümörün çıkarılması için bu sınır önemlidir. Günümüzde alt rektum kanserlerinde en az 1 cm temiz distal sınırın yeterli olduğu düşünülmektedir. Fakat intramural yayılım ile mezorektum içindeki yayılımı birbiri ile karıştırmamak gerekir. Rektum tümörü intramural yayılımdan farklı olarak rektum mezosu içinde satellit şeklinde distale doğru da yayılabilmektedir. Gözle görülemeyen bu tümör odakları rektum kanser cerrahisinde lokal nükslerin en önemli nedenidir. Literatürde tümörün makroskopik sınırının distalinde mezorektum içindeki mikroskopik satellitler araştırıldığında en uzak satellitin yaklaşık 4–5 cm uzakta olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle orta ve distal yerleşimli rektum kanserlerinde total mezorektal eksizyon(TME) yapılması gerekmektedir.

Üst rektum tümörlerinde ise en az 5 cm'lik distal mezorektumun konizasyon yapmadan piyesle beraber çıkarılması olarak tanımlanan parsiyel mezorektal eksizyon(PME) yapılması yeterlidir.

Rektum kanser cerrahisinde lokal nüksün diğer önemli bir nedeni ise çevresel rezeksiyon sınırı tutulumudur. Bir kesit halinde incelendiğinde, çevresel rezeksiyon sınırı, tümör hücrelerinin rektum mezosunu çevreleyen “fascia propria recti”ye olan uzaklığı olarak tanımlanabilir. Tümör infiltrasyonunun çevresel sınıra 1mm ve daha yakın oluşu lokal nüks için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Rektum anatomisi ve tümörün rektumdaki lokalizasyonu cerrahi tedavi seçiminde önemli rol oynar. Anterior rezeksiyon terimi rektum rezeksiyonundan sonra anastomoz yapılan kısmın peritoneal refleksiyonun üzerinde kaldığı ameliyatlar için kullanılır. Aşağı anterior rezeksiyon(AAR) ise rektum rezeksiyonundan sonra anastomoz düzeyinin peritoneal refleksiyonun altında kaldığı ameliyatları tanımlar.

1.a. Aşağı Anterior Rezeksiyon(AAR)

Transabdominal rektum rezeksiyonu sonrası yapılan anastomoz anterior peritoneal refleksiyonun üzerinde ise anterior rezeksiyon, peritoneal refleksiyonun altında ise AAR, levator kaslarının altında ise çok aşağı anterior rezeksiyon olarak adlandırılır.

1.b. İntersfinkterik rezeksiyon(ISR) ve koloanal anastomoz

Alt rektum kanserleri onkolojik açıdan rektumun proksimal üçte ikisindeki kanserlerden farklı davranmaktadırlar. Alt rektum kanserleri daha çok lateral yayılmakta ve daha fazla lokal nükse yol açmaktadır. Çok aşağı yerleşimli ve/veya anal kanala uzanan rektum kanserlerinin tedavisinde distal sınırın 1 cm'nin üzerinde olmasının yeterli olduğunun gösterilmesinden

sonra sfinkter koruyucu cerrahi teknikler; intersfinkterik rezeksiyon(İSR) ve koloanal anastomoz abdominoperineal rezeksiyona(APR) alternatif bir yöntem haline gelmiştir.

1.c. Abdominoperineal rezeksiyon(APR)

Rektum tümörü sfinkterleri tutmuş ve yapılacak rezeksiyon hastayı inkontinen bırakacak ise veya yapılan değerlendirmelerde hastanın kontinans ile ilgili problem olması durumunda abdominoperineal rezeksiyon(APR) uygulanır

1.d. Lokal Eksizyon

Erken evre distal rektum kanserleri anal yoldan lokal eksizyonla tedavi edilebilirler. Transanal, transsfinkterik veya posterior parasakral yaklaşımla yapılabilir. Transanal yol en çok kullanılan yöntemdir.

2. Preoperatif ve Postoperatif Kemoradyoterapi(KRT)

Rektumu çevreleyen mezorektum, lenfovasküler yapılar, yağ dokusu ve nöral dokudan oluşmaktadır. Bu nedenle geniş rezeksiyon anorektal ve genitoüriner fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği gibi yetersiz eksizyon ise lokal nükse zemin hazırlamaktadır. Yetersiz rezeksiyon pelvik nüksün en önemli nedenlerinden birisi olarak gösterilmiştir. Spesimenin lateral ya da dairesel sınırının pozitif olması lokal nüks gelişmesi ile yakından ilişkilidir.

Ülkemizde ve Amerika kıtasında kemoterapi ile kombine edilen uzun süreli radyoterapi(günlük 180–200 cGy ve toplam 4500–6000 cGy) tercih edilmektedir. Cerrahi tedavi neoadjuvan KRT bittikten sonra radyoterapinin etkilerinin ortaya çıkmasını beklemek amacıyla 4–6 hafta sonra yapılır. Preoperatif uzun süreli kemoradyoterapinin en önemli avantajı patolojik tam cevap olasılığıdır(yptONOM0).

J. Prognostik Faktörler

Prognostik faktörler bağımsız olarak hastanın sonuçlarını etkileyen değişkenlerdir. Kolorektal kanserde yapılan çalışmalarda sürekli kanıtlanan en önemli bağımsız prognostik faktör tümörün evresidir(23). College of American Pathologists(CAP) tarafından 1999 yılında kolorektal kanserlerde biyolojik, genetik, moleküler ve diğer doku bağımlı faktörlerin rolünü değerlendirmek amacıyla bir Prognostik Faktörler Konsensus Konferansı düzenlendi(24). Olası prognostik faktörler prognostik değerlerini ortaya koyan yayınlanmış kanıtların gücüne göre kategorilere ayrıldı.

Aşağıdaki prognostik faktör kategorileri tanımlandı:

- Ø Kategori I: Prognostik önemi kanıta dayalı çok sayıda çalışma ile kanıtlanmış ve genellikle hasta tedavisinde kullanılan faktörler.
- Ø Kategori IIA: Biyolojik ve/veya klinik olarak yaygın şekilde çalışılmış ve sonuç için prognostik değeri ve/veya tedaviye yanıt için prediktif değeri gösterilmiş faktörler. Bu faktörlerin patoloji raporunda yeralacak kadar öneme sahiptirler fakat klinik uygulamadaki önemleri henüz istatistiksel açıdan güçlü çalışmalarla onaylanmamıştır.
- Ø Kategori IIB: Çeşitli çalışmalarda umut verici olarak görülen ancak kategori I ve IIA'ya dahil edilmek için verilerin yetersiz olduğu faktörler.
- Ø Kategori III: Prognostik değerlerini belirlemek için henüz yeterli çalışmanın bulunmadığı faktörler.
- Ø Kategori IV: İyi çalışılmış ve prognostik öneminin olmadığı gösterilmiş faktörler.

Kategori I Faktörler

Aşağıdaki faktörler iyi dokümente edilmiş ve klinik olarak onaylanmış kolorektal kanserler için prognostik göstergelerdir.

Lokal tümör boyutu: Hastalığın lokal yayılımı(örneğin tümör penetrasyon derinliği) sağkalımı bağımsız olarak etkiler(25). Nitekim T kategorisini belirleyen özelliklerin değerlendirilmesi ve raporlanması, özellikle de serozal tutulum varlığı ya da yokluğuna göre değişkendir.

Bölgesel lenf nodu tutulumu: Bölgesel lenf nodu tutulumu KRK'ların cerrahi rezeksiyonunu takiben sonucun en güçlü belirleyicilerinden birisidir. Nodal yayılım hem kolon hem de rektum kanserleri için adjuvan tedavi endikasyonudur. Kolon ve rektum kanserlerinin her ikisi için de bölgesel lenf nodu tutulum insidansı hem primer tümörün transmural invazyon derinliği ile hem de histolojik evre ile ilişkilidir. Tutulan lenf nodlarının sayısı onkolojik sonuçlar için güçlü bir göstergedir(26). Bu nedenle 2010 TNM sınıflaması nodal tutulumu tutulan lenf nodlarının sayısına göre gruplamaktadır. Tutulan lenf nodu sayısına ek olarak cerrahi spesimendeki lenf nodlarının toplam sayısı hem evre II, hem de evre III hastalık prognozunu direkt olarak etkilemektedir(27). Farklı bulgular da olmakla birlikte, uzman gruplarca hazırlanmış kılavuzlarda nodal durumun doğru tespit edilebilmesi için en az 12 nodun histolojik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Ancak bu sayı T evresi ve tümörün

histolojik derecesi gibi değişkenlere göre belirlenmemiş olan eski gözlemsel verilere dayanılarak ampirik olarak belirlenmiştir(28).

Mezenterik nodüller: 7. TNM sistemi perikolik veya perirektal yağ dokusu içindeki ya da mezenter içindeki herhangi bir boyuttaki ayrılmış yuvarlak tümör nodüllerini tanımlamak için “satellit tümör depoziti” terimini kullanmaktadır(23). Diğer lenf nodu metastazlarının yokluğunda bunları nodal metastazın eşdeğeri ve N1c evre hastalık olarak değerlendirmişlerdir. pN durumunun belirlenmesi için tutulmuş lenf nodu içerisinde her bir satellit tümör depoziti ayrı ayrı sayılmalıdır. Tümör depozitlerinin varlığı güçlü bir olumsuz prognostik özelliktir(29).

Nodal mikrometastaz: İzole tümör hücreleri(İTH) histolojik kesitlerde (H&E ile) ya da immünohistokimyasal metodlarla görülen büyük büyütmede ≤ 2 mm ölçülen küçük tümör hücresi kümeleri ya da tekli tümör hücreleri veya tümör spesifik DNA’ yı saptamak için kullanılan revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu(RT-PCR) gibi non-histolojik moleküler metodlarla saptanmış herhangi bir tümördür(30). Nodal mikrometastaz varlığı ve prognostik etkileri “sentinel nod”(bekçi lenf düğümü) haritalamasının gelişmesi ve lenf nodu içindeki tekli tümör hücrelerinin ve küçük kümelerin saptanmasını sağlayan non-histolojik tekniklerin gelişmesi ile daha fazla önem kazanmıştır. Bu yöntemlerin kullanımı histolojik olarak node-negatif olan KRK’li hastaların neredeyse % 50’ sinin pT kategorisine göre daha yüksek evrelere geçmesi ile sonuçlanabilmektedir(31). Nitekim bu mikrometastazların biyolojik önemi belirsizdir. Bu mikrometastazların saptanması bazı çalışmalarda prognozu değiştirirken(32), bu etki tüm çalışmalarda gözlenmemiştir(33). Bu metodların rutin kullanıma geçirilmelerinden önce iyi düzenlenmiş çalışmalarda klinik olarak onaylanmaları gerekmektedir. Tüm bu nedenlerden ötürü 7. TNM evreleme sınıflamasında standart histolojik tekniklerle ya da immünohistokimyasal olarak saptanan İTH’ler pN0(i+) olarak ve sadece RT-PCR gibi özel moleküler tekniklerle saptanmış olan tümörler ise pN0(mol+) olarak kodlanmıştır.

Lenf damar invazyonu(LDİ), Venöz invazyon(Vİ): Venlere ya da küçük damarlara tümör invazyonu önemli bir prognostik belirteçdir. Lenfatik invazyon için de benzer veriler bildirilmiştir(34,35).

Rezidüel tümör: Kesin tedavi sonrası rezidüel tümör olumsuz bir prognostik faktördür(36). Rezeksiyonun bütünlüğü çevresel rezeksiyon sınırının durumuna bağlıdır ve transvers sınırları ve gözlenen fakat cerrahi sırasında çıkartılmayan diğer hastalıkları içermektedir(23). R ifadesi

tedavi sonrası lokal rezidüel hastalığı işaret etmektedir ve sadece M0 hastalık durumunda kullanımı uygundur. TNM evreleme sistemindeki rezidüel hastalık kodları(R0, R1 ve R2) aşağıda belirtilmiştir(23):

Ø R0 – Histolojik olarak tüm sınırların tutulmamış olduğu komplet tümör rezeksiyonunu gösterir

Ø R1 – Cerrahi rezeksiyon sınırında mikroskopik tutulum ile birlikte inkomplet tümör rezeksiyonu gösterir(sınırlar makroskopik olarak tutulmamış).

Ø R2 – Rezeke edilmemiş makroskopik rezidüel tümörle birlikte inkomplet tümör rezeksiyonu gösterir(primer tümör, bölgesel lenf nodları ya da makroskopik sınır tutulumu).

Tümör ve rezeksiyon sınırı arasındaki minimal mesafeyi dikkate alan bir genişletilmiş R sınıflaması tasarlanmaktadır(37).

Serum CEA: Tümör belirteci olarak karsinoembryonik antijen(CEA) serum seviyeleri KRK için küratif amaçlı rezeksiyon yapılan hastalarda preoperatif olarak iki nedenden dolayı rutin olarak ölçülmelidir:

Ø Cerrahi rezeksiyon sonrası normal düzeyine inmeyip yüksek seyreden preoperatif CEA seviyeleri persistan hastalığın varlığını gösterebilir ve ileri değerlendirme gerektirir.

Ø Preoperatif CEA değerlerinin prognostik önemi vardır. CEA seviyesi ≥ 5.0 ng/ml olduğunda tümör evresinden bağımsız olarak sağkalıma olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir(38).

Kategori II A faktörler

Bu faktörler CAP tarafından patoloji raporlarında yer alacak kadar yeterli önemliliğe sahip fakat klinik açıdan etkileri istatistiksel çalışmalarla henüz onaylanmayan faktörler olarak değerlendirilmişlerdir.

Tümör derecesi: Histolojik derece tümörün diferansiyasyon derecesini gösterir ve evreden bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir(39).

Çevresel rezeksiyon sınırı: Çevresel rezeksiyon sınırı(ÇRS) spesimenin cerrahi olarak disseke edilmiş nonperitonealize yüzeyine karşılık gelmektedir. Kolorektumun serozal mezotelyal hücre tabakası tarafından çevrenmemiş(ya da çıkan ve inen kolon veya rektosigmoid kolonda olduğu gibi parsiyel çevrenmiş) herhangi bir cephesini ifade etmektedir ve retroperitondan diseke edilmelidir. Orta ve alt rektum kanserlerinde spesimenin tüm dış yüzeyi ÇRS olarak değerlendirilmektedir. Rektum kanserlerinde cerrahi teknik ve ÇRS durumu en önemli prediktif faktörlerden biridir(40). Tümörün penetran kenarı

çevresinde yeterli cerrahi ile birlikte TME lokal nüks oranını azaltır. Cerrahi spesimenin analizinde distal cerrahi sınır ve ÇRS arasındaki mesafe mm cinsinden ölçülmeli ve kaydedilmelidir. ÇRS pozitif olarak adlandırılacak durumlar için halen tartışma devam etmektedir(41), fakat çoğunluk görüşü tümörün en derin penetrasyon noktası ile ÇRS arasındaki mesafe ≤ 1 mm olduğunda pozitif olduğu yönündedir(40).

Neoadjuvan tedavi sonrası tümör regresyonu: Preoperatif ya da neoadjuvan tedavi rektum tümörleri için artan miktarlarda kullanılmaktadır. Cerrahiye takiben adjuvan tedavi yapılmasına kıyasla neoadjuvan tedavinin daha az uzun dönem tedavi ilişkili toksisitesi ve bazı vakalarda sfinkter fonksiyonunun korunmasıyla ilişkisi mevcuttur. Neoadjuvan tedavi sonrası rezeke spesimendeki patolojik TNM evrelemesi neoadjuvan tedavi almamış tümörlerden daha farklıdır(ypTNM sınıflaması)(23). Preoperatif tedaviye bağlı tümör regresyon derecesi önemli bir prognostik faktördür(42) ve patoloji raporunda bildirilmelidir.

Kategori II B faktörler

Bu prognostik faktörler çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir fakat kategori I ya da II A'ya dahil edilmek için yeterli veri yoktur.

Histolojik tip: Kural olarak, birkaç yüksek dereceli alt tip(taşlı yüzük hücreli, az diferansiye ya da andiferansiye tümörler gibi) dışında histolojik tip kolorektal adenokarsinomlar için bağımsız bir prognostik faktör sayılmamaktadır(34,43).

Mismatch Repair eksikliği ve lenfosit infiltrasyonu: MMR eksikliği ve tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı tüm çalışmalarda olmasa da birçok çalışmada gösterilmiş prognostik faktörlerdir(44).

18q delesyonu: Az sayıdaki retrospektif çalışmalarda 18q durumu sağkalım açısından bağımsız bir gösterge olarak görülmekle birlikte 18q durumunun prognoz belirlemedeki kullanımının kısıtlı olduğu düşünülmektedir(45).

Tümör sınırı: KRK' lar için tümör sınırındaki tümör konfigürasyonunun evreden bağımsız prognostik önemi olduğu ve karaciğer metastazı için prediktif olabileceği gösterilmiştir. Özellikle düzensiz, infiltratif paternde büyümenin bağımsız olumsuz prognostik faktör olduğu çeşitli çok değişkenli analizler ile gösterilmiştir(46). Tümör sınırındaki spesifik bir özellik olan tümör tomurcuklanmasının evreden daha yüksek prognostik değeri olduğu ve prognostik değerinin genel tümör sınır konfigürasyonundan bağımsız olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir(47,48). T1 ve yüzeysel T2 rektum kanserlerinin APR spesimenlerinde bölgesel

lenf nodu metastazı açısından prediktif olduğu ve lokal eksizyon sonrası nüks riski olan hastalar için faydalı bir gösterge olduğu bildirilmiştir(47).

Perinöral invazyon(PNİ): Çeşitli çalışmalarda perinöral invazyonun kötü prognozla ilişkili olduğu çok değişkenli analizlerle gösterilmiştir(49).

Kategori III faktörler:

Bu faktörlerin prognostik değerleri henüz yeterli çalışmalarla belirlenmemiştir. Bu grup içerisinde yer alan faktörler:

Ø DNA içeriği: DNA içeriğindeki anormallikler(anöploidi) birçok çalışmada bağımsız olumsuz prognostik faktör olarak gösterilmiştir(50).

Ø Tüm diğer moleküler belirteçler: Klinik olarak uygulanabilir, umut vaadeden çok çeşitli moleküler belirteçler üzerinde çalışılmıştır.

§ Tümör baskılayıcı genler(LOH 1p, LOH 8p; LOH5q; LOH 17p)

§ Onkogenler(K-ras; c-myc)

§ Apoptozis ile ilgili genler(bcl-2;BAX; Apoptosis protease activating factor-1)

§ DNA sentezi ile ilgili genler(timidilat sentetaz; timidin fosforilaz)

§ Büyüme faktörleri ve büyüme faktörü reseptörü genleri(TGFa; TGFb; HER2 [c-erbB-2]; EGF-R)

§ Siklinler ve siklin bağımlı kinaz inhibitör genleri(p27; p21)

§ Anjiyogenez ile ilgili genler(Vasküler endotelial büyüme faktörü[VEGF])

§ Adezyon molekülü ile glikoprotein genleri(CD44; E-cadherin [CDH1]; sialo-Tn antijen)

§ Matriks metalloproteinaz ve onların inhibitörleri(MMPs; urokinaz tipi plasminojen aktivatörü)

§ Metastaz baskılayıcı genler(nm23-H1)

§ Mikro RNA overekspresyonu

§ Epigenetik sapmaları(metilasyon düzeyleri gibi)

§ Peroksizome proliferator-aktive reseptör-gama(PPARG)

Bu belirteçlerin prognoz üzerindeki bağımsız etkisi kanıtlanmamıştır. Tahlil yöntemlerindeki değişkenlik değişik çalışmalarda aynı faktör için çelişkili sonuçlara yol açmakta, olgu sayısı açısından kısıtlı çalışmalar çok değişkenli analiz imkanı tanımamaktadır.

Ø K-ras ve EGFR hedefli tedavi: K-ras mutasyonu çeşitli tedavilere yanıtızsızlığı değerlendirmede prediktif faktör olmasının aksine prognostik faktör olarak belirsizliğini

korumaktadır. KKK' ların yaklaşık %40-45' inde saptanan K-ras mutasyonu EGFR inhibitörü olarak kullanılan cetuximab, panitumumab gibi tedavilere direçle ilişkilidir.

Ø İntratümöral mikrodamar yoğunluğu: Tümör kaynaklı anjiogenezin bir yansımasıdır. Bazı çalışmalarda sağkalım ile ilgili olumsuz prognostik faktör olarak gösterilmiştir.

Ø Hücre yüzey molekülleri; Günümüze kadar birçok hücre yüzey proteinleri ve karbonhidratları bağımsız faktör olarak incelenmiştir. Fakat daha üst kategorilerde yer alabilmesini sağlayacak yeterli klinik çalışmalar mevcut değildir. Bu faktörlerden bazıları; HLA molekülleri(Sınıf I ya da II), CA 19-9 ve CA 72-4, E-cadherin, İntegrin, Tip IV kollajen, Jelatinaz B(MMP-9), Laminin

Ø Peritümöral fibrozis ve inflamatuvar yanıt: İnvaziv KKK'lerde yaygın olarak görülen desmoplastik stromal yanıt tümörün sertliğinden sorumludur. Bazı çalışmalarda bağımsız olumsuz faktör olarak saptanmıştır. Tümörle ilişkili hücrel inflamasyonun bazı çalışmalarda onkolojik olarak iyi sonlanımla birlikteliği gösterilmiştir.

Ø Fokal nöroendokrin diferansiyasyon: her ne kadar nöroendokrin diferansiyasyonun olumsuz prognostik faktör olduğu gösterilmişse de fokal nöroendokrin diferansiyasyon ile ilgili sonuçlar net değildir.

Ø Proliferatif aktivite: Tümörlerin proliferasyon oranı mitotik indeks, argirofilik nükleolar organizasyon bölgeleri(AgNORs) , flow sitometri ile hücre döngüsünün S fazı analizi gibi çeşitli yöntemlerle tespit edilebilir. Ancak bu yöntemlerin prognozla ilişkisini ortaya koyacak yeterli çalışmalar mevcut değildir.

Kategori IV faktörler:

İyi çalışılmış faktörler arasında tümör boyutunun(51) ve makroskopik tümör konfigürasyonunun(34) prognoza önemli bir etkisi olmadığı belirlenmiştir. Yeni veriler tümör boyutunun rektum kanseri için değil ama kolon kanseri için olumsuz prognostik faktör olabileceğini göstermektedir(52).

