

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

**LOKAL İLERİ REKTUM KANSERLİ
HASTALARDA TÜMÖR REGRESYON DERECESESİ
İLE NEOADJUVAN TEDAVİYE YANIT VE
KARSİNO EMBRİYONİK ANTİJEN DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TOLGA ÖNDER

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2010

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

**LOKAL İLERİ REKTUM KANSERLİ
HASTALARDA TÜMÖR REGRESYON DERECESESİ
İLE NEOADJUVAN TEDAVİYE YANIT VE
KARSİNO EMBRİYONİK ANTİJEN DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

TOLGA ÖNDER

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Cem TERZİ

Bu proje için Etik Kurul Onayı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Etik
Kurul tarafından 2010/13-30 karar numarası ile verilmiştir

ÖNSÖZ

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

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

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

Yine tezin hazırlanmasında katkılarını esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Sülen Sarioğluna, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. İlknur Bilkay Görken ve Medikal Onkoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Uğur Yılmaz'a candan teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beni büyük bir özveri ve sabırla destekleyen sevgili eşim ve aileme teşekkür ederim.

Aralık 2010-İzmir

Dr. Tolga Önder

İÇİNDEKİLER

I.	ÖZET	8
II.	İNGİLİZCE ÖZET	10
III.	GİRİŞ VE AMAÇ	13
IV.	GENEL BİLGİLER	14
V.	GEREÇ VE YÖNTEMLER	41
VI.	BULGULAR	44
VII.	TARTIŞMA	58
VIII.	SONUÇ	61
IX.	KAYNAKLAR	62

TABLolar VE ŐEKİLLER

- Tablo 1.** Kolorektal Karsinom Risk Faktörleri
- Tablo 2.** Kolorektal Karsinomlara Dispozan Genetik Sendromlar
- Tablo 3.** Amsterdam Kriterleri I
- Tablo 4.** Amsterdam Kriterleri II
- Tablo 5.** Kolorektal Karsinomlar'ın Sınıflaması
- Tablo 6.** Rektum Kanserinin En Sık Belirtileri
- Tablo 7.** Rektum Kanserinde Prognozu Etkileyen Faktörler
- Tablo 8.** Orijinal Dukes Sınıflama Sistemi
- Tablo 9.** Astler-Coller Sınıflaması
- Tablo 10.** Modifiye Astler-Coller Sınıflaması
- Tablo 11.** TNM Sınıflama Sistemi
- Tablo 12.** TNM Klasifikasyonu
- Tablo 13.** Mandart Regresyon Sistemi
- Tablo 14.** Dworak Regresyon Sistemi
- Tablo 15.** Ryan Regresyon Sistemi
- Tablo 16.** Endorektal Ultrasonografi ile Evreleme
- Tablo 17.** Rektum Kanserinde Prognostik Faktörler
- Tablo 18.** Wheeler Regresyon Skorlaması
- Tablo 19.** Hastaların Dermografik Özellikleri ve Tümör Yerleşimleri
- Tablo 20.** Olguların Klinik Evrelerinin Dağılımı
- Tablo 21.** Tümör Yerleşimi ve Yapılan Ameliyat Arasındaki İlişki
- Tablo 22.** Olguların Patolojik Evrelerinin Dağılımı
- Tablo 23.** Olguların Klinik ve Patolojik TNM'lerinin Dağılımı
- Tablo 24.** Olguların Klinik ve Patolojik Evrelerinin Dağılımı
- Tablo 25.** Tümör Yerleşimine Göre Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi
- Tablo 26.** Kemoradyoterapi'ye Yanıt ve Yapılan Ameliyat Arasındaki İlişki
- Tablo 27.** Olguların Tümör Regresyon Skorlarına Göre Dağılımı
- Tablo 28.** Kemoradyoterapi Yanıtı ve TRG Grupları Arasındaki İlişki
- Tablo 29.** T Evresindeki Gerileme ve TRG Grupları Arasındaki İlişki
- Tablo 30.** N Evresindeki Gerileme ve TRG Grupları Arasındaki İlişki
- Tablo 31.** Olguların Evre Gerilemeleri ve TRG Grupları Arasındaki İlişki
- Tablo 32.** CEA ve T Evresindeki Gerileme Arasındaki İlişki

Tablo 33. CEA ve Evre Gerilemesi Arasındaki İlişki

Tablo 34. CEA ve TRG Arasındaki İlişki

Tablo 35. Küratif Cerrahi Yapılan Hastalarda Neoadjuvan Tedaviye Yanıt ve Lokorejyonel Nüks Arasındaki İlişki

Tablo 36. Neoadjuvan Tedaviye Yanıt ve Hastaların Son Durumu Arasındaki İlişki

Tablo 37. Küratif Rezeksiyon Yapılan Hastalarda TRG ve Lokorejyonel Nüks Arasındaki İlişki

Şekil 1. Hastaların Tedavi Öncesi CEA Dağılımı

Şekil 2. Tedaviye Yanıt ve Genel Sağkalım Arasındaki İlişki

Şekil 3. Tedaviye Yanıt ve Hastalısız Sağkalım Arasındaki İlişki

Şekil 4. Genel Sağkalım Eğrisi

Şekil 5. Tümör Regresyon Gradelerine Göre Sağkalım

KISALTMALAR

APR: Abdominoperineal Rezeksiyon

AJP: Ailesel Jüvenil Polipozis

KRT: Kemoradyo Terapi

yPTY: Patolojik Tam Yanıt

CEA: Karsino Embriyonik Antijen

TRG: Tümör Regresyon Grade

İMA: İnférieur Mezenterik Arter

Aİİ: Arteria İliaka İnterna

API: Arteria Pudenda İnterna

SMA: Superior Mezenterik Arter

İMV: İnférieur Mezenterik Ven

RT: Radyoterapi

ERUS: Endorektal Ultrasonografi

İVK: İnférieur Vena Kava

PJS: Peutz-Jegers Sendromu

TME: Total Mezorektal Eksizyon

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CAP: Collage of American Pathologists

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FAP: Familyal Adenomatosis Polipozis

CS: Cowden Sendromu

KT: Kemoterapi

HNPCC: Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser

AKO: Aberran Kript Odağı

SKC: Sfinkter Koruyucu Cerrahi

FU: Flourourasil

İİV: İnternal İliak Ven

APC: Adenomatöz Polipozis Koli

I. ÖZET

LOKAL İLERİ REKTUM KANSERLİ HASTALARDA TÜMÖR REGRESYON DERECESESİ İLE NEOADJUVAN TEDAVİYE YANIT VE KARSİNOEMBRYONİK ANTIJEN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ

Çalışmamızda klinik olarak lokal ileri evre rektum kanseri tanısı alıp, neoadjuvan kemoradyoterapi almasına karar verilen hastaların, neoadjuvan tedavi öncesi CEA düzeyleri ile neoadjuvan tedaviye yanıt ölçütleri ve histopatolojik incelemede saptanan tümör regresyon dereceleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve neoadjuvan tedaviye yanıtı öngörmede kullanılabilecek faktörleri ortaya çıkarmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1993-2009 yılları arasında lokal ileri rektum kanseri tanısı alıp tedavi ve takipleri Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi'nde yapılan ve bilgileri prospektif olarak tutulan hastalar retrospektif olarak Kolorektal Kanser veri tabanından tarandı. Bilgilerine eksiksiz olarak ulaşılabilen 138 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların patolojik evrelemeleri "Collage of American Pathologist" kriterlerine uygun olarak incelendi. Tümör regresyon derecelendirmesi için Wheeler skorlama sistemi kullanıldı.

Preoperatif radyoterapi, toplam 45-50 Gy doz, 20-25 günde uygulandı. Hastalara eş zamanlı 5FU 225mg/m²/gün kemoterapi santral venöz katater yolu ile uygulandı.

Neoadjuvan tedavi sonrası 6-8 hafta süre içinde tüm hastalara total mezorektal eksizyon tekniği ile operasyon uygulandı. Distalde 2cm temiz cerrahi sınır sağlanabilen hastalara sfinkter koruyucu cerrahi, sağlanamayanlara ise abdominoperineal rezeksiyon uygulandı.

İstatistiksel analiz için SPSS for Windows 15.0 kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmada yer alan 138 hastanın 89 (%64.5)'u erkek, 49 (%35.5)'u kadın olup ortalama yaşları 58±13 (dağılım; 21-87) idi. Tümör, 92 (%66.7) hastada alt rektum, 31 (%22.5) hastada orta rektum ve 15 (%10.8) hastada üst rektum yerleşimli idi. Preoperatif evrelerine bakıldığında, 24 (%17.4)'ü evre II, 114 (%82.6)'ü evre III olarak bulundu. Hastaların 83 (%60.1) tanesine sfinkter koruyucu cerrahi, 55 (%39.9) hastaya abdominoperineal rezeksiyon yapıldı.

Postoperatif 8 (%5.8) hastada patolojik tam yanıt saptandı. Hastaların %62.3 (86)'ünde neoadjuvan tedavi sonrası evre gerilemesi saptandı. Seride TRG1 olan 39 (%28.2) hasta, TRG2 olan 70 (%50.7) hasta ve TRG3 olan 29 (%21.1) hasta saptandı. TRG1 hastaların 27 (%69.2)'sinde neoadjuvan tedaviye yanıt saptandı ($p>0.05$).

Hastaların ortalama CEA değeri 11.1 ± 23.6 ng/ml (dağılım; 0.32-202ng/ml) idi. Hastaların %53.6 (74 hasta)'sının CEA düzeyi ≤ 5 ng/ml, %46.4 (64 hasta)'ü CEA >5 ng/ml idi. CEA ≤ 5 ng/ml grubunda T evresindeki gerileme , CEA >5 grubuna göre anlamlı olarak fazlaydı ($p=0.004$). Evre gerilemesi de CEA ≤ 5 ng/ml grubunda anlamlı olarak fazla idi ($p=0.002$). CEA düzeyleri ve TRG grupları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Ortalama izlem süresi 42 ay idi. Çevresel rezeksiyon sınırı pozitif olan hastalar çıkarıldığında 11 (%8.1) hastada lokorejyonel nüks saptandı. Neoadjuvan tedaviye yanıt ile lokorejyonel nüks arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Neoadjuvan tedaviye yanıtı olan hastalarda lokorejyonel nüks anlamlı olarak daha az görüldü ($p=0.025$). TRG ile lokorejyonel nüks arasında ilişki saptanmadı.

Neoadjuvan tedaviye yanıt verenlerde genel sağ kalım 127 ± 13 ay bulundu ($p<0.001$). Hastaliksız sağ kalım aynı grupta 99.9 ± 11.2 ay idi ($p<0.001$). TRG ile genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım arasında ilişki saptanmadı. Benzer şekilde CEA düzeyleri ve sağkalım arasında ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Neoadjuvan tedavi alan hastaların bir kısmında patolojik tam yanıt görülürken bir kısmında kemoradyoterapiye direnç saptanmaktadır. Hastaların Kemoradyoterapi yanıtını öngörmek tedavi planında değişikliklere yol açacak ve dirençli hastaların gereksiz yere kemoradyoterapi almalarının önüne geçilecektir.

Çalışmamızda tedavi öncesi ölçülen CEA düzeylerinin (cut off 5ng/ml) lokal ileri rektum kanserli hastalarda tümörün T evre gerilemesini öngörmeye faydalı olduğunu belirledik

Wheeler regresyon skorlaması ise tedaviye yanıtı değerlendirmede etkili bir faktör olarak görülmemektedir. Farklı regresyon skorlamaları daha faydalı olabilir.

Sonuç olarak tedavi öncesi ≤ 5 ng/ml CEA değeri neoadjuvan tedaviye yanıt verme olasılığının daha yüksek olduğu konusunda fikir verebilir.

Anahtar kelimeler: Rektum, neoadjuvan, karsinoembriyonik antijen

II. SUMMARY

EVALUATING THE RELATIONSHIP BETWEEN CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN LEVELS AND RESPONSE TO NEOADJUVANT THERAPY AND TUMOR REGRESSION DEGREE IN PATIENTS WITH ADVANCED LOCAL RECTAL CANCER

OBJECTIVE

In our study we, in patients who received the diagnose of advanced-stage local cancer and were decided to undergo neoadjuvant chemoradiotherapy, aimed to assess the relationship between pre-neoadjuvant therapy CEA levels and response measures to neoadjuvant therapy and tumor regression degrees established in histopathologic examination and to reveal those factors which can be used in predicting the response to neoadjuvant therapy.

MATERIALS AND METHODS

Patients who received the diagnose of advanced-phase local cancer and were followed up in Dokuz Eylül University Hospital between 1993 and 2009 and whose data were recorded prospectively, have been screened in Colorectal Cancer database retrospectively. A total of 138 patients whose data were accessed completely were enrolled in study.

Pathologic stages of patients were scrutinized in accordance with ‘‘Collage of American Pathologist’’ criteria. Wheeler scoring system was used for tumor regression rating.

Preoperative radiotherapy was applied as a dose of 45-50 Gy for 20-25 days. A concurrent chemotherapy of 5FU 225/m²/day was applied through central venous catheter.

All the patients underwent an operation by a total mezorectal excision technique for a period of 6-8 weeks post-neoadjuvant therapy. A sphincter protective surgery was applied for patients for whom a clear surgical border of 2 cm was provided at distal and abdominoperineal resection was applied for others. In statistical analysis SPSS for Windows version 15.0 was used.

FINDINGS

Of the patients included in study 89 (64.5 %) were males, 49 (35.5 %) were women, their mean age was 58 ± 13 years (ranging; 21-87 years). Tumor was localized at lower rectum at 92 (66.7 %) patients, middle rectum at 31 (22.5 %) and upper rectum at 15 (10.8 %). When preoperative stages were examined 24 (17.4 %) were at stage II and 114 (82.6 %) at stage III. 83 (60.1 %) patients underwent sphincter protective surgery and 55 (39.9 %) abdominoperineal resection.

A complete pathological response observed in 8 patients (5.8 %) postoperatively. A regression in stage was detected in 86 patients (62.3 %) after neoadjuvant therapy. In series, 39 (28.2 %) patients with TRG1, 70 (50.7 %) with TRG2 and 29 (21.1 %) with TRG3 were detected. A response to adjuvant therapy was observed in 27 (69.2 %) patients with TRG1 ($p > 0.05$).

Patients' mean CEA value was 11.1 ± 23.6 ng/ml (ranging; 0.32-202ng/ml). CEA level was ≤ 5 ng/ml in 53.6 % (74 patients) and > 5 ng/ml in 46.4 % (64 patients). The regression in T stage was significantly higher in patients with CEA ≤ 5 ng/ml, compared to the group with CEA > 5 ($p = 0.004$). Regression in stage was also significantly higher in the CEA ≤ 5 ng/ml-group ($p = 0.002$). A significant relationship was found between CEA levels ve TRG groups.

The mean duration of follow-up was 42 months. When the patients with positive peripheral resection limit were excluded in 11 (8.1 %) patients a locoregional relapse was detected. A significant relationship was established between response to neoadjuvant therapy and locoregional relapse. Locoregional relapse was observed significantly infrequent in patients who respond to neoadjuvant therapy ($p = 0.025$). There was no relationship between TRG and locoregional relapse.

The overall survival rate in patients who respond to neoadjuvant therapy was found as 127 ± 13 months. In the same group disease-free survival was 99.9 ± 11.2 months ($p < 0.001$). Any relationship between disease-free survival and TRG could not be found.

DISCUSSION AND CONCLUSION

While a complete pathological response was seen in some of the patients who received neoadjuvant therapy, resistance to chemoradiotherapy was observed in others. To predict the responses of patients to chemoradiotherapy will lead to changes in treatment plan and prevent resistant patients to undergo chemoradiotherapy unnecessarily.

In our study we determined that the CEA levels measured before therapy (cut off 5ng/ml) were effective in predicting the regression in T-stage of tumor in patients with advanced local rectum cancer.

Wheeler regression scoring is not considered as an influential factor in evaluation of therapy-response. Distinct regression scorings may be more helpful.

Consequently, pretreatment CEA value of ≤ 5 ng/ml may provide insight into the increased possibility to respond to neoadjuvant therapy.

Key Words; Rectum, neoadjuvant, carcinoembryonic antigen

III. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler dünyada morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Lokal nüks riski yüksek, bölgesel lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazları ile seyreden en sık kanserlerden birisidir (1, 2).

Primer tedavi şekli cerrahidir. Rektum kanserlerinin eksizyonel ya da rezeksiyonel yöntemlerle tedavisi yaklaşık 250 yıl önce başlamıştır. Miles, 1908 yılında alt rektum tümörlerinde abdominoperineal rezeksiyonu (APR) standart bir tedavi yöntemi haline getirmiştir. Günümüzde yeni tekniklerin gelişmesi ve özellikle de yeni staplerlerin kullanılmaya başlanması ile aşağı yerleşimli rektum tümörlerinde sfinkter koruyucu ameliyatlara ön plana çıkmaya başlamıştır. Burada amaç postoperatif yaşam konforunu arttırmak ve hastaları kolostomiden kurtarmaktır. Total mezorektal eksizyon (TME)'unda cerrahi prosedüre katılması ile lokal hastalığın kontrolü açısından büyük gelişme sağlansa da, lokal rekürrens oranları %10-30 gibi yüksek oranlarda seyretmektedir. (1, 3, 4)

Sadece cerrahi tedavi uygulanması sonrası %5-50 arasında değişen oranlarda lokal nüksün ortaya çıkması ve nüks tedavisinin daha da zor olması nedeni ile adjuvan tedavi arayışları ortaya çıkmıştır (5, 6, 7, 8).

Yapılan çalışmalarda evre II ve III rektum kanserli hastalarda adjuvan kemoradyoterapi (KRT) uygulamalarının lokal hastalık kontrolü üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (9, 10, 11, 12). Ancak tedavinin planlanma zamanı ile ilgili tartışmalar hala sürmektedir.

Preoperatif KRT'yi tercih edenler, evre veya boyutu düşürerek radikal cerrahi oranını arttırdıklarını ve preoperatif dönemde tümör oksijenasyonunun daha iyi olması nedeni ile radyoterapinin preoperatif dönemde daha etkili olabileceğini savunmaktadırlar (13, 14, 15, 16).

