

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİNİN REKTUM TUMORLERİNDE
ETKİNLİĞİNİ GÖSTEREN PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Dr. Hülya ODABAŞOĞLU

**GENEL CERRAHİ ANABİLİMDALI
UZMANLIK TEZİ**

**KOCAELİ
2012**

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİNİN REKTUM TUMORLERİNDE
ETKİNLİĞİNİ GÖSTEREN PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Dr. Hülya ODABAŞOĞLU

**GENEL CERRAHİ ANABİLİMDALİ
UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Oğuz ÖZBAY

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Mustafa DÜLGER

KOCAELİ

2012

Etik Kurul No:2011/72

Yıkık dökük bir ile umut dolu ideallerle geldim. Kendimi gelişmeye, üretmeye, öğretmeye, her şeyini paylaşmaya hazır bir ailenin içinde buldum.

Bana ideallerini aşıl原因, kendi sabır ve davranışları ile örnek olan, bilgilerini paylaşan, becerilerimi geliştirmeme yardım eden, her sıkıntıda yanımda olan, hatalarımı affedip başarılarımı takdir eden, 18 yaşında bir lise mezunundan bir ‘cerrah’ üreten, bu süreçte yanımda olup bana destek olan, üzerimde emeği olan, gelecekteki yolumu aydınlatmak için bir mum yakan her biri birbirinden kıymetli tüm hocalarıma, meslektaşlarıma, mesai arkadaşlarıma ve beraber büyüdüğüm, kardeşim kadar sevdiğim arkadaşlarıma sonsuz

TEŐEKKÜRLER

Dr. Hülya ODABAŞOğLU

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLOLAR DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Rektum Kanseri	3
2.1.1. Embrioloji	3
2.1.2. Anatomi	3
2.1.3. İnsidans	5
2.1.4. Etyoloji	5
2.1.5. Fiziopatoloji	7
2.1.6. Evreleme ve Prognoz	7
2.1.7. Tanı	10
2.1.7.1. Fizik Muayene	10
2.1.7.2. İnceleme Yöntemleri	10
2.1.7.3. Laboratuvar	11
2.1.8. Tanıda Gecikme	12
2.1.9. Tarama	12
2.1.10. Tedavi	13
2.1.11. İzlem	14
2.1.12. Rekürrens	14
2.2. Neoadjuvan Tedavi	15
2.2.1. Neoadjuvan Tedavinin Komplikasyonları	16
2.3. Adjuvan Tedavi	17
3. MATERYAL VE METHOD	18
3.1. Hasta Seçme Kriterleri	18
3.2. Tedavi Planı	18
3.3. Patolojik Değerlendirme	18
3.3.1. İmmünohistokimya	19
3.3.2. İmmünohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi	19

3.4. İstatiksel Analiz	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	37
7. ÖZET	38
8. ABSTRACT	39
KAYNAKLAR DİZİNİ	40



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AEC :	Aminoetil Karbezil
APC :	Adenomatöz Polipozis Koli
BT :	Bilgisayarlı Tomografi
CEA :	Karsino Embriyonik Antijen
EGF:	Epidermal Growth Faktör
FAP :	Familyal Adenomatöz Polipozis
HNPCC :	Hereditör Non Polipozis Kolorektal Kanser
KRK:	Kolorektal Kanser
KRT :	Kemoradyoterapi
LAR:	Low Anterior Rezeksiyon
MR :	Magnetik Rezonans
PET :	Pozitron Emisyon Tomografi
SD:	Standart Deviasyon
TME:	Total Mezorektal Eksizyon
VLAR:	Very Low Anterior Rezeksiyon
5-FU :	5-Fluorouracil

ŒEKİLLER DİZİNİ

- Œekil 1.** TNM evreleme sisteminin sematik gösterimi
- Œekil 2.** Rektum tümörü patolojik görüntüsü H.E. x 100
- Œekil 3.** İmmünohistokimyasal boyama Ki 67 x 100
- Œekil 4.** İmmünohistokimyasal boyama p53 x 200
- Œekil 5.** İmmünohistokimyasal boyama siklin D1 x 200



TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1.** Regresyon skoruna göre hastaların dağılımı
- Tablo 2.** Klinik veriler ve regresyon ilişkisi
- Tablo 3.** Radyolojik olarak elde edilen evre verileri ve regresyonla ilişkisi
- Tablo 4.** Ameliyat öncesi patolojik veriler ve regresyonla ilişkisi
- Tablo 5.** Ameliyat öncesi endoskopik biyopsi materyalinin immünhistokimyasal boyanmasının regresyonla ilişkisi
- Tablo 6.** Ameliyat sonrası patolojik bulgular ve regresyonla ilişkisi
- Tablo 7.** Ameliyat sonrası patolojik bulgular ve regresyonla ilişkisi
- Tablo 8.** Ameliyat öncesi ve sonrası T ve N evresi ile regresyonun değerlendirilmesi

1. GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK) gastrointestinal sistemin en sık kanseridir. Kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri arasında meme kanserinden sonra ikinci sıradadır. Erkeklerde ise akciğer ve prostat kanserinden sonra üçüncü sıradaki en sık ölümcül kanserdir. Bütün kanserlerin yaklaşık %9'unu oluşturur (1). KRK için her yıl tahmin edilen yeni vaka sayısı 150.000'dir. Hayat boyunca KRK gelişme riski yaklaşık % 6'dır ve bu oran erkeklerde kadınlardan daha yüksektir (2). Ortalama görülme yaşı 62'dir ve tümör gelişme riski 40 yaşından sonra artmaktadır (3). En sık Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda, Avustralya gibi endüstriyel ülkelerde görülür.

KRK' de tedavi cerrahidir. Tarihsel olarak bakıldığında rektum kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastaların %40'ında ameliyat sonrası dönemde pelvik nüks gelişmektedir (4). Son yıllarda lokal nüksün önlenmesi amacıyla daha iyi preoperatif evreleme, Total mezorektal Eksizyon (TME) anlayışı, neoadjuvan/adjuvan Kemoterapi ve Radyoterapi (KRT) tedavi kullanımı gibi yeni yaklaşımlar tetkik ve tedavi alanına girmiştir. Bu değişimler ile lokal nüks oranları %4'lere kadar düşmüştür (5).

Günümüzde rektum kanserinde Evre II ve III hastalarda neoadjuvan KRT ile tümör ölçülerinin belirgin şekilde azaltılabildiği, sfinkter koruyucu cerrahi oranının arttırılabildiği ve daha az lokoregional tümör nüksü sorunu yaşandığı gösterilmiştir (6). Buna karşın, neoadjuvan KRT' nin peritümöral inflamatuvar infiltratı azalttığı bu nedenle immün sistemin koruyucu etkisinin baskılandığı, dolayısıyla ameliyat sonrası infeksiyon riskinin arttığı ve sağ kalım avantajının olumsuz etkilendiğini vurgulayan çalışmalar da vardır (7). Ancak her hasta neoadjuvan KRT' ye aynı oranda yanıt vermemektedir. Bu nedenle hastadan hastaya değişen bu yanıt farklılığının gerekçelerini ortaya koymaya yönelik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Neoadjuvan KRT için doğru hasta seçimine yardımcı olabilecek göstergeler bulunabilirse kişiye uygun tedavi uygulanabilir, cevap alınması düşük ihtimalli olan hastalarda ise daha agresif tedavi seçenekleri denenebilir ve farklı tedavi rejimleri için çalışmaların yolunu açabilir.