K. Tümör Tomurcuklanması("Tumor Budding")

Küratif olarak rezeke edilen kolorektal kanserli hastaların postoperatif sonuçları üzerine en büyük etkinin tümör penetrasyonunun derinliği ve bölgesel lenf nodu tutulumu tarafından olduğu düşünülmektedir. Bu parametrelere dayanan Dukes' ün orijinal sınıflaması 70 yıldan uzun zaman önce ortaya konmuştur(53). O zamandan bu yana Dukes sınıflaması, Astler-Coller sınıflaması(54), UICC TNM sınıflaması(23) gibi prognostik evreleme sistemleri yaygın

olarak kullanılmaktadır. Nitekim aynı evredeki hastalar potansiyel küratif cerrahi sonrası her zaman aynı sonuçları göstermeyebilmektedir. Bu prognostik farklılığın aynı evre olarak sınıflandırılmış olan primer tümörlerin biyolojik saldırganlıklarındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Kolorektal kanserlerdeki potansiyel prognostik faktörlerin sayısı sürekli artmaktadır. Bu durum KRK'ların biyolojik çeşitliliğinden kaynaklanmaktadır. Tümör tomurcuklanmasında, üzerinde çalışılan potansiyel prognostik faktörlerden birisidir.

“Tümör tomurcuklanması” terimi ilk kez Morodomi' nin bir makalesinde(1989) kullanılmış ve kolorektal kanserin invaziv yüzündeki stromada dağılmış mikrotübüler kanseröz bezler oluşturan beş ya da daha fazla kanser hücresinden oluşan kümelerin ya da tekli izole andiferansiye kanser hücrelerinin varlığı şeklinde tanımlanmıştır(15). KRK' daki tümör tomurcuklanması hem biyolojik hem de klinik durumla ilişkilidir. Son yıllardaki çeşitli yayınlar KRK' ların invaziv yüzündeki tümör tomurcuklanmasının yoğunluğunun klinik prognoz, 5 yıllık sağkalım, lenf nodu metastazı, lokal nüks ile doğru ilişkili olduğunu göstermiştir(55-59). Bu durum tomurcuklanan tümör hücrelerinin malign progresyon açısından kendilerine birçok avantaj sağlayan biyolojik özellikleriyle açıklanabilir.

Bu avantajlar:

§ primer tümörden ayrılmış olma

§ tekli tümör hücresi ya da küçük tümör kümeleri olarak kan ve lenf damarlarına daha rahat ulaşım sağlayabilme

§ aktif olarak migrasyon kabiliyetidir.

Kolorektal karsinomlarda tümör tomurcuklanması esas olarak tümörün invaziv yüzünde gerçekleşmektedir. Tümör tomurcuklanmasının, tümör invazyonunun erken evresinde ana tümör kitlesinden kanser hücrelerinin ayrılarak mobilizasyonu şeklinde kanserin aktif invazif bir formu olduğu düşünülmektedir.

Solid bir tümörün invazyon ve metastazındaki ilk basamak diferansiasyonun kaybı (de-diferansiasyon) ve invazif yüzden ayrışmadır. Bunu takiben tümör hücrelerinin ana tümörden uzaklaşması gerçekleşir(60).Tümör tomurcuklanması bu durumun histolojik ifadesidir(57).

Diferansiye KRK' da de-diferansiasyon ve ayrışma kesin olarak tümörün invaziv yüzünde olur. Bu hızlı fenotipik değişikliği konak mikroçevresinden kaynaklanan indükleyici sinyallerin tümör hücrelerinin genetik programını aktive etmesi ya da baskılamasıyla ortaya çıktığı düşünülür(61). Böylece epitelyal tümör hücre yapılarının tekli tümör hücrelerine ya da

küçük tümör hücre kümelerine ayrışması, daha mezenkim benzeri bir fenotipe doğru ("*mesenchyme-like phenotype*") epitelyal diferansiyasyonun kaybolması gerçekleşir.

β -katenin 3. kromozomun p22.1 bölgesinde yer alan bir gen tarafından kodlanan hücrenin adheziv hücre bağlantılarında, hücre çoğalmasında, morfogenezde, hücre sağkalımında, diferansiyasyonda, migrasyonda fonksiyonu olan çok yönlü bir proteindir. Hücre yüzeyinde, hücre içinde ya da çekirdekte bulunur(62).

β -katenin'in birçok fonksiyonu tümör tomurcuklanması ile ilişkilidir. APC gen mutasyonları primer tümörün diferansiye santral alanlarındaki hücre membranında bulunan β -kateninin aşırı salınımına sebep olur. Morfogenezis β -kateninin çeşitli nükleer birikimleri tarafından indüklenir. Bu nükleer birikme ılımlı olduğu zaman epitelyal içeriğe kısa mesafe hareket olanağı sağlar(adenom dallanması) ve fazla miktarda olduğundaysa tümör hücre tomurcuklanması ve de-diferansiyasyonu ile ilişkilidir ki bu da izole karsinom hücrelerine uzun mesafe migrasyonu ve ayrılma olanağı sağlar. Değişen tümör çevresi ve tümör hücresi arasındaki karşılıklı etkileşimler dinamik intraselüler β -katenin dağılımını ve E-cadherin ekspresyonunu ve bu sayede tümör morfogenezis ve progresyonunu düzenlemektedir. Çevresel faktörler direkt ya da indirekt olarak β -kateninin nükleer translokasyonunu ve de-diferansiyasyona sebep olarak tümör hücresinin ayrılmasına olanak sağlar(63). Bu noktada tomurcuklanan tümör hücreleri için anahtar sorulardan biri tek bir hücre ya da küçük bir küme olarak nasıl hayatta kalabildikleridir. Homofilik hücre-hücre teması ve bazal membrana tutunma gibi epitelyal özelliklerini kaybeden epitelyal hücreler fizyolojik olarak "*anoikis*" adı verilen bir apoptotik süreçte çok hızlı bir şekilde ölürlür. β -katenin tomurcuklanan tümör hücrelerinde bu açıdan da önemli bir rol oynamaktadır. β -katenin'in hâlihazırda tanımlanmış hedef genleri MDR1(64) ve Survivin(65)' dir. Bu genlerin hücre ölüm yollarını baskıladığı ve tümör bezlerinden ayrılan tomurcuklanan tümör hücrelerindeki anoikisi önleyebildikleri düşünülmektedir.

GEREC ve YÖNTEM

Ocak 2000–Haziran 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kolorektal Cerrahi Birimi'nde uluslararası kabul edilmiş standartlara göre klinik evrelemesi yapıp cT3N0, cT4N0 veya herhangi bir cTN pozitif olarak lokal ileri rektum kanseri tanısı almış ve multidisipliner kolorektal konseyinde neoadjuvan kemoradyoterapi alması gerekliliği karara bağlanmış metastazı olmayan rektum kanseri hastaları ve preoperatif adjuvan tedavi almamış cT2-cT3N0 rektum kanseri hastalarının klinikopatolojik verileri ve onkolojik sonuçları prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; tanı almış rektum adenokarsinomu olması, cerrahi rezeksiyon spesimenlerinin patolojik incelemelerinin DEÜ Patoloji Anabilim Dalı tarafından yapılmış olmasıdır. Dışlama kriterleri; baştan evre IV olan hastalar, neoadjuvan tedavi sırasında ölen hastalar, adenokarsinom dışında histolojik tip varlığı, rezeksiyon yapılmadan stoma ile palyasyon yapılan hastalar, nüks nedeni ile opere edilen hastalar, palyatif rezeksiyon yapılan hastalar(R2 rezeksiyon), eşzamanlı kanser varlığı, ailesel adenomatöz polipozis veya inflamatuvar bağırsak hastalığı ile birlikte olan kanser varlığı ve ypT0N0 tümörlerdir.

Bu süre içinde 437 hasta rektum kanseri tanısı ile ameliyat edildi. Bu hastalardan çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan neoadjuvan KRT verilen 178 hastanın 117'si ve neoadjuvan KRT verilmeyen 259 hastadan 113'ü çalışmaya alındı. Hastaların 96'sı(%41.7) kadın, 134'ü(%58.3) erkekti.

Çalışma için DEÜTF Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (onay no:381-GOA).

A. Demografik Özellikler ve Tümörün Klinik Özellikleri

Çalışmada her hastanın klinik özellikleri ve aşağıdaki faktörler gözden geçirildi:

§ Yaş: Olgulara ait yaş bilgileri patoloji raporlarından elde edildi.

Cinsiyet: Olgulara ait cinsiyet bilgileri hasta dosyalarından elde edildi.

§ Tümör yerleşim yeri: Rektum, anal çıkımdan 0 ile 16 cm arasındaki kalın barsak bölgesi olarak tanımlandı. Tümör yerleşimi alt rektum(anal çıkımdan 0 ile 7. cm), orta rektum(7 ile 12. cm) ve üst rektum(12 ile 16. cm) olarak incelendi. Olgulara kolonoskopi yapılarak tümör yerleşim yeri tespit edildi.

§ Klinik tanı: Olgular rektal tuşe, akciğer grafisi(PA), batin USG, bilgisayarlı tomografi, endorektal koil veya "phase array" manyetik rezonans görüntüleme ile evrelendirildiler.

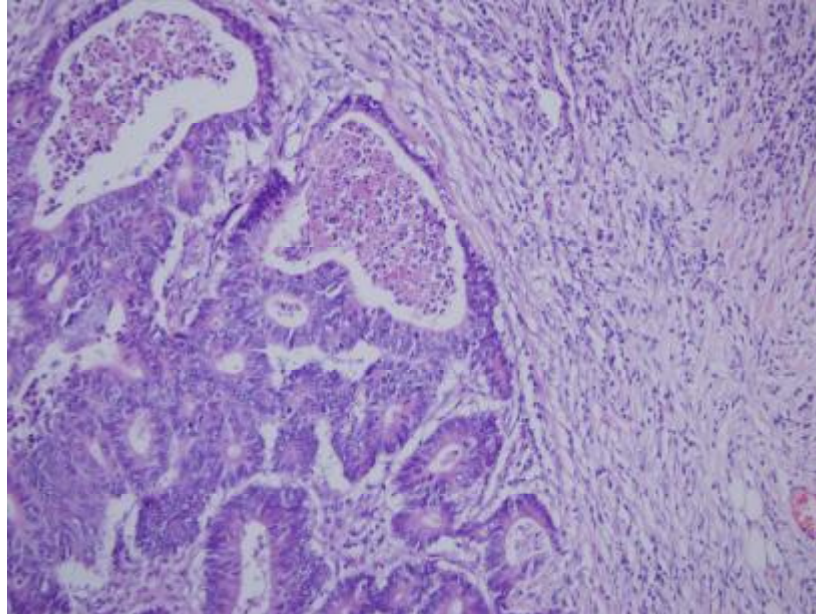
B. Histopatolojik İnceleme ve Özellikler

Ø Makroskopik inceleme: spesimen boyutları, tümör boyutları, yerleşimi, cerrahi sınırlara uzaklığı belirlendi. Rutin doku izlem işlemlerinden sonra 4 mikron metre kalınlığında kesitler alınarak hematoxilen&eoziin yöntemi ile boyanarak ışık mikroskobu ile incelendi.

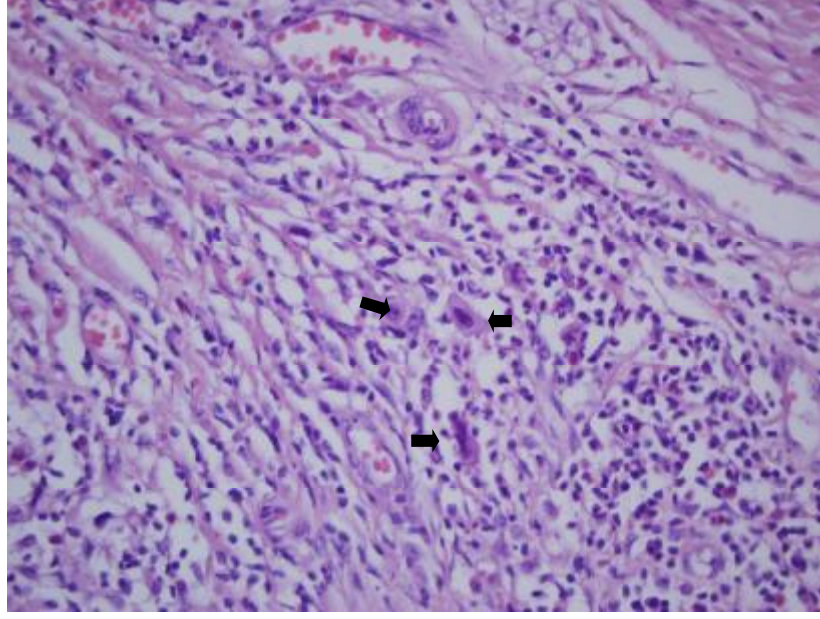
Ø Patoloji raporları AJCC/UICC 7.TNM rapor yöntemi önerisi ve listesi göz önüne alınarak gerçekleştirildi. Patoloji raporlarındaki veriler şu şekilde düzenlenerek değerlendirildi;

§Histopatolojik tür: DSÖ sınıflaması kullanıldı. Çalışmaya sadece adenokarsinomlar alındı. Müsinöz adenokarsinomlar(prognostik özellikleri ve onkolojik sonuçlarının farklı olması nedeniyle) ve diğer nadir görülen histolojik tipler çalışmaya dahil edilmedi.

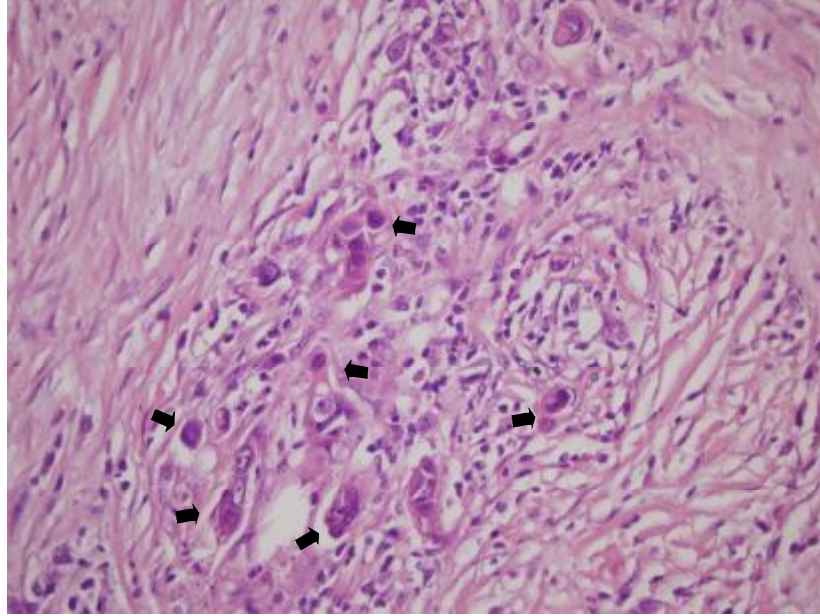
§“Tumor budding”(tümör tomurcuklanması): Değerlendirme Hase ve ark.’nın 1993 yılındaki tanımlaması esas alınarak yapıldı. İzole tek bir kanser hücresi veya 5’ den daha az sayıda hücreden oluşmuş olan kanser hücresi kümesi “tomurcuklanma odağı” olarak kabul edildi. Tomurcuklanma yoğunluğunun maksimum olduğu alan seçilerek x20’lik büyütmede ve her olgu için aynı ışık mikroskobu kullanılarak yapıldı. Elde edilen sayı tümör tomurcuklanmasının derecesi olarak kabul edildi ve bu sayı için “yoğunluk” terimi kullanıldı. TT yoğunluğuna göre yok, az(1–5), orta(6–10), çok(>10) olarak sınıflandı. Ayrıca TT (yok, az) ve (orta, çok) olarak iki grup oluşturuldu(47).



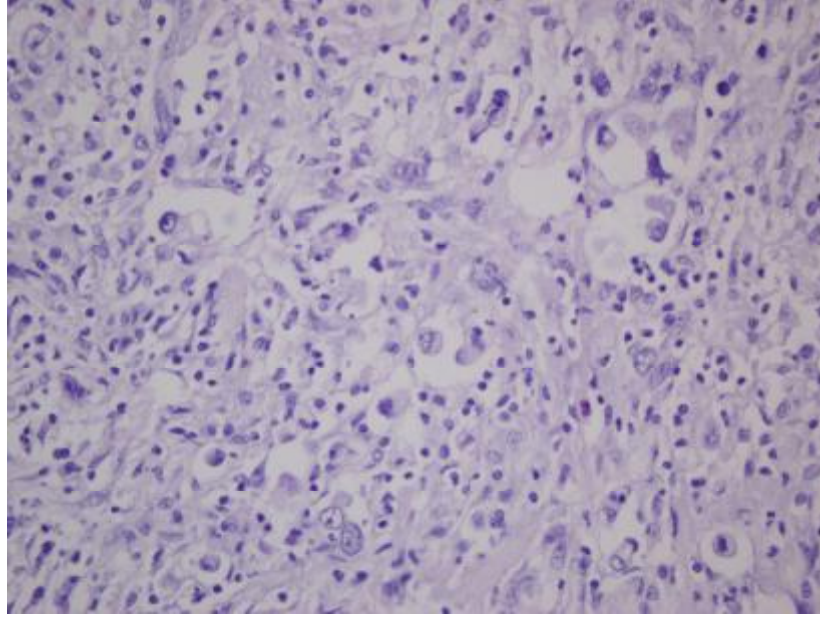
Resim 7. Rektum adenokanseri(pT4N0) , tümör tomurcuklanması yok(H&E X200).



Resim 8. Rektum adenokanseri(pT3N0) , tümör tomurcuklanması az(1-5)(H&E X400)
Tümör tomurcuklanması oklarla gösterilmiştir.



Resim 9. Rektum adenokanseri(ypT3N2) , tümör tomurcuklanması orta(6-10) (H&E X400)
Tümör tomurcuklanması oklarla gösterilmiştir.



**Resim 10. Rektum adenokanseri(pT2N0) , tümör tomurcuklanması çok(>10) (H&E X400)
Tümör tomurcuklanması her alanda görülmektedir.**

§ Histolojik derece: International Union Against Cancer(UICC) sınıflaması kullanıldı.

§ Lokal invazyon: Lokal invazyonun derecesine göre submukozaya invaze tümörler pT1, muskularis propria'ya invaze tümörler pT2, subseroza ya da peritonla kaplı olmayan perirektal dokuya invaze tümörler pT3, komşu organ ya da yapılara invaze tümörler pT4 olarak gruplandırıldı. Çalışmaya ypT0N0 dışındaki tümörler dahil edildi.

§ ÇRS: Çevresel rezeksiyon sınırı tümörün en derin invazyon gösterdiği yere yakın yumuşak doku adventisyal sınırır. Rektum kanseri için tümörün lateral sınıra uzaklığı 1 mm ve daha az ise lateral sınır pozitif olarak yorumlandı. ÇRS uzaklığı ölçümü mm olarak kaydedildi.

§ Venöz invazyonu varlığı(Vİ),Lenf damarı invazyonu varlığı(LDİ),Perinöral invazyon varlığı(PNİ).

§ Lenf bezlerinin durumu: Ayıklanan lenf nodu sayısı ve tutulum olan lenf nodu sayısına bakıldı. TNM evrelemesine göre gruplandırma yapılarak istatistiksel analiz yapıldı.

§ Tümör içinde lenfositik infiltrasyonun varlığı.

§ Desmoplazinin varlığı.

C. Tedavi Protokolü

Olguların tedavisi multidisipliner olarak (Cerrahi, Patoloji, Radyasyon Onkolojisi, Tıbbi Onkoloji, Gastroenteroloji ve Radyoloji) kolorektal kanser konseyinde tümörün yerleşimi, evresi, hastanın yaşı ve yandaş hastalıkları ile birlikte değerlendirilerek planlandı. Klinik evrelemede lokal ileri rektum kanseri olan hastalara neoadjuvan tedavi (preoperatif kemoradyoterapi) uygulandı. Preoperatif radyoterapi 45–50 Gy dozunda, günde 1.8 Gy, haftada 5 gün, toplam 25 fraksiyonda, 5 haftada tümör bölgesine, perirektal, presakral vasküler yapılara ve internal iliak lenf nodlarına yönelik olarak uygulandı. Eş zamanlı olarak santral kateterden 5-flourasil 225 mg /m² /gün infüzyon şeklinde kemoterapi verildi. Neoadjuvan tedavi sonrası 6–8 hafta sonra tüm hastalara küratif amaçlı cerrahi(otonom sinirleri koruyucu total mezorektal eksizyon–TME) yapıldı. Distalde 1 cm temiz cerrahi sınır sağlanabilen hastalara sfinkter koruyucu cerrahi, sağlanamayanlara abdominoperineal rezeksiyon(APR) uygulandı.Postoperatif tüm hastalar kolorektal kanser konseyinde patolojik evresi ile adjuvan kemoterapi açısından değerlendirildi. Evre 2 ve 3 rektum kanserli 75 yaşından küçük ciddi kardiyak hastalığı olmayan hastalara postoperatif kemoterapi 5-fluorouracil 400 mg/m²/gün IV bolus+leucovorin 200mg/m²/gün 2 saat sürede sonra 2 gün için; 5-fluorouracil 600 mg/m²/gün 22 saat olarak 2 haftada 1 ve 12 kür verildi. Lenf nodu metastazı olan ya da takibi sırasında uzak metastazı olan hastalara medikal onkoloji tarafından oksaliplatin ya da irinotekan temelli kemoterapi rejimleri [FOLFOX(oksaliplatin+lökovorin+ fluorourasil/kapesitabin); FOLFİRİ(irinotekan +lökovorin+ fluorourasil/kapesitabin)] protokolleri uygulandı.

D. İzlem protokolü

Dokuz Eylül Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kolorektal Cerrahi Biriminde ameliyat sonrası izlem; ilk iki yıl üç ayda bir öykü, fizik bakı, CEA düzeyleri ile 6 ayda bir toraks grafisi ve özellikle karaciğere yönelik abdominal ultrasonografi(USG) veya bilgisayarlı tomografi(BT) ve yine yılda bir kez kolonoskopi ile yapıldı.

E. Onkolojik sonuçlar

Lokal nüks ve uzak metastaz durumu ile sağkalım sonuçları incelendi.

F. İstatiksel yöntem

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma) yanısıra ölçümle elde edilen verilerin karşılaştırılmasında tek değişkenli analizler için; bağımsız değişkenler *t*-testi ve gruptaki kişi sayısı 30'un altına düştüğü durumlarda Mann-Whitney *U* testi kullanıldı. Sayımla elde edilen verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde anlamlı ilişki saptanan değişkenleri kullanarak model oluşturuldu ve çoklu analiz yöntemi "Logistic Regresyon" testi yapıldı.