Neoadjuvan tedavi sonrası rektum karsinomlu hastalarda %30'lara varan patolojik tam yanıt (ypTY) alındığı bilinmekle birlikte (17), hastaların bir kısmında sınırlı bir yanıt görülmekte ve bazılarında ise KRT'ye direnç bulunmaktadır. Bundan dolayı belkide KRT 'den yeterli fayda sağlanamayacak hastalara da KRT protokolü uygulanmaktadır. Uygulanacak KRT protokolünden önce hastaların tedaviye olacak yanıtlarının öngörülmesi büyük avantajlar sağlayacaktır.

Serum karsinoembriyonik antijen (CEA), özellikle kolorektal malignitelere, güvenilirliğinin fazla olması ve maliyetinin düşük olması nedeni ile geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Tedavi öncesi ölçülen CEA düzeylerinin prognozun öngörülmesinde, postoperatif seri CEA takiplerinin de lokal nüksün saptanmasında oldukça belirleyici olduğunu gösteren çalışmalar bilinmektedir (18).

KRT protokolü uygulanan hastalardaki patolojik bulgular mevcut skora sistemlerine göre sınıflandırılmaktadırlar.

Mandart'ın tanımladığı ve beş dereceden oluşan skorlama sisteminin yerini, 2005'te Ryan'ın yayınladığı, üç dereceden oluşan, yapılan çalışmalarda, farklı uzmanlar tarafından uygulandığında da Mandart'ın sistemine benzer prognostik özellikler gösteren, uygulaması daha kolay olan sistem almaya başlamıştır (19). Aynı şekilde 2002 yılında Wheeler'in yayınladığı ve Ryan'nın sistemine benzer şekilde 3 dereceden oluşan ve yapılan çalışmalarda patolojistler arasında derecelendirmede standardizasyon sağlayan sistem de kullanılmaktadır (88).

Çalışmamızda klinik olarak lokal ileri evre rektum karsinomu tanısı alıp, neoadjuvan KRT almasına karar verilen hastaların, neoadjuvan tedavi öncesi belirlenen serum CEA düzeyleri ile neoadjuvan tedaviye yanıt ölçütleri ve histopatolojik incelemede saptanan tümör regresyon derece (TRG)'leri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve neoadjuvan tedaviye yanıtı öngörmede kullanılabilecek faktörleri ortaya çıkarmak amaçlanmıştır.

IV. GENEL BİLGİLER

IV.a. Anatomi

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

Rektum, sakral 3. vertebra seviyesinden başlayarak sakral konkaviteyi doldurup, koksiks tepesinin 2-3 cm anteroinferiorunda anal kanal ile sonlanır. Sigmoid kolonun promontorium hizasında aşağı ve sakrum konkavitesine doğru döndüğü kısma rektosigmoid köşe adı verilir. Bu düzeyde kolonun 3 tenyası birleşerek rektumun longitudinal kasını oluştururlar. Anal kanal anatomistler ve cerrahlar tarafından farklı şekilde tariflenir. Anatomik anal kanal analverj ile lineadentata arasın da kalan kısımdır. Cerrahi anal kanal ise analverj ile anorektal

halka arasında kalan 3-4 cm'lik bölümdür. Lineadentata cerrahi anal kanalın ortasında bulunur. Cerrahi uygulamalarda, cerrahi anal kanal tanımı kabul görmektedir (20, 21).

Rektumun komşulukları

Rektum arkada 3, 4 ve 5. vertebralar ve koksiks, süperior rektal arter ve ven, priform kas, sakral pleksus, sempatik trunkus, koksigeal kas ve levator ani kası ile komşuluktur. Erkeklerde önde rektumun ön yüzü, mesanenin fundusu ve vezikula seminalisin üst bölümünden ekskavasyo rektovezikalisle ayrılır. Bu periton kıvrımının altında ise, mesane ve vezikula seminalisin alt bölümleri, duktus deferenser, ureterlerin terminal parçaları ve prostat ile komşudur. Kadında önde periton kıvrımının üstünde uterus, vaginanın kıvrımının altında ise rektum, vaginanın alt bölümüyle komşuluktur (22).

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 sararlar. Kadında ise, rektouterin çukuru oluşturup vagina ve uterus üzerine geçerler. Böylece rektumun 1/3 alt bölümü peritonsuz kalır (23).

Peritonun rektum üzerinden öne doğru döndüğü yere peritoneal refleksiyon adı verilir. Bu bölge erkekte anal verjden 8-9 cm, kadında ise 5-8 cm yukarıda yer alır. Rektal tuşe ile bu bölgeye ulaşılabilir. Rektumu saran perirektal fasya ilk defa 1896 yılında Romanyalı cerrah ve anatomist Thoma Jonesco tarafından tanımlanmıştır (24)

Daha sonra gerota ve waldayer perirektal fasyanın ayrı ntılı ta nım lamasını yapmışlardır. 1980'li yılların başında Heald tarafından mezorektum kavramı ortaya atılmış ve keskin disseksiyonu ayrıntılı olarak tarif edilmiştir (27).

Perirektal faysa, rektumu çepeçevre sarar. Rektumun arkasında v e yanlarında yer alan yap dokusu, damarlar, lenf düğümleri ve lenf damarları bu kılıfla sarılıdır ve mezorektumu oluştururlar. Presakral fasya (waldeyer fasyası), endopelvik fasyanın parietal yaprağının kalınlaşmasından oluşur. Sakrumu, koksiksi, sinirleri ve presakral venleri örter. Bu iki faysa arasında avasküler bir saha vardır. Rektum disseksiyonunun bu sahadan yapılması, ameliyat sırasında gerçekleşebilecek komplikasyonların önlenmesi ve onkolojik yeterli disseksiyon yapılması açısından önemlidir (25, 26, 27).

Waldeyer fasyasından ayrılan bazı fasya yaprakları 4.sakral vertebra hizasında aşağı ve öne doğru ilerleyerek anorektal halkanın hemen üzerinde perirektal fasyaya karışır. Bu yapıya

rektosakral fasya (sakrorektal ligaman) adı verilir. Rektumun önünde, perirektal fasyasında önünde yer alan ve peritoneal refleksiyondan ürogenital diafragmaya doğru uzanan Denonvillier fasyası, erkekte rektum ile prostat ve vezikula seminalisler, kadında ise rektum ile vagen arasında yer alır.

Rektumun Kanlanması

İnferior mezenterik arter (İMA), lumbar 2-3 seviyesinde, aort bifurkasyonunun 3-5 cm üstünde, aort ön yüzünden çıkar ve duodenumun horizontal bölümünün hemen altında abdominal aortanın ön yüzünden ayrılır.

Parietal peritonun arkasında ilk olarak sol kolik arter, sigmoid kolonun mezosu içinde sigmoid arterleri verir.

Üst rektal arter İMA'nın uç dalıdır ve sigmoid kolon mezosu içinde üst rektuma ulaşır. İki yan dala ayrılır ve küçük dallar halinde üst rektum duvarına girer.

Orta rektal arter, arteria iliaca interna'nın (Aİİ) yan dalıdır. 1/3 alt rektum ile anal kanalın üst kısmını kanlandırır.

Alt rektal arter, Aİİ'nin dalı olan arteria pudenda interna'dan (Aİİ) çıkar. İskiorektal fossayı geçip anal sfinktere ulaşır. Orta sakral arter, aort bifurkasyonunun 1cm üzerinden çıkar. Terminal dalları anal kanala ulaşır.

Cerrahi sırasında İMA bağlanılarak inen kolon ile birleştiği yerden sigmoid kolon kesildiğinde, inen kolonun beslenmesi superior mezenterik arter (SMA) ile İMA arasındaki anastomozlar sayesinde olmaktadır. Bu anastomoz bölgesine Riolan arkı denir. Özellikle ateroskleroz ve abdominal aort anevrizması olan hastalarda İMA'nın aort köküne yakın olarak bağlanması inen kolondaki iskemiyi önlenmesi açısından önemlidir.

Rektum'un venleri seyri boyunca arterlere eşlik ederler. Üst rektal ven, inferior mezenterik ven (İMV) aracılığı ile portal sisteme dökülür. Orta ve alt rektal ven, internal iliak ven (İİV) aracılığı ile inferior vena cava (İVK)'ya dökülür. Bu nedenle rektum 2/3 alt bölümünde yerleşen kanserlerin karaciğer metastazı yapmadan iliak venler aracılığı ile direkt akciğer metastazı yapma potansiyelleri vardır.

Rektumun Lenfatik Drenajı

Lenfatik kanallar seyri boyunca arterlere eşlik ederler. Üst ve orta 1/3 bölümün lenfatik drenajı inferior mezenterik lenf düğümlerine olur. Rektumun 1/3 alt bölümünün lenfatik drenajı yukarı doğru inferior mezenterik lenf düğümlerine, yanlara doğru internal iliak lenf düğümlerine olur.

Dentat line altındaki anal kanal bölümünün lenf drenajı, perianal lenfatik pleksusa, oradan da inguinal lenf düğümlerine olur.

Rektumun İnervasyonu

Rektum otonom sinir sisteminin parasempatik ve sempatik lifleri ile inerve olur. Parasempatik inervasyon, sakral parasempatik sinirlerle (N.Erigentes) gerçekleşir. Bu sinirler 2., 3. ve 4. sakral sinirlerden oluşur. Bu sinirler aşağıya, öne ve laterale doğru uzanıp sempatik liflerle birleşerek inferior hipogastrik pleksusu oluştururlar.

Sempatik sinirler L1, L2 ve L3 segmentlerinden çıkarlar. Paravertebral sempatik sinirlerden geçerek preaortik pleksusları ve aşağı doğru uzanarak aort bifurkasyonunun altındaki superior hipogastrik pleksusu oluştururlar. Bu bölgede hipogastrik sinir sağlı-sollu aşağıya doğru inerek rektumun lateralinden inferior hipogastrik pleksusu oluşturur.

IV.b.Rektumun Histolojisi

Rektumun dört fonksiyonel tabakası vardır: İçten dışarıya doğru sırası ile mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza-adventisya yer alır.

1. Mukoza: Epitelyum, destekleyici lamina propria ve ince muskularis mukoza komponentlerinden oluşur. Mukozanın esas fonksiyonu su, sodyum, vitamin ve minerallerin emilme ve potasyum ve bikarbonatın lümeneye sekresyonudur. Rektum mukozasında plika ve villuslar izlenmez. Goblet hücreleri ve enterositler en fazla sayıda olan hücre tipleridir. Enteroendokrin hücreler dağınık yerleşim gösterirken, ince barsakta görülen paneth hücreleri kolonun diğer kısımlarında olduğu gibi rektumda da mevcut değildir. Mukoza rektumda proksimale göre daha kalın olup, venler daha belirgin hale gelmiştir. Lieberkühn kriptaları da daha uzun olarak izlenmektedir. Lamina propriada submukozaya doğru uzanan lenfositler ve plazma hücreleri görülür.

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

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

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

Anorektal bileşekeden anüse dek uzanan anal kanalda tabanı pektinat çizgi olan ve valvleri ile tabana bağlanan 8-10 adet longitudinal anal kolumna vardır. Valvlerin arkasında anal sinüs veya kript denilen mukus glandlarının açıldığı küçük cepler bulunur. Pektinat çizgiden sonra rektumun basit kolumnar epiteli stratifiye skuamöz epitelyuma dönüşür. Anüs düzeyinde muskularis proprianın iç sirküler tabakası kalınlaşarak internal anal sfinkteri oluşturur. Longitudinal kas tabakası sfinkterin üzerine doğru uzanarak bağ dokuya yapışır. Bu alanın altında stratifiye skuamöz epitelyum içinde birkaç ter ve yağ glandı bulunur. Eksternal anal sfinkteri çizgili kas oluşturur ve levator ani içerisinde uzanır (28, 29, 30, 31).

IV.c.Rektumun Embriyolojisi

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

Son barsağın terminal parçası, endodermle dşeli bir boşluk ve yüzey ektodermiyle doğrudan ilişkide olan kloakaya uzanır. Endodermle ektodermin birbirine yaklaştığı bölgede kloakal membran yer alır. Gelişimin ilerleyen evrelerinde allantois ve son barsak arasındaki açıdan ürorektal septum adı verilen transvers bir şişlik belirir. Bu septum inferiora doğru büyüyerek, kloakayı önde primitif ürogenital sinüs ve arkada da anorektal kanal adı verilen iki parçaya ayırır. Embriyo 7 haftalık olduğunda, ürorektal septum perinenin olduğu noktada kloakal membrana ulaşır. Kloakal membran daha sonra arkada anal membran, önde de ürogenital membrana bölünür. 9. haftada anal membran yırtılır ve rektum dışarı açılır. Anal kanalın üst kısmı endodermal, alt 1/3'ü ise ektodermal kaynaklıdır. Endodermal ve ektodermal parçaların birleşim yeri, anal kolonların hemen altındaki pektinat çizgidir. Bu çizgi etrafında epitelyum yapısı silindirikten çok katlı yassı epitelyuma dönüşür (32).

IV.d. Rektum Kanserinde Epidemiyoloji ve Etyoloji

Kolorektal karsinomlar gelişmiş ülkelerde en sık görülen kanserlerden biridir (1, 3). Erkeklerde, prostat ve akciğer kanseri, kadınlarda, meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Tüm kanserler arasında kolorektal karsinomlar sıklık sırasına göre 4. sırada bulunmakta, kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırayı

almaktadır (1, 84). Ülkemizde ise kolorektal kanserler kadınlarda 2. erkeklerde 4. sıradadır (2).

Tablo 1. Kolorektal karsinom risk faktörleri

RİSK FAKTÖRLERİ	RÖLATİF RİSK ORANLARI
1. derece aile hikayesi	1.8
Fiziksel aktivite (Haftada 3 saatten az)	1.7
İnflamatuvar barsak hastalığı	1.5
Obezite	1.5
Kırmızı et	1.5
Sigara (1 paket/gün)	1.5
Alkol	1.4
Yüksek lifli yiyecek	0.7
Oral kontraseptif (5 yıl)	0.7
Östrojen replasmanı	0.8
Folik asit içeren multivitaminler	0.5

Hayat boyu kolorektal karsinom gelişme riski % 6' dır (3, 33). Kolorektal karsinomlar erkeklerde daha sık görülmekle birlikte özellikle 50 yaş sonrası görülme sıklıkları yaşla birlikte artar (1, 3). Genetik predispozisyon varlığında 40 yaş öncesi daha sık görülür.

Kanser gelişme riski endojen ve eksojen faktörlerden etkilenmektedir (3, 84). Kronik inflamatuvar barsak hastalıkları kolorektal kanser gelişme riskini arttırmaktadır (1, 2). Erken ortaya çıkan hastalık ve hastalığın yaygınlığı kanser gelişme riskini arttırmaktadır. Özellikle hastalığın ortaya çıkmasından 10 sene sonra risk daha fazla artmaktadır. Ülseratif kolonlu hastalarda kanser gelişme riski 20 kat'a kadar artmakta iken chron hastalarında bu risk 3 kat artmaktadır.

Kolon kanseri sosyokültürel seviyesi yüksek ve posadan fakir diyetle beslenen gelişmiş ülkelerde daha fazla görülmektedir. Kanserin az görüldüğü coğrafi bölgelerden çok görüldüğü bölgelere göç edildiğinde bir kuşak sonra az olan kanser insidansının göç edilen bölge insidansına çıktığı görülmektedir (34).

İntestinal bakterilerin özellikle kolonik floranın intestinal sekresyon ve alınan gıdaların yapılarını kimyasal reaksiyonlarla değiştirerek karsinojen ajanlar ürettikleri ileri sürülmektedir. Bitkisel lif ve posalı besinlerin ise gastrointestinal transiti hızlandırarak besin maddesi ve sekresyonların hızlı atılması ile kanserojen değişime uğrama süresini kısaltarak ve kanserojen değişime uğramış maddelerin de hızlı atılmasını sağlayarak kolon mukozasına temas süresini kısaltarak kansere yakalanma olasılığını azalttığı ileri sürülmektedir (34, 35, 36).

Kolorektal karsinomların %6-10 kadarında genetik predispozisyon olduğu belirlenmiştir (38). Kolorektal kanser gelişimi yönünden riskli olan hasta grupları kolorektal adenomlu hastalar ki özellikle ailesel adenomatöz polipozis koli (APC), Gardner sendromu, Peutz-Jeger Sendromu (PJS), Ailesel Juvenil Polipozis (AJP) koli sendromu gibi hastalıklar, kolorektal kanser nedeniyle rezeksiyon geçiren hastalar, ülseratif kolitli hastalardır (34, 35, 36, 37). Tüm polipozis sendromlarının 5qAPC gen mutasyonundan kaynaklandığı gösterilmiştir (37). Kolorektal kanserlerde hastaların %4-5 inde kolonda tespit edilen ilk tümörle senkron ikinci bir karsinom bulunabilir(34, 37).

Tablo2. Kolorektal karsinoma predispozan genetik sendromlar

Sendrom	İlgili gen defekti	Taşıyıcı riski	Karsinom riski
FAP	APC	>%90-40 yıl	<%0.5
JPS	SMAD4, BMPRI A		<<%0.5
PJS	STK/LGB		<<%0.5
CS	PTEN		<<%0.5

Familiyal adenomatozis polipozis (FAP)

Otozomal dominant geçişlidir. Sorumlu gen 5. kromozomda yer alan APC genidir. Barsak irili ufaklı çok sayıda polip ile olup, bu tanının doğrulanması için en azından 100 polip varlığı gereklidir. Bu vakaların çoğunda binlerce irili ufaklı polip zaten mevcuttur.

Mide ve ince barsak gibi gastrointestinal sistemin diğer bölgelerinde de polipler izlenebilir. Bu vakalarda karsinomun ortaya çıkması olağan bir kolorektal adenokarsinoma göre ortalama 20 yıl daha erken beklenmektedir. Karsinomlar çoğu olguda 30'lu yaşların başında bulgu verir. Bu yüzden en geç 20-25'li yaşlar arasında profilaktik kolektomi önerilmektedir.