Araştırmamızın temel amacı; neoadjuvan KRT alan rektum kanseri olgularında tedavinin etkinliğini gösterir ön belirteçlerin saptanmasıdır. Bu amaçla Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Bölümü tarafından Ocak 2007 - Mayıs 2011 tarihleri arasında ameliyat edilmiş neoadjuvan KRT yapılmış rektum kanserli hastalarının klinik, radyolojik ve patolojik verileri değerlendirilerek istatistiksel olarak anlamlı

prognostik faktörlerin saptanması planlanmıştır. Bu araştırmadan çıkan bilgilerin ileriye dönük olarak tedaviye aday gösterilen yeni hastaların bu tedaviden ne oranda fayda görebileceğini tahmin etmede yardımcı olması hedeflenmektedir.

Bildiđimiz kadarıyla literatürde bizim çalışacağımız parametrelerin tamamını aynı araştırmada kullanan herhangi bir çalışma yoktur. Elde edilen bilgilerin gelecekte yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ışık tutması umulmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. REKTUM KANSERİ

2.1.1. Embriyoloji

Gestasyonun dördüncü haftasında gelişen primitif barsak, ön barsak (foregut), orta barsak (midgut) ve son barsak (hindgut) olarak üç parçaya ayrılır. Orta barsaktan ince barsaklar (ana safra kanalı girişinin başlangıcından itibaren) ve transvers kolonun orta kısmının proksimalinde kalın barsaklar gelişir. Bu bölümdeki barsak segmenti superior mezenterik arterden beslenir. Son barsaktan, transvers kolonun orta kısmından anüsün proksimaline kadar olan kalın barsaklar ve alt ürogenital trakt gelişir. Bu barsak segmentleri inferior mezenterik arter ile beslenir. Ektodermal orijinli olan distal anal kanal, beslenme ihtiyacını internal pudendal arterin dallarından sağlar.

Gebeliğin altıncı haftasında gelişen orta barsak abdominal kavitenin dışına çıkar. Orta barsak dördüncü hafta sonlanırken superior mezenterik arter etrafında saat yönünün tersine 270 derecelik dönüşünü tamamlayarak abdominal kavitedeki son halini alır.

Gelişmekte olan son barsak, altıncı haftada anatomik bir septumla ventralde ürogenital sinüs ile dorsalde rektumla bölünen kloaka ile sonlanır. Anal kanal, ince anal membranın sekizinci haftada yırtılmasıyla oluşur. Alt anal kanaldaki dentate çizgi endodermal sonbarsak ile ektodermal doku arasındaki geçiş bölgesidir (8).

2.1.2. Anatomi

Rektum duvarı, mukoza, submukoza ve içte sirküler ile dışta longitudinal olmak üzere iki tam kat muskuler tabaka içerir. Rektum yaklaşık 12-15 cm uzunluğundadır ve sigmoid kolon ile anal kanal arasında sakrum eğikliğine uygun olarak yerleşmiştir. Ön peritoneal refleksiyon kadınlarda anüsün 5-7,5 cm üzerinde, erkeklerde ise anüsün 7-9 cm üzerinde yer alır. Arka peritoneal refleksiyon genellikle anüsün 12-15 cm üzerindedir. Rektumun 1/3 üst kısmı ön ve lateral yüzde, orta 1/3 ise sadece ön yüzde peritonla kaplıdır. Alt 1/3 ise peritoneal refleksiyonun altında kalır. Proksimal rektum; sakral promontoryum seviyesinde tenya kolilerin longitudinal kas tabakasını oluşturmak üzere birleştikleri yerdir.

Rektumun üç eğikliği vardır. Proksimal ve distal eğiklik sağa yatık iken ortadaki parça sola yatıktır. Bu birleşim yerleri lümen içinde Houston'ın valvleri olarak isimlendirilir. Houston'ın orta valvi anterior peritoneal refleksiyonla aynı seviyededir. Bu valvler barsak duvarının muskuler tabakasının tüm katlarını içermediğinden mukozal biopsiler için ideal alanlardır ve perforasyon riski çok azdır.

Waldayer'in fasyası dördüncü sakral vertebra hizasında başlayan ve rektumun önüne doğru yayılan, sakrumun damarlarını ve sinirlerini çevreleyerek uzanan sıkı rektosakral fasyadır. Ekstraperitoneal fasyanın önünde Denonvillier fasyası yer alır ki bu erkeklerde rektovezikal septum, kadınlarda ise rektovajinal septumdur (9).

Anal kanal, pelvik diyaframda başlar, anal vergede sonlanır. Yaklaşık 4 cm uzunluğundadır ve anteroposteriora kollabe olmuş bir yarık şeklindedir. Anatomik anal kanal, anal vergeden dentate çizgiye kadar uzanır. Buna rağmen cerrahlar pratikte, cerrahi anal kanalı anal vergeden anorektal halkaya kadar olan kısım olarak tanımlarlar. Anorektal halka dentate çizginin 1-1,5 cm üzerindedir (10). Dentate çizgi; anal vergeden 1-1,5cm yukarıda yerleşmiş gerçek bir mukokutanöz birleşimdir. Rektumda bulunan sirküler kaslar anal kanal seviyesinde kalınlaşarak internal sfinkteri oluşturur. İntersfinkterik plan ise rektumun longitudinal düz kas tabakasının fibröz devamına karşılık gelir. Eksternal sfinkter pelvik tabandaki levator kasının, özellikle de puborektalisin özelleşmiş devamıdır.

Arteriyel dolaşım: İnfierior mezenterik arterin terminal dalları sol ana iliak arteri geçtikten sonra superior rektal arter adını alır. Sigmoid kolon mezosu içinde aşağı inerek üçüncü sakral vertebra hizasında ikiye ayrılır. Superior rektal arterin sağ ve sol dalları üst ve orta rektumu kanlandırır. Orta ve inferior rektal arterler rektumun alt 1/3'ünü kanlandırır. Orta rektal arter internal iliak arterden çıkar. Üst ve orta rektal arterler arasında kollateraller mevcuttur. İnfierior rektal arterler internal pudental arterin dallarıdır. İnternal ve eksternal sfinkterlerle anal kanalı kanlandırırlar ve diğer rektal arterlerle kollateral oluşturmazlar (9,10). Median sakral arter aort bifurkasyonunun proksimalinde yer alır ve rektum kanlanmasının çok küçük bir bölümünü sağlar.

Venöz drenaj: Rektumun venöz drenajı arteriyel dolaşımına paraleldir hem portal dolaşıma hem de sistemik (kaval) dolaşıma katılırlar (11).

Lenfatik drenaj: Rektal lenfatik akım segmenter ve dairesel olup arteriyel kan akımı ile aynı şekilde dağılır. Üst ve orta rektum lenfatikleri inferior mezenterik lenf bezlerine dökülür. Rektumun alt kısmının lenfatikleri, superior rektal arteri izleyen lenfatikler tarafından drene edilerek yine inferior mezenterik lenf bezlerine dökülür. Dentate çizginin üzerinde kalan anal kanalın lenfatikleri superior rektal lenfatikler yoluyla ya inferior mezenterik lenf bezlerine ya da lateralde internal iliak lenf bezlerine drene olurlar. Dentate çizginin altındaki bölümün lenfatik drenajı inguinal lenf bezlerine doğrudur (9).

İnnervasyon: Rektumun innervasyonu pelvisin tüm ürogenital organları ile birlikte ve hem sempatik hem de parasempatik innervasyonu vardır. Alt rektum, mesane, kadın ve erkek genital organları hipogastrik sinirlerle sempatik innervasyon alırlar. Sakral 2,3 ve 4.

köklerden çıkan (nervus erigentes) sinirler rektumun ön ve lateralinde hipogastrik sinirlerle birleşerek pelvik pleksusu oluştururlar ve pelvis lateralinde seyrederler. Periprostatik pleksusta pelvik pleksustan çıkar. Bu pleksustan çıkan karışık sinir lifleri rektum, internal anal sfinkter, prostat, mesane ve penisi innerve eder (12,13).