Sağkalım analizinde Kaplan-Meier yöntemi ve grupların karşılaştırılmasında Log-Rank testi kullanıldı. Log Rank testinde anlamlı fark bulunan değişkenler "Cox Regresyon" modelinde değerlendirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Ocak 2000–Haziran 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kolorektal Cerrahi Birimi'nde ameliyat edilen ve çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan neoadjuvan KRT verilen 178 hastanın 117'si ve neoadjuvan KRT verilmeyen 259 hastadan 113'ü çalışmaya alındı.

Hastaların 96'sı(%41.7) kadın, 134'ü(%58.3) erkekti. Ortalama yaş 62.1 ± 12 olarak bulundu.

Çalışmaya dahil edilen 230 olgunun izlemde ulaşılamayan 15 tanesi çıkartıldığında ortalama izlem süresi 40.12 ± 27.5 ay idi. Genel sağkalım oranı birinci yıl %90, ikinci yıl %84 ve beşinci yıl %66 olarak tespit edildi. Hastaliksız sağkalım oranları ise birinci yıl %83, ikinci yıl %73 ve beşinci yıl %62 idi.

Çalışma süresi bitiminde sağ olan olguların 68'i(%45.3) kadın, 82'si(%54.7) erkek; eksitus olan olguların 22'si(%33.8) kadın, 43'ü(%66.2) erkekti. İzlem süresince 65 hasta eksitus oldu.

Neoadjuvan KRT alan ve izlem sürecinde sağkalım bilgisine ulaşılabilen 116 olgudan çalışma süresi bitiminde 91 olgu sağ iken 25 olgu çalışma süreci içerisinde eksitus oldu. Neoadjuvan KRT almayan grupta ise 99 olgudan çalışma süresi bitiminde 59 olgu sağ iken, 40 olgu çalışma süreci içerisinde eksitus oldu.

Çalışmaya dahil edilen olgular çalışma süresi bitiminde genel sağkalımlarına göre cinsiyet, lokal nüks, neoadjuvan KRT verilmesi, tümör invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu, tümör tomurcuklanması(TT) skorlaması (0:yok; 1:az[1–5]; 2:orta[6–10]; 3:çok[>10]), histolojik derece, çevresel rezeksiyon sınırı tutulumu(ÇRS), lenf damar invazyonu(LDİ), perinöral invazyon(PNİ), venöz invazyon(Vİ), lenfositik infiltrasyon varlığı, desmoplastik reaksiyon miktarı, yaş, tümörün anatomik konumu, toplam lenf nodu, metastatik lenf nodu, tümör çapı ve çevresel rezeksiyon sınırına uzaklığı açısından karşılaştırıldı (Tablo 5).

Tablo 5. Genel sağkalım ile klinikopatolojik değişkenler arasındaki ilişki

	Sağ			Eksitus			p
	N	%	Ortalama±SS	n	%	Ortalama±SS	
Cinsiyet ♀/♂	68 /82	75.6/65.6		22 /43	24.4/34.4	0.117*	
Neoadjuvan KRT						0.003*	
(-)	59	59.6		40	40.4		
(+)	91	78.4		25	21.6		
Lokal nüks						0.056*	
Yok	144	71.3		58	28.7		
Var	6	46.2		7	53.8		
Tümör invazyon derinliği						0.002*	
T 1	10	83.3		2	16.7		
T 2	43	82.7		9	17.3		
T 3	78	70.3		33	29.7		
T 4	19	47.5		21	52.5		
Lenf nodu tutulumu						<0.001*	
N 0	103	79.8		26	20.2		
N 1	34	63		20	37		
N 2	13	40.6		19	59.4		
TT skorlaması						<0.001*	
Yok	82	82.8		17	17.2		
Az	50	72.5		19	27.5		
Orta	11	36.7		19	63.3		
Çok	7	41.2		10	58.8		
Histolojik derece						0.648*	
İyi	87	70.7		36	29.3		
Orta-Kötü	48	67.6		23	32.4		
Çevresel rezeksiyon sınırı(ÇRS)						0.001*	
(-)	133	73.1		49	26.9		
(+)	9	39.1		14	60.9		
Lenf damar invazyonu(LDİ)						0.005*	
Yok	101	76.5		31	23.5		
Var	42	57.5		31	42.5		
Perinöral invazyon(PNİ)						0.006*	
Yok	120	74.1		42	25.9		
Var	25	53.2		22	46.8		
Venöz invazyon(Vİ)						<0.001*	
Yok	128	76.6		39	23.4		
Var	16	41		23	59		
Lenfositik yanıt						0.632*	
Yok	72	72		28	28		
Var	71	68.9		32	31.1		
Desmoplazi						0.461*	
Az	21	80.8		5	19.2		
Orta	50	69.4		22	30.6		
Çok	39	76.5		12	23.5		
Yaş	150	61±10.6		65	63±14	0.167†	
Tümörün anatomik yeri	148	9.1±4.6		65	10.1±4.1	0.162†	
Toplam lenf nodu	150	14.5±8.9		65	15.5±8.9	0.446†	
Metastatik lenf nodu	150	0.9±2.3		65	4.1±8.1	0.003†	
Tümör çapı	139	3.2±1.6		62	3.5±1.5	0.216†	
ÇRS uzaklığı	107	8.2±6.7		45	3.3±3.4	<0.001†	

* Ki-kare testi

† t testi

Çalışma süresi bitiminde sağ olan olguların 91'i(%78.4) ve eksitus olan olguların 25'i(%21.6) neoadjuvan KRT almıştı. Neoadjuvan KRT alan olgularda sağkalım anlamlı olarak yüksek bulundu($p=0.003$).

Sağ kalan olguların %83.3'ü T1, %82.7'si T2, %70.3'ü T3 ve %47.5'i T4 iken eksitus olan olguların %16.7'si T1, %17.3'ü T2, %29.7'si T3 ve %52.2'si T4 idi. Sağ kalan olguların %79.8'i N0, %63'ü N1 ve %40.6'sı N2 iken eksitus olmuş olan olgularda bu oranlar sırasıyla %20.2, %37 ve %59.4 idi. Sağ kalan ve eksitus olan olgular kıyaslandığında pT ve pN eksitus olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu(sırasıyla, $p=0.002$ ve $p<0.001$).

Sağ kalan olguların 9'unda(%39.1) ve eksitus olan olguların 14'ünde(%60.9) ÇRS tutulumu; sağ kalan olguların 42'sinde(%57.5) ve eksitus olan olguların 31'inde(%42.5) LDİ pozitifliği; sağ kalan olguların 25'inde(%53.2) ve eksitus olan olguların 22'sinde(%46.8) PNİ pozitifliği; sağ kalan olguların 16'sında(%41) ve eksitus olan olguların 23'ünde(%59) Vİ pozitifliği saptandı. Eksitus olan olgularda ÇRS tutulumu, LDİ, PNİ ve Vİ pozitifliği görülme oranı sağ olan olgulardakinden istatistiksel açıdan anlamlı oranda yüksek bulundu(sırasıyla, $p=0.001$; $p=0.005$; $p=0.006$; $p<0.001$).

Sağ olan olguların 82'sinde(%82.8) tümör tomurcuklanması saptanmazken, 50'sinde(%72.5) tümör tomurcuklanması yoğunluğu az, 11'inde(%36.7) orta ve 7'sinde(%41.2) çok olarak bulundu. Eksitus olan olguların 17'sinde(%17.2) tümör tomurcuklanması saptanmadı. Eksitus olan olguların 19'unda(%27.5) tümör tomurcuklanması yoğunluğu az, 19'unda(%63.5) orta ve 10'unda(%58.8) çok olarak bulundu. Eksitus olan olgulardaki tümör tomurcuklanması skorlamasının sağ olan olgulardakinden anlamlı oranda fazla olduğu bulundu($p<0.001$).

Sağ kalan 150 olgunun metastatik lenf nodu sayısı ortalaması 0.9 ± 2.3 iken eksitus olan 65 olgunun metastatik lenf nodu sayısı ortalaması 4.1 ± 8.1 idi. ÇRS tutulumu negatif bulunan olgularda tümörün çevresel rezeksiyon sınırına uzaklığı sağ kalan 107 olguda ortalama 8.23 ± 6.7 mm ve eksitus olan 45 olguda ortalama 3.3 ± 3.4 mm idi. Eksitus olan olgulardaki metastatik lenf nodusu sayısı ortalaması sağ kalan olgulardakinden istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu($p=0.003$). ÇRS tutulumu negatif olgularda eksitus olan olguların ÇRS uzaklığının sağ kalan olgularinkinden istatistiksel olarak anlamlı miktarda daha az olduğu saptandı($p<0.001$).

Tek değişkenli analiz sonuçlarında genel sağkalım ile ilişkili çıkan histopatolojik faktörler (neoadjuvan KRT uygulanması, p T, p N, TT skorlaması, RS, LDİ, PNİ, Vİ, metastatik lenf nodu sayısı, RS uzaklığı) ok değişkenli analize alındı(Tablo 6).

Tablo 6. Tüm olgularda genel sağkalım ile tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı ilişki saptanan histopatolojik değişkenler arasındaki ilişkinin, çok değişkenli analiz sonuçları

	Multivaryant*			%95 güven aralığı	
	β	<i>p</i>	OR	Alt sınıır	Üst sınıır
TT skorlaması					
Yok					
Az	0.871	0.111	2.388	0.819	6.962
Orta	2.926	<0.001	18.661	4.723	73.737
Çok	2.195	0.022	8.978	1.377	58.561
Neoadjuvan KRT					
(-)	0.911	0.049	2.487	1.004	6.160
(+)					
RS uzaklığı	—0.217	<0.001	0.805	0.713	0.909

*Lojistik regresyon analizi

Tümör tomurcuklanması skorlaması, RS uzaklığı ve neoadjuvan kemoradyoterapi almayan grup ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı(sırasıyla, OR=2.388, 18.661,8.971; OR=0.805 ve OR=2.487).

Neoadjuvan KRT alan ve almayan olguların çalışma süresi bitiminde genel sağkalımlarına göre cinsiyet, lokal nüks, pT, pN, TT skorlaması, histolojik derece, RS tutulumu, LDİ, PNİ, Vİ, lenfositik infiltrasyon varlığı, desmoplastik reaksiyon miktarı açısından karşılaştırılmaları tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Genel sağkalım ile neoadjuvan KRT alan ve almayan olgularda non-parametrik klinikopatolojik değişkenler arasındaki ilişki

	Neoadjuvan KRT (+)				p^*	Neoadjuvan KRT (-)				p^*
	Sağ		Eksitus			Sağ		Eksitus		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Cinsiyet					0.418					0.187
♀	41	82	9	18		27	67.5	13	32.5	
♂	50	75.8	16	24.2		32	54.2	27	45.8	
Lokal nüks					0.305					0.184
(-)	88	79.3	23	20.7		56	61.5	35	38.5	
(+)	3	60	2	40		3	37.5	5	62.5	
Tümör invazyon derinliği					0.016					0.237
T 1	3	100	0	0		7	77.8	2	22.2	
T 2	30	93.8	2	6.3		13	65	7	35	
T 3	51	75	17	25		27	62.8	16	37.2	
T 4	7	53.8	6	46.2		12	44.4	15	55.6	
Lenf nodu tutulumu					0.011					0.007
N 0	63	86.3	10	13.7		40	71.4	16	28.6	
N 1	20	71.4	8	28.6		14	53.8	12	46.2	
N 2	8	53.3	7	46.7		5	29.4	12	70.6	
TT skorlaması					0.001					0.008
Yok	54	85.7	9	14.3		28	77.8	8	22.2	
Az	30	83.3	6	16.7		20	60.6	13	39.4	
Orta	5	41.7	7	58.3		6	33.3	12	66.7	
Çok	2	40	3	60		5	41.7	7	58.3	
Histolojik derece					0.884					0.697
İyi	53	76.8	16	23.2		34	63	20	37	
Orta-Kötü	25	78.1	7	21.9		23	59	16	41	
Çevresel rezeksiyon sınırı					0.013					0.026
(-)	83	81.4	19	18.6		50	62.5	30	37.5	
(+)	6	50	6	50		3	27.3	8	72.7	
Lenf damar invazyonu					0.003					0.557
Yok	69	85.2	12	14.8		32	62.7	19	37.3	
Var	17	58.6	12	41.4		25	56.8	19	43.2	
Perinöral invazyon					0.010					0.180
Yok	73	83	15	17		47	63.5	27	36.5	
Var	14	58.3	10	41.7		11	47.8	12	52.2	
Venöz invazyon					0.009					<0.001
Yok	74	83.1	15	16.9		54	69.2	24	30.8	
Var	12	57.1	9	42.9		4	22.2	14	77.8	
Lenfositik yanıt					0.260					0.563
Yok	47	82.5	10	17.5		25	58.1	18	41.9	
Var	39	73.6	14	26.4		32	64	18	36	
Desmoplazi					0.855					0.254
Az	9	81.8	2	18.2		12	80	3	20	
Orta	25	75.8	8	24.2		25	64.1	14	35.9	
Çok	33	80.5	8	19.5		6	60	4	40	

* Ki-kare testi

Neoadjuvan KRT almış ve çalışma süresi bitiminde sağ kalan T1, T2, T3 ve T4 olgu sayıları sırasıyla 3(%100), 30(%93.8), 51(%75) ve 7(%53.8) iken eksitus olanlardaki T1, T2, T3 ve T4 olgu sayıları sırasıyla 0(%0), 2(%6.3), 17(%25) ve 6(%46.2) idi. Neoadjuvan KRT alan olgularda genel sağkalım açısından anlamlı fark saptanırken($p=0.016$) neoadjuvan KRT almayan grupta anlamlı fark saptanmadı. Patolojik T evrelemesi açısından neoadjuvan KRT almış olgular arasında sağkalımda anlamlı fark saptanmadı.

Neoadjuvan KRT alan ve sağ kalan olguların 63'ü(%86.3) N0, 20'si(%71.4) N1, 8'i (%53.3) N2 iken neoadjuvan KRT alan ve çalışma sürecinde eksitus olan olguların 10'u (%13.7) N0, 8'i(%28.6) N1, 7'si(%46.7) N2 idi. Neoadjuvan KRT almayan ve sağ kalan olguların 40'ı(%71.4) N0, 14'ü(%53.8) N1, 5'i(%29.4) N2 iken neoadjuvan KRT almayan ve çalışma sürecinde eksitus olan olguların 16'si(%28.6) N0, 12'si(%46.2) N1, 12'si(%70.6) N2 idi. Her iki grupta sağkalım açısından anlamlı fark bulundu(sırasıyla, $p=0.011$ ve $p=0.007$).

Neoadjuvan KRT alan ve sağ kalan olguların 54'ünde(%85.7) tümör tomurcuklanması saptanmazken, 30'unda(%83.3) tümör tomurcuklanması yoğunluğu az, 5'inde(%41.7) orta ve 2'sinde(%40) çok olarak saptandı. Neoadjuvan KRT alan ve çalışma sürecinde eksitus olan olguların 9'unda(%14.3) tümör tomurcuklanması saptanmazken, 6'sında(%16.7) tümör tomurcuklanması yoğunluğu az, 7'sinde(%58.3) orta ve 3'ünde de(%60) çok olarak saptandı. Neoadjuvan KRT almayan ve sağ kalan olguların 28'inde(%77.8) tümör tomurcuklanması saptanmazken, 20'sinde(%60.6) tümör tomurcuklanması yoğunluğu az, 6'sında(%33.3) orta ve 5'inde(%41.7) çok olarak saptandı. Neoadjuvan KRT almayan ve çalışma sürecinde eksitus olan olguların 8'inde(%22.2) tümör tomurcuklanması saptanmazken, 13'ünde(%39.4) tümör tomurcuklanması yoğunluğu az, 12'sinde(%66.7) orta ve 7'sinde(%58.3) çok olarak saptandı. Her iki grupta sağkalım açısından anlamlı fark bulundu(sırasıyla, $p=0.001$ ve $p=0.008$).

Neoadjuvan KRT alan olgulardan sağ kalanların 83'ünde(%81.4), eksitus olanlarınsa 19'unda(%18.6) ÇRS pozitif. Neoadjuvan KRT almamış olgularda ise sağ kalanların 3'ünde (%27.3), eksitus olanlarınsa 8'inde(%72.7) ÇRS pozitif. Her iki grupta sağkalım açısından anlamlı fark bulundu(sırasıyla, $p=0.013$ ve $p=0.026$).

Neoadjuvan KRT alan olgulardan sağ kalanların 17'sinde(%58.6) LDİ, 14'ünde(%58.3) PNİ, 12'sinde(%57.1) Vİ pozitif. Eksitus olanlarınsa 12'sinde(%41.7) LDİ, 10'unda(%41.7) PNİ, 9'unda(%42.9) Vİ pozitif. LDİ, PNİ ve Vİ varlığı açısından sağ kalan olgular ile

eksitus olan olgular arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu(sırasıyla, p=0.003;p=0.010 ve p=0.009).

Neoadjuvan KRT almayan olgularda ise sağ kalanların 4'ünde(%22.2), eksitus olanlarınsa 14'ünde(%77.8) Vİ pozitif. LDİ ve PNI varlığı açısından sağ kalan olgular ile eksitus olan olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken; Vİ varlığı açısından anlamlı fark saptandı(p<0.001).

Neoadjuvan KRT alan ve almayan olguların genel sağ kalıma göre yaş, tümörün anatomik yeri, toplam lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, tümör çapı, tümörün çevresel rezeksiyon sınırına uzaklığı ve tümör tomurcuklanması yoğunluğu açısından karşılaştırılmaları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Genel sağkalım ile neoadjuvan KRT alan ve almayan olgularda parametrik klinikopatolojik değişkenler arasındaki ilişki

	Neoadjuvan KRT (+)					Neoadjuvan KRT (-)				
	Sağ		Eksitus		p*	Sağ		Eksitus		p*
	n	ort±SS	n	ort±SS		n	ort±SS	n	ort±SS	
Yaş	91	60.1±9.5	25	58.9±	0.762	59	62.8±11.9	40	67.1±13.7	0.104
Tümör yeri	89	7.1±3.9	25	9.4±4.3	0.015	59	12.2±3.9	40	10.5±4.1	0.045
Toplam LN	90	11.8±6.7	25	13.5±8	0.431	59	18.6±10.2	40	16.8±9.2	0.368
Metastatik LN	91	0.8±1.9	25	3.6±7	0.004	59	1±2.9	40	4.5±8.9	0.023
Tümör çapı	84	2.6±1.3	23	3±1	0.041	55	4.1±1.7	39	3.8±1.6	0.355
ÇRS uzaklığı	65	8±5	16	2.7±3.1	<0.001	42	8.5±8.9	29	3.6±3.6	0.002
TT yoğunluğu	91	1.6±2.5	25	4.5±4.8	0.003	59	2.8±3.7	40	5.4±4.7	0.005

* Mann-Whitney U testi

Neoadjuvan KRT alan ve almayan gruplarda sağ kalan olgularda metastatik lenf nodu sayısı sırasıyla 0.8±1.9(n=91) ve 1±2.9(n=59) iken eksitus olan olgularda 3.6±7(n=25) ve 4.5±8.9(n=40) saptandı. Tümörün anatomik yeri neoadjuvan KRT alan grupta sağ kalan olgularda 7.1±3.9 cm(n=89), tümör çapı 2.6±1.3 cm(n=84), ÇRS uzaklığı 8±5 mm(n=65) ve TT yoğunluğu 1.6±2.5(n=91) idi. Neoadjuvan KRT alan olgulardan eksitus olanlarda tümörün

anatomik yeri 9.4 ± 4.3 cm(n=25), tümör çapı 3 ± 1 cm(n=23), ÇRS uzaklığı 2.7 ± 3.1 mm(n=16), TT yoğunluğu 4.5 ± 4.8 (n=25) idi. Neoadjuvan KRT almayan olgularda ise sağ kalan ve eksitus olan grupta sırasıyla tümörün anatomik yeri; 12.2 ± 3.9 cm(n=40), 10.5 ± 4.1 (n=40) ,ÇRS uzaklığı; 8.5 ± 8.9 mm(n=42), 3.6 ± 3.6 cm(n=29) TT yoğunluğu; 2.8 ± 3.7 (n=59), 5.4 ± 4.7 (n=40) idi. Metastatik lenf nodu sayısı, tümörün anatomik yeri, ÇRS uzaklığı ve TT yoğunluğu açısından neoadjuvan KRT alan ve almayan gruplarda sağ ve eksitus olgular arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı(sırasıyla, $p=0.004$ / $p=0.023$; $p=0.015$ / $p=0.045$; $p<0.001$ / $p=0.002$; $p=0.003$ / $p=0.005$). Tümör çapı ise neoadjuvan KRT alan grupta anlamlı iken($p=0.041$) almayan grupta anlamlı değildi.

Neoadjuvan KRT alan olgularda tek değişkenli analiz sonuçlarında genel sağkalım ile ilişkili çıkan histopatolojik faktörler(pT, pN, TT skorlaması, ÇRS, LDİ, PNI, VI, metastatik lenf nodu sayısı, ÇRS uzaklığı, tümör çapı ve tümör yeri) çok değişkenli analize alındı (Tablo 9).

Tablo 9. Neoadjuvan KRT alan olgularda genel sağkalım ile tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı ilişki saptanan histopatolojik değişkenler arasındaki ilişkinin, çok değişkenli analiz sonuçları

	Multivaryant*			%95 güven aralığı	
	β	<i>p</i>	OR	Alt sınır	Üst sınır
ÇRS uzaklığı	-0.344	0.001	0.709	0.577	0.871

*Lojistik regresyon analizi

ÇRS uzaklığı ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı(OR=0.709)

Neoadjuvan KRT almayan olgularda tek değişkenli analiz sonuçlarında genel sağkalım ile ilişkili çıkan histopatolojik faktörler(pN, TT skorlaması, VI, metastatik lenf nodu sayısı, ÇRS uzaklığı ve tümör yeri) çok değişkenli analize alındı(Tablo 10).