Gardner sendromu ise adenomatöz poliplerin kafatası-mandibula multipl osteomları, multipl keratinize kistleri ve yumuşak doku tümörleri ile birlikte görüldüğü familyal bir tablodur (3, 39, 40). Turcot sendromu da ilişkili familyal bir tablo olup, kolorektal adenomatöz poliplere beyin tümörleri sıklıkla glioblastom eşlik eder.

Juvenil polipozis sendromu

Juvenil polip daha çok çocukluk çağında görülen ve neoplastik olmayan bir lezyondur. Ancak bu poliplerin çok sayıda görüldüğü, non-adenomatöz polipozis sendrom grubu içerisinde yer alan juvenil polipozis sendromunda ise mide, incebarsak ve kolorektal karsinoma dönüşüm riski vardır. Juvenil polipoziste sorumlu tutulan defektli genler SMAD4 veya BMPR1A genleridir (3, 39,40).

Cronkhite-Canada Sendromu

Nonherediter bir tablo olup, juvenil tipte multipl kolorektal polipler ile birlikte alopesi, tırnak atrofisi gibi ektodermal değişiklikler izlenmektedir. Adenomatöz değişim ve kolorektal karsinom gelişimi bu hastalarda izlenebilmektedir (3, 39).

Peutz-Jeghers sendromu

İnce barsakta görülenlere benzer şekilde atipisiz glandüler disorganizasyon ile birlikte farklı hücre tipleri ve düz kas liflerinin varlığı ile karakterize polipler izlenmektedir. LKB-1 geni patogeneizde yer almaktadır. Primer olarak gastrik ve pankreatik tümörler ile ilişkilidir (39, 40).

Cowden Sendromu

Otozomal dominant geçişlidir. Fasyal trikolemmoma, akral keratoz ve oral mukozal papillomlar gibi mukokutanöz belirtiler ile birlikte kolorektal poliplerin izlendiği bir sendromdur. PTEN geni patogeneizde yer alan, sorumlu tutulan gendir. Kolorektal karsinom gelişme riski mevcuttur (39, 40).

Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC)

Lynch sendromu olarak da bilinen bu antite otozomal dominant geçişli, moleküler olarak da tanısı koyulan ve DNA onarım genlerinde kalıcı mutasyonlara neden olduğu gösterilmiş kalıtsal bir hastalıktır (3, 41, 42, 43, 44, 84). Hereditör geçişli kolorektal kanserlerin en sık görülen formudur. Yeni tanı alan kolorektal kanserlerin %3-6'sını oluşturmaktadır. Hayat boyu kolorektal karsinom görülme riski % 85'tir. Genç yaşta görülür ve multipl olma eğilimi

içerisindedir. Birlikte görülen diğer karsinomlar endometrium karsinomu, mide, over, üreter, renal pelvis ve hepatobiliyer sistem karsinomları olarak sıralanabilir. Bu olgularda hayat boyu endometrial karsinom görülme riski %20-60; over karsinomu görülme sıklığı %10'dur.

Bu kolorektal kanser sendromunun klinik olarak tanımlanması Amsterdam kriterlerine dayanmaktadır. İlk defa 1990 yılında ICG-HNPCC (International Collaborative Group on HNPCC) tarafından tanımlanmış olan bu kriterler (Amsterdam Kriterleri-I) hastalığı taşıyan bireyleri belirlemek amacıyla ortaya konmuştur (**Tablo 3**) (84, 85, 86). Bu kriterler daha sonra revize edilerek Amsterdam Kriterleri-II olarak 1998 yılında tekrar yayınlanmıştır. (**Tablo 4**)

Tablo 3. Amsterdam kriterleri-I, 1990

En az üç akrabası kolorektal tanısı almış ve
• En az biri 1.derece akraba olmalı
• >2 jenerasyon etkilenmeli
• En az biri 50 yaş altında tanı almalı
• FAP tanım dışı
• Tümör patolojik olarak tanı almalı

Tablo 4. Amsterdam kriterleri II, 1998

En az 3 akrabası HNPPC ilişkili kanser tanılı olmalı ve
• En az biri 1. derece akraba olmalı
• >2 jenerasyon etkilenmeli
• En az biri 50 yaş altında tanı almalı
• FAP tanım dışı
• Tümör patolojik olarak tanı almalı

Kanser prekürsörü lezyonlar

Aberran kript odağı (AKO)

Epitelyal neoplazinin en erken morfolojik prekürsürüdür. Normal kolonik epitelyum ile adenomatöz gelişme arasında bir ara basamak olduğu kabul edilmektedir (1, 84) Mikroskopik olarak iki ana tipi vardır;

- 1.Hiperplastik polip özellikleri gösteren AKO.....ras protoonkogen mutasyonları siktir
- 2.Displastik AKO (mikroadenom).....APC gen mutasyonu siktir

Endoskopik olarak da izlenebilen bu odaklardan adenom ve sonrasında karsinom gelişimi kolorektal karsinomlarda karsinogenezin temelini oluşturmaktadır (84).

Adenom

Genel olarak kolorektal karsinomların büyük bir kısmının adenomdan geliştiği bilinmektedir (3, 84). Kolorektal karsinom vakalarının %10-30'unda rezidüel adenom varlığı bildirilmektedir (3). Karsinoma dönüşüm yaklaşık olarak 15 yıl içerisinde gerçekleşir. APC gen mutasyonu sonrası ortaya çıktıkları düşünülmektedir. Tübüler adenomların %80'inden fazla bir kısmı displastik glandüler yapılarca oluşturulur. Bu glandların boyutlarının normal kolorektal mukozanın 2 katına ulaşması durumunda villöz adenomdan bahsedilebilir. Tübülovillöz adenomlar tübüler ve villöz adenomların karışımından oluşurlar. Serrated adenomlar ise hiperplastik poliplerin testere dişi konfigrasyonu olarak görülür. Tübüler veya villöz komponentte içerebilirler.

Kronik inflamatuvar barsak hastalıkları

Kronik bir kolitte karsinom gelişim riski yaşa, hastalığın şiddetine, yaygınlığına bağlı olarak değişmektedir. Crohn hastalığında da ülseratif kolite benzer şekilde karsinom gelişme riski normal popülasyona göre oldukça artmıştır (1, 3). Hastalığın 8-10. yılından sonra risk daha da artar. Kolit ilişkili karsinomlar linitis plastika benzeri büyüme paterni gösterirler. Multiple senkron tümörler daha sık görünürler. Müsinöz karsinomlar daha fazla görülürler.

IV.e. Rektum kanserinde patoloji

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

- 1.Ekzofitik
- 2.Ülseratif
- 3.Stenozan
- 4.Konstrüktif (Annüler)

Ülseratif olanların prognozunun daha kötü olduğu belirtilmekle beraber, evreden bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığı tartışmalıdır (11).

Histolojik alt tipleri ise tablo 5’te belirtilmektedir.

Tablo5. Kolorektal karsinomların sınıflaması, Dünya Sağlık Örgütü (WHO 2003)

EPİTELYAL TÜMÖRLER	NON-EPİTELYAL TÜMÖRLER
Adenom	Lipom
*Tübüler	Leiomyom
*Villöz	Leiomyosarkom
*Tübülovillöz	Anjiyosarkom
	Kaposi sarkomu
Karsinom	
*Adenokarsinom	Malign melanom
*Müsinöz adeno ca	Diğerleri
*Taşlı yüzük hücreli ca	Malign Lenfomalar
*Küçük hücreli ca	*Marjinal zon B lenfoma
*Squamoz hücreli ca	*Mantle hücreli lenfoma
*Adenosquamoz hücreli ca	*Diffüz büyük hücreli lenfoma
*Medüller ca	*Burkitt lenfoma
*İndiferansiye ca	*Burkitt benzeri / atipik lenfoma
Karsinoid	
	Sekonder tümörler
Mikst karsinoid-adeno ca	

Müsinöz adenokarsinom

Kolorektal karsinomların yaklaşık %10'udurlar. Tanısı için >%50 ve üzerinde ekstrasellüler müsin varlığı gereklidir (84). Genel olarak genç hastalarda ve HNPCC'lu bireylerde izlenirler. Cinsiyet ayrımı yoktur. Genel olarak ileri evrelerde saptanırlar. Çoğunlukla sağ kolonu tutarlar. Peritoneal yayılım gösterme eğilimlidirler. Komşu organlara yayılım adenokarsinoma göre daha fazladır. Bu nedenle küratif rezeksiyon yapılma oranı daha azdır. Bu özelliklerinden dolayı bu tümörler için daha agresif cerrahi savunular mevcuttur (1, 3, 39).

Taşlı yüzük hücreli karsinom

Kolorektal karsinomların %0.5-1'ini oluştururlar. Erkeklerde kadınlara nazaran daha sık görülür (1.3/1). Taşlı yüzük hücreli karsinomların %50'si 40 yaş altı bireylerde görülmektedir. Vakaların %30'u ülseratif kolit ile birlikte görülmektedir. Genelde sağ kolonu tutarlar. %14'ünde senkron tümörlerde görülmektedir (1, 3, 39).

Genelde ülseratif özellikler gösterirler. Müsinöz karsinomlar gibi ileri evrelerde saptanırlar. Peritoneal yayılma oranları fazladır. Surveyleri oldukça kötüdür. Hastalıktan ölen vakaların heen tamamında peritoneal implant saptanırken, karaciğer metastazı görülme oranı %50'den azdır (3).

Adenoskuamöz karsinom

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

Medüller karsinom

DNA onarım hasarı ile ilgili defektler ile ilişkilidir (3, 39). Mikroskopik olarak veziküler nükleus, belirgin nükleolus ve geniş sitoplazmalı tabakalar halinde izlenen poligonal hücreler ve bu hücreler arasında belirgin lenfositik infiltrasyon izlenir.

İndiferansiye karsinom

Saf indiferansiye karsinomlar nadirdir, çoğu tümörün indiferansiye komponenti vardır. İndiferansiye komponenti arttıkça DNA onarım kusuru içermeye ihtimali artar (39, 84). Büyük ve yumuşak kıvamlı kitleler oluşturma eğilimindedirler.

Skuamöz hücreli karsinom

Primer skuamöz hücreli karsinomlar nadirdir. Etyopatogenezi anlaşılmış değildir. Vücudun farklı bölgelerinde gelişen skuamöz hücreli karsinomlar benzer histopatolojik

özellik gösterme eğilimindedirler. Lenf nodu tutulumu olmayan vakalarda 5 yıllık sağkalım oranı %85 olarak bildirilmiştir (3, 84)

Küçük hücreli karsinom

Akciğer küçük hücreli karsinomlarla benzerdir. Genelde adenomlardan gelişirler. Klinik gidişleri agresiftir. Tanı anında genelde karaciğer metastazları mevcuttur (39).

Adenokarsinomlar

En sık görülen histolojik tiptir (%80-85). Çoğu orta derecede diferansiye adenokarsinomlardır (%60) (46, 47, 48). Mikroskopik olarak orta ve büyük gland yapıları izlenir.

IV.f. Semptomlar

Belirti ve semptomlar genelde nonspesifiktir. Genellikle yavaş büyüyen tümörlerdir. Tümörün semptom verecek büyüklüğe ulaşması için en az 5 yıl geçmelidir. Bu yüzden hastalığın semptomsuz dönemde erken saptanması önemlidir. Belirtiler tümörün yeri, şekli ve oluşum zamanına göre değişir.

Tablo 6. Rektum kanserinin en sık belirtileri

Rektum kanserinin belirtileri
*Rektal kanama
*Kanlı müküs veya dışkı
*Tenezm
*Barsak faaliyetlerinde değişiklik
*Kilo kaybı
*Anemi
*Karın alt kadrantlarında kramp tarzında ağrı

Anal kanser yoksa lokal ağrı geç bir belirtidir. Ana septom rektal kanamadır. Rektal kanaması olan her hasta özellikle 40 yaşın üzerinde ise rektum kanseri akla gelmelidir. Tenesmus, sık bir bulgudur. Hasta dışkılamadan sonra rahatlamaz ve makatta bir dolgunluk hisseder (45, 46, 47).

IV.g. Tanı yöntemleri

Rektum kanseri tanısında yapılacak ilk basamak iyi bir anamnez ve fizik muayenedir. Özellikle kilo kaybı, anemi ve rektal kanama tanıda önemli ipuçları verebilir. Rektal tuşe oldukça önemlidir ve mutlaka yapılması gereklidir. Anal kanal çepeçevre muayene edilmeli ve muayene sırasında hasta ikındırılmalıdır. Bu sayede daha yukarı yerleşimli bir kitlenin ıkınma ile daha aşağıda palpe edilmesi sağlanabilir.

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

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

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

4.Kolonoskopi: Tüm kolon hakkında bilgi verir. Kolorektal kanseri olan hastalarda senkron bir kanseri veya bir polibi tespit etmek amacı ile kullanılır. Bugün kolonoskopi kalın barsağın en kesin ve yeterli muayene yöntemidir (49). Biyopsi, kanama kontrolü, polipektomi ve striktür dilatasyonu yapılabilir. Kolonoskopi sonrası ciddi bir komplikasyon riski düşüktür (%0.2-0.3).

5.Baryumlu kolon grafisi: 1 cm çap üzerindeki poliplerin saptanmasında yüksek duyarlılığı vardır (>%90) (49). Proksimal kolonda tanı kesinliği daha yüksektir. Barsak temizliği gerektirir ve lezyon saptanır ise kolonoskopi yapmak gerekir.

6.Endorektal ultrasonografi: Son yıllarda sık kullanılan bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda rektum tümörünün perirektal yağ dokusu ve rejyonel lenf nodlarına yayılımının saptanmasında güvenilir bir yöntem olduğu ortaya çıkmıştır (50, 51).

7.Tomografi: Preoperatif dönemde hastalığın evrelendirilmesinde yardımcıdır. Tümörün diğer pelvik organ ve yapılara invazyonunu değerlendirmede başarılıdır.

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

9.Biyokimyasal tanı yöntemleri: Karaciğer fonksiyon testleri ve CEA düzeyleri önemlidir. CEA aynı zamanda prognostik anlam da taşımaktadır. Rezeksiyon sonrası CEA düzeyleri normale dönmelidir. Operasyon sonrası takiplerde CEA düzeyinin tekrar

yükselmesi nüks olabileceğini gösterir. Kullanılan diğer bir yüzey antijeni CA19-9' dur (45, 52, 53).

10.Kemik sintigrafisi: Metastazları saptamak amacı ile kullanılır.

IV.h. Rektum kanserinde yayılım

Rektum kanserinde yayılım, lenfatik, hematojen veya direkt yolla olur (34).

Direkt yayılım: Az ve orta derecede malign tümörler yavaş ilerleyerek mukozayı kat edip kas tabakasına yayılırlar. Ülseratif lezyonlar daha çok sirküler tarzda yayılarak anüler tümör oluştururlar. Perirektal yağ dokusuna yayılım yavaştır. Normal bir hastada tümörün sirküler olarak barsağın ¼'ünü tutması için yaklaşık 6 aylık bir süre geçmesi gerekmektedir. Fasya propria, tümör barsağın sirküler olarak ¾'ünü tutmadıkça salimdir. Yani fasya propria'nın tutulması için kabaca 18 aylık bir süre gerekir. Üst rektum tümörlerinde yayılım direkt barsak serozasına olur. Retrovezikal boşlukta tümör nodülleri görülebilir. Komşu organ metastazları erken dönemde gelişir. 1/3 üst rektum tümörleri sigmoid kolon ve ince barsaklarında infiltre edip fistüllere yol açabilir..

Lenfatik yayılım: Yayılım daha ziyade yukarı doğru olur. Tümör intraural lenfatik pleksusu tutar ve hemoroidal ganglionlara oradan da inferior mezenterik lenf bezleri ve yukarı doğru paraaortik ganglionlara yayılır. Aşağı doğru yayılım daha çok ileri evrelerde ve normal lenfatik akış tümör ile tıkanıp zaman olur. Dentat line'ı geçen tümörlerde inguinal lenf nodlarında tutulum olabilir. Rezekte edilen cerrahi materyallerin incelenmesinde %50 oranında lenf nodu metastazı görülmüştür (34).

Venöz yayılım: Çoğunlukla portal sistem yolu ile karaciğere olur. Daha az sıklıkla akciğer, beyin ve kemik metastazları da görülebilir (54, 55). Histolojik olarak damar invazyonu varlığı, karaciğer metastazı ve suvi ile ilgilidir. Sonuç olarak damar invazyonu varlığı ile direkt olarak ilişkili karaciğer metastazı varlığı rektum kanseri prognozu için net bir faktördür (36).

Tablo.7. Rektum kanserinde prognozu etkileyen faktörler

Bireysel faktörler	Patolojik prognostik faktörler	Tedavinin prognoza etkileri
1. Yaş 2. Cinsiyet 3. Genetik P53 geni k-ras 4. CEA	1. Makroskopik özellikler a. Tm boyutu b. Tm yerleşim yeri 2. Mikroskopik özellikler a.Histolojik grade b.Müsinöz adeno ca c.Taşlı yüzük hücreli ca d.Lenfatik,vasküler, perinöral invazyon e.Evre (pTNM)	1. Cerrahi tedavi a.Deneyili ekip b.Deneyimli merkez c.Merkezin olgu hacmi (yıllık) d.Doğru teknik e.Tümör perforasyonu 2. Onkolojik tedavi a.KT b.RT c.KRT

IV.1. Rektum kanserinde evreleme

Tümörün patolojik evresi prognozu belirleyen en önemli unsurdur. İlk evreleme sistemi Dukes tarafından 1929-1935 yılları arasında tanımlanmıştır (56) (Tablo 8). Bu sınıflama sisteminde tümörün penetrasyon derinliği ve lenf nodu tutulumu esas alınmıştır.

Tablo.8. Orjinal Duker sınıflama sistemi

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

Penetrasyon derinliği ve lenf nodu tutulumunu ayırmak için orijinal duker evreleme sistemi yetersizdir (56). Bu nedenle önce Astler-Coller tarafından Modifiye Duker (Astler-Coller) (Tablo 9), sonrada Gunderson ve Sosin tarafından Modifiye Astler-Coller sistemleri (Tablo 10) oluşturulmuştur.