2.1.3. İnsidans

KRK' ler gastrointestinal sistemin en sık kanserleridir. Yaklaşık 2/3'ü kolon 1/3'ü rektum kaynaklıdır. KRK' ler, erkeklerde akciğer ve prostat, kadınlarda ise meme kanserinden sonra en sık görülen kanserlerdir (14,15). Erkeklerde rektal kanser biraz daha sık iken, kadında kolon kanseri biraz daha sıktır. KRK' li hastaların çoğunda tanı 50 yaş üzerinde konulmaktadır ve bu yaştan sonra insidans sabit bir artış göstermektedir. Olguların %6-8'i 40 yaşın altındadır (15). Familiyal ve herediter formlarda hastalığın başlangıcı daha erken yaşlarda, tipik olarak 3. dekada görülür (16).

2.1.4. Etyoloji

1. Coğrafya: Hastalığın dünyadaki dağılımı bölgeler arasında farklılıklar gösterir. Kuzey Amerika ve Yeni Zelanda'da sıkken, Afrika ve Orta Amerika'da daha az görülür (15).
2. Yaş: KRK görülme sıklığı 40 yaşından itibaren artar. ABD'de 1993-1995 yılları arasında yapılan bir taramada 40 yaş altındaki hastalarda KRK görülme oranı %0,05-0,06 iken aynı oran 40-60 yaş arası %0,6-0,8 ve 60-80 yaş arasında %3-4 olarak bulunmuştur (14).
3. Aile hikayesi ve genetik: KRK' lerin %10-15'inin familiyal olduğu sanılmaktadır. Birinci derece bir akrabada KRK bulunmasıyla risk 1,7 kat artarken, ikiden fazla KRK bulunduğu risk 2,7 kat ve 45 yaş altı akrabalarda KRK varlığında 5,3 kat artar (16). KRK gelişme riski familiyal adenomatöz polipozis (FAP) ve herediter non polipozis KRK (HNPCC)'de yüksektir.

FAP herediter polipozis sendromunun prototipidir. Otozomal dominant bir hastalıktır. Hastanın kalın barsağında 100'ün üzerinde adenomatöz polip bulunması ya da FAP ailesi bireylerinden birinde herhangi bir sayıda adenom saptanması ile tanı konur. FAP, önceden tanımlanan çeşitli barsak dışı bulgularla bir sendromlar spektrumunu içermektedir. FAP ayrıca Gardner Sendromu (epidermal inklüzyon kistleri, kemikte osteomalar ve kolonik polipler) ile Turcot sendromunu (kolonik polipler ve beyin tümörleri) da kapsamaktadır. Adenomatöz polipozisten sorumlu olan genetik defekt 5. kromozom üzerinde q21 lokusu yakınında bulunmaktadır. Bu gen adenomatöz polipozis

koli (APC) geni olarak adlandırılmaktadır. APC geni bir tümör supresör genidir ve polip oluşması için her iki allelde de mutasyon gerekir. FAP 1/8000-29000 sıklıkta görülmektedir. Gen ekspresyonu defektli hastaların %100'ünde oluşur. Eğer tedavi edilmezlerse genetik defekt bulunan hastaların tümünde kolon kanseri oluşacaktır. FAP'lı bir hastanın ortalama farkedilme yaşı 29' dur. FAP nedeni ile oluşan kolorektal kanserin bir hastada ortalama farkedilme yaşı 39' dur. FAP'lı hastalar için en uygun tedavi tüm kolon ve rektum mukozasının çıkarılmasıdır.

HNPCC' de KRK' li hastanın en az üç akrabasında KRK vardır. Bu hastaların en az biri 50 yaş altında olup, en az biri birinci derece akrabadır ve bu durum en az iki nesilden beri devam etmektedir (Amsterdam Kriterleri) (17).

HNPCC' in FAP' den farkı polipler yoktur ya da çok azdır. HNPCC hastalarındaki kanserler sporadik kolorektal kanserlere göre daha kötü histolojik özelliklere sahiptir. Az diferansiye ve müsinöz tip tümörler daha sıktır. HNPCC' li hastalarda prognoz aynı patolojik evredeki sporadik KRK' lere göre daha iyidir. HNPCC hastalarında %20 senkron, %35 metakron tümör gelişimi vardır. HNPCC'de önerilen tedavi subtotal kolektomidir.

Moleküler genetik çalışmalar adenomadan karsinoma dönüşümde erken dönemde ras gen mutasyonu ve 5a kromozomunda allelik delesyon olduğunu göstermiştir. İlerlemiş tümörlerde ise 17a ve 18a kromozomlarında tümör supresör genlerin kaybı gösterilmiştir. Protoonkojen ras mutasyonunun kolon karsinomlarının %40-50'sinde olduğu bildirilmektedir. Sadece bir alleldeki mutasyon hücre döngüsünü bozar ve kontrolsüz hücre bölünmesine yol açabilir. P53 bir tümör supresör genidir. Onarılamayacak genetik hasarları olan hücrelerin apoptozisinin başlamasında görevlidir. Mutasyonu KRK' li hastaların %75'inde bulunur.

4. Şişmanlık, yağdan zengin ve posalı yiyeceklerden fakir beslenme bilinen risk faktörleridir. Yağların kolon mukozası için toksik olduğu bildirilmiştir. Diyetle liflerin artması, yüksek yağlı beslenen hastalarda kolon kanseri sıklığını azaltır. Posa'nın artması karsinojenlerin yoğunluğunu azaltır, kolonik transit zamanı kısaltır, sonuç olarak zararlı bakterilerin çoğalmasını azaltır (18,19).

5. Kolorektal kanserle ilişkili diğer durumlar: KRK %75'i hiçbir risk faktörü bulunmayan sporadik kanser olgularından oluşur (20).

5.i Adenomatöz polipler başta olmak üzere, hamartomatöz ve juvenil polipozis sendromlarında da KRK riski artar (21,22).

5.ii. KRK saptanan hastalarda %3-5 oranında senkron kolorektal karsinom, %30'unda senkron polip, %40-50 metakron neoplazi gelişme riski vardır.

5. iii. İnflamatuvar barsak hastalıklarında KRK insidansı artar (23,24). Ülseratif kolitde 4,4 kat, Crohn hastalığında ise 3 kat artış riski vardır. Kanser gelişimi hastalığın süresi ve tutulan bölgenin genişliği ile de ilgilidir (1).
5. iv. Meme, over ve uterus kanserlerinde KRK gelişme riski iki kat artmıştır (25).
5. v. Üreterosigmoidostomi uygulanan hastalarda KRK insidansı 500 kat artar (1,26).
5. vi. Tütün kullanımı rektal kanser ve adenom insidansını önemli ölçüde arttırmaktadır. İlk kullanım yaşının erken olması ve yıllık paket sayısı kanser riskini artırır (1). Benzer şekilde alkol alımı anormal DNA metilasyonundan dolayı kolon kanseri ve adenom görülme riskini artırır (1).
5. vii. Servikal, uterus veya prostat karsinomlarının tedavisi için radyoterapi alan hastalarda rektal kanserin daha sık geliştiği bildirilmiştir (1,27).