Tablo 10. Neoadjuvan KRT almayan olgularda genel sağkalım ile tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı ilişki saptanan histopatolojik değişkenler arasındaki ilişkinin, çok değişkenli analiz sonuçları

	Multivaryant*			%95 güven aralığı	
	β	<i>p</i>	OR	Alt sınır	Üst sınır
TT skorlaması					
Yok					
Az	1.141	0.150	3.129	0.661	14.802
Orta	3.223	0.003	25.364	2.899	221.907
Çok	3.048	0.020	21.071	1.624	273.411
ÇRS uzaklığı	0.152	0.055	0.859	0.736	1.003
Venöz invazyon					
Yok					
Var	2.045	0.033	7.729	1.183	50.495

*Lojistik regresyon analizi

Tümör tomurcuklanması skoru, ÇRS uzaklığı ve VI varlığı ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı(sırasıyla, OR=3.129/OR=25.364/OR=21.071; OR=0.859 ve OR=7.729)

Olgularda tümör tomurcuklanması ile diğer klinikopatolojik faktörler arasındaki ilişki incelendi. Bu amaçla tümör tomurcuklanması derecesine göre TT-1: yok ya da az(1-5) ve TT-2: orta(6-10) ya da ağır(>10) olarak iki gruba ayrıldı. Tümör tomurcuklanması ile cinsiyet, neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanması, tümör invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu, histolojik derce, çevresel rezeksiyon sınırı(ÇRS) tutulumu, lenf damar invazyonu (LDİ), perinöral invazyon(PNİ), venöz invazyon(Vİ), lenfositik infiltrasyon varlığı ve desmoplastik reaksiyon miktarı, yaş, tümörün anatomik konumu, toplam lenf nodu, metastatik lenf nodu, tümör çapı ve çevresel rezeksiyon sınırına uzaklığı ile ilişkisi karşılaştırıldı (Tablo 11).

Tablo 11. Klinikopatolojik değişkenler ile tümör tomurcuklanması arasındaki ilişki

	TT – 1 (yok veya az)			TT – 2 (orta veya çok)			p
	n	%	Ortalama±SS	n	%	Ortalama±SS	
Cinsiyet							0.232*
♂	71	74		25	26		
♀	108	80.6		26	19.4		
Neoadjuvan KRT							0.005*
(-)	79	69.9		34	30.1		
(+)	100	85.5		17	14.5		
Tümör invazyon derinliği							0.041*
T 1	14	100		0	0		
T 2	45	84.9		8	15.1		
T 3	90	75.6		29	24.4		
T 4	30	68.2		14	31.8		
Lenf nodu tutulumu							<0.001*
N 0	119	86.2		19	13.8		
N 1	42	76.4		13	23.6		
N 2	18	48.6		19	51.4		
Histolojik derece							0.794*
İyi	100	78.7		27	21.3		
Orta-Kötü	65	80.2		16	19.8		
Çevresel rezeksiyon sınırı							0.187*
(-)	152	79.6		39	20.4		
(+)	17	68		8	32		
Lenf damar invazyonu							<0.001*
Yok	123	89.1		15	10.9		
Var	47	58		34	42		
Perinöral invazyon							0.062*
Yok	140	80.5		34	19.5		
Var	34	68		16	32		
Venöz invazyon							<0.001*
Yok	151	84.4		28	15.6		
Var	20	47.6		22	52.4		
Lokal nüks							0.034
Yok	170	79.1		45	20.09		
Var	7	53.8		6	46.2		
Uzak metastaz							0.009
Yok	134	82.2		29	17.8		
Var	43	66.2		22	33.8		
Lenfositik yanıt							0.201*
Yok	86	81.1		20	18.9		
Var	82	73.9		29	26.1		
Desmoplazi							0.151*
Az	24	88.9		3	11.1		
Orta	58	75.3		19	24.7		
Çok	45	86.5		7	13.5		
Yaş	179	62±11		51	62±13		0.905†
Tümörün anatomik konumu	177	9.5±4.5		51	9.5±4.6		0.971†
Toplam lenf nodu	179	14.4±8.5		51	15.9±9.6		0.287†
Metastatik lenf nodu	179	0.9±2		51	5.3±9		0.002†
Tümör çapı	164	3.3±1.6		48	3.4±1.5		0.583†
ÇRS uzaklığı	127	7±6.4		32	5±5.9		0.114†

* Ki-kare testi

† t testi

TNM sınıflamasına göre değerlendirildiğinde TT-1 grubundaki olguların 14'ü(%100) T1, 45'i(%84.9) T2, 90'ı(%75.6) T3, 30'u(%68.2) T4 iken TT-2 grubundaki olgular için bu değerler sırasıyla 0(%0); 8(%15.1); 29(%24.4) ve 14(%31.8) idi. TT-1 olguların 119'u(86.2) N0, 42'si(%76.4) N1, 18'i(48.6) N2 iken; TT-2 olguların 19'u(%13.8) N0, 13'ü(%23.6) N1, 19'u(%51.4) N2 idi. İki grup kıyaslandığında T ve N dereceleri TT-2 olgularda istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu(sırasıyla, p=0.041 ve p<0.001).

TT-1 olguların 47'sinde(%58) ve TT-2 olguların 34'ünde(%42) LDİ pozitif saptandı. TT-1 olguların 20'sinde(%47.6) ve TT-2 olguların 22'sinde(%52.4) Vİ pozitif saptandı. TT-2 olgularda LDİ ve Vİ pozitifliği TT-1 olgulardan anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (sırasıyla, p<0.001 ve p<0.001). TT-1 grubunda 100 olgu(%85.5) ve TT-2 grubunda 17 olgu(%14.5) neoadjuvan kemoradyoterapi aldı. Hastaların neoadjuvan kemoradyoterapi alma durumları açısından iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p=0.005).

TT-1 olguların 7'sinde(%53.8) ve TT-2 olguların 6'sında(%46.2) lokal nüks saptandı. TT-1 olguların 43'sinde(%66.2) ve TT-2 olguların 22'sinde(%33.8) uzak metastaz saptandı. TT-2 olgularda lokal ve uzak nüks varlığı TT-1 olgulardan anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (sırasıyla, p=0.034 ve p=0.009).TT-1 grubundaki 179 olgunun metastatik lenf nodu sayısı ortalama 0.9 ± 2 ve TT-2 grubundaki 51 olgunun ise ortalama 5.3 ± 9 idi. TT-2 grubundaki olguların metastatik lenf nodu sayısı TT-1 grubundakilerden anlamlı yüksek bulundu(p=0.002).Tek değişkenli analiz sonuçlarında TT gruplaması ile ilişkili çıkan histopatolojik faktörler çok değişkenli analize alındı(Tablo 12).

Tablo 12. TT ile tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı ilişki saptanan histopatolojik değişkenler arasındaki ilişkinin, çok değişkenli analiz sonuçları

	Multivaryant*			%95 güven aralığı	
	β	p	OR	Alt sınır	Üst sınır
Venöz invazyon					
Yok					
Var	0.907	0.041	2.477	1.036	5.923
Lenf damar invazyonu					
Yok					
Var	1.386	0.000	3.999	1.840	8.691
Lokal nüks					
Yok					
Var	1.352	0.042	3.867	1.049	14.258
Metastatik lenf nodu	0.147	0.024	1.159	1.019	1.317

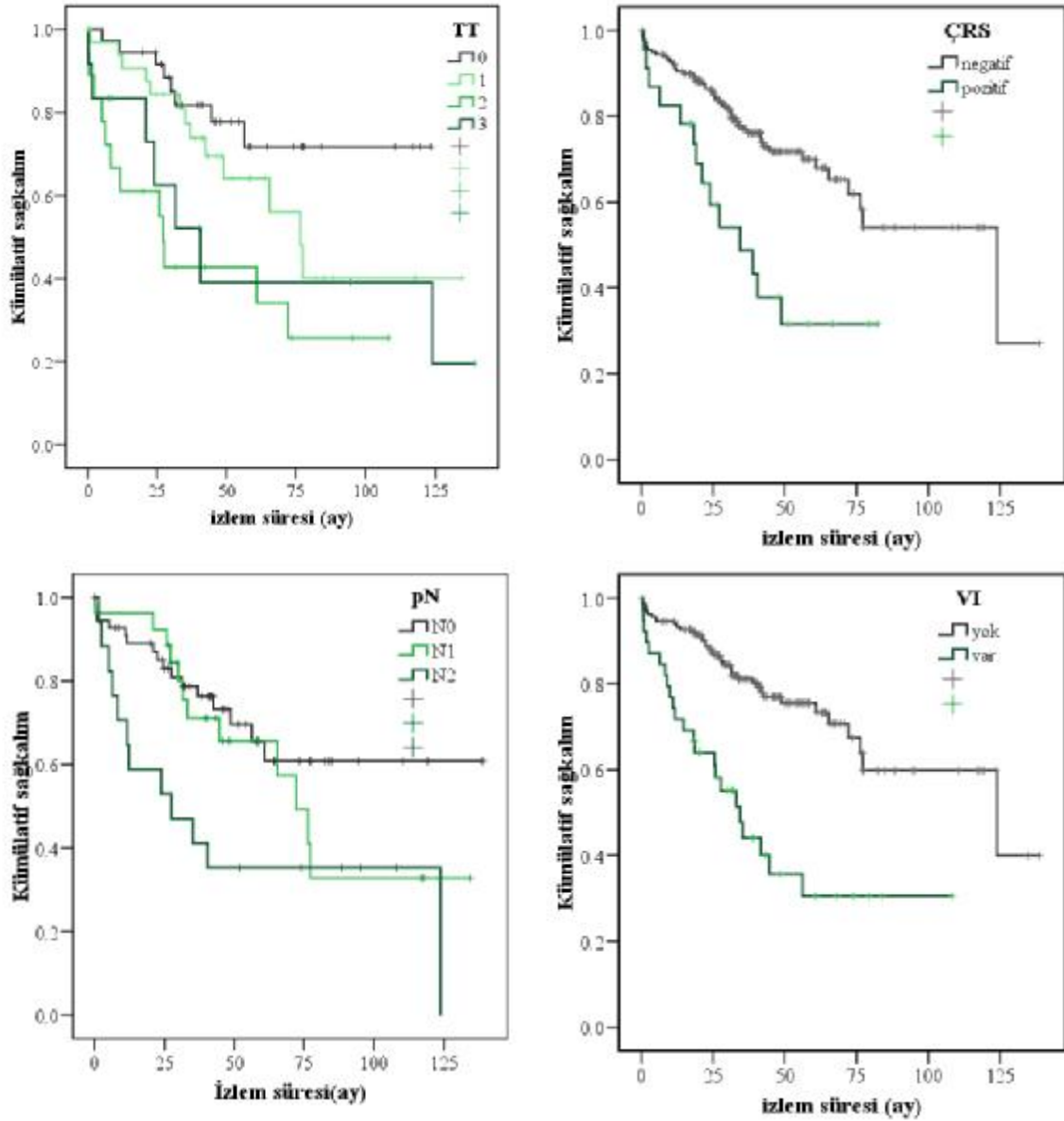
*Lojistik regresyon analizi

Venöz invazyon, lenf damar invazyonu, lokal nüks ve metastatik lenf nodu sayısı bağımsız prognostik faktör olarak tespit edildi(sırasıyla, OR=2.477; OR=3.999; OR=3.867 ve OR=1.159). Çalışmaya dahil edilen olguların çalışma süresi bitiminde genel sağkalımlarına yönelik iyi bilinen histopatolojik ve klinikopatolojik faktörler ile tek değişkenli ve çok değişkenli yaşam analizi yapıldı(Tablo 13).

Tablo 13. Genel sağkalım için yaşam analizi sonuçları

	Kaplan–Meier	<i>p</i>	Cox regresyon	<i>p</i>
	n/hepsi	log-rank	OR (CI)	
TT skorlaması		<0.001		
Yok	36/168			
Az	29/47		1.562(0.741–3.294)	0.241
Orta			5.041(2.382–10.668)	<0.001
Çok			2.605(1.025–6.622)	0.044
Çevresel rezeksiyon sınırı		0.001		
(-)	49/182			
(+)	14/23		1.918(1.002–3.673)	0.049
Venöz invazyon		<0.001		
Yok	39/167			
Var	23/39		2.033(1.162–3.555)	0.013
Uzak metastaz		<0.001		
Yok	28/154			
Var	37/61		2.691(1.546–4.683)	<0.001
Tümör invazyon derinliği		0.006		
T1-T2	11/64			
T3-T4	54/151			
Lenf nodu tutulumu		<0.001		
N 0	26/129			
N 1	20/54			
N 2	19/32			
Lenf damar invazyonu		0.032		
Yok	31/132			
Var	31/73			
Perinöral invazyon		0.036		
Yok	42/162			
Var	22/47			
Cinsiyet		0.048		
♀	22/90			
♂	43/125			
Neoadjuvan KRT		0.114		
(-)	40/99			
(+)	25/116			
Lokal nüks		0.129		
Yok	58/202			
Var	7/13			
Histolojik derece		0.862		
İyi	36/123			
Orta-Kötü	23/71			
Lenfositik yanıt		0.226		
Yok	28/100			
Var	32/103			
Desmoplazi		0.447		
Az	5/26			
Orta	22/72			
Çok	12/51			

Cinsiyet, lokal nüks, uzak metastaz, neoadjuvan KRT, pT ve N, TT skorlaması, ÇRS tutulumu, LDİ, PNİ, Vİ, histolojik derece, lenfositik infiltrasyon varlığı, desmoplastik reaksiyon miktarı açısından yaşam analizi yapıldı. Neoadjuvan KRT ve lokal nüks ile genel sağkalım arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı saptanan uzak metastaz, pT ve N, TT skorlaması, ÇRS tutulumu, LDİ, PNİ, Vİ ve cinsiyet Cox regresyon modeli ile çok değişkenli analiz edildi. TT Skorlaması, ÇRS tutulumu, Vİ, uzak metastaz varlığı ve pT anlamlı bulundu.



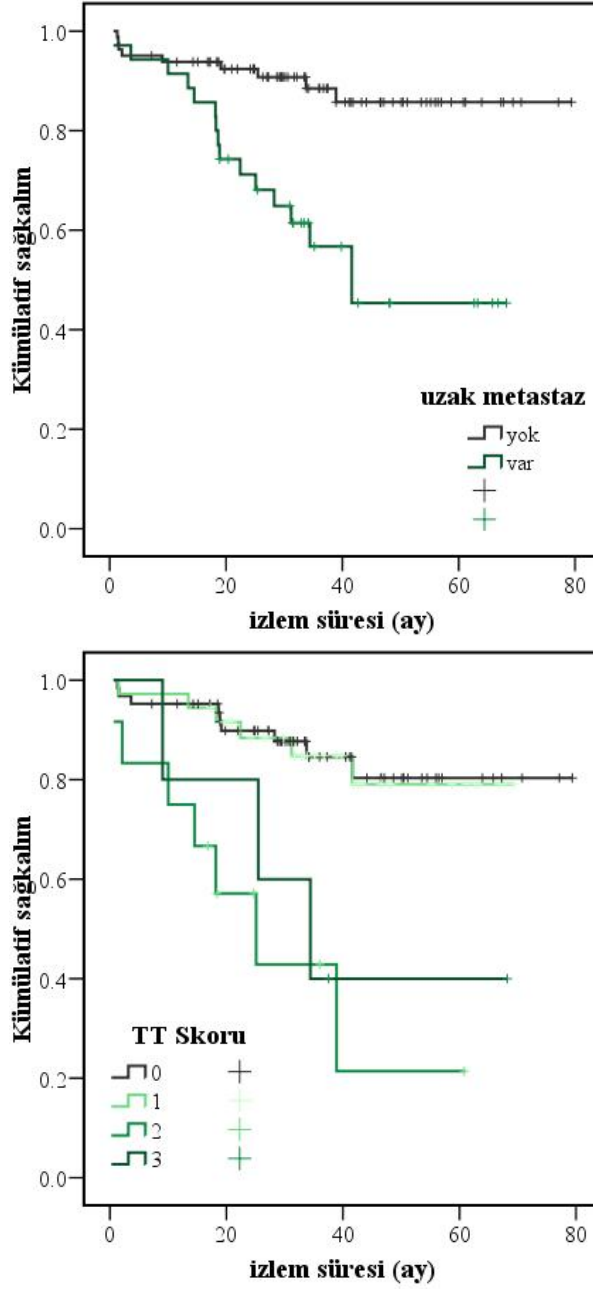
Grafik 1. Genel sağkalım ile çok değişkenli analizde ilişki çıkan parametrelerin Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

Neoadjuvan KRT alan olguların genel sağkalımlarına yönelik cinsiyet, lokal nüks, uzak metastaz, neoadjuvan KRT, pTve N, TT skorlaması, ÇRS tutulumu, LDİ, PNI, VI, histolojik derece, lenfositik infiltrasyon varlığı, desmoplastik reaksiyon miktarı açısından tek değişkenli ve çok değişkenli yaşam analizi yapıldı(Tablo 14).

Tablo 14. Neoadjuvan KRT alan olgularda genel sağkalım için yaşam analizi sonuçları

	Neoadjuvan KRT (+)			
	Kaplan–Meier	<i>p</i>	Cox regresyon	<i>p</i> *
	n/hepsi	log-rank	OR (CI)	
Uzak metastaz		<0.001		
Yok	9/81			
Var	16/35		5.101(2.043–12.737)	<0.001
TT skorlaması				
Yok	9/63			
Az	6/36		0.789 (0.254–2.452)	0.682
Orta	7/12		6.419(2.163–19.052)	0.001
Çok	3/5		2.489(0.609–10.184)	0.204
Tümör invazyon derinliği		0.006		
T1-T2	2/35			
T3-T4	23/81			
Lenf nodu tutulumu		0.011		
N 0	10/73			
N 1	8/28			
N 2	7/15			
Çevresel rezeksiyon sınırı		0.011		
(-)	19/102			
(+)	6/12			
Lenf damar invazyonu		0.003		
Yok	12/81			
Var	12/29			
Perinöral invazyon		0.023		
Yok	15/88			
Var	10/24			
Venöz invazyon		0.009		
Yok	15/89			
Var	9/21			
Cinsiyet		0.323		
♀	9/50			
♂	16/66			
Lokal nüks		0.411		
Yok	23/111			
Var	2/5			
Histolojik derece		0.736		
İyi	16/69			
Orta-Kötü	7/32			
Lenfositik yanıt		0.190		
Yok	10/57			
Var	14/53			
Desmoplazi		0.747		
Az	2/11			
Orta	8/33			
Çok	8/41			

Tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı saptanan uzak metastaz, pT ve N, TT skorlaması, ÇRS tutulumu, LDİ, PNİ ve Vİ Cox regresyon modeli ile çok değişkenli analiz edildi. TT Skorlaması ve uzak metastaz varlığı anlamlı bulundu.



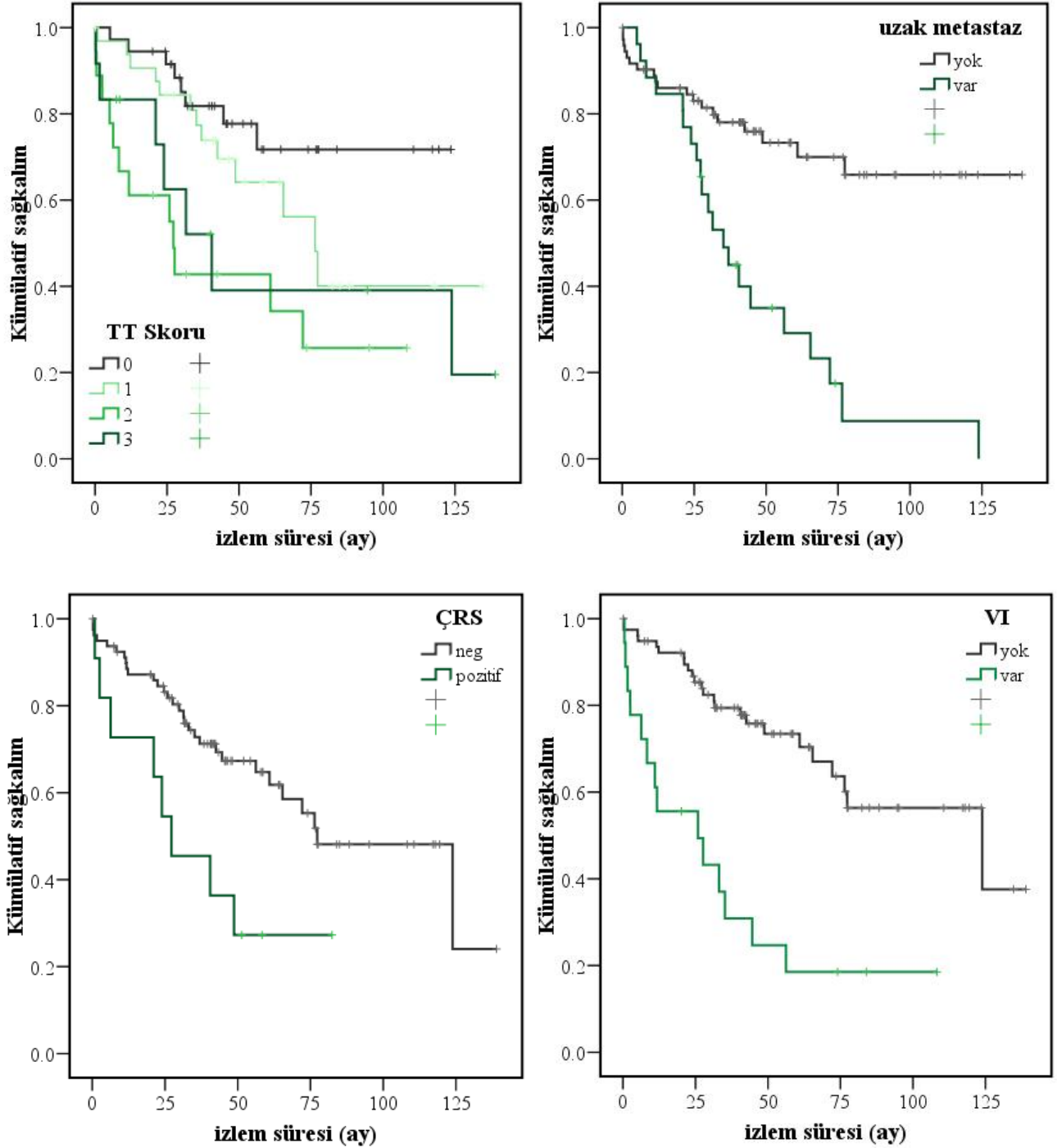
Grafik 2. Neoadjuvan KRT alan olgularda genel sağkalım ile çok değişkenli analizde ilişki çıkan parametrelerin Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

Neoadjuvan KRT almayan olguların genel sağkalımlarına yönelik cinsiyet, lokal nüks, uzak metastaz, neoadjuvan KRT, pTve N, TT skorlaması, ÇRS tutulumu, LDİ, PNI, VI, histolojik derece, lenfositik infiltrasyon varlığı, desmoplastik reaksiyon miktarı açısından tek değişkenli ve çok değişkenli yaşam analizi yapıldı. (Tablo 15).