Tablo.9. Astler-Coller sınıflaması

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

Tablo.10. Modifiye Astler-Coller sistemi

MODİFİYE ASTLER-COLLER SİSTEMİ
Evre A: Tümör mukoza ve submukozada sınırlı
Evre B:
B 1: Muskularis propria tutulumu var. Lenf bezi tutulumu yok
B 2m: Tüm duvar mikroskopik olarak tutulmuş. Lenf nodu tutulumu yok.
B 2g: Tüm duvar makroskopik olarak tutulu. Lenf nodu tutulumu yok.
B 3: Tümör komşu yapılara invaze. Lenf nodu tutulumu yok.
Evre C:
C 1: Muskularis propria tutulumu ve lenf nodu tutulumu mevcut.
C 2m: Mikroskopik olarak tüm duvar tutulumu ve lenf nodu tutulumu mevcut.
C 2g: Makroskopik olarak tüm duvar tutulumu ve lenf nodu tutulumu mevcut.
C 3: Komşu organ invazyonu ve lenf nodu tutulumu mevcut.
Evre D: Uzak metastaz

Günümüzde TNM sınıflama sistemi bu sınıflama sistemlerinin yerini almıştır. Bu sistem 2002 yılında kabul edilmiştir (Tablo 11).

Tablo.11. TNM Sınıflama Sistemi

EVRE	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1,2	N1	M0
IIIB	T3,4	N1	M0
IIIC	Herhangi T	N2	M0
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo.12. TNM klasifikasyonu

Primer Tümör (T)
Tx : Primer tümör değerlendirilmemiş
T0 : Primer tümör bulunamamış
Tis: İn situ (intramukozal) kanser
T1 : Tümör submukozayı tutmuş
T2 : Tümör kas tabakasını tutmuş
T3 : Tümör kas tabakasını aşmış subserozaya ulaşmış ya da peritonsuz perirektal dokulara çıkmış.
T4 : Tümör serozayı aşmış ya da doğrudan komşu organ yapıları tutmuş
Bölgesel lenf düğümleri (N)
Nx : Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememiş.
N0 : Bölgesel lenf düğümleri metastazı yok
N1 : Perirektal lenf düğümlerinden 1-3' ünde metastaz
N2 : Perirektal lenf düğümlerinden 4 ya da daha fazlasında metastaz
N3 : Ana damar kökleri boyunca lenf düğümleri metastazı
Uzak metastaz (M)
Mx : Uzak metastaz varlığı değerlendirilmemiş
M0 : Uzak metastaz yok
M1 : Uzak metastaz var

IV.i. Rektum kanserinde tedavi

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

IV.i.1. Cerrahi tedavi

Primer tümör, lenfatik yatağı ve çıkarılabilir komşu organlarla beraber bir bütün olarak çıkarılmalıdır. Pelvis anatomisinin zorluğu nedeni ile barsak duvarını aşmış rektal kanserlerde negatif radyal sınır elde etmek zordur. Lokal nüksler bu nedenle fazla olmaktadır. Vakaların yaklaşık %40-45'inde yalnızca cerrahi tedavi ile kür sağlanmaktadır (3, 58).

Rektum distal 10 cm' lik bölümüne transanal yol ile ulaşılabilir. Transanal eksizyon rektum duvarını çevresel olarak tutmamış benign, villöz adenomlarda uygulanabilen bir yaklaşımdır. Bazı seçilmiş T1, T2 kanserlerde de uygulanabilir. Fakat lenf düğümlerinin patolojik incelemesi yapılmadığı için evreler bulunduğundan daha düşük görülebilir.

Rektal kanserlerin çoğunda radikal rezeksiyon en uygun tedavidir. Radikal cerrahide amaç tümörü içeren barsak segmentinin sınırlardan uzak bir şekilde mezorektum ve bölgesel lenf ganglionlarıyla birlikte çıkarılmasıdır. Cerrahi tedavide iki ameliyat tipi karşımıza çıkar: Abdominoperineal rezeksiyon (APR) ve sfinkter koruyucu işlemler.

Abdominoperineal rezeksiyon (Miles Operasyonu)

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

Sfinkter koruyucu girişimler

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

Total Mezorektal Eksizyon : 1979'da İngiltere'de Heald tarafından tanımlanan TME tekniği ile tam bir lenf bezi diseksiyonu ve güvenli çevresel rezeksiyon sınırı elde edilerek lokal nüks oranları aşağıya çekildi (59). Günümüzde rektum cerrahisinde TME altın standart haline gelmiştir.

Zaman içinde TME modifiye edilmesine rağmen, temel ilkesi olan ' Tümörün mezorektum ile birlikte bir bütün olarak çıkarılması gerekliliği ' kuralı değişmemiştir. Bunun

temel dayanağı, rektum kanserlerinde terminal döneme kadar, mezorektumun tümör yayılımına karşı koruyucu bir kılıf olduğudur (60, 61).

TME'nin üç temel ilkesi vardır:

1.Perimezorektal planın doğrudan gözle görülerek koter veya makasla keskin diseksiyonu,

2.Spesmen yönelimli cerrahi ve histopatoloji; mezorektumun yüzeyinde bütünlüğün bozulmadığı ve çevresel sınırlarda tutulum olmadığının çıplak gözle veya mikroskop ile saptanması,

3.Seksüel ve esane fonksiyonlarını sağlayan otonomik sinir pleksuslarının görülmesi ve korunması.

Yapılan çalışmalarda distal mezorektal yayılımın 4 cm'e kadar olduğu görülmüştür. Bu sebepten üst rektum tümörlerinde TME'nin gereksiz olduğu, tümörün 5 cm aşağıya inilmesinin yeterli olduğu görüşü benimsenmiş ve parsiyel mezorektal eksizyon terimi ortaya atılmıştır (62, 63).

IV.i.2. Onkolojik tedavi

Rektum adenokarsinomları kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT)'ye duyarlı tümörlerdir. Sadece cerrahi ile tedavi edilen hastalarda lokal nüks oranları oldukça yüksektir. Cerrahiye ek tedavi seçeneklerinin oluşması ile nüks oranları oldukça azalmıştır ve bunun sonucunda preoperatif / postoperatif tedavi seçenekleri standart hale gelmiştir. Postoperatif olarak yapılan adjuvan tedavinin en büyük avantajı patolojik olarak evrelemenin kesin olarak yapılması ve bunun sonucunda doğru endikasyonla tedavinin verilebilmesidir. En büyük dezavantajı ise distaldeki tümörlerde sfinkter koruyucu cerrahi şansının az olması ve cerrahi sonrasında oluşan hipoksik ortamda adjuvan tedavi etkinliğinin azalmasıdır.

Preoperatif kemoradyoterapi (KRT) ve postoperatif KRT seçenekleri karşılaştırıldığında lokal nüksü azaltması, tedavi süresini ve dozu azaltması, sfinkter koruyucu cerrahi oranını arttırması nedeni ile neoadjuvan KRT günümüzde tercih edilen tedavi şeklidir (64, 65).

Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) 7175 çalışmasında adjuvan tedavide postoperatif radyoterapi yada kemoterapinin tek başına sağ kalım açısından cerrahiye üstünlüğü gösterilememiştir. Postoperatif kemoradyoterapi uygulanan grupta ise 5 yıllık hastaliksız sağ kalım ve 5 yıllık tüm sağ kalım sonuçları anlamlı ölçüde daha iyidir (66).

The European for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Medical Research Council(MRC), Swedish Rectal Cancer, Stockholm ve Upsala grupları değişik fraksiyone doz ve fraksiyon sayılarında preoperatif radyoterapi uygulamış ve hepsinde ortak sonuç olarak

preoperatif radyoterapinin yerel kontrolü sağlamada sadece cerrahi yapılan gruba göre üstün olduğunu göstermiştir (8, 67, 68, 69).

Neoadjuvan Tedavi : Klinik olarak T3 yada daha ileri T evresi ve/veya lenf düğümü tutulumu saptanan lokal ileri evre rektum karsinomu olan hastalara neoadjuvan tedavi uygulanır (64, 70). Hastalar ameliyat sonrası dönemde de kemoterapiye devam ederler. Neoadjuvan tedavi sonrasında hastaların %8-20'sinde patolojik tam yanıt (ypTY) sağlanabilmektedir (71, 72).

Ameliyat öncesi RT, kısa ve uzun süreli olmak üzere iki temel protokole göre uygulanmaktadır. Uzun süreli RT uygulamasında toplam 40-50 Gy doz 1.8 Gy'lik dozlar halinde 25 gün boyunca uygulanmakta ve tedavi bittikten 6-8 hafta sonra ameliyat planlanmaktadır. Kısa süreli RT uygulamasında ise 20-30 Gy doz 1 haftada uygulanmakta ve ameliyat tedavi bitiminden 1 hafta sonrası için planlanmaktadır. Tedaviye kemoterapinin de (KT) eklenmesi ile sağkalım ve nüks açısından olumlu sonuçlar elde edilmiş ve KT'de standart bir uygulama haline gelmiştir (65, 70). KT de 5-Flourourasil (5FU) bazlı bir tedavi uygulanır. Genellikle yanına etkisini arttırıcı bir madde eklenir ve en sık kullanılan folinik asit (leucovorin)'tir.

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

Tedavi sonrasında cerrahinin planlanma zamanı önemlidir. Literatürde farklı yaklaşımlar mevcuttur. Son Hollanda ve İsveç çalışmaları incelendiğinde Kısa dönem RT'yi takiben hemen cerrahi uygulandığında klinik ve patolojik olarak tümör yanıtında belirgin değişiklik olmadığı görülmektedir (74, 75). Lyon R90-01 çalışmasında RT ile cerrahi arasında ki sürenin 2 veya 8 hafta olması randomize edilmiş ve 8 hafta sonunda cerrahi uygulanan grupta evre gerilemesinin daha fazla olduğu görülmüştür (73).

Radyasyona bağlı akut etkilerin düzelmesi ve yeterli evre gerilemenin sağlanması için yaklaşık 4-8 hafta gibi bir sürenin geçmesi gerekliliği genel olarak kabul edilmiştir.

Preoperatif KT ve RT rejimlerinin yaygınlaşması regresyon skora sistemlerinin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Günümüzde farklı skora sistemleri mevcuttur. İlk olarak 1994 yılında Mandart ve arkadaşları tarafından yayınlanan 5 dereceli sınıflama sistemi mevcuttu (Tablo 13). Daha sonra Dworak ve arkadaşları 1997'de (Tablo 14), Scott ve

arkadaşları 1998’de ve bizim hastanemizde de kullanılan Ryan ve arkadaşlarının 2005’te yayınladıkları regresyon sistemleri mevcuttur (Tablo 15).

Tablo.13. Mandart Regresyon Sistemi

MANDART REGRESYON SİSTEMİ
DERECE 1 : Tam yanıt. Tümör hücresi yok
DERECE 2 : Fibröz yapılar içinde ender tümör hücreleri var
DERECE 3 : Tümör hücreleri daha fazla fakat fibrozis hala baskın
DERECE 4 : Rezidüel kanser mevcut. Fibrozis daha az
DERECE 5 : Gerileme yok

Tablo.14. Dworak Regresyon Sistemi

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

Tablo.15. Ryan regresyon sistemi

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

Evrelere göre tedavi

Rektal kanserlerin tedavi öncesi evrelemesi sıklıkla endorektal ultrasonografi (ERUS) ile T ve N durumunun belirlenmesiyle yapılır (76).

Tablo.16. Endorektal ultrasonografi ile evreleme

ENDOREKTAL ULTRASONOGRAFİ İLE EVRELEME
uT1: Tümör submukoza ile sınırlı (İlk 3 tabakanın tutulumu)
uT2: Tümör muskularis propriayı infiltre etmiş, ancak aşmamış (4. tabakanın tutulumu)
uT3: Perirektal yağlı alanın tutulumu (4. tabakanın aşılması)
uT4: Komşu organlara infiltre
uN0: Lenf nodu tutulumu yok
uN+: Lenf nodu tutulumu mevcut

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

Evre I : Lokalize rektal kanser (T1-2, N0,M0) : Saplı polip'in baş kısmına sınırlı invaziv kanserde metastaz riski <% 1'dir. Sağlam sınırdaki yeterli polipektomi yeterlidir.

Sapsız, küçük uT1N0 ve uT2N0 rektal kanserlerde lokal eksizyon sonrası nüks %20-40 arası bulunmuştur (77). Bu nedenle radikal rezeksiyon önerilmektedir

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

Evre IV: Uzak metastaz (Herhangi bir T, herhangi bir N, M1) : Sağkalım oranı düşüktür. İzole karaciğer metastazı saptanırsa rezeksiyon yapılmalıdır. Çoğu hastaya palyatif işlemler yapılır. Ağrı, kanama kontrolü için radikal rezeksiyonlar yapılabilir. Üst rektumdaki

obstrüksiyonlarda intralüminal stentler kullanılabilir. Bazende proksimal kolostomiye ihtiyaç duyulabilir (87).

IV.j. Prognoz

Amerikan kanser komitesi (AJCC) tarafından klinik ve istatistiksel olarak anlamlı olabilecek prognostik faktörler belirtilmiştir (3). (Tablo 17).

Tablo.17. Rektum Kanserinde Prognostik faktörler

Faktör sınıflaması	Prognostik faktörler
Kategori I: Klinik olarak İspatlanmış, önemli, genel Kullanımda yer alan faktörler	Tümör invazyonu ve yayılımı, pT Bölgesel lenf nodu yayılımı, pN Rezidüel tümör, R + Preoperatif CEA
Kategori IIA: Ayrıntılı olarak araştırılan, önemli ancak doğrulanmayı bekleyen faktörler	Histolojik grad Radyal sınır
Kategori IIB: Çeşitli çalışmalarda saptanmış, ancak halen ilgili bilgilerin yetersiz olduğu faktörler	Histolojik tip MSI'ye ait histolojik özellikler MSI-H 18q/DCC gen kaybı Tümör sınır konfigürasyonu
Kategori III: Yeterince çalışılmamış, bilgilerin yetersiz olduğu faktörler	DNA içeriği Perinöral invazyon Mikrodamar dansitesi Diğer protein ekspresyonları Peritümöral fibrozis
Kategori IV: İyi bilinen ancak prognostik açıdan önemli olmayan faktörler	Peritümöral inflamatuvar reaksiyon Nöroendokrin diferansiyasyon odağı Nükleolar organizasyon bölgeleri Proliferasyon odağı Tümör çapı Makroskopik konfigürasyon

Radial cerrahi sınır (CRM) : Rektumun ön ve arkasında yer alan peritonsuz alandır. Prognoz için en önemli faktördür (78, 79). Radial cerrahi sınırı pozitif olan hastalardaki nüks oranı (%22), sınırı negatif olan hastalara (%5) göre daha fazla bulunmuştur (78).

Karsinoembriyonik Antijen: Embriyonik endodermal epitelyumda bulunan bir glikoproteindir. Primer kolorektal kanserlerde ve meme, akciğer, over, karaciğer veya pankreatik kanserli hastalarda yükselmiş olarak bulunur. Divertikülit, peptik ülseri, bronşit, karaciğer absesi olan ve sigara içen kişilerde de artabilir.

CEA, kolorektal kanserli hastaların yönetilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Kolorektal kanserli hastalarda CEA'nin tarama testi olarak kullanılması önerilmemektedir (80). Preoperatif dönemde CEA düzeyinin yükselmesi kolorektal karsinomlu hastalarda kötü prognoz göstergesidir. Operasyon öncesi ölçülen CEA düzeylerinin 5ng/mL üzerinde ölçülmesi nüks oranının 4 kat yüksek olduğunu gösterir (81).

Seri halinde CEA ölçümleri kolorektal kanser nüksünü %80 sensitivite ve %70 spesifite ile göstermektedir ve 5 aylık bir süre kazandırır (82). Metastazların tespitinde CEA maliyeti düşüktür ve nükslerin %64 'ünde CEA düzeyleri yüksek olarak gözlenir (80).

Postoperatif CEA ölçümlerinin, evre II-III kanserlerde, teşhis sonrası 2 yıl boyunca 2-3 aylık sürelerde yapılması önerilmektedir (80).

V. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Dokuz Eylül Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalın' da Haziran 1993 ve Ekim 2009 tarihleri arasında lokal ileri (T3-T4 ya da N+) rektum karsinomu hastaları prospektif olarak tutulan DEÜTF Kolorektal Kanser veri tabanından retrospektif olarak tarandı ve takiplerine eksiksiz olarak ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya üst, orta ve alt rektum yerleşimli lokal ileri (T3-T4 ve/veya lenf nodu tutulumu olan evre II-III) hastalar dahil edildi. Evre I ve evre IV hastalar, dış merkezde neoadjuvan tedavisi planlanmış ve yine dış merkezde opere olmuş hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışmada tedavisi multidisipliner olarak (Cerrahi, Radyoloji, Medikal Onkoloji, Radyasyon Onkolojisi, Gastroenteroloji) planlanmış, bilgilerine eksiksiz olarak ulaşılabilen 150 hasta tespit edildi. Tanı anında metastaz saptanan altı hasta, neoadjuvan tedavi sonrası operasyonu red eden iki hasta (bir tanesinde tam yanıt mevcut idi) ve neoadjuvan tedavi sırasında ya da sonrasında ameliyat edilemeden ölen 4 hasta (2 hasta sepsisten, bir hasta miyokard infarktüsünden, bir hasta gastrointestinal kanamadan) çalışma dışında bırakıldı.

Rektum, anal vergeden itibaren 0 ve 15. cm'ler arası olarak değerlendirildi. 0-5 cm arası alt rektum, 6-10. cm'ler arası orta rektum ve 11-15. cm'ler arası üst rektum olarak sınıflandırıldı.