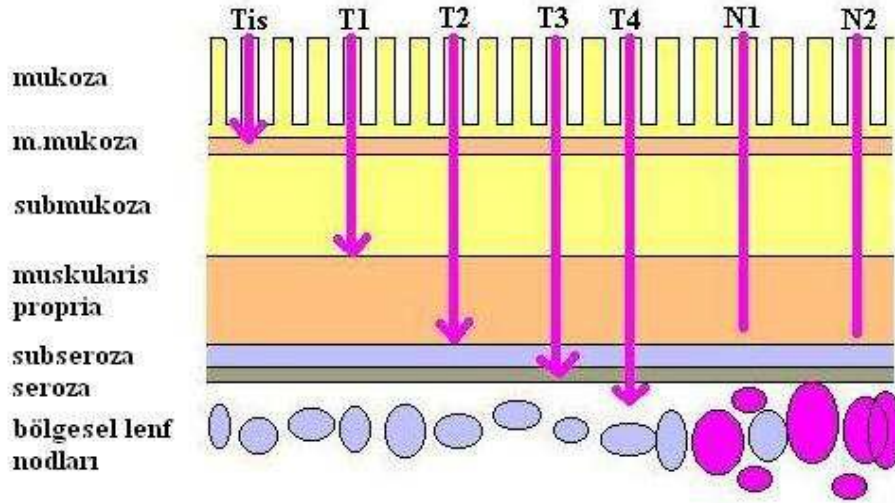
2.1.5. Fizyopatoloji

Kolon kanserindeki gibi rektumun malign neoplazilerinin çoğu adenokarsinomlardır. Tedavileri tamamen farklı olduğundan rektumun adenokarsinomları, anal kanalın skuamöz hücreli karsinomları ile ayırt edilmelidir. Nadiren malign melanomlara rastlanabilir. Rektal malign melanomların prognozu çok kötüdür, bu yüzden geniş rezeksiyon gerekli değildir. Lenfoma, karsinoid, sarkom, gastrointestinal stromal tümör ve metastatik karsinomlar rektumda görülebilecek diğer malignitelerdir. Ayrıca anal kanalda bazal hücreli karsinoma ve epidermoid karsinoma da saptanabilir.

2.1.6. Evreleme ve Prognoz

Aşık bir metastazın bulunmadığı durumda KRK' in doğru evrelendirilmesi ancak cerrahi rezeksiyon ve histolojik analiz sonucu yapılabilir. Diğer solid tümörlerden farklı olarak primer lezyonun boyutunun rektum kanseri prognozuna etkisi çok azdır. Prognozla yakın ilişkili faktörler; tümörün barsak duvarındaki penetrasyon derinliği, bölgesel lenf bezlerinin tutulumu ve uzak metastaz varlığıdır.

Evrelemenin amacı hastalığın yayılım derecesini saptayarak tedavinin planlanması ve prognoz açısından tahminde bulunabilmektir. Bu amaçla en sık kullanılan sistemler TNM ve Dukes sistemleridir.



Şekil 1. TNM evreleme sisteminin şematik gösterimi

Dukes Evrelendirmesi

Evre	Yayılm
A	Sadece mukozada
B	Tüm duvar (+), lenf ganglionu (-)
C	Tüm duvar (+), lenf ganglionu (+)
D	Uzak metastaz (+)

TNM Klinik Sınıflaması

T	Primer tümör
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör saptanmıyor
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör submukozaya invazyon yapmış
T2	Tümör muskularis propriaya invazyon yapmış
T3	Tümör subserozaya veya peritonla kaplı olmayan perikolik veya perirektal dokulara doğrudan invazyon yapmış
T4	Tümör visseral peritona perforant olmuş ya da diğer organ ve dokulara doğrudan invazyon yapmış
N	Regional lenf nodülleri

- Nx Regional lenf nodülleri değerlendirilemiyor
 N0 Regional lenf nodüllerine yayılım yok
 N1 1 -3 perirektal veya perikolik lenf nodülünde metastaz var
 N2 4 veya daha fazla pararektal veya perikolik lenfnodülünde metastaz var
 N3 Vasküler yapılar boyunca herhangi bir lenf nodülünde metastaz var
- M Uzak metastaz
 Mx Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor
 M0 Uzak metastaz yok
 M1 Uzak metastaz var

Evre	Primer tümör	Lenfnodu tutulumu	Uzak metastaz
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Evre 2	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Evre 3	Herhangi T	N1	M0
	Herhangi T	N2, N3	M0
Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1

TNM sistemi daha ayrıntılı patolojik bilgi sağlar ve kolaylıkla daha basit olan Dukes sistemine çevrilebilir. Evre 1 Dukes evre A ile, Evre 2 Dukes evre B ile, Evre 3 Dukes evre C ile ve Evre 4 ise Dukes evre D ile aynı safhayı ifade eder.

Beş yıllık sağ kalım oranı hastalık evrelendirmesinin prognostik önemini açıkça ortaya koymaktadır. En iyi sağ kalım Evre 1' dendir. Hastaların %90'dan fazlası 5 yıl yaşar. Evre 2' de 5 yıllık sağ kalım %60-80 arasındadır. Lenf bezi metastazı olanlarda (Evre 3) beş yıllık sağkalım oranı %20-50 arasındadır.

İyi diferansiye tümörler (Grade I): Tümörün % 75'inden fazlası bez benzeri yapı içerir.

Orta derece diferansiye (Grade II): Tümörde bez benzeri yapı % 25-75 oranındadır.

Kötü diferansiye tümörler (Grade III): Bez benzeri yapı % 25'den azdır (1,2).

Müsinöz adenokarsinomlar ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar genellikle grade III'tür (28).

Olumsuz prognostik etkisi olan diğer faktörler; tümörün kötü histolojik farklılaşma göstermesi (müsin üreten tümörler ile taşlı yüzük hücreli tümörlerde prognoz kötüdür),

kanserin venöz ve perinöral invazyonu, barsak perforasyonu, yüksek karsino embriyonik antijen (CEA) ve anöploid nükleustur.

2.1.7. Tanı

Hikaye, fizik muayene ve testlerle tanıya gidilir. Özellikle aile hikayesi, kanama, dışkılama alışkanlığındaki değişiklikler ve kilo kaybı sorgulanmalıdır. Dışkılama güçlüğü, dışkı çapında incelme, kabızlık veya kabızlık sürecini takip eden ishal (Koenig sendromu), distansiyon, boşalamama hissi (tenesmus), kolik tarzda ağrılar ve dışkıya bulaşmış rektal kanama en sık görülen yakınmalardır. Kanama nadiren masiftir. Rektum kanserlerinde kanama dışkıyla karışık dışkının üzerine sürülmüş veya dışkı öncesinde olabilir. Kısmi ya da tam obstrüksiyon gelişebilir. Birçok hasta için anorektal bölgeyle ilgili yakınmaların nedeni hemoroidlerdir. Ancak en fazla tanı hatasının rektal kanaması olup muayenede hemoroid veya diğer selim anal bölge hastalıkları saptanan KRK hastalarında yapıldığı unutulmamalıdır.

Bazen de KRK; perforasyon, ileus ve komşu organlara fistül gibi komplikasyonlar ile ortaya çıkabilir (29).

2.1.7.1. Fizik Muayene

Hastalığın lokal yayılım derecesi ve varsa uzak yayılım bulguları araştırılmalıdır. Karnın muayenesinde ve rektal tuşede kitle varlığı araştırılmalıdır. Ayrıntılı anorektal muayene yapılmalıdır. İnspeksiyonda abse, sinüs, kondilom, eksternal hemoroid, dermatit ve cilt lezyonlarının varlığı araştırılmalı, anal kanal parmakla hafifçe aralanarak prolapsus, anal fissür, hipertrofik anal papilla, skin tag, internal prolabe hemoroidler varsa not edilmelidir. Daha sonra anal kanal ve rektumun parmakla muayenesi yapılmalıdır. Varsa kitlenin boyutu, fiksasyonu, ülserasyonu, obstrüksiyon derecesi, dentate çizgiye uzaklığı değerlendirilmeli, kanama ve gaita kıvamına dikkat edilmelidir. Bayanlarda bimanuel muayene ile vajinaya invazyon, fiksasyon ve fistül varlığı araştırılmalıdır.

2.1.7.2. İnceleme Yöntemleri

En sık başvuru yöntemler kolon grafisi, sigmoidoskopi, kolonoskopi, transrektal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR)'dir. Kolon grafileri KRK tanısında son derece değerli bilgiler sunar. Ancak yalnız başına tarama için kullanılmamalıdır.