Tablo 15. Neoadjuvan KRT almayan olgularda genel sağkalım için yaşam analizi sonuçları

	Neoadjuvan KRT (-)			
	Kaplan–Meier	<i>p</i>	Cox regresyon	
	n/hepsi	log-rank	OR (CI)	<i>p</i>
TT skorlaması				
Yok	8/36			
Az	13/33		3.361(1.120–10.089)	0.031
Orta	12/18		4.955(1.689–14.539)	0.004
Çok	7/12		6.164(1.634–23.261)	0.007
Çevresel rezeksiyon sınırı		0.013		
(-)	30/80			
(+)	8/11		2.419(1.023–5.718)	0.044
Venöz invazyon		<0.001		
Yok	24/78			
Var	14/18		4.355(1.867–10.067)	0.001
Uzak metastaz		<0.001		
Yok	19/73			
Var	21/26		2.108(1.039–4.280)	0.039
Lenf nodu tutulumu		0.029		
N 0	16/56			
N 1	12/26			
N 2	12/17			
Cinsiyet		0.069		
♀	13/40			
♂	27/59			
Lokal nüks		0.261		
Yok	35/91			
Var	5/8			
Tümör invazyon derinliği		0.209		
T1-T2	9/29			
T3-T4	31/70			
Lenf damar invazyonu		0.803		
Yok	19/51			
Var	19/44			
Perinöral invazyon		0.387		
Yok	27/74			
Var	12/23			
Histolojik derece		0.820		
İyi	20/54			
Orta-Kötü	16/39			
Lenfositik yanıt		0.638		
Yok	18/43			
Var	18/50			
Desmoplazi		0.465		
Az	3/15			
Orta	14/39			
Çok	4/10			

Tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı saptanan uzak metastaz, pN, TT skorlaması, ÇRS tutulumu, Vİ Cox regresyon modeli ile çok değişkenli analiz edildi. TT skorlaması uzak metastaz varlığı, Vİ ve ÇRS tutulumu anlamlı bulundu.



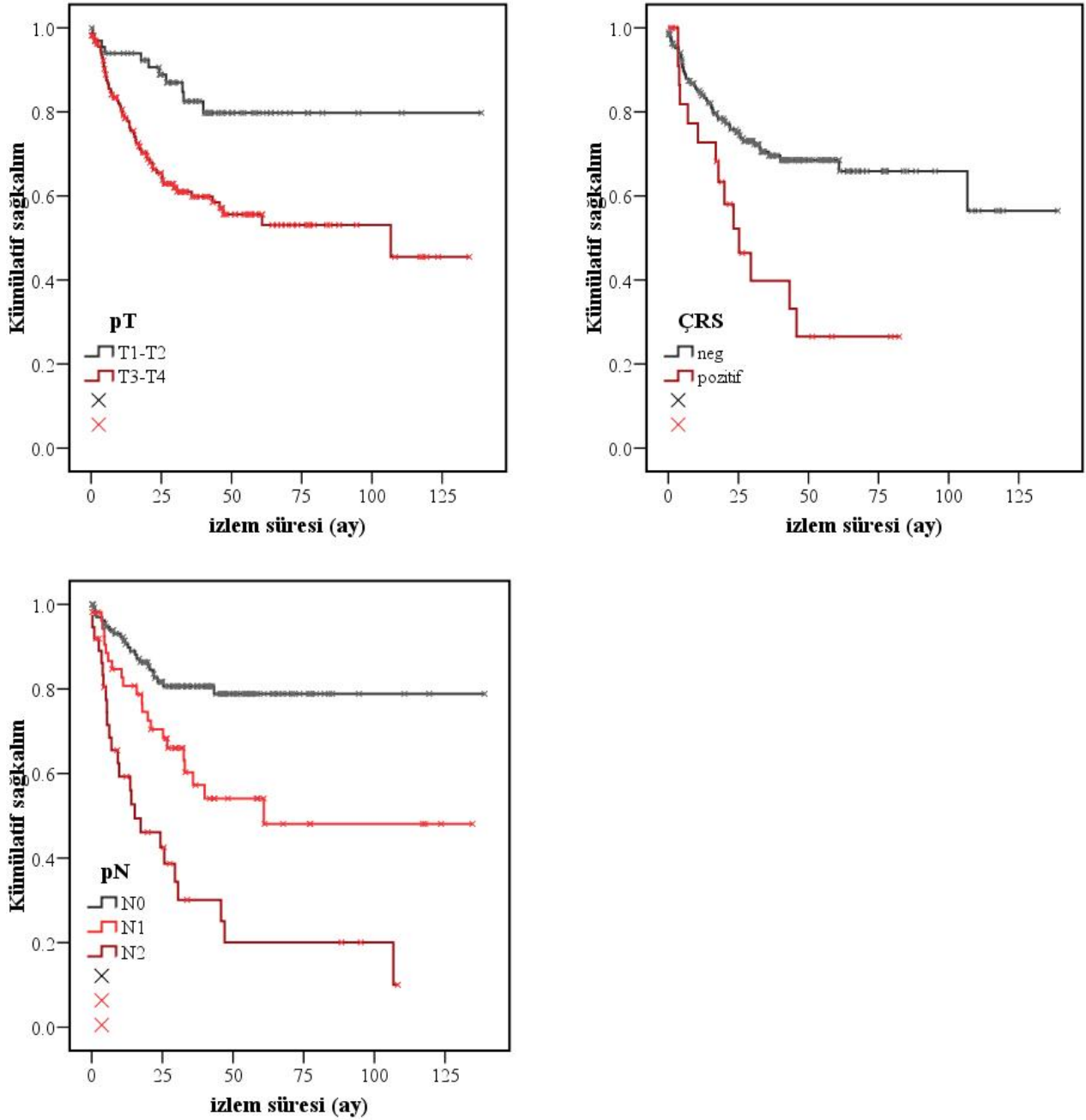
Grafik 3. Neoadjuvan KRT almayan olgularda genel sağkalm ile çok değişkenli analizde ilişki çıkan parametrelerin Kaplan- Meier sağkalm eğrileri

Çalışmaya dahil edilen olguların çalışma süresi bitiminde hastaliksız sağkalımlarına yönelik cinsiyet, neoadjuvan KRT, pTve N, TT skorlaması, ÇRS tutulumu, LDİ, PNI, VI, histolojik derece, lenfositik infiltrasyon varlığı, desmoplastik reaksiyon miktarı açısından tek değişkenli ve çok değişkenli yaşam analizi yapıldı(Tablo 16).

Tablo 16. Tüm olgularda hastaliksız sağkalım için yaşam analizi sonuçları

	Kaplan–Meier	<i>p</i>	Cox regresyon	<i>p</i>
	n/hepsi		log-rank	
LN (metastatik)			1.040(0.996–1.085)	0.074
Çevresel rezeksiyon sınırı		0.001		
(-)	53/190		1.810(0.941–3.482)	0.075
(+)	14/25			
Tümör invazyon derinliği		0.001		
T 1-T2	11/67			
T 3-T4	60/161		2.912(1.107–7.659)	0.030
Lenf nodu tutulumu		0.000		
N 0	24/137			
N 1	22/54		1.811(0.863–3.803)	0.116
N 2	25/37			
TT skorlaması		0.006		
Yok	23/106			
Az	25/71			
Orta	15/32			
Çok	8/19			
Lenf damar invazyonu		0.007		
Yok	31/137			
Var	33/80			
Perinöral invazyon		0.000		
Yok	41/172			
Var	27/50			
Venöz invazyon		0.000		
Yok	46/177			
Var	20/42			
Cinsiyet		0.891		
♀	32/96			
♂	39/132			
Neoadjuvan KRT		0.588		
Yok	34/111			
Var	37/117			
Histolojik derece		0.842		
İyi	38/126			
Orta-Kötü	26/80			
Lenfositik yanıt		0.665		
Yok	32/105			
Var	32/110			
Desmoplazi		0.454		
Az	6/26			
Orta	22/76			
Çok	17/52			

Cinsiyet, neoadjuvan KRT, pT ve N, TT skorlaması, ÇRS tutulumu, LDİ, PNİ, Vİ, histolojik derece, lenfositik infiltrasyon varlığı, desmoplastik reaksiyon miktarı açısından yaşam analizi yapıldı. Neoadjuvan KRT ile hastalüksız sağkalım arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı saptanan pT ve N, TT skorlaması, ÇRS tutulumu, LDİ, PNİ, Vİ Cox regresyon modeli ile çok değişkenli analiz edildi. ÇRS tutulumu, pT ve N anlamlı bulundu.



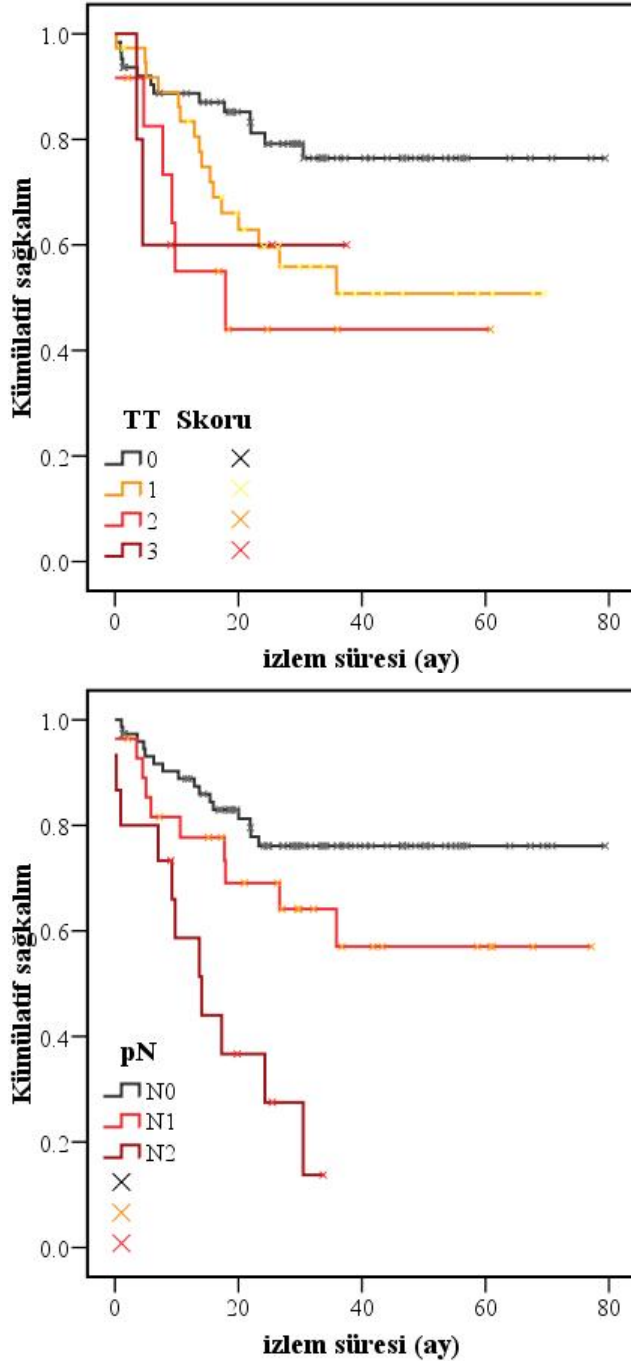
Grafik 4. Hastalüksız sağkalım ile çok değişkenli analizde ilişki çıkan parametrelerin Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

Neoadjuvan KRT alan olguların hastaliksız sağkalımlarına yönelik cinsiyet, pTve N, TT skorlaması, ÇRS tutulumu, LDİ, PNI, VI, histolojik derece, lenfositik infiltrasyon varlığı, desmoplastik reaksiyon miktarı açısından tek değişkenli ve çok değişkenli yaşam analizi yapıldı(Tablo 17).

Tablo 17.Neoadjuvan KRT alan olgularda hastaliksız sağkalım için yaşam analizi sonuçları

	Neoadjuvan KRT (+)			
	Kaplan–Meier	<i>p</i>	Cox regresyon	<i>p</i>
	n/hepsi	log-rank	OR (CI)	
ÇRS uzaklığı			0.0882(0.792–0.984)	0.024
TT skorlaması		0.024		
Yok	13/63			
Az	16/37		3.687(1.235–11.010)	0.019
Orta	6/12		3.979(1.036–15.278)	0.044
Çok	2/5		115.693(11.168–1198.52)	0.000
Lenf nodu tutulumu		<0.001		
N 0	16/74			
N 1	10/28		0.626(0.207–1.888)	0.405
N 2	11/15		5.178(1.615–16.582)	0.006
Tümör invazyon derinliği		0.004		
T1-T2	5/35			
T3-T4	32/82			
Lenf damar invazyonu		0.010		
Yok	19/81			
Var	14/29			
Perinöral invazyon		<0.001		
Yok	20/89			
Var	16/24			
Venöz invazyon		0.049		
Yok	25/90			
Var	10/21			
Cinsiyet		0.822		
♀	17/50			
♂	20/67			
Çevresel rezeksiyon sınırı		0.085		
(-)	30/103			
(+)	6/12			
Histolojik derece		0.644		
İyi	24/70			
Orta-Kötü	10/32			
Lenfositik yanıt		0.874		
Yok	19/57			
Var	16/53			
Desmoplazi		0.921		
Az	3/11			
Orta	10/33			
Çok	13/42			

Tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı saptanan uzak metastaz, pT ve N, TT skorlaması, ÇRS tutulumu, LDİ, PNİ ve Vİ Cox regresyon modeli ile çok değişkenli analiz edildi. TT skorlaması, pN ve ÇRS uzaklığı anlamlı bulundu.



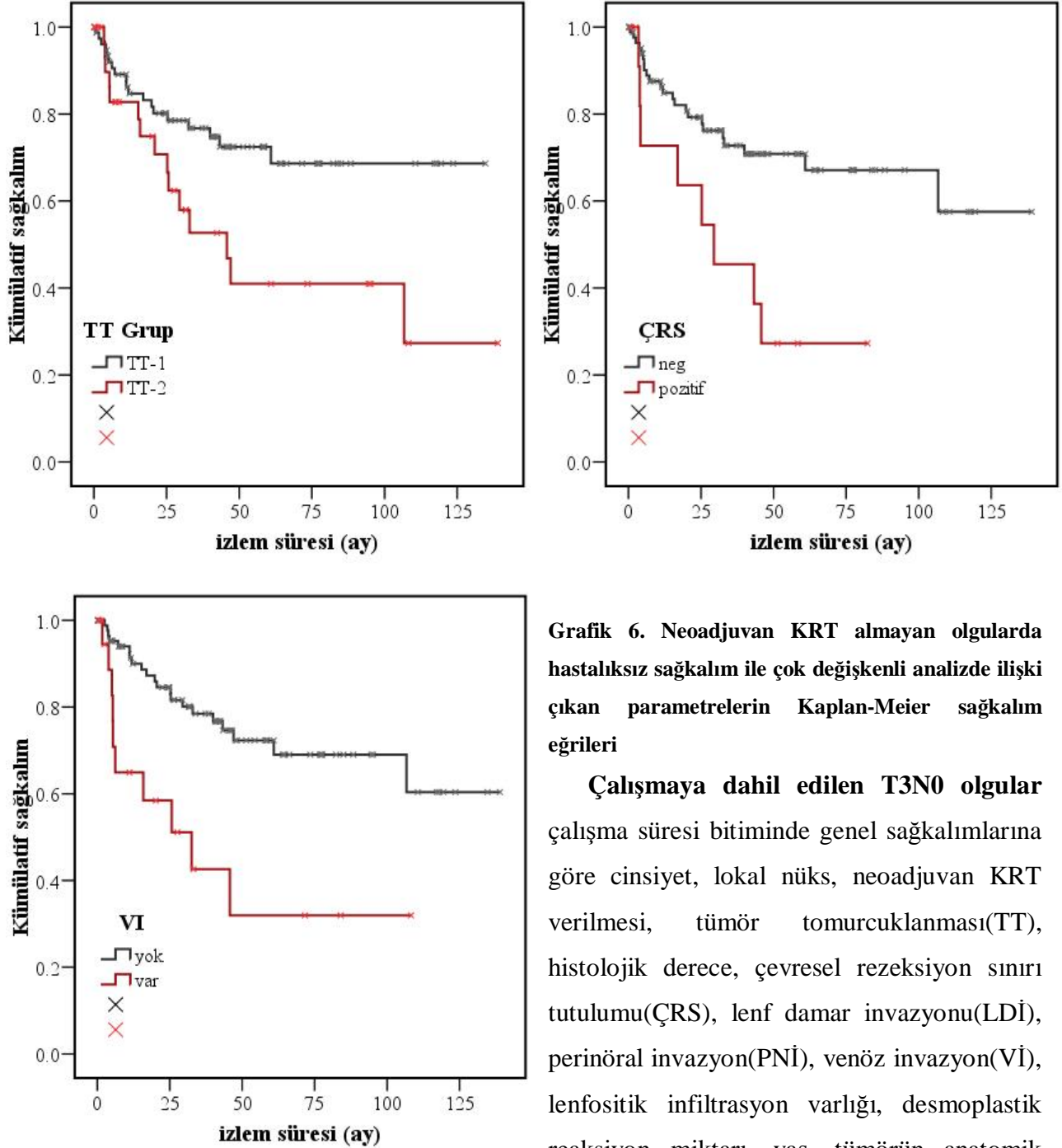
Grafik 5. Neoadjuvan KRT alan olgularda hastalıksız sağkalm ile çok değişkenli analizde ilişki çıkan parametrelerin Kaplan-Meier sağkalm eğrileri

Neoadjuvan KRT almayan olguların hastalüksız sağkalımlarına yönelik cinsiyet, pTve N, TT skorlaması, ÇRS tutulumu, LDİ, PNİ, Vİ, histolojik derece, lenfositik infiltrasyon varlığı, desmoplastik reaksiyon miktarı açısından tek değişkenli ve çok değişkenli yaşam analizi yapıldı(Tablo 18).

Tablo 18. Neoadjuvan KRT almayan olgularda hastalüksız sağkalım için çok değişkenli yaşam analizi sonuçları

	Neoadjuvan KRT (-)			
	Kaplan – Meier	<i>p</i>	COX regresyon	
	n/hepsi	log-rank	OR (CI)	<i>p</i>
TT Grup		0.001		
TT – 1	21/69			
TT – 2	19/30		2.927 (1.461–5.863)	0.002
Çevresel rezeksiyon sınırı		0.013		
(-)	30/80			
(+)	8/11		3.235 (1.398–7.486)	0.006
Venöz invazyon		<0.001		
Yok	24/78			
Var	14/18		3.747 (1.813–7.745)	<0.001
Lenf nodu tutulumu		0.029		
N 0	16/56			
N 1	12/26			
N 2	12/17			
Tümör invazyon derinliği		0.209		
T1-T2	9/29			
T3-T4	31/70			
Lenf damar invazyonu		0.803		
Yok	19/51			
Var	19/44			
Perinöral invazyon		0.387		
Yok	27/74			
Var	12/23			
Cinsiyet		0.069		
♀	13/40			
♂	27/59			
Histolojik derece		0.820		
İyi	20/54			
Orta-Ktti	16/39			
Lenfositik yanıt		0.638		
Yok	18/43			
Var	18/50			
Desmoplazi		0.465		
Az	3/15			
Orta	14/39			
Çok	4/10			

Tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı saptanan pN, TT gruplaması, ÇRS tutulumu ve Vİ Cox regresyon modeli ile çok değişkenli analiz edildi. TT gruplaması, Vİ ve ÇRS anlamlı bulundu.



Grafik 6. Neoadjuvan KRT almayan olgularda hastaliksız sağkalm ile çok değişkenli analizde ilişki çıkan parametrelerin Kaplan-Meier sağkalm eğrileri

Çalışmaya dahil edilen T3N0 olgular çalışma süresi bitiminde genel sağkalımlarına göre cinsiyet, lokal nüks, neoadjuvan KRT verilmesi, tümör tomurcuklanması(TT), histolojik derece, çevresel rezeksiyon sınırı tutulumu(ÇRS), lenf damar invazyonu(LDİ), perinöral invazyon(PNİ), venöz invazyon(Vİ), lenfositik infiltrasyon varlığı, desmoplastik reaksiyon miktarı, yaş, tümörün anatomik

konumu, toplam lenf nodu, tümör çapı ve çevresel rezeksiyon sınırına uzaklığı açısından karşılaştırıldı(Tablo 19).

Tablo 19. Genel sağkalım ile T3N0 olgularda klinikopatolojik değişkenler arasındaki ilişki

	Sağ		Eksitus		p *
	N	%	N	%	
Venöz invazyon					0.05
Yok	43	81.1	10	18.9	
Var	4	50	4	50	

*Ki-kare testi

Çalışma sonunda genel sağkalım ile cinsiyet, lokal nüks, TT skorlaması, histolojik derece, ÇRS tutulumu, LDİ, PNİ, Vİ, lenfositik infiltrasyon varlığı, desmoplastik reaksiyon miktarı ile genel sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde venöz invazyon pozitifliği anlamlı saptandı. Sağ kalan olguların 4'ünde(%50) ve eksitus olan olguların 4'ünde(%50) Vİ pozitifliği saptandı. Eksitus olan olgularda Vİ pozitifliği görülme oranı sağ olan olgulardan istatistiksel açıdan anlamlı oranda yüksek bulundu(p=0.05)

Neoadjuvan KRT alan ve almayan T3N0 olgular çalışma süresi bitiminde genel sağkalımlarına göre iyi bilinen histopatolojik ve klinikopatolojik parametreler açısından karşılaştırıldı(Tablo 20).

Tablo 20. Genel sağkalım ile neoadjuvan KRT alan ve almayan T3N0 olgularda klinikopatolojik değişkenler arasındaki ilişki

	Neoadjuvan KRT (+)					Neoadjuvan KRT (-)				
	Sağ		Eksitus		p*	Sağ		Eksitus		p *
	n	%	N	%		n	%	n	%	
Venöz invazyon										
Yok						15	78.9	4	21.1	0.033
Var						1	25	3	75	
Uzak metastaz					0.018					0.005
Yok	24	92.3	2	7.7		16	80	4	20	
Var	8	61.5	5	38.5		0	0	3	100	

* Ki-kare testi

Neoadjuvan KRT alan olgulardan sağ kalanların 8'sinde(%61.5) uzak metastaz saptanırken, eksitus olanların 5'inde(%38.5) uzak metastaz saptandı. Uzak metastaz varlığı açısından sağ kalan olgular ile eksitus olan olgular arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu. (p=0.018). Neoadjuvan KRT almayan olgularda ise sağ kalanlarda uzak metastaz saptanmazken, eksitus olanlarınsa 3'ünde(%100) uzak metastaz vardı. Vİ varlığı açısından neoadjuvan KRT verilen grupta sağ kalan olgular ile eksitus olan olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken; neoadjuvan KRT verilen grupta Vİ varlığı açısından anlamlı fark saptandı(p=0.033).