Tedavi planlaması Dokuz Eylül Kolon ve Rektum Kanseri grubunda, hastaların fizik muayeneleri, tam kan sayımları, kolonoskopileri, fleksible sigmoidoskopileri, torakoabdominal bilgisayarlı tomografileri (BT) ve endorektal "coil" ve/veya pelvik yüzeysel "phased array" manyetik rezonans görüntülemeleri değerlendirilerek planlanmış, neoadjuvan kemoradyoterapileri Dokuz Eylül Üniversitesi Medikal ve Radyasyon Onkolojisi bölümlerinde tamamlanıp Dokuz Eylül Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında ameliyat edilen 138 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların operasyon materyalleri Collage of American Pathologists (CAP) kriterlerine uygun olarak Dokuz Eylül Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. Hastaların tümör regresyon dereceleri değerlendirilirken üç evreli bir sınıflama sistemi olan Wheeler regresyon skorlama sistemi (88) kullanıldı (**Tablo 18**).

Tablo 18. Wheeler Regresyon Skorlaması

WHEELER REGRESYON SKORLAMASI
TRG1: Sterilizasyon veya sadece küçük bir mikroskopik alanda adenokarsinom odağı ve artmış fibrozis
TRG2: Artmış fibrozis ve makroskopik hastalık izlenmesi
TRG3: Az veya hiç fibrozis olmaması/ belirgin makroskopik hastalık

TRG: Tümör regresyon grade

Lokal nüks, pelviste, perinede veya anastomoz çevresinde histolojik, radyolojik veya klinik olarak tümör saptanması olarak kabul edildi. Hastalısız sağ kalım, operasyon tarihinden lokal nüks yada metastaz saptanma tarihine kadara olan süre olarak alındı. Genel sağkalım ise operasyon tarihinden son kontrol tarihi veya ölüm tarihine kadar olan süre olarak hesaplandı.

Tüm olguların evrelemesi TNM sınıflamasına göre yapıldı (AJCC 2002). Patolojik evrelemeleri ise spesmenlerin CAP kriterlerine göre Dokuz Eylül Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalında değerlendirilmeleri sonucu belirlendi.

Neoadjuvan Kemoradyoterapi

Tüm hastalara eş zamanlı KRT protokolü doğrultusunda radyoterapi (RT) ile beraber santral damar yolundan 5-FU 225mg/m²/gün (haftada 5 gün) sürekli infüzyon şekli ile uygulandı. Hastalar haftalık olarak fizik bakı, Karnofski performans durumu, hematolojik ve

biyokimyasal ölçümlerle değerlendirildi. Olgular KT süresince toksisite yönünden Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) toksite derecelendirme kriterlerine göre değerlendirildi. RT planlaması çekilen BT’de elde edilen üç boyutlu görüntülere paralel olarak tümör dokusuna maksimum dozu verirken çevre sağlam dokuya olabilecek endüyük dozu verecek şekilde bilgisayar programı yardımı ile yapıldı. Ameliyat öncesi RT yüksek enerjili (6-23MV) X ışınları kullanılarak dört alan foton tekniği kullanılarak toplam 45-50 Gy doz , 1.8-2.0 Gy’lik fraksiyonlar halinde , 20-25 günde uygulandı. Planlanan hedef alanın sınırları; ön arka alanların lateral kenarları kemik pelvisi 2 cm güvenlikle geçecek şekilde; üst sınır sakral promontoryum’un 1.5 cm üzerini ; alt sınır tümörün 5 cm aşağısını ; lateral alanlarda arka sınır tüm sakrumu , ön sınır T3 hastalıkta simfizis pubisin arkasından, T4 hastalıkta eksternal iliyak lenf düğümlerini de içererek simfizis pubisin önünden geçecek şekilde planlandı.

Cerrahi Teknik

Hastalarda cerrahi zamanlaması neoadjuvan tedavisi sonrası 6- 8 hafta arasında idi. Bütün hastalara TME tekniği ile radikal rezeksiyon uygulandı.

Cerrahi sırasında, tümörden en az 2 cm distale inilemediği durumlarda negatif cerrahi sınırı sağlayabilmek için APR uygulandı. Negatif cerrahi sınırının güvenle sağlandığı durumlarda sfinkter koruyucu cerrahi (SKC)’ler (aşağı anterior rezeksiyon, çok aşağı anterior rezeksiyon, koloanal anastomoz) uygulandı. Anastomozu bulunan hastalara koruyucu ileostomi açıldı.

Neoadjuvan Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi hastaların klinik ve patolojik evrelerinin karşılaştırılması ile yapıldı. Patoloji spesmeninde tümör hücresine rastlanmaması- pT0N0-ypTY, T veya N evresinde gerileme görülmesi kısmi yanıt (KY), T’ de gerileme TG, N’de gerileme NG, herhangi bir gerilemenin saptanmaması ise “yanıt yok” olarak değerlendirildi.

İstatiksel Analiz

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

VI. BULGULAR

a. Hastaların Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 138 hastanın klinik özellikleri değerlendirildiğinde, 49 hastanın (%35.5) kadın, 89 hastanın (%64.5) erkek olduğu saptandı. Yaşlılık sınırı olarak DSÖ'nün belirlediği yaşlılık sınırı olan 65 yaş alındı. Hastaların ortalama yaşı 58 ± 13 (dağılım, 21 – 87) idi. DSÖ'nün yaşlılık sınırı 65 yaş kabul edildiğinde hastaların 96 (%69.6)'sı 65 yaş ve altı, 42 (%30.4)'si 65 yaş üstü idi. Tümör yerleşimi 92 hastada (%66.7) alt rektum, 31 hastada (%22.5) orta rektum, 15 hastada (%10.8) üst rektum idi (Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların Demografik Özellikleri ve Tümör Yerleşimleri.

	SAYI
Cinsiyet	
Kadın	49 (%35.5)
Erkek	89 (%64.5)
Yaş	
≤65	96 (%69.6)
>65	42 (%30.4)
Tümör Yerleşimi	
Üst	15 (%10.8)
Orta	31 (%22.5)
Alt	92 (%66.7)

Çalışma dahilindeki hastaların tümörlerinin histolojik dağılımına bakıldığında, 117 hastada (%84.8) adenokarsinom saptanırken, 21 hastanın (%15.2) patolojisi müsinöz, taşlı yüzük hücreli ya da medüller karsinom olarak bulunmuştur.

Hastaların preoperatif evre dağılımlarına bakıldığında, olguların 24 (%17.4)'ü evre II, 114 (%82.6)'ü evre III idi (Tablo 20).

Tablo 20. Olguların Klinik Evrelerinin Dağılımı

EVRE	SAYI
II	24 (%17.4)
III	114 (%82.6)
TOPLAM	138 (%100)

Sfinkter koruyucu cerrahi hastaların 83 tanesine (%60.1) uygulanırken 55 (%39.9) hastaya APR yapıldı. Tümör yerleşimi ve yapılan ameliyat arasındaki ilişki incelendiğinde beklenildiği üzere APR, alt rektum yerleşimli hastalarda üst ve orta rektum yerleşimli tümörü olan hastalara göre daha fazla uygulanmıştır. Bu ilişki Tablo 21’de gösterilmektedir.

Tablo 21. Tümör Yerleşimi ve Yapılan Ameliyat Arasındaki İlişki

Tümör Yerleşimi	SKC	APR	TOPLAM
Üst	15 (%100)	0 (%0)	15
Orta	29 (%93,5)	2 (%6,5)	31
Alt	39 (%42,4)	53 (%57,6)	92
TOPLAM	83	55	138

***P<0.01** SKC: Sfinkter Koruyucu Cerrahi APR: Abdominoperineal Rezeksiyon

Rezeksiyon sonrası patolojik değerlendirmede 3 (%2.1) hastada çevresel rezeksiyon sınırı pozitif olarak izlendi; bu hastaların tümünde tümör alt rektum yerleşimli idi ve APR uygulanan hastalardı.

b. Neoadjuvan Tedaviye Yanıt:

Neoadjuvan tedaviye yanıt incelendiğinde, 8 hastada (%5.8) ypTY, 106 hastada (%76.8) KY saptanırken 24 hastada (%17.4) neoadjuvan tedaviye yanıt saptanmadı. Hastaların T ve N evreleri ayrı ayrı ele alındığında 6 hastanın (%4.3) T evresinde ilerleme, 3 hastanın da (%2.1) N evresinde ilerleme saptandı. N evresine yanıt olan hastaların sayısı T evresine yanıt olan hastalara göre daha fazla idi (sırası ile; 86[%62.3] ve 74[%53.6]). Olguların tedavi sonrası (neoadjuvan KRT sonrası cerrahi) patolojik olarak tanımlanan evreleri Tablo 22’de özetlenmiştir.

Tablo 22. Olguların Patolojik Evrelerinin Dağılımı

EVRE	SAYI
0	8 (%5,8)
I	37 (%26,8)
II	52 (%37.7)
III	41 (%29.7)
TOPLAM	138

Tablo 23. Olguların Klinik ve Patolojik TNM'lerinin Dağılımı

PREOP TNM	POSTOP TNM												TOPLAM
	ypT0 N0	ypT0 N1	ypT1 N0	ypT1 N1	ypT2 N0	ypT2 N1	ypT3 N0	ypT3 N1	ypT3 N2	ypT4 N0	ypT4 N1	ypT4 N2	
KT1N2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
KT2N1	1	0	1	0	1	1	2	1	0	0	0	0	7
KT2N2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
KT3N0	3	0	0	0	7	1	2	0	0	0	0	0	13
KT3N1	2	0	1	1	11	1	16	1	1	0	1	0	35
KT3N2	1	0	0	1	6	1	4	4	4	0	0	1	22
KT4N0	0	0	0	0	2	0	5	0	0	4	0	0	11
KT4N1	0	0	0	0	3	1	7	3	1	4	3	0	22
KT4N2	0	1	0	0	4	2	3	0	3	5	3	5	26
TOPLAM	8	1	2	2	35	7	39	9	9	13	7	6	138

evre 1 ■, evre 2 ■, evre 3 ■

Serideki olguların klinik ve patolojik TNM dağılımları Tablo 23'de görülmektedir. Hastaların preoperatif ve postoperatif evre dağılımları ise Tablo 24'de görülmektedir. Buna göre neoadjuvan tedavi öncesi 114 olan evre III hastaların sayısı, neoadjuvan KRT ve cerrahi sonrası 41 olarak saptanmıştır (Tablo 24).

Tablo 24. Olguların Klinik ve Patolojik Evrelerinin Dağılımı

PREOP EVRE	POSTOP EVRE				TOPLAM
	0	I	II	III	
II	3	9	11	1	24
III	5	27	42	40	114
TOPLAM	8	36	53	41	138

c. Neoadjuvan Tedaviye Yanıtı Etkileyen Faktörler:

Cinsiyet ile neoadjuvan KRT'ye yanıt arasında ilişki saptanmadı. Yaş grupları, 50 ve 65 yaş altı ve üstü olarak ele alındığında, yaş gruplamaları ile neoadjuvan tedaviye yanıt arasında ilişki izlenmedi.

Tümörün histopatolojik türü ile neoadjuvan tedaviye yanıt arasında ilişki saptanmadı.

Tümör yerleşim yerine göre tedaviye yanıt Tablo 25'de gösterilmiştir. Buna göre alt rektum yerleşimli 92 hastanın 4 (%4.3)'ünde, orta rektum yerleşimli 31 hastanın 4 (%12.9)'ünde patolojik tam yanıt gözlenmiştir; üst rektum yerleşimli hiçbir hastada tedaviye tam

yanıt gözlenmemiştir. Kemoradyoterapi sonrası evre ilerlemesi izlenen 6 (%6.5) hastanın hepsinde tümör yerleşim yeri alt rektum idi.

Tablo 25. Tümör Yerleşimine Göre Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Tümör Yerleşimi	Tam Yanıt	TG/NG	Yanıt Yok	TOPLAM
Üst	0 (%0)	12 (%80)	3 (%20)	15
Orta	4 (%12,9)	22 (%71)	5 (%16,1)	31
Alt	4 (%4.5)	72 (%78.2)	16 (%17.3)	92
TOPLAM	8 (%5,8)	106 (%75,4)	24 (%14,2)	138

*p>0.05 **TG:** T evresinde gerileme **NG:** N evresinde gerileme

Tümör yerleşimi ile neoadjuvan tedaviye yanıt arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p>0.05).

Yanıt veren 114 olgunun 70 (%61.4)'ine SKC yapılırken 44 (%38.6)'üne APR yapılmıştır. Yanıt vermeyen 24 hastadan 11 (%45.8)'ine APR ve 13 (%54.2) hastaya da SKC uygulanmıştır (Tablo26).

Tablo 26. Kemoradyoterapi'ye Yanıt ve Yapılan Ameliyat Arasındaki İlişki

OPERASYON TİPİ	NEOAJUVAN TEDAVİYE YANIT			TOPLAM
	Yok	TG/NG	Tam yanıt	
SKC	13 15.6%	64 77.2%	6 7.2%	83
APR	11 20.1%	42 76.3%	2 3.6%	55
TOPLAM	24	106	8	138

p>0.05 **SKC:** Sfinkter koruyucu cerrahi **APR:** Abdominoperineal rezeksiyon
TG: T evresinde gerileme **NG:** N evresinde gerileme

Hastaların patolojik spesmenleri Wheeler Regresyon Skorlama sistemine göre değerlendirildiğinde 39 (%28.2) hasta TRG1 (sterilizasyon ya da sadece tek bir mikroskobik alanda tümör hücrelerinin kalması ve artmış fibrozis), 70 (%50.7) hasta TRG2 (artmış fibrozis ile birlikte makroskobik hastalık), 29 (%21.1) hasta TRG3 (belirgin makroskobik hastalık devam etmekte, fibrozis yok) olarak saptandı (Tablo 27).

Tablo 27. Olguların Tümör Regresyon Skorlarına Göre Dağılımı

TRG	SAYI
1	39 (%28.2)
2	70 (%50.7)
3	29 (%21.1)
TOPLAM	138 (%100)

TRG: Tümör regresyon grade

Tümör Regresyon Dereceleri 1 olan (tam ya da tama yakın yanıt) hastalar ile TRG 2 ya da 3 olan (zayıf yanıt) hastalar ayrı iki gruba ayrılarak neoadjuvan KRT'ye yanıt ile ilişki tekrar değerlendirildiğinde, TRG1 olan 39 hastanın 27 (%69.2)'sinde neoadjuvan KRT'ye yanıt saptandı. 12 (%30.8) hastada ise neoadjuvan KRT'ye yanıt olmadığı görüldü. TRG 2ya da 3 olan 99 hastanın ise 87 (%87.8)'sinda KRT'ye yanıt gözlenirken 12 (%12.2) hastada yanıt yoktu. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.011$) (Tablo 28).

Tablo 28. Kemoradyoterapi Yanıtı ve TRG Grupları Arasındaki İlişki

	REGRESYON DERECESESİ	NEOADJUVAN TEDAVİYE YANIT		TOPLAM
		YOK	VAR	
	TRG1	12 (%30.8)	27 (%69.2)	39
	TRG2-3	12 (%12.2)	87 (%87.8)	99
	TOPLAM	24	114	138

* $p=0.011$ TRG: Tümör resresyon grade

Tümör regresyon dereceleri ve tümörün T evresi ve N evresindeki yanıt arasındaki ilişkiye ayrı ayrı bakıldığında T evresinde yanıt olan 74 hastadan 17 (%22.9)'si TRG1 olarak saptandı. Bunun yanında 57 (%79) hasta TRG2 ya da 3 idi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Benzer şekilde N evresindeki yanıt ile TRG arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 29, 30).

Tablo 29. T Evresindeki Gerileme ve TRG Grupları Arasındaki İlişki

TRG	T GERİLEME			TOPLAM
	Yok	Var	İlerleme	
1	21(%53.8)	17(%43.6)	1(%2.6)	39
2&3	37(%37.4)	57(%57.6)	5(%5.1)	99
TOPLAM	58	74	6	138

p>0.05 TRG: Tümör regresyon grade

Tablo 30. N Evresindeki Gerileme ve TRG Grupları Arasındaki İlişki

TRG	N GERİLEME			TOPLAM
	Yok	Var	İlerleme	
1	16(%41)	22(%56.4)	1(%2.6)	39
2&3	33(%33.3)	64(%64.6)	2(%2)	99
TOPLAM	49	86	3	138

p>0.05 TRG: Tümör regresyon grade

Serideki olguların evre gerilemeleri ve TRG grupları arasındaki ilişki incelendiğinde TRG 1 saptanan 39 hastanın 21 (%53.8)'inde evre gerilemesi saptanırken 18 (%46.2) hastada evre gerilemesi yoktu. TRG 2 ya da 3 olan hastaların 34 (%34.3)'ünde evre gerilemesi saptanmadı (Tablo 31).

Tablo 31. Olguların Evre Gerilemeleri ve TRG Grupları Arasındaki İlişki

TRG	Evre Gerileme		Toplam
	Yok	Var	
1	18 (46.2)	21 (53.8)	39
2&3	34 (34.3)	65 (65.7)	99
Toplam	52	86	138

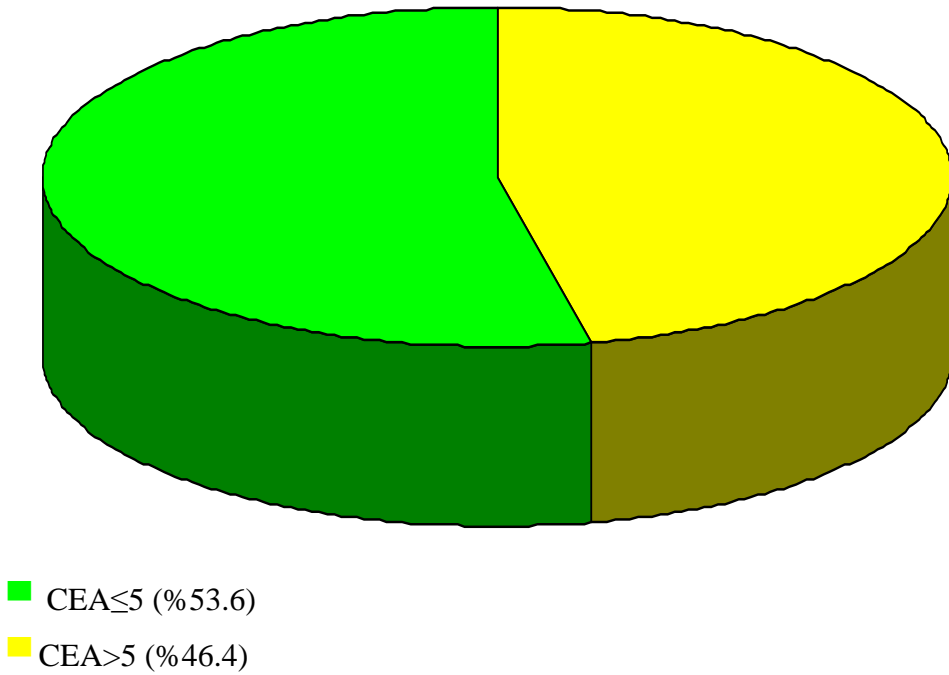
p>0.05 TRG: Tümör Regresyon Grade

Evre gerilemesi ve TRG grupları arasında Spearman's korelasyon analizi yapıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca çalışmamızda ypTY elde edilen 8 hasta da TRG1 olarak saptandı.