BT ile primer tümör saptanabilir ve primer tümör ile tümörün duvar dışı yayılımı gösterilebilir. Uzak metastaz taraması için akciğer grafisi, üst ve alt batının kontrastlı BT'si yapılır. BT ile üreterin pozisyonu, invazyonu değerlendirilir. Karaciğer, over ve periton boşluğuna yayılımı saptar. Karaciğerde şüpheli lezyonlar MR ve angio-BT ile ileri değerlendirme gerektirebilir. Pozitron emisyon tomografisi (PET), metastaz ve nüks tümörün saptanmasında duyarlıdır.

Transrektal ultrasonografi invazyon derinliğinin saptanmasında etkindir. Her ne kadar lenf nodları görülebilirse de bu bezlerdeki kanser varlığı tam olarak saptanamaz. MR görüntüleme, özellikle yeni transrektal coil'lerle invazyon derinliğinin, primer kanserin lenf bezlerine ve perirektal dokulara yayılımının belirlenmesinde yardımcıdır.

Kolorektal kanserlerin yaklaşık 2/3'ü 60 cm'lik sigmoidoskop ile ulaşılacak bölgededir. Kalın barsağın distal bölümlerinden kaynaklandığı düşünülen patolojilerin saptanmasında ve özellikle asemptomatik hastalarda tarama amacıyla kullanılabilir. Gizli veya belirgin kanama varlığında kolonoskopi tercih edilmelidir. Kolonoskopi kaynağı bulunamayan kanamalarda, kolon grafisinde anormal bulgular saptandığında, sigmoidoskopide polip saptandığında, inflamatuvar barsak hastalıklarında ve daha önceden polip veya kolorektal kanseri bulunan hastalarda tanı amaçlı olarak yapılabilir. Bunun yanı sıra; kolonoskopi tedavi amacıyla polipektomide, kanama kontrolünde, yabancı cisimlerin çıkarılmasında, psödoobstrüksiyonun dekompresyonunda, sigmoid volvulusta detorsiyonda, striktürlerin dilatasyonunda, tümörlerin fulgarizasyonunda kullanılabilir. İşlem biopsi yapılmasına olanak sağlamasının yanı sıra, senkron lezyonların gözden geçirilmesine ve ameliyat seçeneklerinin değerlendirilmesine olanak sağlar. Kolonoskopi tamamlanırsa kolon grafisine gerek yoktur. Önceden hastaya kolon grafisi çekilmiş olsa bile kolon grafisiyle 5 mm'den küçük poliplerin (dimunitif polip) %20'sinin gözden kaçırılacağı düşünülerek kolonoskopi yapılmalıdır (30).

2.1.7.3. Laboratuvar

Laboratuvar testerinin hiçbiri kolorektal kanserlere spesifik değildir. Dışkıda gizli kan tanısı ve tarama amaçlı kullanılabilir. CEA, KRK'li hastaların yanı sıra mide, pankreas, meme, akciğer, prostat, over, safra yolları ve uterus gibi çeşitli organların selim ve habis durumlarında artabilir. Bu nedenle erken tanıdan daha çok takipte nüks ve metastaz taramasında kullanılmalıdır (31). Barsak duvarını tamamen penetre etmeyen erken karsinom olgularında serum CEA seviyesi genellikle normaldir. Alkalen fosfataz, laktat

dehidrogenaz, bilirubin ve transaminaz enzim düzeylerindeki yükselme karaciğer metazozunu gösterir.

2.1.8. Tanıda Gecikme

KRK' de tanısız gecikme hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemesinin yanısıra yaşam süresini de kısaltmaktadır. Gecikme nedenleri hastayla ve doktorla ilgili olarak ikiye ayrılır;

1. Hastaya ait nedenler: Hastalar ilk bulgular ortaya çıktıktan sonra doktora başvurularını başta korku ve cehalet olmak üzere çeşitli nedenlerle geciktirmektedirler. KRK' li 299 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların yaklaşık %95'inin ya semptomlarla kanserin ilişkili olabileceğini düşünmediği, ya semptomları ciddiye almadığı ya da semptomları diyetel faktörlere bağladığı, sadece %5 hastanın kanser olabileceğini düşündüğü saptanmıştır (32).

2. Doktora bağlı gecikmeler: İngiltere'de hastanın pratisyen hekimden cerraha gönderilinceye kadar geçen süre ortalama 14 hafta olarak bulunmuştur (20). Bu gecikmede en önemli faktörlerin biri rektal tuşenin yapılmaması ya da doğru olarak değerlendirilememesidir.

Tabiki bu noktada KRK' in yaklaşık %45'inin rektumda bulunduğu ve bunların da ancak yarısının tuşede parmak mesafesinde olduğu unutulmamalıdır. Bir diğer gecikme nedeni hastanın bir başka hastalık nedeniyle uzun süre tedavi edilmesidir. Bu tür hastalara en iyi örnek halsizlik ve anemisi olan hastaların uzun süre hematolojik bozukluk olarak takip edilmeleridir.

2.1.9. Tarama

Üzerinde tamamiyle anlaşılabilmiş bir tarama programı yoktur. Son zamanlarda daha ağırlık kazanan düşünce hastaların risk faktörlerine göre sınıflandırılmasıdır (20).

Düşük riskli hastalar: Tarama 50 yaşından başlanarak aşağıdaki gibi yapılabilir;

1. Yıllık dışkıda gizli kan tahlili: Hasta arka arkaya yaptığı üç dışkılamasının her birinden ikişer örnek verir. Eğer herhangi biri pozitif bulunursa kolonoskopi ya da kolon grafisi ile birlikte sigmoidoskopi yapılır

2. Her 5 yılda bir sigmoidoskopi

3. Her 5 yılda bir sigmoidoskopi ve yıllık gizli kan

4. 10 yılda bir kolon grafisi (tercihen sigmoidoskopi ile birlikte)

5. Her 10 yılda bir kolonoskopi

Yüksek riskli hastalar:

a. Birinci derece akrabalarında KRK bulunanlar, risksiz hastalar gibi takip edilir, ancak takip 50 yaş yerine 40 yaşında başlar.

b. Daha önce adenomatöz polip nedeniyle polipektomi yapılan hastalara 3 yıl sonra kolonoskopi yapılır. Normal ise hasta 5 yıl sonra kontrole çağrılır.

c. FAP ailesindeki bireylerde FAP geni varlığı genetik testlerle araştırılır. 18 yaşından başlanarak her yıl fleksible sigmoidoskopi yapılır.

d. HNPCC'de kesinleşmiş bir takip protokolü yoktur. Ya 18 yaşından başlanarak 1-2 yıl arayla kolonoskopiler yapılır. 40 yaşından sonra ise yılda bir kolonoskopi yapılır. Ya da ailede en genç KRK' li bireyden 5 yıl önce takibe başlanır.

e. İnflamatuvar barsak hastalıklarında pankolit varsa hastalığın başlangıcından 8 yıl sonra kolonoskopi yapılır. Hastalık sadece sol kolonu tutuyorsa başlangıçtan 15 yıl sonra kolonoskopiye başlanır.

2.1.10. Tedavi

KRK' nin tedavisi öncelikle cerrahidir. Kemoterapi ve radyoterapi tamamlayıcı tedavi yöntemleridir. Preoperatif ve/veya postoperatif uygulanabilir. Tedavide ana amaç primer tümörün bölgesel lenf bezleriyle birlikte geniş olarak çıkarılmasıdır. Bunun için tümörün proksimalinde en az 5cm, distalde 2cm uzağından geçmek gerekir. Tümörün ince barsak, mide, mesane, uterus, vagina gibi organlara invazyonu rezeksiyon kararını değiştirmez. Uzak metastaz varlığında bile primer tümör çıkarılabiliriyorsa rezeksiyon yapılmalıdır. Rektum kanserlerinde tedavi tümörün dentate çizgiden uzaklığı, evresi ve yayılım derecesi başta olmak üzere hastanın yaşı, genel durumu, vücut yapısı ve diferansiyasyon derecesine göre değişir (33,34).