Neoadjuvan KRT almayan olgularda tek değişkenli analiz sonuçlarında genel sağkalım ile ilişkili çıkan histopatolojik faktörler(Vİ, uzak metastaz) çok değişkenli analize alındı (Tablo 21).

Tablo 21. Genel sağkalım ile neoadjuvan KRT almayan T3N0 olgularda tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı ilişki saptanan histopatolojik değişkenler arasındaki ilişkinin, çok değişkenli analiz sonuçları

	Multivaryant*			%95 güven aralığı	
	β	P	OR	Alt sınır	Üst sınır
Venöz invazyon	1.322	0.060	11.250	0.907	139.489

*Lojistik regresyon analizi

Vİ varlığı ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı(OR=11.250).

T3N0 olgularda tümör tomurcuklanması ile diğer klinikopatolojik faktörler arasındaki ilişki incelendi. Tümör tomurcuklanması gruplanarak cinsiyet, neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanması, histolojik derece, çevresel rezeksiyon sınırı(ÇRS) tutulumu, lenf damar invazyonu(LDİ), perinöral invazyon (PNİ), venöz invazyon (Vİ), lenfositik infiltrasyon varlığı ve desmoplastik reaksiyon miktarı, yaş, tümörün anatomik konumu, toplam lenf nodu, tümör çapı ve çevresel rezeksiyon sınırına uzaklığı ile ilişkisi karşılaştırıldı(Tablo 22).

Tablo 22. Tümör tomurcuklanması ile T3N0 olgularda non-parametrik klinikopatolojik değişkenler ile arasındaki ilişki

	TT – 1		TT – 2		p *
	N	%	N	%	
Lenf damar invazyonu					0.019
Yok	38	90.5	4	9.5	
Var	15	65.2	8	34.8	

*Ki-kare testi

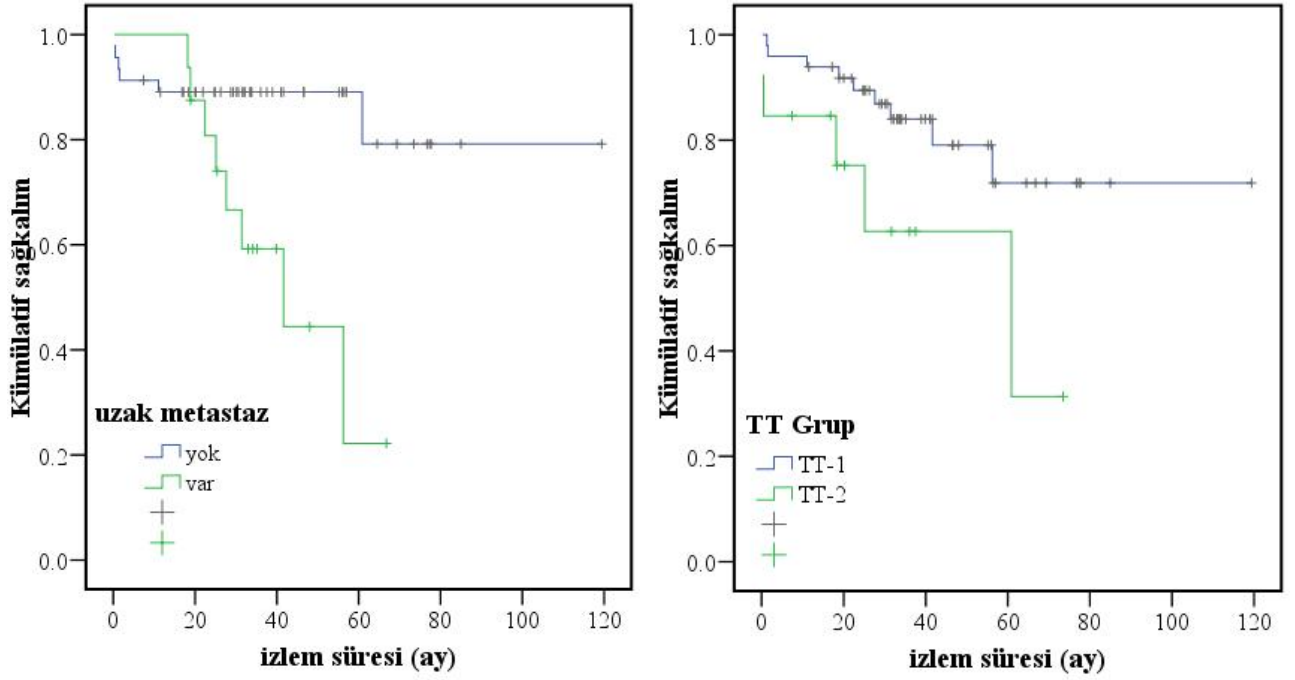
TT-1 olguların 15'sinde(%65.2) ve TT-2 olguların 8'ünde(%34.8) LDİ pozitif saptandı. TT-2 olgularda LDİ pozitifliği TT-1 olgulardakinden anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (p=0.019).

Çalışmaya dahil edilen T3N0 olguların çalışma süresi bitiminde genel sağkalımlarına yönelik cinsiyet, lokal nüks, uzak metastaz, neoadjuvan KRT, TT gruplaması, ÇRS tutulumu, LDİ, PNİ, Vİ, histolojik derece, lenfositik infiltrasyon varlığı, desmoplastik reaksiyon miktarı açısından tek değişkenli ve çok değişkenli yaşam analizi yapıldı(Tablo 23).

Tablo 23. Genel sağkalım için T3N0 olgularda yaşam analizi sonuçları

	T3N0 olgular			
	Kaplan–Meier n/hepsi	<i>p</i> log-rank test	Cox regresyon OR (CI)	<i>p</i>
TT gruplaması		0.045		
TT-1	9/49			
TT-2	5/13		4.337 (1.355–13.878)	0.013
Uzak metastaz				
Yok	6/46	0.005		
Var	8/16		5.526 (1.772–17.236)	0.003
Venöz invazyon		0.010		
Yok	10/53			
Var	4/8			

Tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı saptanan uzak metastaz, TT gruplaması ve VI Cox regresyon modeli ile çok değişkenli analiz edildi. TT gruplaması ve uzak metastaz varlığı anlamlı bulundu.



Grafik 7. Genel sağkalım ile çok değişkenli analizde ilişki çıkan parametrelerin Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

Çalışmaya dahil edilen T3N0 olgular neoadjuvan KRT verilmesine göre iki gruba ayrılarak genel sağkalımlarına yönelik cinsiyet, lokal nüks, uzak metastaz, TT gruplaması, ÇRS tutulumu, LDİ, PNİ, Vİ, histolojik derece, lenfositik infiltrasyon varlığı, desmoplastik reaksiyon miktarı açısından tek değişkenli yaşam analizi yapıldı(Tablo 24).

Tablo 24. Genel sağkalım için neoadjuvan KRT alan ve almayan T3N0 olgularda yaşam analizi sonuçları

	Kaplan–Meier			
	Neoadjuvan KRT (+)		Neoadjuvan KRT (-)	
	n/hepsi	p	n/hepsi	p
Venöz invazyon				0.005
Yok			4/19	
Var			3/4	
Uzak metastaz		0.039		
Yok	2/26			
Var	5/13			

Tek değişkenli analiz sonuçlarında neoadjuvan KRT verilen grupta uzak metastaz, verilmeyen grupta ise Vİ anlamlı bulundu.

Çalışmaya dahil edilen T3N0 olguların çalışma süresi bitiminde hastalısız sağkalımlarına yönelik cinsiyet, neoadjuvan KRT, TT skorlaması, ÇRS tutulumu, LDİ, PNI, Vİ, histolojik derece, lenfositik infiltrasyon varlığı, desmoplastik reaksiyon miktarı açısından tek değişkenli ve çok değişkenli yaşam analizi yapıldı(Tablo 25).

Tablo 25. Hastalısız sağkalım için T3N0 olgularda yaşam analizi sonuçları

	Kaplan–Meier	
	N/hepsi	<i>p</i> değeri *
Perinöral invazyon		
Yok	9/52	0.002
Var	8/15	

*log-rank test

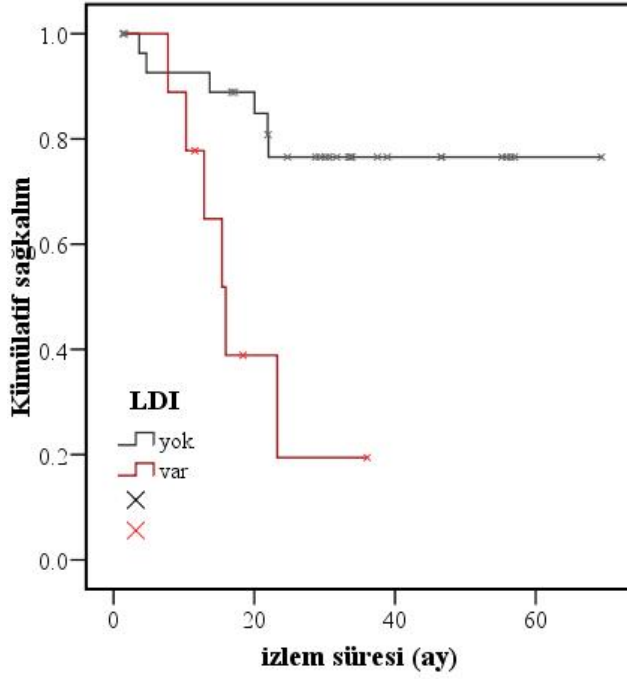
Tek değişkenli analiz sonuçlarında sadece perinöral invazyon varlığı anlamlı bulundu.

Neoadjuvan KRT almayan T3N0 olguların hastalısız sağkalımlarına yönelik cinsiyet, TT skorlaması, ÇRS tutulumu, LDİ, PNI, Vİ, histolojik derece, lenfositik infiltrasyon varlığı, desmoplastik reaksiyon miktarı açısından tek değişkenli ve çok değişkenli yaşam analizi yapıldı(Tablo 26).

Tablo 26. Hastalısız sağkalım için neoadjuvan KRT almayan T3N0 olgularda yaşam analizi sonuçları

	Neoadjuvan KRT (-)			
	Kaplan–Meier	<i>p</i> *	Cox regresyon	<i>P</i>
	n/hepsi	log-rank test	OR (CI)	
Perinöral invazyon		0.002		
Yok	6/31			
Var	7/9			
Lenf damar invazyonu				
Yok	6/29	0.001	5.247 (1.632–16.862)	0.005
Var	6/9			

Tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı saptanan PNI ve LDİ Cox regresyon modeli ile çok değişkenli analiz edildi. LDİ anlamlı bulundu.



Grafik 8. Neoadjuvan KRT almayan T3N0 olgularda hastalıksız sağkalım ile çok değişkenli analizde ilişki çıkan parametrelerin Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

Çalışmaya dahil edilen T2N0 veya T3N0 olgular birleştirilerek çalışma süresi bitiminde genel sağkalımlarına göre cinsiyet, lokal nüks, neoadjuvan KRT, TT, histolojik derece, ÇRS tutulumu, LDİ, PNI, Vİ, lenfositik infiltrasyon varlığı, desmoplazi, yaş, tümörün anatomik yeri, toplam lenf nodu, tümör çapı ve ÇRS uzaklığı açısından karşılaştırıldı(Tablo 27).

Tablo 27. T2N0 veya T3N0 olan olgularda klinikopatolojik değişkenler ile genel sağkalım arasındaki anlamlı ilişki

	Sağ		Eksitus			<i>p</i>
	n	%	Ortalama±SS	N	%	
Perinöral invazyon						0.005*
Yok	72	86.7		11	13.3	
Var	10	66.7		5	33.3	
Venöz invazyon						0.024*
Yok	77	86.5		12	13.5	
Var	4	50		4	50	
Uzak metastaz						<0.001*
Yok	75	91.5		7	8.5	
Var	9	47.4		10	52.6	
ÇRS uzaklığı	61	9.2±7.1		13	4.8±3.3	0.024†

*Ki-kare testi

†Mann-Whitney *U* testi

Sağ kalan olguların 9'unda(%47.4) ve eksitus olan olguların 10'unda(%52.6) uzak metastaz; sağ kalan olguların 72'sinde(%86.7) ve eksitus olan olguların 5'inde(%33.3) PNI pozitifliği; sağ kalan olguların 77'inde(%86.5) ve eksitus olan olguların 12'sinde(%13.5) VI pozitifliği saptandı. Eksitus olan olgularda ÇRS uzaklığı, uzak metastaz, PNI ve VI pozitifliği görülme oranı sağ olan olgulardakinden istatistiksel açıdan anlamlı oranda yüksek bulundu (sırasıyla, p=0.024; p<0.001; p=0.005; p=0.024).

T2N0 veya T3N0 olan olgularda tek değişkenli analiz sonuçlarında genel sağkalım ile ilişkili çıkan histopatolojik faktörler (ÇRS uzaklığı, PNI, VI ve uzak metastaz) çok değişkenli analize alındı(Tablo 28).

Tablo 28. T2N0 veya T3N0 olan olgularda genel sağkalım ile tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı ilişki saptanan histopatolojik değişkenler arasındaki ilişkinin çok değişkenli analiz sonuçları

	Multivaryant*			%95 güven aralığı	
	β	<i>p</i>	OR	Alt sınır	Üst sınır
Venöz invazyon	3.267	0.005	26.222	2.627	261.759

*Lojistik regresyon analizi

VI varlığı ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı(OR=11.250).

Çalışmaya dahil edilen T2N0 veya T3N0 olgular neoadjuvan KRT alan ve almayan olarak iki gruba ayrıldı. Genel sağkalımlarına göre cinsiyet, lokal nüks, tümör tomurcuklanması, histolojik derece, çevresel rezeksiyon sınırı tutulumu, lenf damar invazyonu, perinöral invazyon, venöz invazyon, lenfositik infiltrasyon varlığı, desmoplazi, yaş, tümörün anatomik yeri, toplam lenf nodu, tümör çapı ve çevresel rezeksiyon sınırı uzaklığı açısından karşılaştırıldı(Tablo 29).

Tablo 29. T2N0 veya T3N0 olan ve neoadjuvan KRT almayan olgularda non-parametrik klinikopatolojik değişkenler ile genel sağkalım arasındaki anlamlı ilişki

	Neoadjuvan KRT (+)					Neoadjuvan KRT (-)				
	Sağ		Eksitus		p	Sağ		Eksitus		p
	n	%	N	%		N	%	n	%	
ÇRS uzaklığı	40	9.16±5*	6	5±3*	0.045†					
Uzak metastaz					0.001*					
Yok	48	96	2	4						
Var	9	60	6	40						
Lenf damar invazyonu					0.041*					
Yok	48	92.3	4	7.7						
Var	7	70	3	30						
Perinöral invazyon					0.045*					0.002*
Yok	49	90.7	5	9.3		27	84.4	5	15.5	
Var	6	66.7	3	33.3		0	0	4	100	
Venöz invazyon										0.030*
Yok						26	83.9	5	16.1	
Var						1	25	3	75	

* Ki-kare testi

† Mann-Whitney U testi

Neoadjuvan KRT alan olgulardan sağ kalanların 7'sinde(%70) LDİ, 6'sında(%66.7) PNİ ve 9'unda(%60) uzak metastaz vardı. Eksitus olanlarınsa 3'ünde(%30) LDİ, 5'inde(%33.3) PNİ ve 6'sında(%40) uzak metastaz vardı. LDİ, PNİ ve uzak metastaz varlığı açısından sağ kalan olgular ile eksitus olan olgular arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. (sırasıyla, p=0.041; p=0.045 ve p=0.001).

Neoadjuvan KRT alan grupta sağ kalan olgularda ÇRS uzaklığı 9.1±5 mm(n=40), eksitus olanlarda 5±3 mm(n=6) idi. ÇRS uzaklığı açısından neoadjuvan KRT alan grupta sağ ve eksitus olgular arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0.045).

Neoadjuvan KRT almayan olgularda ise sağ kalanların 1'inde(%25) Vİ, 0'ında(%0) PNİ; eksitus olanlarınsa 3'ünde(%75) LDİ ve 4'ünde (%100)PNİ vardı. LDİ ve PNİ varlığı açısından sağ kalan olgular ile eksitus olan olgular arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu(sırasıyla, p=0.030 ve p=0.002).

Neoadjuvan KRT almayan olgularda tek değişkenli analiz sonuçlarında genel sağkalım ile ilişkili çıkan histopatolojik faktörler (PNİ ve Vİ) çok değişkenli analize alındı (Tablo 30).

Tablo 30. T2N0 veya T3N0 olan ve neoadjuvan KRT almayan olgularda genel sağkalım ile tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı ilişki saptanan histopatolojik değişkenler arasındaki ilişkinin çok değişkenli analiz sonuçları

	Multivaryant*			%95 güven aralığı	
	β	<i>p</i>	OR	Alt sınır	Üst sınır
Venöz invazyon	-1.649	0.028	15.600	1.336	182.090

*Lojistik regresyon analizi

Venöz invazyon ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı(OR=15.600).

Neoadjuvan KRT alan olgularda tek değişkenli analiz sonuçlarında genel sağkalım ile ilişkili çıkan histopatolojik faktörler (PNİ, LDİ, ÇRS uzaklığı ve uzak metastaz) çok değişkenli analize alındı(Tablo 31).

Tablo 31. T2N0 veya T3N0 olan ve neoadjuvan KRT alan olgularda genel sağkalım ile tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı ilişki saptanan histopatolojik değişkenler arasındaki ilişkinin çok değişkenli analiz sonuçları

	Multivaryant*			%95 güven aralığı	
	<i>B</i>	<i>p</i>	OR	Alt sınır	Üst sınır
Lenf damar invazyonu	2.107	0.054	8.222	0.966	69.891

*Lojistik regresyon analizi

Lenf damar invazyonu ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (OR=8.222).

T2N0 veya T3N0 olgularda tümör tomurcuklanması ile diğer klinikopatolojik faktörler arasındaki ilişki incelendi. TT gruplanarak cinsiyet, neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanması, histolojik derece, çevresel rezeksiyon sınırı(ÇRS) tutulumu, lenf damar invazyonu(LDİ), perinöral invazyon(PNİ), venöz invazyon(Vİ), lenfositik infiltrasyon varlığı ve desmoplastik reaksiyon miktarı, yaş, tümörün anatomik konumu, toplam lenf nodu, tümör çapı ve çevresel rezeksiyon sınırına uzaklığı ile ilişkisi karşılaştırıldı(Tablo 32).

Tablo 32. T2N0 veya T3N0 olan olgularda klinikopatolojik değişkenler ile TT arasında anlamlı ilişki

	TT – 1		TT – 2		<i>p</i> *
	N	%	N	%	
Lenf damar invazyonu					0.001
Yok	68	91.9	6	8.1	
Var	18	64.3	10	35.7	
Perinöral invazyon					0.050
Yok	78	86.7	12	13.3	
Var	10	66.7	5	33.3	
Venöz invazyon					0.017
Yok	82	86.3	13	13.7	
Var	5	55.6	4	44.4	

*Ki-kare testi

TT–1 olguların 18’inde(%64.3) ve TT–2 olguların 10’unda(%35.7) LDİ pozitif; TT–1 olguların 10’unda(%66.7) ve TT–2 olguların 5’inde(%33.3) PNİ pozitif ve TT–1 olguların 5’inde(%55.6) ve TT–2 olguların 4’ünde(%44.4) VI pozitif saptandı. TT–2 olgularda LDİ, PNİ ve VI pozitifliği TT–1 olgulardakinden anlamlı şekilde daha yüksek bulundu(sırasıyla,p=0.001; p=0.050 ve p=0.017).

Tek değişkenli analiz sonuçlarında TT gruplaması ile ilişkili çıkan histopatolojik faktörler(LDİ, PNİ ve VI) çok değişkenli analize alındı(Tablo 33).

Tablo 33. T2N0 veya T3N0 olan olgularda tümör tomurcuklanması ile tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı ilişki saptanan histopatolojik değişkenler arasındaki ilişkinin çok değişkenli analiz sonuçları

	Multivaryant*			%95 güven aralığı	
	β	<i>p</i>	OR	Alt sınır	Üst sınır
Venöz invazyon	–2.413	0.002	6.204	1.988	19.360

*Lojistik regresyon analizi

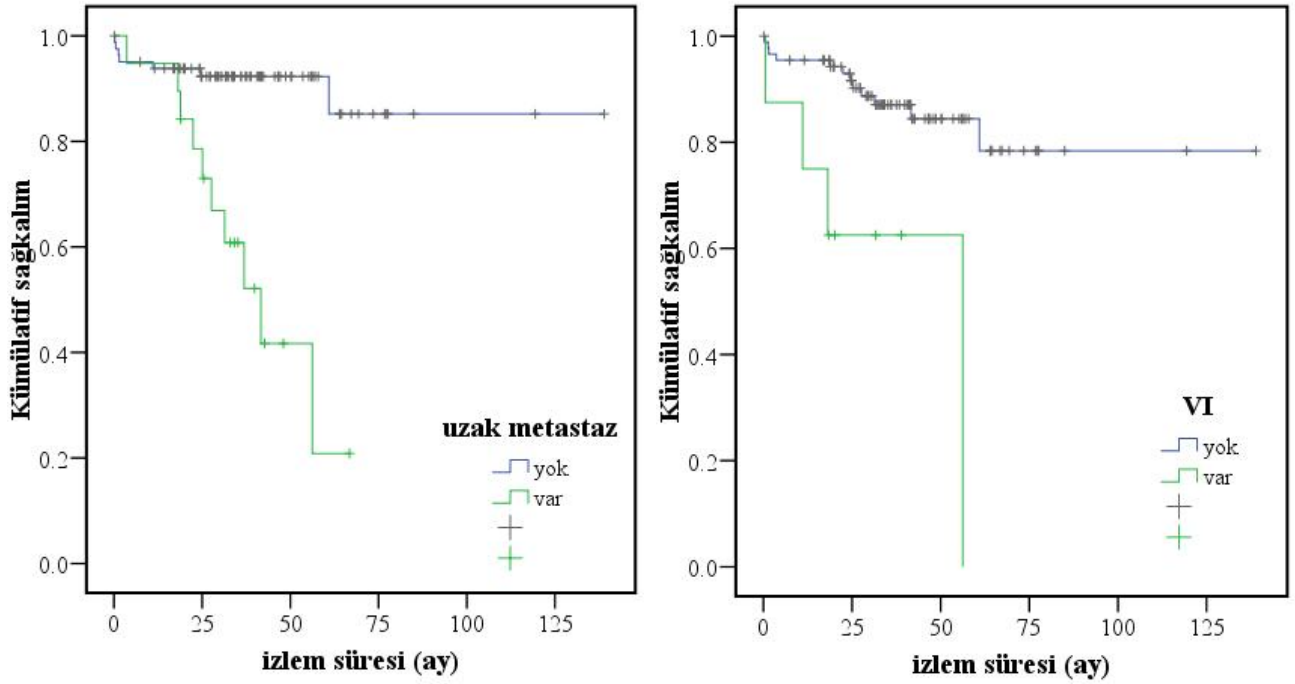
Venöz invazyon tümör tomurcuklanması ile ilişkili bulundu(OR=6.204).