Hastaların neoadjuvan tedavi öncesi CEA değerleri, ortalama 11.1±23.6 ng/ml (dağılım; 0.32-202 ng/ml) idi. Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi biyokimya laboratuvarında normal CEA değeri ≤5 ng/ml olarak belirtilmektedir; CEA değerleri üst sınır 5ng/ml olarak

alındığında yapılan sınıflamaya göre: 74 hastanın (%53.6) CEA düzeyi ≤ 5 ng/ml iken, 64 hastanın (%46.4) CEA düzeyi >5 ng/ml olarak saptandı. Şekil 1’de hastaların üst sınır 5 ng/ml’ye göre CEA dağılımları görülmektedir.

Şekil 1. Hastaların Tedavi Öncesi CEA Dağılımı



CEA ≤ 5 ng/ml olan hastaların CEA ortalaması 2.3 ± 1 , CEA > 5 ng/ml olan hastaların ise CEA ortalaması 21.5 ± 32 olarak bulundu. Patolojik tam yanıt elde edilen hastaların ortalama CEA düzeyi 10.7ng/ml (0.7-38.5 ng/ml arası) idi.

CEA düzeyleri ile T ve N evresindeki gerileme incelendiğinde, CEA ≤ 5 ng/ml olan hastalarda T evresindeki gerilemenin anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p=0.004$). Benzer şekilde neoadjuvan KRT sonrası evre gerilemesinin CEA ≤ 5 ng/ml olan grupta daha fazla olduğu görüldü ($p=0.002$) (Tablo32, 33).

Tablo 32. CEA ve T Evresindeki Gerileme Arasındaki İlişki

CEA	T Evresinde Gerileme		Toplam
	Yok	Var	
≤5	26 (35.1)	48 (%64.9)	74
>5	38 (%59.3)	26 (%40.7)	64
Toplam	64	74	138

P=0.004 CEA: Karsinoembriyonik antijen

Tablo 33. CEA ve Evre Gerilemesi Arasındaki İlişki

CEA	Evre Gerilemesi		Toplam
	Yok	Var	
≤5	19 (%25.6)	55 (%74.4)	74
>5	33 (%51.6)	31 (%48.4)	64
Toplam	52	86	138

P=0.002 CEA: Karsinoembriyonik antijen

CEA grupları ve TRG arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, CEA≤5 olan 74 hastanın çoğunluğunu 41 (%55.4) hasta ile TRG2 olan hastalar oluşturmaktaydı. TRG1 olan 20 hastanın CEA değeri 5 ng/ml'den büyük iken, TRG3 olan 15 hastanın CEA değeri yine 5 ng/ml'den büyüktü. Fakat aradaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 34).

Tablo 34. CEA ve TRG Arasındaki İlişki

CEA	TRG			TOPLAM
	1	2	3	
≤5	19(%25.6)	41(%55.4)	14(%19)	74
>5	20(%30.3)	29(%43.9)	15(%25.8)	64
TOPLAM	39	70	29	138

p>0.05 TRG: Tümör regresyon grade CEA: Karsinoembriyonik antijen

TRG1 olan 39 hastanın ortalama CEA değeri 12.9±32 ng/ml (dağılım, 0.55-202 ng/ml) idi. TRG2 olan hastaların CEA değeri 0.32-122 ng/ml arasında değişirken (ortalama 12.1±12 ng/ml), TRG3 olan hastaların ortalama CEA değeri 5.6±5 ng/ml (dağılım, 0.35-20 ng/ml) olarak bulundu.

Spearman's korelasyon analizinde CEA düzeyleri ve TRG arasında ilişki saptanmadı.

d. Neoadjuvan tedaviye yanıtın nüks ve sağkalım ile ilişkisi

Seride ortalama izlem süresi 42.6±34.2 ay (dağılım; 1-203 ay) dır. Çevresel rezeksiyon sınırı pozitif olan (R1 rezeksiyon) hastalar hariç tutulduğunda R0 rezeksiyon uygulanan 135 hastanın izleminde 11 (%8.1) hastada lokorejyonel nüks görülmüştür. Tüm hastalardan (R0; 135 ve R1; 3) 13 (%9.4)'ünde lokorejyonel nüks saptandı. Lokorejyonel nüks ile neoadjuvan KRT'ye yanıt arasındaki ilişki incelendiğinde, neoadjuvan tedaviye kısmi ya da tam yanıt olan hastalarda nüks oranı, yanıt görülmeyen hastalara göre anlamlı derecede düşük olarak saptanmıştır (p<0.025) (Tablo35). Benzer şekilde ortalama 42.6 aylık izlem süresince hayatta olan 100 hastanın 90(%90)'nında tedaviye yanıtın olduğu gözlemlendi (**p<0.001**) (Tablo 36).

Tablo 35. Küratif Cerrahi Yapılan Hastalarda Neoadjuvan Tedaviye Yanıt ve Lokorejyonel Nüks Arasındaki İlişki

NEOADJUVAN TEDAVİYE YANIT	LOKOREJYONEL NÜKS		TOPLAM
	YOK	VAR	
YOK	19 (%79.2)	5 (%20.8)	24
VAR	105 (%96.4)	6 (%5.4)	111
TOPLAM	124 (%86.5)	11 (%13.5)	135

p=0.025

Tablo 36. Neoadjuvan Tedaviye Yanıt ve Hastaların Son Durumu Arasındaki İlişki

NEOADJUVAN TEDAVİYE YANIT	SON DURUM		TOPLAM
	SAĞ	ÖLÜM	
Yok	10 %41.7	14 %58.3	24
Var	90 %79	24 %21	114
TOPLAM	100	38	138

P<0.001

Küratif rezeksiyon yapılan hastalarda lokorejyonel nüks'ün TRG ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde TRG1 olan 38 hastanın 35 (%92.1)'inde lokorejyonel nüks saptanmazken, 3 (%7.9) hastada nüks saptanmıştır. TRG2 olan 69 hastanın 65 (%94.2)'inde lokorejyonel nüks saptanmadı. 4 (%5.8) hastada izlem süresince nüks gelişti. TRG3 olarak değerlendirilen 28 hastanın 4 (%14.3)'ünde lokorejyonel nüks gelişirken, 24 (%85.7) hastada nüks saptanmadı; ancak, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 37).

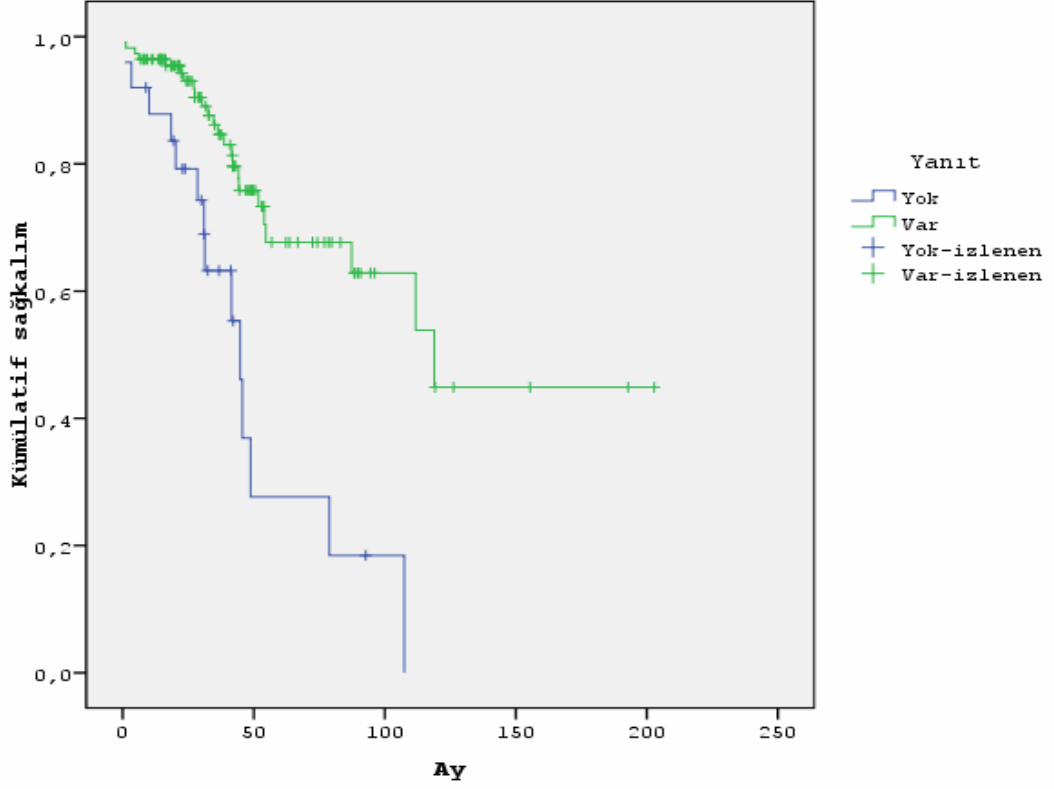
Tablo 37. Küratif Rezeksiyon Yapılan Hastalarda TRG ve Lokorejyonel Nüks Arasındaki İlişki

TRG	LOKOREJYONEL NÜKS		TOPLAM
	YOK	VAR	
1	35 (%92.1)	3 (%7.9)	38
2	65 (%94.2)	4 (%5.8)	69
3	24 (%85.7)	4 (%14.3)	28
TOPLAM	124	11	135

$p>0.05$ TRG: Tümör regresyon grade

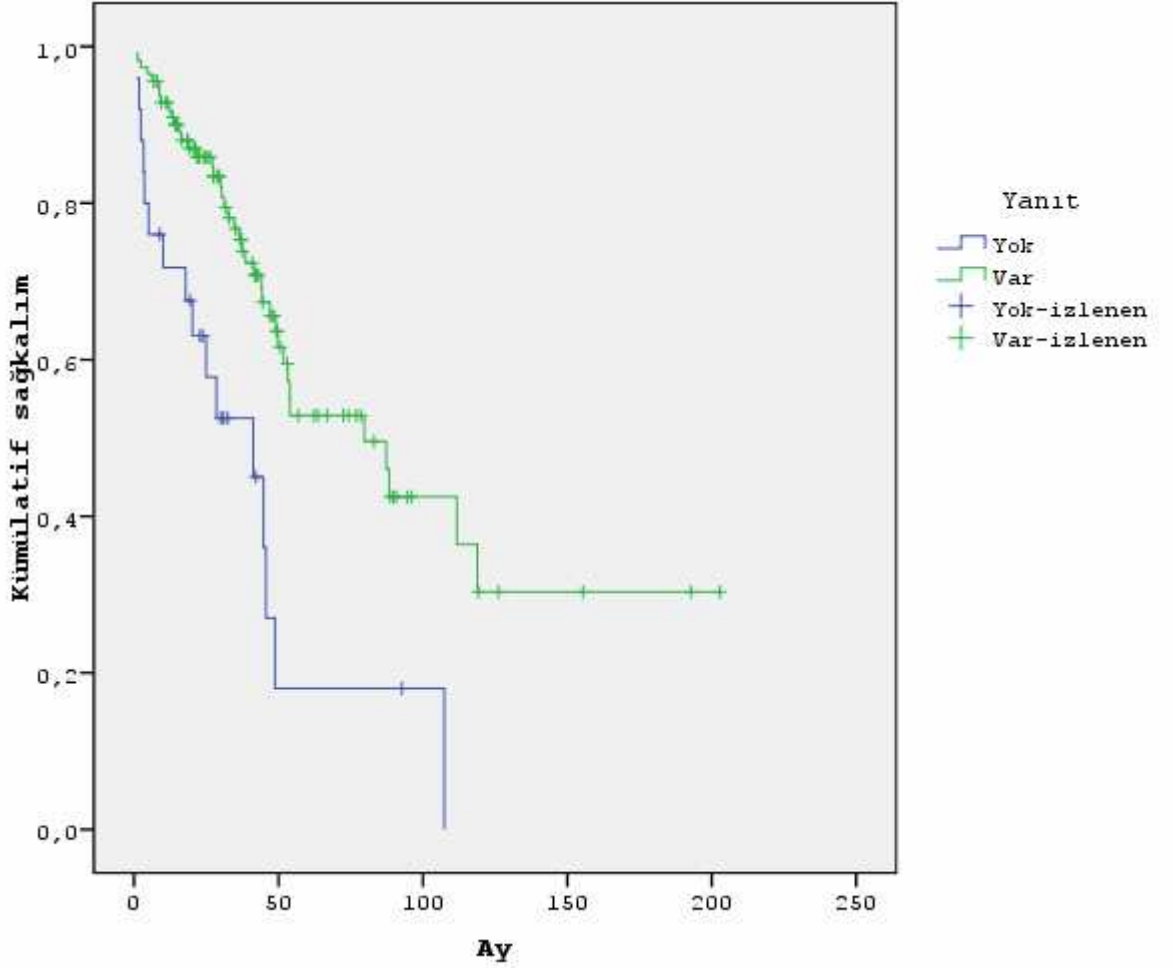
Tedaviye yanıt ve genel sağkalım değerlendirildiğinde, tedaviye yanıt verenlerde genel sağkalım $127.5\pm 13,3$ ay; yanıt vermeyenlerde ise 50.3 ± 8.7 aydır. Tedaviye yanıt ve genel sağkalım arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Şekil 2).

Şekil 2. Tedaviye Yanıt ve Genel Sağkalım Arasındaki İlişki



Tedaviye yanıt verenlerde hastalısız sağkalım 99.9 ± 11.2 ay; yanıt vermeyenlerde ise 40.5 ± 8.9 ay olarak bulunmuştur ($p < 0.001$) (Şekil 3).

Şekil 3. Tedaviye Yanıt ve Hastalısız Sağkalım Arasındaki İlişki

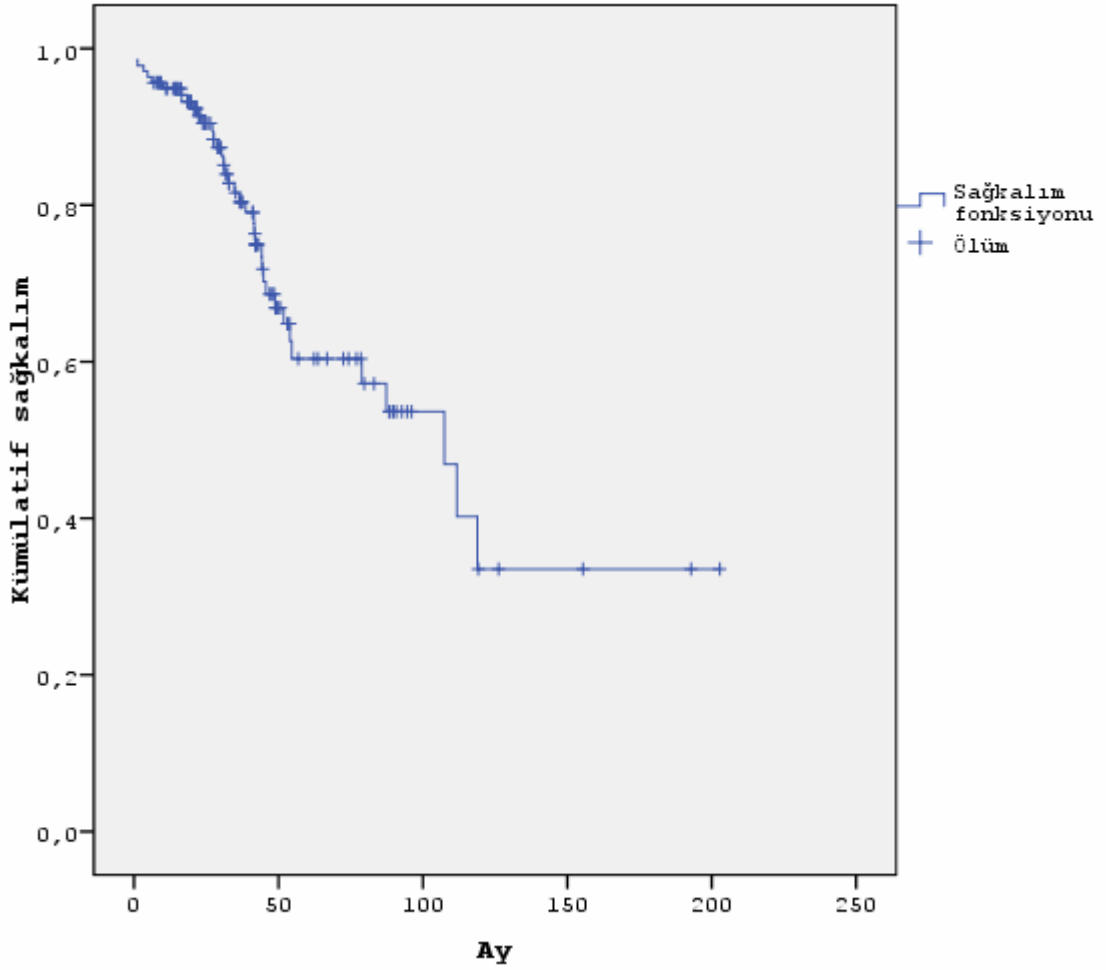


Uzak metastaz açısından incelendiğinde ise hastaların 31 (%22,5)'inde metastaz (Karaciğer, akciğer, kemik, beyin) gelişmiştir.