Tedavi seçenekleri:

1. *Low anterior rezeksiyon*; tüm rektumun mobilizasyonu ve total mezorektal rezeksiyonunu içerir, kalan uçlar yeniden anastomoz edilir.

2. *Abdominoperineal rezeksiyon (Miles ameliyatı)*; sfinkter ile birlikte tüm rektum çıkartılır ve daimi kolostomi gerektirir.

3. *Sfinkter koruyucu cerrahi (Pull through)*; tümörün alt uzanımı yeterli sağlam cerrahi sınırla sfinkter korunmasına izin verdiğinde uygulanır.

3. *Lokal eksizyon* (Transanal eksizyon, transanal endoskopik mikrocerrahi, endokaviter radyasyon) (35-38)

4. *Fulgarizasyon*

5. *Laser fotokoagülasyon ve*

6. *Kolostomidir.*

Temel amaç tümörün sağlam sınırlarla çıkartılmasıdır.

Erken rektal karsinomlarda lokal eksizyon kriterleri:

- Dentate çizgiden 10cm proksimale kadar olan segmentte yerleşmiş olan lezyonlar,
- Lenf düğümü metastazı olmaksızın T1 veya T2 lezyonlar,
- Barsak duvarının %40'ından az tutulumlu lezyonlar,
- 4cm'den küçük lezyonlar,
- Fikse olmayan lezyonlar,
- İyi diferansiye tümörler,
- Lenfovasküler ve perinöral invazyonu olmayan lezyonlar,
- Kolloid içermeyen tümörler,
- Palpabl perirektal lenf düğümleri olmaması.

Evre 0 ve 1 rektal kanserlerde öncelikle cerrahi tedavi, evre 2 kanserlerde öncelik cerrahi tedavide olmakla birlikte preoperatif ve postoperatif kemoradyoterapi de kullanılabilir. Evre 3 rektal kanserlerde preoperatif ve postoperatif kemoradyoterapi genellikle önerilmektedir.

Komplikasyonlarda tedavi: Barsak tıkanıklığı veya perforasyon gibi acil durumlarda ayrıntılı testlerle ameliyat geciktirilmemelidir. Rezeksiyon yapılmalı ve hastanın durumu izin veriyorsa anastomoz yapılmalıdır. Perforasyonlarda rezeksiyon+proksimal uç kolostomi+distal ucun kapatımı tercih edilebilir.

2.1.11. İzlem

Rekürrenslerin %80'i ilk 2 yılda olduğu için olgular ilk 2 yıl için 2-3 ayda bir; 2 ile 5 yıl arasında 6 ayda bir kontrole çağrılarak CEA düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri, hemogramları kontrol edilir. Karaciğer metastazları için ultrasonografi yapılır. Yılda 1 defa kolonoskopi ve BT uygulanır.

2.1.12. Rekürrens

Anöploidi, p53 mutasyonu, kötü diferansiyasyon, lenfatik, venöz, perinöral invazyon, düşük stromal reaksiyon varlığında nüks ihtimali artmaktadır (39-42).

Lokal nüks Dukes A'da %9, Dukes B'de %17 ve Dukes C'de %41'dir (43).

Obstrükte eden veya perforé olan kanserlerin nüks etmeleri daha muhtemeldir (41). Primer tümörün eksik çıkarılması veya tümör depozitlerini içeren mezorektum lenf nodlarının ekştirpe edilmemesi lokal nükse yol açabilir.

Nüks ile başvuran olgularda cerrahi seçilmiş hastalarda yararlı olabilir (44). Kemoterapi ve radyoterapi diğer seçeneklerdir. Lokal nüks gelişen hastaların 5 yıllık sağkalımı %5'den azdır, medyan sağkalım 7 aydır.

Lokal nüks riskini artıran göstergeler (45-50):

- Primer tümörün boyutu ve sirkumferensiyal rezeksiyon sınırının tümör tarafından tutulumu
- Tümörün distal konumu (anal verge'ye ne kadar yakınsa, risk o kadar yüksek)
- Ekstramural vasküler invazyon
- Tümör diferansiyasyonu
- Lenf nodu tutulumu
- Ekstramural yayılımın boyutu
- Tümörün periton tutulumu

2.2. NEOADJUVAN TEDAVİ

Rektum kanserlerinde hastalığın evresi ameliyat öncesinde değerlendirilir. Bu sayede neoadjuvan tedavi için hasta seçimi yapılabilir ve optimum cerrahi işlem planlanabilir. Amaç lokal nüks ihtimalini en aza indirmek ve sağ kalımı uzatmaktır. Neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) ile birlikte yüksek cerrahi standartlar uygulandığında lokal rekürrens %2-6'ya düşmüştür (51-53). Adjuvan tedavinin postoperatif değil preoperatif uygulanmasının daha etkili olduğu yönünde kanıtlar vardır (51,54,55).

Tümör mezorektal fasyaya yakınsa rezeksiyon sınırında tümör regresyonunu sağlamak ve negatif sınır olasılığını yükseltmek için preoperatif KRT uygulanır. Preoperatif dönemde hücre oksijenasyonu daha iyi olduğundan radyosensitivite yüksektir.

Preoperatif radyoterapi low anterior rezeksiyonda genellikle faydalıdır, dar bir pelvisten ve kısa distal cerrahi sınırdan doğan cerrahi teknik sınırlamalarını telafi edebilir (56). Tümör hücre ekimini azaltır. Radyoterapi muhtemelen ana tümör kitlesi dışındaki tümör mikro-odaklarını yok eder. Kemoterapi ile birlikte verilen radyoterapi primer tümörde %30-40'lık bir histolojik yanıt üretir, kısa bir distal sınır ve anal sfinkterin korunmasını sağlayabilir (57).

Potansiyel olarak rezeke edilebilir, ama fikse veya rezeksiyonu zor olan rektum kanseri için preoperatif neoadjuvan radyoterapi genellikle klinik pratikte kabul edilen bir yaklaşımdır. Rezeksiyonun yapılmadığı olgularda preoperatif radyoterapi ile faydalı sonuçlar alınmıştır (58,59). Radyoterapi anastomoz alanını sterilize ederek lokal ve uzak metastaz gelişme süresini uzatır ve daha fazla sfinkter koruyucu ameliyata olanak sağlar.

Preoperatif radyoterapiye ek olarak kemoterapi kullanımına dair kanıtlar 2001'de sağlanmıştır. Fikse rektum karsinomu olan hastaların preoperatif radyoterapi veya KRT'ye ayrıldığı bir çalışmada KRT uygulamasıyla rezektabilitede önemli bir gelişme ve lokal başarısızlıkta ciddi azalma olduğu gösterilmiştir (60). Preoperatif radyoterapiyle elde edilen %10-20'lik patolojik tam yanıt preoperatif KRT ile %30-35'e çıkmaktadır (61).

Ameliyat öncesi radyoterapi dozu kısa süreli (25 Gy/1 hafta) veya uzun süreli (50 Gy/4-5 hafta) olarak yapılmaktadır. Kısa süreli dozdan sonra hemen operasyon yapılırken uzun süreli doz sonrası 6-8 hafta beklemek uygundur. Standart preoperatif KRT devamlı infüzyon 5-fluorouracil (5-FU) ile fraksiyon başına 1,8 Gy olmak üzere toplam 50,4 Gy radyoterapiyi içerir.