Çalışmaya dahil edilen T2N0 veya T3N0 olguların çalışma süresi bitiminde genel sağkalımlarına yönelik cinsiyet, lokal nüks, uzak metastaz, neoadjuvan KRT, TT gruplaması, ÇRS tutulumu, LDİ, PNİ, VI, histolojik derece, lenfositik infiltrasyon varlığı, desmoplastik reaksiyon miktarı açısından tek değişkenli ve çok değişkenli yaşam analizi yapıldı(Tablo 34).

Tablo 34. T2N0 veya T3N0 olan olgularda genel sağkalım için anlamlı yaşam analizi sonuçları

	Kaplan–Meier	p^* log-rank test	Cox regresyon	p
	n/hepsi		OR (CI)	
Venöz invazyon		0.001		
Yok	12/89			
Var	4/8		5.575 (1.495–20.789)	0.011
Uzak metastaz		<0.001		
Yok	7/82			
Var	10/19		3.823 (1.160–12.610)	0.028
Perinöral invazyon		0.050		
Yok	11/83			
Var	5/15			

Tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı saptanan uzak metastaz, PNİ, Vİ ve ÇRS uzaklığı Cox regresyon modeli ile çok değişkenli analiz edildi. Vİ ve uzak metastaz varlığı anlamlı bulundu.



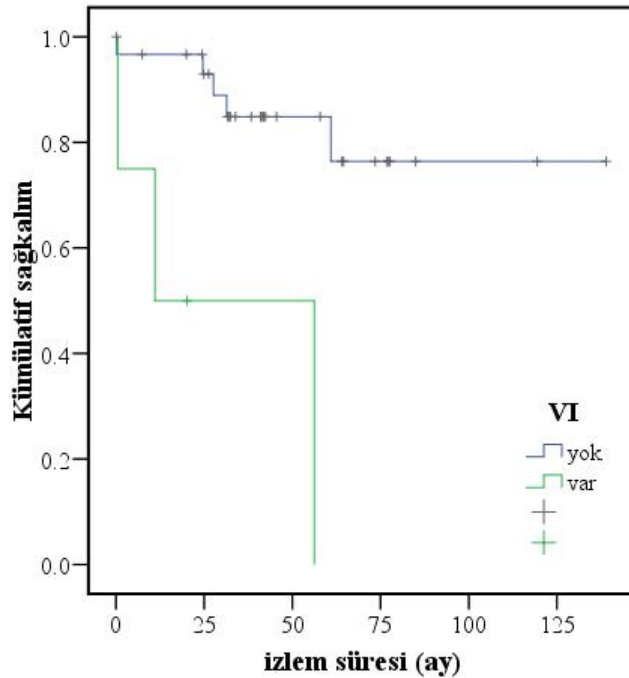
Grafik 9. Genel sağkalım ile çok değişkenli analizde ilişki çıkan parametrelerin Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

Neoadjuvan KRT almayan olguların genel sağkalımlarına yönelik cinsiyet, lokal nüks, uzak metastaz, neoadjuvan KRT, TT skorlaması, ÇRS tutulumu, LDİ, PNİ, Vİ, histolojik derece, lenfositik infiltrasyon varlığı, desmoplastik reaksiyon miktarı açısından tek değişkenli ve çok değişkenli yaşam analizi yapıldı.(Tablo 35).

Tablo 35. T2N0 veya T3N0 olan ve neoadjuvan KRT almayan olgularda genel sağkalım için anlamlı yaşam analizi sonuçları

	T2N0 veya T3N0 / Neoadjuvan KRT (-) olgular			
	Kaplan–Meier	<i>p</i> *	COX regresyon	
	n/hepsi	log-rank test	OR (CI)	<i>p</i> *
Venöz invazyon		<0.001		
Yok	5/31			
Var	3/4		9.768	(2.084– 0.004
			45.778)	
Uzak metastaz		0.001		
Yok	5/32			
Var	4/4			

Tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı saptanan uzak metastaz ve Vİ Cox regresyon modeli ile çok değişkenli analiz edildi. Vİ varlığı anlamlı bulundu.



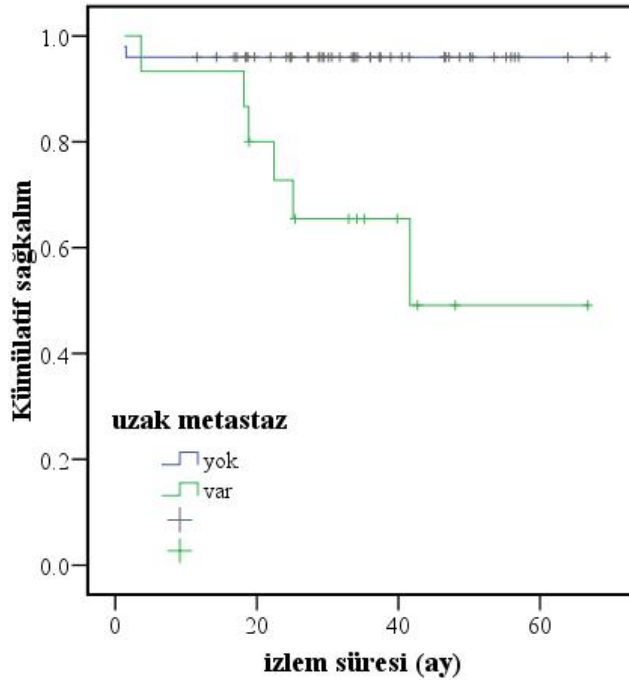
Grafik 10. Neoadjuvan KRT almayan olgularda genel sağkalım ile çok değişkenli analizde ilişki çıkan parametrelerin Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

Neoadjuvan KRT alan olguların genel sağkalımlarına yönelik cinsiyet, lokal nüks, uzak metastaz, neoadjuvan KRT, TT skorlaması, ÇRS tutulumu, LDİ, PNI, Vİ, histolojik derece, lenfositik infiltrasyon varlığı, desmoplastik reaksiyon miktarı açısından tek değişkenli ve çok değişkenli yaşam analizi yapıldı(Tablo 36).

Tablo 36. T2N0 veya T3N0 olan ve neoadjuvan KRT alan olgularda genel sağkalım için anlamlı yaşam analizi sonuçları

	T2N0 veya T3N0 / Neoadjuvan KRT (+) olgular			
	Kaplan–Meier	<i>p</i>	Cox regresyon	<i>p</i>
	n/hepsi	log-rank test	OR (CI)	
Uzak metastaz		<0.001		
Yok	2/50			
Var	6/15		13.100 (1.464–117.257)	0.021
Lenf damar invazyonu		0.020		
Yok	4/52			
Var	3/10			

Tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı saptanan uzak metastaz ve LDİ Cox regresyon modeli ile çok değişkenli analiz edildi. Uzak metastaz varlığı anlamlı bulundu.



Grafik 11. Neoadjuvan KRT alan olgularda genel sağkalım ile çok değişkenli analizde ilişki çıkan parametrelerin Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

Çalışmaya dahil edilen T2N0 veya T3N0 olguların çalışma süresi bitiminde hastaliksız sağkalımlarına yönelik cinsiyet, neoadjuvan KRT, TT skorlaması, ÇRS tutulumu, LDİ, PNI, VI, histolojik derece, lenfositik infiltrasyon varlığı, desmoplastik reaksiyon miktarı açısından tek değişkenli ve çok değişkenli yaşam analizi yapıldı(Tablo 37).

Tablo 37. T2N0 veya T3N0 olan olgularda hastaliksız sağkalım için anlamlı yaşam analizi sonuçları

	Kaplan–Meier	
	N/hepsi	<i>p</i>
Perinöral invazyon		<0.001
Yok	12/89	
Var	8/15	

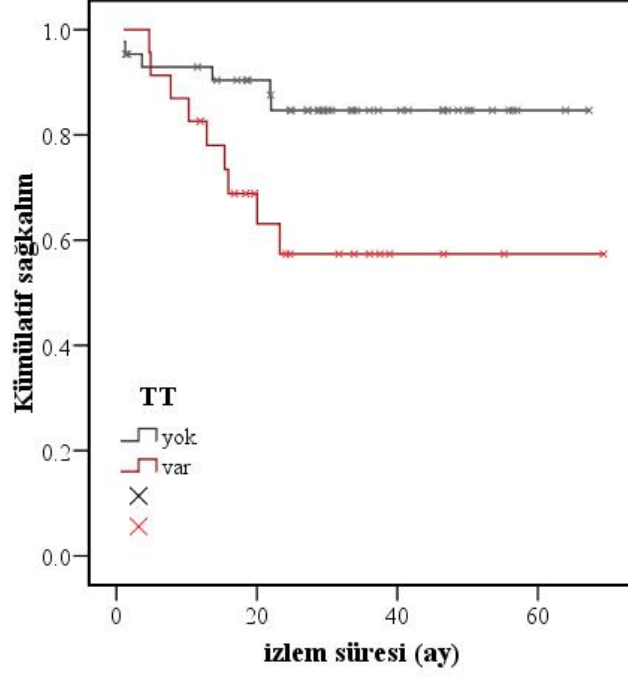
*log-rank test

Tek değişkenli analiz sonuçlarında sadece perinöral invazyon varlığı anlamlı bulundu. Neoadjuvan KRT alan T2N0 veya T3N0 olguların hastaliksız sağkalımlarına yönelik cinsiyet, TT skorlaması, ÇRS tutulumu, LDİ, PNI, VI, histolojik derece, lenfositik infiltrasyon varlığı, desmoplastik reaksiyon miktarı açısından tek değişkenli ve çok değişkenli yaşam analizi yapıldı(Tablo 38).

Tablo 38. T2N0 veya T3N0 olan ve neoadjuvan KRT alan olgularda hastaliksız sağkalım için anlamlı yaşam analizi sonuçları

	T2N0 veya T3N0 / Neoadjuvan KRT (+) olgular			
	Kaplan–Meier	<i>p</i>	Cox regresyon	
	n/hepsi	log-rank test	OR (CI)	<i>p</i>
Lenfatik damar invazyonu		<0.001		
Yok	7/52			
Var	7/10			
Perinöral invazyon		<0.001		
Yok	8/55			
Var	7/9			
Tümör tomurcuklanması		0.022		
Yok	6/43			
Var	9/23		4.401	(1.092– 0.037
			17.736)	
Çrs uzaklığı			0.868 (0.758–0.993)	0.039

Tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı saptanan PNİ, LDİ, TT ve ÇRS ölçümü Cox regresyon modeli ile çok değişkenli analiz edildi. TT ve ÇRS uzaklığı anlamlı bulundu.



Grafik 12. Neoadjuvan KRT alan T2N0 veya T3N0 olgularda genel sağkalım ile çok değişkenli analizde ilişki çıkan tümör tomurcuklanması varlığının Kaplan-Meier sağkalım eğrisi

TARTIŞMA

Kolorektal kanserde optimal cerrahi yapılmasına rağmen sadece cerrahi tedavi uygulandığı zaman birçok olguda lokal nüks ve uzak metastaz görülmektedir. Ancak cerrahi tedaviye eklenen adjuvan(preoperatif ve/veya postoperatif) kemoradyoterapiler ile hastada lokal nüks ve uzak metastaz oranı azaltılabilmekte ve sağkalım oranı arttırılabilmektedir(4). Kolorektal kanserle ilgili yapılan çalışmalarda sürekli kanıtlanan en önemli bağımsız prognostik faktör tümörün evresidir(23). Ancak, aynı patojik evredeki hastaların postoperatif süreçte lokal nüks ve invazyon açısından birbirlerinden farklı seyretmeleri tümörün lenf nodu tutulumu, intramural derinlik gibi parametrelerini değerlendiren standart patolojik evrelemenin(TNM evrelemesi) bu hastalarda yetersiz kalabildiğini göstermektedir(13).

Malign tümörlerin karakteri histopatolojik olarak nicel ve nitel özellikler olmak üzere iki temel açıdan değerlendirilebilir. Tümör niceliği tümörün çapı, bağırsağın çapı ile ilişkili olarak lezyonun çevresel tutulum boyutu ve invazyon derinliği olarak tanımlanmaktadır. Her ne kadar bu nicel faktörler faydalı prognostik ve terapötik bilgi sağlasa da kanserin niteliksel özellikleri lezyonun gerçek biyolojik aktivitesini daha iyi yansıtabilir ve bu nedenle daha yüksek prediktif değere sahip olabilir. Bir kanserin biyolojik aktivitesi ve nüks eğilimi tümör gövdesindeki kıyasla lezyonun invaziv yüzündeki histolojik özellikleri tarafından daha doğru olarak yansıtılmaktadır(66-68). Tümör tomurcuklanmasının tümör evresinden daha güçlü prognostik değeri olduğunu ve genel tümör sınır konfigürasyonundan bağımsız olarak prognostik değerinin olabileceğini bildiren çeşitli çalışmalar mevcuttur(47,48).

Rektum kanserine özgül gerek adjuvan tedavi almamış piyeste gerekse neoadjuvan tedavi alıp etkilenmiş piyeste tümör tomurcuklanmasının araştırılmasının prognostik ve klinik önemi araştırılmamıştır. Çalışmamız rektum kanserli hastalarda prognostik faktör olarak tümör tomurcuklanmasını, tümör tomurcuklanmasının neoadjuvan kemoradyoterapiden etkilenip etkilenmediğini ve bilinen diğer prognostik faktörler ile ilişkisini değerlendirmek amacı ile yapıldı. KRK'lı olgularda tümör tomurcuklanmasını inceleyen literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğunda 2000 yılından öncesi, yani neoadjuvan KRT verilmesinin yaygın endike olmadığı dönemdeki olgular incelenmiştir(58,69-72). 2011 yılında yayınlanan Du ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada sadece neoadjuvan radyoterapi almış lokal ileri rektum kanserli olgular tümör tomurcuklanması açısından incelenmiş ve tümör regresyon derecesinin ve tümör tomurcuklanmasının uzun süreli hastaliksız sağkalım ile ilişkili faktörler olduğu

bildirilmiştir(73). Çalışmamız neoadjuvan kemoradyoterapi alan lokal ileri rektum kanserli hastalarda tümör tomurcuklanması ile neoadjuvan kemoradyoterapiden etkilenmiş piyes arasındaki olası ilişkiyi değerlendiren ilk klinik çalışma olması nedeniyle literatürdeki klinik onkolojik bilgi açığını kapatması açısından önemlidir.

Çalışmamızda tümör tomurcuklanması yoğunluğu arttıkça olgularda genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranlarının azaldığı istatistiksel olarak saptandı(sırasıyla, $p<0.001$; $p=0.006$). Olgular neoadjuvan KRT alan ve almayan olarak gruplandığında da genel sağkalım(sırasıyla, $p=0.001$; $p:0.008$) ve hastaliksız sağkalımla(sırasıyla, $p=0.024$; $p=0.001$) tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Çok değişkenli analizle değerlendirildiğinde ise olgularda genel sağkalım ile tümör tomurcuklanması skoru arasında(TT az, OR=2.388; TT orta, OR=18.661 ve TT çok, OR=8.971) ve neoadjuvan KRT almayan olgularda genel sağkalım ile tümör tomurcuklanması skoru arasında(TT az, OR=2.129; TT orta, OR=25.364 ve TT çok, OR=21.071) anlamlı ilişki saptandı. Kinoshita ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada preoperatif radyoterapi verilen rektum kanserli olgularda tümör tomurcuklanmasının preoperatif RT verilmeyen gruba göre azaldığı tespit edilmiştir(74). Bizim çalışmamızda da neoadjuvan KRT verilmesinin tümör tomurcuklanması etkinliğini azalttığı görülmüştür. Cerrahi öncesi radyoterapi almış olgularda, patolojik bulgularda radyasyona bağlı değişiklikler meydana gelebilmekte ve bu olgulardaki tümör tomurcuklanması radyasyona maruz kalmamış olgulardakinden farklı özellikler gösterebilmektedir. Postradyoterapi tümör tomurcuklanması invaziv yüz olmaksızın nekrotik ya da skar-benzeri kanseri çevreleyen seyrek rezidüel kanser hücreleri ya da hücre kümeleri şeklinde görülmektedir (58,75). Du ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada “*false budding*”(yanlış tomurcuklanma) olarak da tanımlanan bu tomurcuklanma örüntüsünün radyasyon almamış olgulardaki tümör tomurcuklanması kadar güçlü prognostik değeri olmadığı yönünde görüş bildirilmiştir(73). Bizim çalışmamızda her ne kadar “yanlış tomurcuklanma” ayrı bir parametre olarak tanımlanmamış ve değerlendirilmemiş olsa da, neoadjuvan KRT almayan grupta tümör tomurcuklanmasının bağımsız prognostik faktör olması bu görüşü desteklemektedir. Bu bulgu tümörün artmış biyolojik agresivitesinin bir göstergesi olarak ele aldığımız tümör tomurcuklanmasının neoadjuvan KRT’ den hastanın lehine olmak üzere ciddi düzeyde etkilendiğini göstermekte ve onkolojik sonuçlar açısından kemoradyoterapinin çok fayda sağladığını kanıtlamaktadır.

T3N0 olgular incelendiğinde genel sağkalım ile tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki saptandı($p=0.045$). Çok değişkenli yaşam analizinde tümör tomurcuklanması bağımsız prognostik faktör olarak tespit edildi($OR=4.337$). Prognostik açıdan “*Gri zon*” da olan evre II hastalarda ek tedavi verilmediği durumda umulmayan ve beklenmeyen lokal rekürrenslerin ve uzak metastazların saptanamayan tümöre ait biyolojik agresivite-davranış biçimi olduğu iyi bilinmektedir. Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tümör tomurcuklanması T3N0 kolorektal kanserli hastalarda bağımsız prognostik faktör olarak tespit edilmiştir(76). Çalışmamızda da saptanan bu ilişki T3N0 olgularda adjuvan tedavi gerekliliği açısından karar vermede çok yararlı olabilir. Bu nedenle patolojik değerlendirme raporlarında tümör tomurcuklanması mutlaka değerlendirilip skorlanmalı ve multidisipliner konseyde ek tedavi gerekliliği açısından göz önüne alınmalıdır.

Tümör tomurcuklanması ile neoadjuvan KRT, tümör invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu, lenf damar invazyonu, venöz invazyon, lokal nüks, uzak metastaz ve metastatik lenf nodu sayısı arasında tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı ilişki saptandı(sırasıyla, $p=0.005$; $p=0.041$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p=0.034$; $p=0.009$ ve $p=0.002$). Çok değişkenli analiz sonuçlarında ise lenf damar invazyonu varlığı, venöz invazyon varlığı, lokal nüks varlığı ve metastatik lenf nodu sayısı bağımsız prognostik faktör olarak saptandı.

Her ne kadar evreleme için kullanılsa da TNM kılavuzunda tedavi öncesi karsinoembriyonik antijen(CEA) düzeyleri, çevresel rezeksiyon sınırı, perinöral invazyon varlığı ya da yokluğu, mikrosatellit kararsızlığı(MSI) durumunu ve tümör regresyonu derecesi(neoadjuvan tedavi uygulanan tümörler için) bakılması önerilen prognostik faktörlerdir(23). Tümör tomurcuklanmasının prognostik değerini belirten literatürdeki birçok çalışmaya karşın halen klinik kullanıma yeterince girmemesi düşündürücüdür.

Birçok çalışmacı tümör tomurcuklanmasının akciğer, endometrium, larinks, özofagus, dudak, dil gibi birçok organla ilişkili kanserde tümör biyolojisindeki agresif davranışı yansıttığını belirtmişlerdir(100-105). Miyata ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 2000 ile 2005 yılları arasında neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan özofajiyal skuamöz hücreli kanser olgularında tümör tomurcuklanması değerlendirilmiş ve artmış tümör tomurcuklanması yoğunluğunun en önemli kötü prognoz göstergesi olduğu, ikinci önemli kötü prognoz göstergesinin ise tutulan lenf nodu sayısı olduğu bildirilmiştir(106). Bizim çalışmamızla da tutarlı olan bu bulgular KRK’ler dışındaki kanserlerde de tümör tomurcuklanmasının önemini göstermektedir.

Genel sağkalım ile iyi bilinen klinikopatolojik faktörlerin ilişkisi değerlendirildiğinde neoadjuvan KRT, tümör invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu, tümör tomurcuklanması skoru, lenf damar invazyonu, venöz invazyon, perinöral invazyon, çevresel rezeksiyon sınırı, metastatik lenf nodu sayısı ve ÇRS uzaklığı ölçümü arasında tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı ilişki saptandı(sırasıyla, $p=0.003$; $p=0.002$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p=0.005$; $p<0.001$; $p=0.006$; 0.001 ; $p:0.003$ ve $p<0.001$).Çok değişkenli analiz sonuçlarında tümör tomurcuklanması skoru, neoadjuvan KRT almayan grup ve ÇRS uzaklığı ölçümü bağımsız prognostik faktör olarak saptandı(sırasıyla, OR=2.388,18.661,8.971; OR=2.487; OR=0.805). Neoadjuvan KRT almış olguların lokal ileri evre olmalarına rağmen genel sağkalım oranı neoadjuvan KRT almamış olgularındakinden yüksek bulundu.

Çalışmamızda neoadjuvan KRT verilmesi ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanırken($p=0.003$); hastalısız sağkalım üzerine anlamlı etkisinin olmadığı görüldü ($p=0.588$).