Peroperatuvar (30 gün) mortalite oranı %0.72 (1 hasta; postoperatif 6. günde MI ile)'dir. İzlem süresinde 100 (%72,5) hasta sağ iken, 38 (%27,5) hasta ölmüştür. Hayatta olan 100 hastanın 14 (%14)'ünde uzak metastaz, 2 (%2)'sinde lokorejyonel nüks, 2 (%2)'sinde ise hem uzak metastaz, hem de lokorejyonel nüks gelişmiştir.

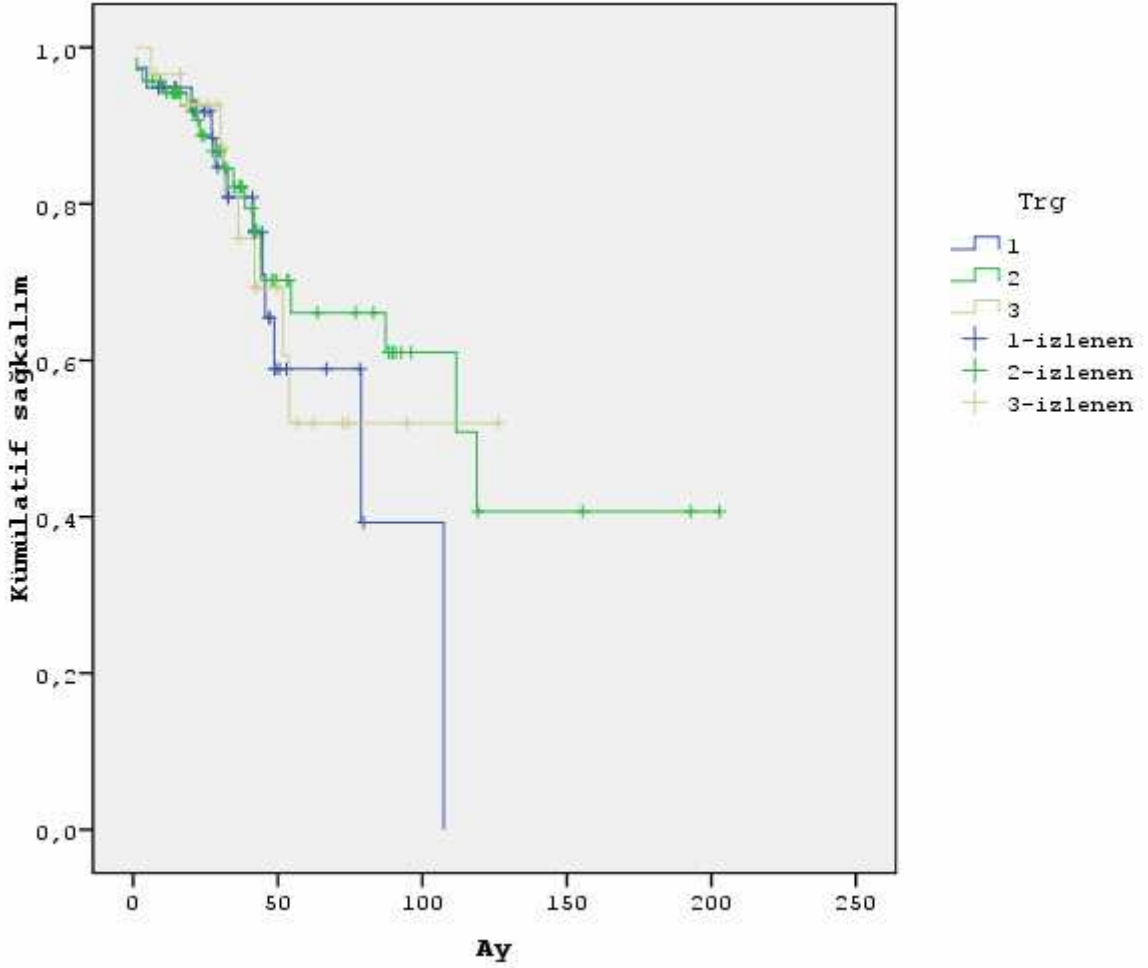
Olguların ortalama yaşam süreleri $109,9 \pm 11,6$ ay olmakla birlikte, seride 1 yıllık tahmini sağkalım %94.9, 3 yıllık tahmini sağkalım %80.4 ve 5 yıllık tahmini sağkalım %60.4 olarak saptanmıştır; genel sağkalım eğrisi şekil 4'te görülmektedir.

Şekil 4. Genel Sağkalım Eğrisi



TRG'nin sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde, TRG1 olgularda ortalama sağkalım 71.6 ± 8.5 ay, TRG2 hastalarda 121.1 ± 15.1 ay ve TRG3 hastalarda ise 83.8 ± 11.4 ay olarak bulunmuştur. TRG'lerine göre sağkalım eğrisi Şekil 5'de görülmektedir. TRG ve sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Şekil 5. Tümör Regresyon Gradelerine Göre Sağkalım



TRG grupları ve genel sağkalım arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

TRG 1 saptanan olguların hastaliksız sağkalım süreleri 56.1 ± 7.8 ay, TRG 2 olguların hastaliksız sağkalım süreleri 103 ± 13.7 ay ve TRG 3 olarak saptanan olguların hastaliksız sağkalım süreleri 67.3 ± 9.8 ay olarak bulunmuştur. Hastaliksız sağkalım ve TRG arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$).

TRG grupları ve hastaliksız sağkalım arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

VII.TARTIŞMA

Lokal ileri rektum kanserli hastalarda, preoperatif RT ya da preoperatif kemoradyoterapi ile, sadece cerrahi ya da cerrahi sonrası adjuvan RT±KT karşılaştırıldığında preoperatif RT ya da preoperatif kemoradyoterapi grubunda lokal kontrolün daha iyi olduğu görülmektedir (93). Bu avantajı ile lokal ileri rektal kanser hastalarının multimodel tedavisinin standart bir parçası haline gelmiştir. Fakat neoadjuvan kemoradyoterapi'nin, yaşam süresi üzerinde yararlı etkisi olup olmadığı hala tartışma konusudur (92, 93). Ayrıca her hasta da aynı ölçüde yanıt görülmemektedir.

Hastaların bir kısmında ypTY (%4-30) gözlenirken, bir grup hastada kısmi yanıt görülmekte bir bölümünde ise KRT'ye direnç saptanmaktadır (17, 89).

Hastaların neoadjuvan KRT'ye olan yanıtlarını öngörmek tedavi planında değişikliklere yol açacak, belki de KRT'ye dirençli hastaların belirlenmesi ile KRT'den fayda göremeyecek hastalara gereksiz KRT verilmesinin önüne geçilecek ve neticesinde de neoadjuvan tedavinin istenmeyen etkilerinden en azından bir grup hastanın zarar görmesi engellenebilecektir

Görüntüleme yöntemleri de tümörün KRT'ye yanıtını değerlendirmede kullanılmaktadır. Ancak doğruluk dereceleri sınırlıdır. Çünkü neoadjuvan tedaviye veya tümörün kendisine bağlı oluşan fibrozis kesin değerlendirmeyi engellemektedir (96).

KRT yanıtını öngörmek için yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu, tümör süpresör genler (p53, p21), apoptotik faktörler (Bcl2, Bax), epidermal büyüme faktörü, siklooksijenaz 2 (COX2), survivin gibi sınırlı sayıda biyomarkırlara yoğunlaşmıştır (104). Bu biyomarkırlar ile karşılaştırıldığında CEA ucuz olması, kolay ölçülebilir olması ve klinisyenlerin daha alışık olması gibi avantajlara sahiptir.

Birçok çalışmada, KRT yanıtını öngörmeye belirleyici olarak tedavi öncesi CEA düzeyleri üzerinde durulmuştur (90,91). Park ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tedavi öncesi CEA>5 olan hastalarda tedaviye yanıtın kötü olduğu bildirilmiştir (17). Bizim çalışmamızda neoadjuvan tedaviye yanıt değerlendirmesinde evre gerilemesi (T ya da N evresinde gerileme) ve TRG sınıflaması kullanıldı. CEA≤5 ng/ml olan 74 hastanın 55 (%74.4)'inde evre gerilemesi olduğu saptandı (p=0.002). Öte yanda TRG ile CEA yüksekliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi CEA düzeyi ≤5 ng/ml olan hastalarda T evresinde gerilemenin anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı. N evresindeki gerileme de CEA≤5 ng/ml olan grupta daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.06).

Moreno ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CEA için prognostik sınır değeri olarak 2.5 ng/ml bildirilmiştir (97).

TRG'nin, kemoradyoterapi yanıtını değerlendirmede ve lokal rekürrens ve hastalısız sağkalım üzerine olan prognostik etkilerinden bahseden çalışmalar mevcuttur (94,95).

Mandart'ın tanımladığı ilk derecelendirme sistemi, neoadjuvan tedavi alan özofagus kanserli hastalardaki tümör gerilemesini değerlendirmek amacı ile yapıldı (105).

Bizim çalışmamızda 3 dereceli bir değerlendirme sistemi olan ve farklı patolojistler arası yanılma payı daha az olan Ryan'ın sistemine (19) benzer özelliklerdeki Wheeler derecelendirme sistemi kullanıldı (88).

Yapılan çalışmalarda neoadjuvan KRT sonrası patolojik tam yanıt %4-30 arasında oranlarda bildirilmektedir (17). Bizim çalışmamızda 8 (%5.8) hastada patolojik tam yanıt saptanmıştır ve literatürle uyumludur. Patolojik tam yanıt saptanan olguların TRG'si incelendiğinde ise bu 8 hastanın hepsinin TRG'sinin 1 olduğu görülmüştür.

Biz bu çalışmada neoadjuvan tedaviye yanıtı belirlemede evre gerilemesi ve Wheeler TRG sınıflamasını ölçü olarak aldık. Bunlardan evre gerilemesini ilişkili, TRG'yi ise ilişkisiz bulduk.

Kemoradyoterapi'ye kısmi ya da tam yanıtı olan 114 hastanın 27 (%23.6)'si TRG1, 61 (%53.6)'i TRG 2 ve 26 (%22.8)'sı TRG3 olarak bulunmuştur. Fakat aralarındaki ilişki yakın olsada istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.053$).

Ryan ve arkadaşlarının 60 hasta alarak yaptıkları çalışmalarında TRG 1 ve 2 grubunda rekürrens ve uzak metastaz saptanmamıştır (19). Bizim çalışmamızda küratif rezeksiyon yapılan hastalar arasından TRG 1 olan 3 hastada, TRG 2 olan 4 hastada ve TRG 3 olan 4 hastada lokal nüks saptanmıştır. Uzak metastaz ile olan ilişkiye bakıldığında ise çalışmamızda TRG3 olan 29 hastanın %20.6 (6 hasta)'sinde uzak metastaz gelişirken, TRG1 olan 39 hastanın %28.2(11 hasta)'sinde, TRG 2 olan 70 hastanın ise %20 (14 hasta)'sinde uzak metastaz saptanmıştır. Ryan ve arkadaşlarının serisindeki hasta sayısının azlığı ve takip süresinin kısalığı ve bizim serimizde ortalama takip süresinin 5 yıldan az olması karşılaştırmalı yorum yapma olanağını kısıtlamaktadır. Bir çalışmaya göre lokal nükslerin ortalama görülme zamanları 24-34 ay arasında değişmekte olup, tüm nüksleri saptayabilmek için ortalama 5 yıllık bir takibin gerekli olduğu vurgulanmıştır (98).

Ryan ve arkadaşlarının çalışmasına paralel olarak bizim çalışmamızda da sağkalım ile TRG arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Ancak Shia ve arkadaşlarının çalışmasında, tam veya tama yakın yanıt olan hastalarda TRG ve sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (106).

Çalışmamızda TRG'ye göre hastalar, neoadjuvan tedaviye iyi yanıt veren (TRG1) ve zayıf yanıt veren (TRG2 ve 3) hastalar olarak gruplandırıldığında ise T ve N evresindeki gerileme ile TRG grupları arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Fakat zayıf yanıt veren hasta grubunda evre gerilemesinin anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. Aradaki bu ters ilişki iyi yanıt veren (TRG1) hasta sayısının azlığından kaynaklanabilir. Literatürde buna benzer şekilde Benzoni ve arkadaşlarının yaptıkları 55 aylık izlemi olan çalışmada TRG'nin T evre ve N evre gerilemeleri ile arasında bizim çalışmamıza benzer bir ilişki bildirilmektedir.

Çalışmada yaşlılık sınırı olarak Dünya Sağlık Örgütü'nün yaşlılık sınırı olan 65 yaş alındığında yaş grupları ile KRT yanıtı arasında, T evre gerilemesi ve N evre gerilemesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak Jun Zhong Lin ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi yaş sınırı 50 olarak alınıp değerlendirilme yapıldığında KRT 'ye olan yanıtın 50 yaşın üzerindeki hastalarda anlamlı olmasa da ($p=0.054$) daha fazla olduğu görüldü. Buna benzer şekilde, Moral ve arkadaşlarının çalışmasında 60 yaş sınır alındığında 60 yaş altı hastalarda KRT yanıtının 60 yaş üzeri hastalara göre daha zayıf olduğu bildirilmiştir (99).

Erkek vaka sayısı kadın vaka sayısına oranla daha fazla tespit edilmiştir (E:K=2.2:1). Literatürdeki çoğu yayın ile benzer oran izlenmektedir (1, 2). Yine literatüre benzer şekilde yaş ve cinsiyet ile lokal nüks ve ortalama sağkalım arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir (1, 83).

Sauer ve arkadaşları (93) preoperatif KRT'nin sfinkter koruyucu cerrahi şansını arttırdığını bildirmişlerdir. Bujko ve arkadaşlarının yaptığı sistematik bir derlemede neoadjuvan KRT sonrası tümör küçülmesi ya da tam yanıtın SKC oranında istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağlamadığı gösterilmiştir (100). Çalışmamızda benzer şekilde KRT'ye yanıt ile SKC arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Tümörün T evresi ve N evresindeki gerilemenin SKC yapılabilirliğini arttırdığına ait bir bulguya rastlanamamıştır. Çalışmamızda tümörün yerleşim yeri ile yapılan ameliyat arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0.001$). SKC anlamlı olarak orta ve üst rektum yerleşimli tümörü olan hastalarda daha fazla uygulanmıştır.

Bu bulgular ışığında SKC yapılabilirliği ile ilgili en önemli etmenlerin cerrahın tercihi, cerrahi teknik ve tümörün yerleşim yeri olduğunu düşünüyoruz. Neoadjuvan tedavi sonrası tümör boyutunda küçülme olsa dahi tümörün distal sınırında bir değişme olmayabilir ve distal sağlam cerrahi sınır sağlamak amacı ile KRT yanıtı iyi olsa bile hastalara APR yapılması tercih edilebilir.

Çalışmadaki olguların 117 (%84.8) adenokarsinom idi. Hastaların histolojik tümör dağılımları literatür ile uyumlu idi. Histolojik tür ile lokorejyonel nüks, uzak metastaz ve sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Literatürde neoadjuvan tedavinin özellikle distal yerleşimli tümörlerde rezektabiliteyi ve tümörün lokal kontrolünü arttırdığı ve sağkalımında uzattığına dair birçok yayın vardır. Çalışmamızda kemoradyoterapi'ye tam ya da kısmi yanıtı olan hastalarda lokorejyonel nüks, yanıtı olmayan hastalardaki lokorejyonel nükse göre orantısal olarak daha azdı (sırasıyla %5.4, %20.8) ve istatistiksel olarak daha anlamlı bulundu ($p=0.025$). Uzak metastaz açısından anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0.052$). KRT'ye yanıtı olan 114 hastanın 86 (%76.1)'sinde evre gerilemesi saptandı. Tedaviye yanıtı olmayan hastalarda evre gerilemesi saptanmadı İstatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Tedaviye yanıt verenlerde ortalama sağkalım yanıt vermeyenlere göre daha iyiydi (sırası ile ; 99.9 ± 11.2 ay; 40.5 ± 8.9 ay) ($p<0.001$). Bulgular literatür ile benzerlik göstermekte idi(101, 102, 103).

VIII. SONUÇ

Neoadjuvan KRT tedavisinin lokal ileri her hastaya uygulanmasıyla bazı hastalarda aşırı tedaviye yol açılması konusunun hala tartışıldığı günümüzde, aynı klinikopatolojik özelliklere sahip hasta gruplarında bile neoadjuvan tedavi'ye farklı düzeyde yanıtların alınması yanıtı öngörmede ve yanıtı değerlendirmede farklı belirteçlere ihtiyaç olduğunun göstergesidir.

Çalışmamızda lokal ileri rektum kanseri hastalarında neoadjuvan tedavinin tümör evre gerilemesine katkıda bulunduğunu saptadık.

Tedavi öncesi CEA değerlerinin (5ng/ml sınırı ile) tümörün T evresindeki gerilemeyi ve evre gerilemesini öngörmede kullanılabileceğini gösterdik. Yapılan diğer çalışmalarda CEA "cut off" değeri için farklı değerlerin belirtilmesi, CEA düzeyleri yanında farklı faktörlerinde araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda Wheeler regresyon skorlama sistemi neoadjuvan tedaviye yanıtı değerlendirmede etkili bir faktör olarak görülmemektedir. Farklı regresyon skorlarının araştırılması yanıtı değerlendirmede faydalı olabilir.

Çalışmamızdaki bulgular ışığında SKC yapılmasında en önemli faktörün tümörün yerleşim yeri olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak preoperatif ≤ 5 ng/ml CEA değeri neoadjuvan tedaviye yanıt verme olasılığının daha yüksek olduğu konusunda fikir verebilir.