Randomize Lyons R90-01 çalışmasından elde edilen verilere göre, 6-8 hafta cerrahi gecikmeyle birlikte uzun radyoterapi kürünün rektum kanserinde daha iyi bir tümör yanıtı ve patolojik evre düşüşü sağladığı belirlenmiştir (62).

Alman Rektal Kanser Çalışma Grubu preoperatif veya postoperatif KRT mi faydalıdır sorusunu sorgulamış. Beş yıllık takipte, preoperatif KRT düşük lokal rekürrens (%6'ya karşı %13), düşük oranda Grade 3 veya 4 akut toksik etki (%27'ye karşı %40) ve düşük oranda uzun dönem yan etkiler (%14'e karşı %24) ile ilişkilidir. Tüm sağ kalımda fark yoktur (52).

2.2.1. Neoadjuvan tedavinin komplikasyonları

Preoperatif radyoterapinin erken komplikasyonları perineal yara açılması, ishal, proktit, idrar yolu enfeksiyonu, ince barsak obstruksiyonu, lökopeni ve vasküler trombozdur. Yapılan bir çalışmaya göre preoperatif radyoterapi sonrası beklenenden daha yüksek bir anastomotik sızıntı (%15) ve perineal yara enfeksiyon oranları (%18) bildirilmiştir (63). Rezeksiyon+anastomoz sonrası eklenecek koruyucu ileostomi ile anastomozla ilgili komplikasyonlar en aza indirilebilir.

Alt rektum kanserinin rezeksiyonu sonrası restoratif bir prosedür planlanması durumunda, radyoterapi alanının anüsü kapsamış olması endişe yaratmaktadır.

Radyoterapinin internal sfinkterin miyenterik pleksusuna zarar verdiği, sonuç olarak rekto-anal inhibitör basıncı azalttığı ve pudental sinire zarar verdiği bilinmektedir (64).

Preoperatif radyoterapi, venöz tromboemboli, femur boynu ve pelvis kırığı, barsak tıkanıklığı ve postoperatif fistül gelişimi riskini arttırabilir (65). KRT, doğurganlık döneminde olan kadınlarda infertiliteye ve erken menopoza neden olabilir. Erkeklerde ve kadında seksüel fonksiyonları olumsuz etkiler (66). Preoperatif radyoterapinin komplikasyona yol açma riski radyasyon alanı, tedavi zamanı, fraksiyonu, radyasyon enerjisi, total doz ve teknikle ilişkilidir (67).

Radyoterapi lokal nüks oranlarını azaltabilse de, toksisitesi, erken komplikasyonları, uzun vadeli yan etkileri, maliyet ve erişim değişkenliği nedeniyle nüks riski yüksek hastalarda düşünülmesi önerilmektedir.

2.3. ADJUVAN TEDAVİ

Adjuvan KRT, küratif rezeksiyon sonrasında, metastaz veya yerel rekürrens durumlarında endikedir. Serozayı aşmış veya lenf nodu metastazı yapmış olgularda verilmelidir. Gastrointestinal Tümör Çalışma Grubu 1980'lerin ortasında adjuvan KRT'yi, cerrahiye takiben tedavi almamışlar ile karşılaştırdığında, sağkalım avantajı yaptığını göstermiştir (68). Bu ve diğer çalışmalar sayesinde 1990'larda evre 2 veya 3 hastalıkta adjuvan KRT standart prosedür olarak uygulamaya girmiştir.

Tek ilaç olarak sistemik 5-FU'ya cevap %20 dolaylarındadır. Kombinasyon kemoterapisinin yararlı olduğunu savunan çalışmalarda mevcuttur. Sistemik tedavi dışında, sadece hepatik metastaz olanlarda hepatik arter infüzyonu yoluyla kemoterapi önerilmektedir. Peritoneal metastazlarda da intraperitoneal kemoterapi yararlı olabilir.

Adjuvan RT özellikle nüks etmiş hastalarda ağrı palyasyonu açısından yararlı olabilir. Ancak daha önce rezeksiyon yapılan hastalarda ince barsaklar operasyon sonrası pelvise hareket edeceğinden geç toksisite riskinin yüksek olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Adjuvan KRT endikasyonu için düşük ve yüksek riskli gruplar belirlenmeye çalışılmıştır. Buna göre; T3N0 veya T1-2N1 hastalar, proksimal yerleşimli rektum kanserleri, multiple lenf nodları değerlendirilmiş (en az 12-14) ve lenf nodu tutulumu saptanmamış hastalar, total mezorektal eksizyon cerrahisi kolorektal onkolojik cerrahlar tarafından yapılmış hastalar düşük risk grubundadır (69-73)

Preoperatif ve postoperatif KRT de standardizasyon sağlanamamış olup çalışmalar devam etmektedir.

3. MATERYAL VE METHOD

3.1. Hasta Seçme Kriterleri

Bu çalışmada 01/01/2007-01/05/2011 tarihleri arasında 18 yaş üstü lokal ileri rektum kanseri nedeniyle neoadjuvan KRT almış ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde ameliyat edilmiş 66 hasta retrospektif olarak tarandı. Neoadjuvan KRT'sini herhangi bir nedenle tamamlanmamış olgular çalışmadan dışlandı.

Olguların yaş, cins gibi demografik özellikleri, yakınmaları (rektal kanama, tenesmus, barsak alışkanlığında bozulma, dışkı çapında azalma gibi), yakınmalarının başlaması ile rektum kanseri tanısı konması arasında geçen süre, ek hastalıkların (hipertansiyon, diyabet, kardiyomiyopati) olup olmadığı, ilk başvuru sırasındaki CEA düzeyi değerlendirmeye alındı. Tanı esnasındaki BT, MR, USG, kolonoskopi tetkiklerine ulaşılarak ameliyat öncesi TNM evresi saptandı.

3.2. Tedavi Planı

Olgulara preoperatif KRT olarak devamlı infüzyon 5-FU ile fraksiyon başına 1,8 Gy olmak üzere toplam 50,4 Gy radyoterapi uygulandı. Tedavisi tamamlanan olgular 6-8 hafta sonra ameliyat edildi.

3.3. Patolojik Değerlendirme

Olgulara ait tüm blok ve preparatlar yeniden gözden geçirilerek histolojik tip, grade, diferansiyasyon, invazyon derinliği, metastatik lenf nodu durumu, cerrahi sınır, lümenin çevresel olarak tutulum yüzdesi, tümör çapı, anal vergeden mesafesi, inflamatuvar reaksiyon, nekroz, fibrozis, müsinoz komponent, eosinofilik infiltrasyon, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon gibi parametreler tekrar değerlendirildi. Rektum tümörünün patolojik görüntüsü şekil 2'de gösterilmiştir. Patolojik incelemeler sonrası postoperatif TNM evresi saptandı. Olgulara ait preoperatif endoskopik biopsi ve postoperatif rezeksiyon materyaline ait preparatlardan immünohistokimya için uygun olanlar (tam regresyon sağlanan olgular hariç), Ki 67, siklin D1 ve p53 ile boyanmak üzere seçildi.

Preparatlar hastaların kliniği hakkında bilgi sahibi olmayan bir patolog tarafından değerlendirildi.

Tümör regresyonu, rektum tümörleri için hazırlanan Dworak regresyon derecelendirme sistemi ile değerlendirildi (74). Bu sisteme göre;

- 0 Regresyon yok
- 1 %25'in altında tümör dokusunda küçülme
- 2 %25-%50 arasında tümör dokusunda küçülme
- 3 %50'den fazla tümör dokusunda küçülme
- 4 Tam regresyon

Tümörün lenfatik, venöz, nöral ve perirektal yağlı dokuya invazyon ile nekrozu var/yok olarak sınıflandırıldı. Fibrozis, eosinofilik inflamasyon ve peritümöral inflamasyon: hafif (1+), orta (2+), belirgin (3+) olarak değerlendirildi. Müsin göllenmeleri, az (1+) ve çok (2+) olarak derecelendirildi.