Mevcut literatür bilgileri tümör invazyon derinliği arttıkça kolorektal kanserli hastalarda genel sağkalım oranının azaldığı yönündedir(25,26,35). Bizim çalışmamızda da tümör invazyon derinliği daha az olan hastalarda genel sağkalım oranları daha yüksek bulundu($p=0.002$). Ancak neoadjuvan KRT almayan olgularda tümör invazyon derinliğinin genel sağkalım ile anlamlı ilişkisinin olmadığı görüldü($p=0.209$). Bu durumun erken evre rektum kanserlerine neoadjuvan KRT verilmemiş olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda tek değişkenli analizlerde lenf damar invazyonu ve venöz invazyon varlığının genel ve hastalısız sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu(sırasıyla, $p=0.005$; $p=0.007$ ve $p<0.001$; $p<0.001$) ve her iki prognostik faktörün de ayrı ayrı varlığının genel ve hastalısız sağkalım sürelerini kısalttığı görüldü. Neoadjuvan KRT alan ve almayan gruplarda tek değişkenli analizlerde venöz invazyon varlığının genel sağkalım ve hastalısız sağkalımı azalttığı saptandı. Venöz invazyon varlığının neoadjuvan KRT almayan olgularda çok değişkenli analizde genel sağkalım ve hastalısız sağkalım için bağımsız prognostik faktör olduğu görüldü. Alt gruplara bakıldığında neoadjuvan KRT almayan T3N0 ve T2-T3N0 olgularda da genel sağkalım için bağımsız prognostik faktör olduğu saptandı(sırasıyla, OR=11.250; OR=15.600). Neoadjuvan KRT alan olgularda ise anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızdaki bulgular lenf damar invazyonu ve venöz invazyon varlığının kolorektal kanserli hastalarda sağkalımı azalttığını destekleyen çalışmalar ile uyumludur(75,77,78). Lenf

damar invazyonu ve venöz invazyon Amerikan Patologlar Koleji(CAP) tarafından yapılan prognostik faktör sınıflamasında kategori I olarak tanımlanmış prognostik faktörlerdir(24).

Lokal nüks ve uzak metastaz ile tümör tomurcuklanması arasında yapılan tek değişkenli analizde her iki faktörde anlamlı bulundu. Çok değişkenli analizde lokal nüks bağımsız prognostik faktör olarak saptandı. Hase ve arkadaşlarının bir çalışmasında orta ve şiddetli tumor tomurcuklanması saptanan olgulardaki lokal nüks oranı, 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları tümör tomurcuklanması saptanmayan ya da hafif olan olgulardaki oranlardan anlamlı yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada orta veya şiddetli tümör tomurcuklanması bulunan Dukes B olguların 5 yıllık sağ kalım oranının hiç veya hafif tümör tomurcuklanması bulunan Dukes C olgulardakinden düşük olduğu bildirilmiştir(47).

Çalışmamızda uzak metastaz varlığının hem neoadjuvan KRT almış olgularda hem de neoadjuvan KRT almamış olgularda genel sağkalımı olumsuz etkilediği saptandı. KRK'li hastalarda uzak metastaz varlığının sağkalım açısından kötü prognoz göstergesi olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir(24, 79-82).

Mevcut literatür bilgileri KRK'li hastalarda lenf nodu tutulumu varlığının sağkalımı azalttığı ve tutulan lenf nodu sayısının artışıyla sağkalım oranında azalma olduğu yönündedir(23,83-86). Lenf nodu tutulumu, uzak metastazdan sonra ikinci en güçlü “cerrahi sonrası sonuç göstergesi” olarak tanımlanmıştır(23). Tutulan lenf nodu sayısına ek olarak cerrahi spesimendeki toplam lenf nodu sayısı da hem evre II(lenf nodu negatif) hem de evre III(lenf nodu pozitif) hastalığın prognozunu direkt olarak etkilemektedir(87-92). Çalışmamızda lenf nodu tutulumu tek değişkenli analizlerde tüm gruplarda genel ve hastaliksız sağkalım oranlarını azaltan bir faktör olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde ise neoadjuvan KRT almayan olgularda hastaliksız sağkalım açısından bağımsız bir faktör olmadığı, neoadjuvan KRT alan olgularda ise hastaliksız sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu görülmüştür.

Rektum kanseri için cerrahi tekniğin niteliği ve ÇRS durumu hem lokal nüks ve uzak metastaz için hem de sağkalım için en önemli prediktif faktörler arasında yer almaktadır(93-98). Birbeck ve arkadaşlarının bir çalışmasında rektum kanserinde ÇRS tutulumunun sağkalım üzerine olan etkisi araştırılmıştır. ÇRS tutulumu olan olgularda daha yüksek lokal nüks saptanmıştır. ÇRS durumunun rektal kanser cerrahisi sonrasında sağkalım prediktörü olarak kullanılabilineceği gösterilmiştir(99).Çalışmamızda mevcut literatür bilgisi ile uyumlu olarak ÇRS tutulumunun hastaliksız sağkalımı azalttığı ve ÇRS uzaklığı ölçümü azaldıkça

hem neoadjuvan KRT alan hem de almayan olgularda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımın azaldığı saptandı. Bu sonuçlar cerrahi spesimenin değerlendirilmesinde RS uzaklığının mm cinsinden ölçülmesi ve kaydedilmesi gerekliliğinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. RS varlığının ve uzaklığının klinik önemini değerlendirmeye yönelik geniş kapsamlı çalışmalara halen ihtiyaç vardır.

SONUC

Tümör tomurcuklanması ile neoadjuvan KRT, tümör invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu, lenf damar invazyonu, venöz invazyon, lokal nüks, uzak metastaz ve metastatik lenf nodu sayısı arasında anlamlı ilişki saptandı.

TT yoğunluğu arttıkça hastalarda genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranları azalmaktadır. Hastalar neoadjuvan KRT alan ve almayan olarak gruplandırıldığında da genel sağkalım ve hastaliksız sağkalımla tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Tümör tomurcuklanması neoadjuvan KRT almayan olgularda ve tüm seride genel sağkalım için bağımsız prognostik faktör olarak tespit edildi. Neoadjuvan KRT alan olgularda, tümör tomurcuklanması skorunun tümör agresivitesinin tedaviden etkilenmesi nedeniyle genel sağkalıma bağımsız bir faktör olarak etkisinin olmadığı görüldü.

T3N0 olgular incelendiğinde genel sağkalım için tümör tomurcuklanmasının bağımsız bir prognostik faktör olduğu tespit edildi.

Neoadjuvan KRT almış olguların lokal ileri evre olmalarına rağmen genel sağkalım oranı neoadjuvan KRT almamış olgularınkinden yüksek bulundu. Neoadjuvan KRT verilmesi ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanırken; hastaliksız sağkalım üzerine anlamlı etkisinin olmadığı görüldü.

Tümör invazyon derinliği daha az olan hastalarda genel sağkalım oranları daha yüksek bulundu. Ancak neoadjuvan KRT almayan olgularda tümör invazyon derinliğinin genel sağkalım ile anlamlı ilişkisinin olmadığı görüldü.

Lenf damar invazyonu ve venöz invazyon varlığının genel sağkalımı ve hastaliksız sağkalımı azalttığı tespit edildi. Tümör tomurcuklanmasının lenf damar invazyonu ve venöz invazyon gibi bağımsız bir prognostik faktör olduğu tespit edildi.

Çevresel rezeksiyon sınırı uzaklığının hastaliksız sağkalımı azalttığı ve ÇRS uzaklığı kısaldıkça hem neoadjuvan KRT alan hem de almayan olgularda genel sağkalım ve hastaliksız sağkalımın azaldığı saptandı.

Özetle: 1)Tümör tomurcuklanması en az lenf nodu metastaz varlığı kadar güçlü ve etkin bir prognostik öneme sahip olduğu geniş ve verisi prospektif değerlendirilen bir seride kanıtlanmıştır.

2)Tümör tomurcuklanması rezeke kolorektal piyesin patolojik değerlendirilmesinde mutlaka yerini almalıdır.

3)Genel klinikopatolojik prognostik faktörler arasında güçlü prognostik rolü tanınarak özellikle tartışmalı olgularda adjuvan tedavilerin endikasyonunu belirlemede sıklıkla başvurulmalıdır.

4)Tümör tomurcuklanmasının saptanan prognostik önemi neoadjuvan KRT gören rezeke rektum piyesinde de sürmektedir. Bu durum tedaviden yanıt alınamayan olgularda bir biyolojik ölçüt olarak kullanılıp daha yoğun sistemik kemoterapi protokollerinin uygulanması için yol gösterici olabilir.

5)Hem tüm evreleri içeren rektum serisinde hem de alt grup analizlerinde tümör tomurcuklanmasının kanıtlanan güçlü prognostik rolü nedeni ile TNM sınıflamasında yer almasının gerekliliğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Heald R, Husband E, Ryall R. The mesorectum in rectal cancer surgery: the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69: 613-16.
2. Marsh P, James R, Schofield P. Definition of local recurrence after surgery for rectal carcinoma. *Br J Surg* 1995; 82: 465-68.
3. Guillem J, Chessin D, Cohen A, et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2005;241:829-36.
4. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8.507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358(9290): 1291-304.
5. National Institutes of Health consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264:1444-50.
6. Janjan N, Khoo V, Abbruzzese J, et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: The M.D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44: 1027-38.
7. Theodoropoulos G, Wise W, Padmanabhan A, et al: T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 2002;45: 895-903.
8. Kaminsky-Forrett M, Conroy T, Luporsi E, et al. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3–T4 rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42: 935-41.
9. Chari R, Tyler D, Anscher M, et al. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1995; 221:778-87.
10. Kodner I, Shemesh E, Fry R, et al. Preoperative irradiation for rectal cancer. *Ann Surg* 1988; 209:194-99.
11. Marsh P, James R, Schofield P. Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma: results of a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1205-14.
12. Stockholm Colorectal Cancer Group. Randomized Study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 423-30.

13. Park K, Choi H, Roh M, et al. Intensity of Tumor Budding and Its Prognostic Implications in Invasive Colon Carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1597-602.
14. Morodomi T, Isomoto H, Shirouzu K, et al. An index for estimating the probability of lymph node metastasis in rectal cancers. Lymph node metastasis and the histopathology of actively invasive regions of cancer. *Cancer* 1989;63: 539-43.
15. Hase K, Shatney C, Johnson D, et al. Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993;36: 627-35.
16. Okuyama T, Oya M, Ishikawa H. Budding as a useful prognostic marker in pT3 well- or moderately differentiated rectal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2003;83: 42-47.
17. Baykan A, Zorluoğlu A.(Ed.). *Kolon ve rektum kanserleri.1.baskı. İstanbul: Seçil ofset S.480.*
18. Putz R, Pabst R.(Ed.). *İnsan Anatomisi Atlası, Sobotta. 4.baskı. İstanbul: Beta ofset S.204-05.*
19. Baykan A, Zorluoğlu A.(Ed.). *Kolon ve rektum kanserleri.1.baskı. İstanbul: Seçil ofset S.481.*
20. Mollahaliloğlu S, Başara B.(Ed.) *T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2010.*Ankara: Kalkan ofset S.25-30.
21. Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *Cancer J Clin.*2011; 61: 212-36.
22. Tetsuichiro M, Mochizuki H.(Ed.). *Tumor Budding in Colorectal Cancer. New York: Nova Science Publishers S. 40-41.*
23. Edge S, Byrd D, Compton C, et al (Ed.).*American Joint Committee on Cancer Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer. S.133.*
24. Compton C, Fielding L, Burgart L, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124: 979-94.
25. Tominaga T, Sakabe T, Koyama Y, et al. Prognostic factors for patients with colon or rectal carcinoma treated with resection only. Five-year follow-up report. *Cancer.* 1996;78: 403-08.
26. Shepherd N, Baxter K, Love S. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology.* 1997;112:1096-102.

27. Baxter N, Ricciardi R, Simunovic M, et al. An evaluation of the relationship between lymph node number and staging in pT3 colon cancer using population-based data. *Dis Colon Rectum*. 2010;53: 65-70.
28. Chang G, Rodriguez-Bigas M, Skibber J, et al. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99: 433-41.
29. Belt E, Van Stijn M, Bril H, et al. Lymph node negative colorectal cancers with isolated tumor deposits should be classified and treated as stage III. *Ann Surg Oncol*. 2010;17: 3203-11.
30. Waldman S, Hyslop T, Schulz S, et al. Association of GUCY2C expression in lymph nodes with time to recurrence and disease-free survival in pN0 colorectal cancer. *JAMA*. 2009;301:745-52.
31. Paramo J, Summerall J, Wilson C, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping in patients with colon cancer. *Am J Surg*. 2001;182: 40-43.
32. Faerden A, Sjo O, Bukholm I, et al. Lymph node micrometastases and isolated tumor cells influence survival in stage I and II colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2011;54: 200-06.
33. Lee M, Hong C, Yoon S, et al. Isolated tumor cells in lymph nodes are not a prognostic marker for patients with stage I and stage II colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2006;93: 13-18.
34. Harrison J, Dean P, el-Zeky F, et al. From Dukes through Jass: pathological prognostic indicators in rectal cancer. *Hum Pathol*. 1994;25(5):498-505.
35. Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum*. 1988;31: 33-41.
36. Wittekind C, Compton C, Greene F, et al. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer*. 2002;94: 2511-16.
37. Wittekind C, Compton C, Quirke P, et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer*. 2009;115: 3483-88.
38. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiyah M, et al. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103: 689-97.
39. Jessup J, Stewart A, Menck H. The National Cancer Data Base report on patterns of care for adenocarcinoma of the rectum, 1985-95. *Cancer*. 1998;83: 2408-18.

40. Nagtegaal I, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer?. *J Clin Oncol*. 2008;26: 303-12.
41. Bernstein T, Endreseth B, Romundstad P, et al. Norwegian Colorectal Cancer Group. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. *Br J Surg*. 2009; 96: 1348-57.
42. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23: 8688-96.
43. Michelassi F, Ayala J, Balestracci Tet al. Verification of a new clinicopathologic staging system for colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg*. 1991;214: 11-18.
44. Messerini L, Vitelli F, De Vitis L, et al. Microsatellite instability in sporadic mucinous colorectal carcinomas: relationship to clinico-pathological variables. *J Pathol*. 1997;182: 380-84.
45. Locker G, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24: 5313-27.
46. Ogino S, Nosho K, Irahara N, et al. Lymphocytic reaction to colorectal cancer is associated with longer survival, independent of lymph node count, microsatellite instability, and CpG island methylator phenotype. *Clin Cancer Res*. 2009;15: 6412-20.
47. Minsky B, Mies C, Rich T, et al. Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor for survival in colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 311-18.
48. Goldstein N, Hart J. Histologic features associated with lymph node metastasis in stage T1 and superficial T2 rectal adenocarcinomas in abdominoperineal resection specimens. Identifying a subset of patients for whom treatment with adjuvant therapy or completion abdominoperineal resection should be considered after local excision. *Am J Clin Pathol*. 1999;111: 51-58.
49. Peng J, Sheng W, Huang D, et al. Perineural invasion in pT3N0 rectal cancer: the incidence and its prognostic effect. *Cancer*. 2011;117: 1415-21.
50. Dean P, Vernava A. Flow cytometric analysis of DNA content in colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1992;35: 95-102.
51. Newland R, Dent O, Lyttle M, et al. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer*. 1994;73: 2076-82.

52. Kornprat P, Pollheimer M, Lindtner R, et al. Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal. *Am J Clin Oncol*. 2011;34: 43-49.
53. Dukes C. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol* 1932; 35: 323-32.
54. Astler V, Coller F. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139: 846-52.
55. Masaki T, Sugiyama M, Matsuoka H, et al. Clinical utility of grading criteria for submucosal invasion in the prognosis of T1 colorectal carcinomas. *J Gastroenterol* 2003;38: 37-44.
56. Ueno H, Murphy J, Jass J, et al. Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology* 2002;40: 127-32.
57. Okuyama T, Oya M, Yamaguchi M. Budding (sprouting) as a useful prognostic marker in colorectal mucinous carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32: 412-16.
58. Jass J, Barker M, Fraser L, et al. APC mutation and tumour budding in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2003;56: 69-73.
59. Masaki T, Goto A, Sugiyama M, et al. Possible contribution of CD44 variant 6 and nuclear beta-catenin expression to the formation of budding tumor cells in patients with T1 colorectal carcinoma. *Cancer* 2001;92: 2539-46.
60. Gabbert H, Wagner R, Moll R, et al. Tumor dedifferentiation: an important step in tumor invasion. *Clin Exp Metastasis* 1985;3: 257-79.
61. Phillips R. Adequate distal margin of resection for adenocarcinoma of the rectum. *World J Surg* 1992; 16: 463-66.
62. Kirchner T, Brabletz T. Patterning and nuclear beta-catenin expression in the colonic adenoma-carcinoma sequence: analogies with embryonic gastrulation. *Am J Pathol* 2000;157: 1113-21.
63. Saha S, Bardelli A, Buckhaults P, et al. A phosphatase associated with metastasis of colorectal cancer. *Science* 2001; 294: 1343-46.
64. Yamada T, Takaoka A, Naishiro Y, et al. Transactivation of the multidrug resistance 1 gene by T-cell factor 4/beta-catenin complex in early colorectal carcinogenesis. *Cancer Res* 2000; 60: 4761-66.
65. Zhang T, Otevrel T, Gao Z, et al. Evidence that APC regulates survivin expression: a possible mechanism contributing to the stem cell origin of colon cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 8664-67.

66. Takebayashi Y, Aklyama S, Yamada K, et al. Angiogenesis as an unfavorable prognostic factor in human colorectal carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 226-31.
67. Minsky B, Mies C, Recht A, et al. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. II. The influence of blood vessel invasion. *Cancer* 1988; 61: 1417-24.
68. Piedbois P, Buyse M. Endpoints and surrogate endpoints in colorectal cancer: A review of recent developments. *Curr Opin Oncol.* 2008;20: 466-71.
69. Choi H, Park K, Shin J, et al. Tumor budding as a prognostic marker in stage-III rectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2007;22: 863-68.
70. Masaki T, Matsuoka H, Sugiyama M, et al. Tumor budding and evidence-based treatment of T2 rectal carcinomas. *J Surg Oncol* 2005; 92: 59-63.
71. Okuyama T, Oya M, Ishikawa H. Budding as a useful prognostic marker in pT3 well- or moderately-differentiated rectal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2003; 83: 42-47.
72. Masaki T, Matsuoka H, Sugiyama M, et al. Budding as a useful determinant of the optimal treatment for T1 rectal carcinomas. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 388-91.
73. Du C, Xue W, Li J, et al. Morphology and prognostic value of tumor budding in rectal cancer after neoadjuvant radiotherapy. *Hum Pathol* 2011; [Epub ahead of print].
74. Kinoshita H, Watanabe T, Yanagisawa A, et al. Pathological changes of advanced lower-rectal cancer by preoperative radiotherapy. *Hepatogastroenterology.* 2004;51: 1362-66.
75. Prall F. Tumour budding in colorectal carcinoma. *Histopathology* 2007;50: 151-62.
76. Wang L, Kevans D, Mulcahy H, et al. Tumor budding is a strong and reproducible prognostic marker in T3N0 colorectal cancer. *Am J Surg Pathol.* 2009;33: 134-41.
77. Takahashi Y, Tucker S, Kitadai Y, et al. Vessel counts and expression of vascular endothelial growth factor as prognostic factors in node-negative colon cancer. *Arch Surg* 1997; 132: 541-46.
78. Hermanek P, Guggenmoos-Holzmann I, Gall F. Prognostic factors in rectal carcinoma. A contribution to the further development of tumor classification. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 593-99.
79. Burzykowski T, Buyse M, Yothers G, et al. Exploring and validating surrogate endpoints in colorectal cancer. *Lifetime Data Anal.* 2008; 14: 54-64.
80. Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, et al. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 5218-24.

81. Tang P, Bentzen S, Chen E, et al. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: Literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 4562-68.
82. Louvet C, de Gramont A, Tournigand C, et al. Correlation between progression-free survival and response rate in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer*. 2001; 91: 2033-38.
83. Wolmark N, Fisher B, Wieand H. The prognostic value of the modifications of the Dukes' C class of colorectal cancer. An analysis of the NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1986; 203: 115-22.
84. Greene F, Stewart A, Norton H. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Ann Surg* 2002; 236: 416-21.
85. Swanson R, Compton C, Stewart A, et al. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 65-71.
86. Chen S, Bilchik A. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg* 2006; 244: 602-10.
87. Tepper J, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 157-63.
88. Chang G, Rodriguez-Bigas M, Skibber J, et al. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 433-41.
89. Johnson P, Porter G, Ricciardi R, et al. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3570-75.
90. Le Voyer T, Sigurdson E, Hanlon A, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2912-19.
91. Compton C. Optimal pathologic staging: defining stage II disease. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6862-70.
92. Baxter N, Ricciardi R, Simunovic M, et al. An evaluation of the relationship between lymph node number and staging in pT3 colon cancer using population-based data. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 65-70.
93. Nagtegaal I, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer?. *J Clin Oncol* 2008; 26: 303-12.

94. Adam I, Mohamdee M, Martin I, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344: 707-11.
95. Stocchi L, Nelson H, Sargent D, et al. Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: a United States community and cooperative group report. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3895-902.
96. Quirke P, Durdey P, Dixon M, et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986; 2: 996-99.
97. Haas-Kock D, Baeten C, Jager J, et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 781-85.
98. Gosens M, Klaassen R, Tan-Go I, et al. Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6617-23.
99. Birbeck B, Kevin F, Macklin Christopher P et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Surgery*. 2002; 235: 449-57.
100. Broders AC. Squamous-cell epithelioma of the lip. A study of 537 cases. *JAMA* 1920;74: 656-64.
101. Ono Y, Nakanishi Y, Ino Y, et al. Clinicopathologic significance of laminin-5 γ 2 chain expression in squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer* 1999; 85: 2315-21.
102. Moriya Y, Niki T, Yamada T, et al. Increased expression of laminin-5 and its prognostic significance in lung adenocarcinomas of small size. *Cancer* 2001; 91: 1129-41.
103. Nakanishi Y, Ohara M, Doumen H, et al. Correlation between tumor budding and post-resection prognosis in patients with invasive squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *World J Surg*,2011;35: 349-56.
104. Koyuncuoğlu E, Okyay E, Saatli B, et al. Tumor budding and E-Cadherin expression in endometrial carcinoma: Are they prognostic factors in endometrial cancer?. *Gynecol Oncol*. 2011; [Epub ahead of print].
105. Sarioglu S, Acara C, Akman F, et al. Tumor budding as a prognostic marker in laryngeal carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2010;206: 88-92.
106. Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, et al. Multimodal treatment for resectable esophageal cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;59: 461-66.