IX. KAYNAKLAR

1. Iacobuzio –Donahue CA. Epithelial Neoplasms of the Colorectum. In Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA (Eds): Gastrointestinal and Liver Pathology. Churchill Livingstone, Pennsylvania; 2005: 367-394.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı İstatistikleri, 1999.
3. Redston M. Epithelial Neoplasms of the Large Intestine. In Odze RD, Goldblum JR, Crawford JM (Eds): Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. Churchill Livingstone, Pennsylvania; 2003: 441-472.
4. Mason AY. Malignant tumors of rectum. Local excision. Clin Gastroent 1985; 4: 582-593.
5. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SHQ, Stenberg SS, Enker WE. Patterns of recurrence following definitive resection of rectal cancer. Cancer 1984; 53: 1354-1362.
6. Perez PL, Ramirez SR, Macouzet JG, Corla DFR. The influence of preoperative radiation therapy on the patterns of recurrences in rectal adenocarcinoma. Semin. Surg. Oncol. 1999; 17: 199-205.
7. Heiman TM, Szporn A, Bolnick K, Aufses AH. Local recurrences following surgical treatment of rectal cancer: Comparison of anterior and abdominoperineal resection. Dis Colon Rectum 1986; 29: 862-864.
8. Swedish Rectal Cancer Trial: Local recurrence rate in a randomised multicentre trial of preoperative radiotherapy compared with operation alone in resectable rectal carcinoma. Eur J Surg 1996; 162: 397-402.
9. Willet CG, Tepper JE. Adjuvant therapy for colon and rectal cancer. Seminars in Radiation Oncology 1993; 3:13-64.
10. Treurniet-Donker AD, Putten WLJ, Wereldsma JCJ ve ark. Postoperative radiation therapy for rectal cancer: An analysis of a prospective randomised multicenter trial in the Netherlands. Cancer 1991; 67: 2042-2048.
11. Leibel SA, Phillips TL. Radiotherapy in rectal cancer. In: Leibel SA, Phillips TL(eds). Textbook of radiation oncology. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 686-701.
12. Balslev IB, Pedersen M, Teglbjaerg PS. Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of rectum and rectosigmoid: A randomized multicenter study. Cancer 1986; 58: 22-28.
13. Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE, Cedernark B. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with carcinoma: Adverse effects long term follow-up of two randomised trials. Cancer 1996; 78: 968-976.

14. Dahl O, Thunold J, Horn A, Morild I. Low-dose preoperative radiation postpones recurrences in operable rectal cancer: Results of a randomized multicenter trial in western Norway. *Cancer* 1990; 66: 2286-2294.
15. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, Wicjerham L, Fisher B. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: A progress report of national adjuvant breast and bowel project protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 131-139.
16. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Bass J. Preoperative 5-FU, low-dose leucovorin and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Oncol Biol Phys* 1997; 37: 289-295.
17. Yoon-Ah Park, Seung-kook Sohn, Jinsil Seong, Seung-Hyuk Baik, Kang Young Lee, Nam Kyu Kim and Chang Whan Cho. "Serum CEA as a Predictor for the Response to Preoperative Chemoradiation in Rectal Cancer" *Journal of Surgical Oncology* 2006; 93:145-150.
18. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5313–5327.
19. Ryan R, Gibbons D, Hyland J, Treanor D, White A, Mulcahy H, O'Donoghue P, Moriarty M, Fennelly D, Ksheehan K. Histopathology 2005 Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Centre for Colorectal Disease, St Vincent's University Hospital, Dublin, Ireland
20. Stocchi L, Nyamm DCNK, Pemberton JH. The Anatomy and Physiology of the Rectum and Anus Including Applied Anatomy. In Zuidema GD, Yeo CJ (Eds) *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. 5th Ed, Vol IV, 332-356, W.B. Saunders, Philadelphia, 2002.
21. Jorge JNM. Anorectal Anatomy and Physiology. In Beck DE, Wexner SD, (Eds) *Fundamentals of Anorectal Surgery*. 2nd Ed. 1-24, W.B. Saunders, London, 1998.
22. Buğra D. Anatomi. Alemdaroğlu K, ed. *Kolon, rektum ve anal bölge hastalıkları*. İstanbul 2003; s: 17-30.
23. Kuran O. "Sistemik Anatomi". 3. Baskı, Filiz Kitabevi 1993; s:10-416.
24. Jonnesco T. Appareil Digestif. In Poirier P, Charpy A (Eds) *Traité d'Anatomie Humaine*. 2nd Ed. Vol IV, 372-373, Masson et Cie, Paris, 1901.
25. Bisset IP, Hill GL, Chau KY. Extrafascial excision of the rectum: Surgical anatomy of the fascia propria. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(7) :903-10.

26. Hermanek P, Hohenberger W, Klimpfinger M, et al. The pathological assesment of mesorectal excision: implications for further treatment and quality management. *Int J Colorectal Dis* 2003;18(4):335-41.
27. Hohenberger W, Schick CH, Göhl J. Mesorectal lymph node dissection : is it beneficial? *Langenbeck's Arch Surg* 1998; 383(6):402-8.
28. Junqueiro C., Corneiro J., Kewey R., "Basic Histology", 7th Edition, Appleton& Lange, 1992; 306-311.
29. Kierszenbaum A.L., "Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology", Mosby, 2002; 438-442.
30. Young B., Heath J.W. "Weather's Functional Histology: A Text and Color Atlas",4th Edition, Churchill-Livingstone, 2000; 268-271.
31. Ross M., Romrell L., Kaye G.I., "Histology: A Text and Atlas", 3rd Edition, William&Wilkins, 1995; 490,494
32. Sadler T.W. "Medical Embryology", 6th Edition, Williams&Wilkins, 1990;237-258
33. Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000; 119: 837-853.
34. Ellis H(Çev: Alemdaroğlu K). Rektum ve anal kanal tümörleri. In: Schwartz SI, Ellis, Husser WC (eds)(Çev Ed: Andican A) Maingot Abdominal Operasyonlar 8. baskı İstanbul Nobel Kitap Evi 2:1149-1197.
35. Steele GL, Mayer RJ. Adenocarcinoma of the colon and rectum.In:Zuidema GD(ed) Shackelford's Surgeryof the Alimentary Tract 4th ed.Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996: Vol IV, 124-139.
36. Vincent T. Colorectal Cancers In: Vincent T, Vita D, Hellman S, Rosenberg SA(eds) Cancer principles and practice of oncology 4th ed. Philadelphia W.B. Saunders Company, 1993: Vol 2, 978-1006.
37. Perez CA. Rectal Cancers. In: Perez CA, Brady LW(eds).Principles and practice of radiation oncology 3rd ed. Philadelphia: Lippicot-Raven, 1997: 189-194; 1489-1510.
38. Terdiman JP, Conrad PG, Slesinger MH. Genetic testing in hereditary colorectal cancer: indications and procedures. *Am J Gastroenterology* 1999; 94(9): 2344- 56.
39. Riddell RH, Petras RE, Williams GT, Sobin LH. Atlas of tumor pathology. Tumors of the intestines. Armed Force Institute of Pathology 2003; 133-188.
40. Rosai H. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume One. Elsevier, 2004: 776-855.
41. Scartozzi M, Bianchi F, Rosati S, Galizia E, Antolini A, Loretelli C, Pige A, Berzi I, Cellerino R, Porfiri E. Mutations of hMLH1 and hMSH2 in patients with suspected

hereditary nonpolyposis colorectal cancer: Correlation with microsatellite instability and abnormalities of mismatch repair protein expression. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1203-1208.

42. Umer A, Boland R, Terdiman JP, Syngal S, Chapelle A, Rüschoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lynch HT, Ramsey SD, Srivastava S. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *J Nat Cancer Inst* 2004; 96: 261-264

43. Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to nonpolyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999; 36: 801-818.

44. Wijnen J, Khan PM, Vasen H. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer families not complying with the Amsterdam Criteria show extremely low frequency of mismatch repair gene mutations. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 329-335.

45. Cooper H.S, Slimmer J.R. :Surgical pathology of carcinoma of the colon and Rectum. *Seminars in Oncology* 18(4): 367-80, 1991

46. Maingot Abdominal operasyonlar. Rektum ve anal kanal tümörleri. 8. baskı 2:1149-97, 1989

47. Shackelford and Zuidema : Surgery of the Alimentary tract. Second edition Volume IV, 124-140, 1995.

48. Vincent T., De Vita Jr., Samvell Hellman, Steven A. Rosenberg. : Cancer principles and practice of oncology. Fourth Edition , 2: 978-1006, 1993.

49. Shwartz's Principles of Surgery 8th Edition " Colon, Rectum and Anus : 1095-1160, 2005

50.Corman M.L.: Carcinoma of the rectum. *Colon and Rectal surgery*, 469-579,1989.

51. Hildebrant U., Fiefel G.: Pre-operative Staging of Rectal Cancer by Intrarectal Ultrasound. *Dis Colon Rectum*, 28: 42-46,1985.

52. Gorden D., Luk M.D., Tusar K., Desai M.D., Chris N., Contreas M.D., Jeffrey A., Moshier M.D.: Biochemical Markers in Colorectal Cancer Diagnostik and Therapeutic Implications. *North American Clinics: Colorectal Cancer*, 831-839,1985

53. Woolfson N., Fisher B., Wieand H.S.: The Prognostic Value of the Modifications of the Dukes' C Class of Colorectal Cancer. *Ann.Surg.*, 203:115-22, 1986

54.Corman, M.L., *Colon and Rectal Surgery*. Second Edition. 469-579, 1989.

55.Maingot: Abdominal ;Operasyonlar. Rektum ve Anal Kanal Tümörleri 8. baskı 2: 1149-97, 1989.

56.De vita VT. Colorectal Cancers. In: Devita VT, Hellman JS, Rosenberg SA (eds) *Cancer: Principles and practice of oncology* 5th ed. Philadelphia: Lippincott, 2001: 930-941.

- 57.** Cox JD: Moss' radiation oncology: Rationale, technique, results. 7th ed, Cox JD(ed), St Louis: Mosby, 1994:463-480.
- 58.** Nagtegaal ID, van de Velde CJH, Marijnen CAM, van Krieken JHJM, Quirke P. Low rectal cancer: A call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9257-9264.
- 59.** Heald RJ. A new approach to rectal cancer. *Br J Hosp Med* 1979; 22:277-281
- 60.** Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The Mesorectum in rectal cancer surgery: the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-616
- 61.** Moynihan BG. The surgical treatment of cancer of the sigmoid flexure and rectum: with special reference to the principles to be observed. *Surg Gynecol Obstet* 1908 ;6:436-438
- 62.** Bokey EL, Ojerskog B, Chapuis PH, et al. Lokal recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy: role of total anatomical dissection. *Br J Surg* 1999;86:1164-1170
- 63.** Lopez-Kostner F, Lvery IC, Hool GR, et al. Total mesorectal incision is not necessary for cancer of the upper rectum. *Surgery* 1998;124:612-617
- 64.** Horisberger K, Hofheinz RD, Palma P, Volkert AK, Rothenhoefer S, Wenz F, Hochhaus A, Post S, Willeke F. Tumor response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer: predictor for surgical morbidity? *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 257-264.
- 65.** Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS. Long term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 2002; 236: 75-81.
- 66.** Gastrointestinal Tumor Study Group. Survival after postoperative combination treatment of rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-715.
- 67.** Gerard AG, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer: Final results of a randomized study of the organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Ann surg* 1988; 208: 606-614.
- 68.** Higgins GA, Humphrey EW, Dwight RW. Preoperative radiation and surgery of rectum: Veterans administration surgical oncology group trial II. *Cancer* 1986; 58: 352-359.
- 69.** Swedish Rectal Cancer Trial: Initial report from a Swedish multicentre study examining the role of preoperative irradiation in the treatment of patients with resectable rectal carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80: 1333-1336.
- 70.** Moser L, Ritz JP, Hinkelbein W, Höcht S. Adjuvant and neoadjuvant chemoradiation or radiotherapy in rectal cancer- a review focusing on open questions. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 227-236.

- 71.** Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al. Efficacy of preoperative 5-FU, high dose leucovorin, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Cancer* 1994; 73: 273–280.
- 72.** Wheeler JM, Dodds E, Warren BF, et al. Preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision surgery for locally advanced rectal cancer: correlation with rectal cancer regression grade. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 2025-2031.
- 73.** Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, Souquet JC, Adeleine P, Gerard JP. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol.* 1999 Aug;17(8):2396.
- 74.** Anonymous. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997; 336: 980–7.
- 75.** Marijnen CA, Nagtegaal ID, Klein Kranenbarg E, et al. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19: 1976–84.
- 76.** National Comprehensive Cancer Network : Rectal Cancer clinical practice guidelines in oncology. *J NCCN* 1:54, 2003
- 77.** Garcia-Aguilar J, Mellgren A, Srivongs P, et al : Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: A word of caution. *Ann Surg* 231:345, 2002
- 78.** Adam JJ, Mohamdee MO, Martin IG. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344: 707-711.
- 79.** Kwok SP, Lau WY, Leung KL. Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 1996; 83: 969-972.
- 80.** Bast RC Jr., Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin Oncol* 19:1865, 2001
- 81.** Carriquiry LA, Pineyro A: Should carcinoembryonic antigen be used in the management of patients with colorectal cancer ? *Dis Colon Rectum* 42:921, 1999.
- 82.** Duffy MJ: Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful ? *Clin Chem* 47:624, 2001.
- 83.** Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S, Rubio CA, Sobin LH, Winawer SJ, Goldgar DE, Jass JR. Tumors of the colon and rectum. In Hamilton SR, Aaltonen LA. *World Health Organization Classification of Tumors.* IARC Press, Lyon; 2000: 104-119.

- 84.** Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, Nakagawa H, Sotamaa K, Prior TW, Westman J, Panescu J, Fix D, Lockman J, Comeras I, de la Chapelle A. Screening for the Lynch syndrome (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005; 352 (18): 1851-1860.
- 85.** Umar A, Boland RC, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Barrett JC. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 261-268.
- 86.** Nagtegaal ID, van Krieken JHJM. The role of pathologists in the quality control of diagnosis and treatment of rectal cancer- an overview. *Eur j Cancer* 2002; 38: 964-972.
- 87.** F. Charles Brunicardi, Dana K. Andersen, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G. Hunter, Raphael E. Pollock. Schwartz' s Principles of Surgery eighth edition 28:1135, 2008.
- 88.** Wheeler JM, Warren BF, Mortensen NJ, Ekanyaka N, Kulacoglu H, Jones AC, George BD, Kettlewell MG. Quantification of histologic regression of rectal cancer after irradiation: a proposal for a modified staging system *Dis Colon Rectum*. 2002 Aug;45(8):1051-6
- 89.** Ji Won Park, Seok-Byung Lim, Dae Yong Kim, Kyung Hae Jung, Yong Sang Hong, Hee Jin Chang and Seung Yong Jeong. CEA as a predictor of pathologic response and a prognostic factor in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and surgery. *Int.J Radiation Oncology Biol.Phys Vol. 74No.3.pp. 810-817, 2009*
- 90.** Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Predictors of tumor response and down staging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2007;109:1750-1755
- 91.** Yoon SM, Kim DY, Kim TH, et al. Clinic parameters predicting pathologic tumor response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1167-1172.
- 92.** Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46
- 93.** Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-40.
- 94.** Rodel C, Martus H, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, Liersch T, Hohenberger W, Raab R, Sauer R, Wittekind C. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688-8696.

- 95.** Berho M, Oviedo E, Stone C, Chen J, Nogueras E, Weiss D, Sands S, Wexner S. The correlation between tumor regression grade and lymph node status after chemoradiation in rectal cancer. *Colorectal Dis* 2009 Mar; 11(3):254-8.
- 96.** Kwok H, Bissett IP, Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2000; 15:9-20.
- 97.** V. Moreno Garcia, P. Cejas, M. Bianco Codesido, J. Feliu Batlle et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen level in rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int. J. Colorectal Dis* (2009) 24:741-748
- 98.** Shivnani AT, Small W, Stryker SJ, Kiel KD, Lim S, Halverson AL. Preoperative chemoradiation for rectal cancer: Results of multimodality management and analysis of prognostic factors. *Am J Surg* 2007;193:389-394.
- 99.** Maria Moral, M Jesus Fdez-Acenero, Rosa Cubares, Angel Suarez. Factors influencing histological response after neoadjuvant chemoradiation therapy for rectal carcinoma. *Pathology-Research and practice* 205 (2009) 695-699
- 100.** Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radiochemotherapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol* 2006;80:4-12
- 101.** J. Vironen, M. Juhola, M. Kairaluoma, I. Jantunen, I. Kellolumpu. Tumor regression grading in the evolution of tumour response after different preoperative radiotherapy treatments for rectal carcinoma. *Int. J Colorectal Dis* (2005) 20:440-445
- 102.** Krook JE, Moertel C, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kupista TP et al. Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 324:709-715.
- 103.** Delaney JP, Lavery IC, Brenner AJ, Hammel J, Senagore AJ, Noone RB, Fazio VW. Preoperative radiotherapy improves survival for patients undergoing total mesorectal excision for stage T3 low rectal cancers. *Ann Surg* 236:203-207.
- 104.** Terzi C, Canda AE, Sagol O, Atila K, Sonmez D, Fuzun M, Gorken IB, Oztop I, Obuz F. Survivin, p53 and Ki-67 as predictors of histopathologic response in locally advanced rectal cancer treated preoperative chemoradiotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2008 Jan;23(1):37-45.
- 105.** Mandart AM, Dalibard F, Mandart JC, Marnay J, Amar MH, Petiot JF, Roussel A, Jacob JH, Segol P, Samama G, Ollivier JM, Bonvalot S, Gignoux M. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. 19th

International Congress of the international academy of pathology, Madrid October 19-23. 1992.

106. Shia J, Guillem JG, Moore HG, Tickoo SK, Qin J, Ruo L, Suriawinata A, Paty PB, Minsky BD, Weiser MR, Temple LK, Wong WD, Klimstra DS. Patterns of morphologic alteration in residual rectal carcinoma following preoperative chemoradiation and their association with long term outcome. *Am J Surg Pathol* 2004;28:215-223.