3.3.1. İmmünohistokimya

İmmünohistokimya için seçilen preparatların parafin bloklardan hazırlanan 2-3 µm'lik kesitler lamlara alınarak bir gece etüvde 56°C'de bekletildi. 3 defa 5'er dakika ksilenden ve 3 defa 5'er dakika derecesi azalan alkollerden geçirilerek deparafinize edildi. Distile suyla yıkanıp, antijen gerikazanımı amacıyla edta buffer Ki67 ve p53 için pH:6 da, siklin D1 için pH:8 ile mikrodalga fırında 750 watt ayarında 5'er dakika bırakılıp, bu işlem 4 defa tekrarlandı. Oda sıcaklığında 20 dakika soğumaya bırakıldı. Dokudaki endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için kesitler üzerine %3'lük hidrojen peroksit çözeltisi damlatılıp 10 dakika bekletildi. Kesitler fosfat bufferda 5 dakika bekletilip, nonspesifik bağlanmaları önlemeye yönelik 5 dakika blokaj (Ultra v Block) uygulandı. Kesitlere Ki67 (Lot 6008827 RTU Ki67 MM1 Leica) ve p53 (Lot 6005237 RTU p53 DO7 Leica) antikoru damlatılıp 1 saat, siklin D1 (Lot 6007526 RTU cyclin D1 GM Leica) antikoru damlatılıp 1 gece bekletildi. Ardından 5 dakika fosfat bufferda bekletilen kesitler üzerine sekonder antikor uygulandı ve 10 dakika bekletildi. Kesitler tekrar fosfat buffer bekletilip, immün reaksiyonu gözlemlenmek için işaret olarak streptavidin peroksidaz damlatılarak 10 dakika bekletildi. Tekrar fosfat bufferda 5 dakika bekletilen kesitlerin üzerine AEC (Aminoetil karbezil) kromojen damlatıldı ve 15 dakika bekletildi. Daha sonra kesitler distile suyla yıkanarak Mayer hematoksilen ile boyandı. Su bazlı kapama solüsyonu ile kapatıldı. Pozitif kontrol amacıyla daha önceden Ki 67 ve siklin D1 ile boyanan meme kanseri dokusu p53 için kolon kanseri dokusuna ait preparatların parafin blokları kullanıldı.

3.3.2. İmmünohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi

Ki67, p53 ve siklin D1'in pozitif boyanması için nükleer boyanma dikkate alındı ve boyanın tümöral alandaki yaygınlığına göre skorlandı.

Skor 0: Hiç boyanma yok

Skor 1: Tek tük hücre nükleusunun boyanması

Skor 2: < %30 oranında boyanma

Skor 3: \geq %30 ve < %70 oranında boyanma

Skor 4: \geq %70 oranında boyanma

Tümör hücrelerinde Ki-67, p53 ve siklin D1 ile kuvvetli difüz nükleer boyanma şekil 3, 4, 5 de gösterilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 13.0 programı kullanıldı. Oranlar değerlendirilirken Kikare testi, numerik değerler değerlendirilirken T test kullanılmıştır, 0,05'in altında p değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 23 (%34,8) kadın, 43 (%65,2) erkek olmak üzere toplam 66 hasta dahil edilmiştir. Ortalama yaş 60,8 (25-90)' dir. Ortalama yaş ve altında 31 (%47) kişi var iken, 61 yaş üstü kişi sayısı 35 (%53)'dir.

Ortalama semptom süresi 12,3 aydır. En sık semptom kanama olup (%71,2), bunu ağrı (%28,7), kabızlık (%12,1), düzensiz dışkılama (%6), ishal (%10,6), kilo kaybı (%10,6), iştahsızlık (%3), dışkı kalibrasyonunda azalma (%3), tenezm (%15,1) ve inkontinans (%4,5) izlemiştir.

Ek hastalık olarak diyabet 12 (%18,1), hipertansiyon 15 (%22,7), koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği ve astım gibi problemler ise 11 (%16,6) olguda saptanmıştır.

Ameliyat öncesi CEA düzeyi ortalama 7,1 ng/ml (1,44 - 40,82)'dir.

Tümörün anal werge' den uzaklığı ortalama 5,95 cm (0-15 cm), tümörün tuttuğu segment uzunluğu ortalama 4,93 cm (0,5 – 10 cm)'dir.

Ameliyat tekniği olarak; 4 (%6,1) hastada *anterior rezeksiyon*, 19 (%28,8) *low anterior rezeksiyon* (LAR), 16 (%24,2) *very low anterior rezeksiyon* (VLAR), 25 (%37,9) *abdominoperineal rezeksiyon* (Miles operasyonu) ve 2 (%3) *intersfinkterik rektum rezeksiyonu* uygulanmıştır.

Evreleme

Ameliyat öncesi:

Klinik ve radyolojik olarak yapılan preoperatif evrelemede; 59 (%90,8) olgu T3, 6 (%9,2) olgu T4, 29 (%44,6) olgu N0, 22 (%33,8) olgu N1, 14 (%21,6) olgu N2, 62 (%95,4) olgu M0, 3 (%4,6) M1 olarak değerlendirilmiştir. Preoperatif tetkiklerine ulaşamadığı için evresi bilinmeyen 1 olgu mevcuttur.

Ameliyat sonrası:

Onbir olgu (%16,7) T0, 2 (%3) olgu T1, 9 (%13,6) olgu T2, 40 (%60,6) olgu T3, 4 (%6,1) olgu T4, 44 (%66,7) olgu N0, 13 (%19,7) olgu N1, 9 (%13,6) olgu N2, 63 (%95,5) olgu M0, 3 (%4,5) olgu M1 olarak değerlendirilmiştir. M1 hastaların karaciğerlerinde soliter metastaz olduğundan ve primer tümörleri T4 olarak değerlendirildiğinden Onkoloji konseyi kararı ile önce primer tümörü küçültmeye yönelik Neoadjuvan KRT ve sonrasında metastazektomiyle beraber primer tümörün rezeksiyonu uygulanmıştır. Her ne kadar preoperatif tetkikler özellikle lenf nodu tutulumu açısından %100 doğru evreleme

sağlayamasa da neoadjuvan KRT sonrası hastaların T, N, M skorlamasında belirgin bir regresyon izlenmiştir (Tablo 8).

Patolojik değerlendirme

Histopatolojik tanı: 54 (%81,8) hastada adenokarsinom, 7 (%10,6) mikroinvaziv adenokarsinom, 2 (%3) müsinöz adenokarsinom ve 3 (%4,5)'ü taşlı yüzük hücreli adenokarsinom rapor edildi.

Diferansiyasyon: Ameliyat öncesi endoskopik biyopsilerin değerlendirmesinde; 3 (%5,3) olgu az diferansiye, 33 (%57,9) olgu orta diferansiye, 21 (%36,8) olgu ise iyi diferansiye olarak saptandı. Ameliyat sonrası ameliyat materyalinin değerlendirilmesinde ise; 2 (%3,0) olgu az diferansiye, 37 (%56,1) olgu orta diferansiye, 16 (%24,2) iyi diferansiye ve 11 (%16,7) olguda da tümör saptanmamıştır.

Ameliyat sonrası patolojik ölçümlerde ortalama tümör çapı 25,35 mm (0 - 75)'dir.

Cerrahi rezeksiyon sınırları: Cerrahın ameliyat sırasındaki değerlendirmesine göre 58 (%87,9) hastada R0 rezeksiyon, 1 (%1,5) hastada ise R1 rezeksiyon gerçekleştirildiği düşünülmüştür. Yedi (%10,6) hastada peroperatif ya da preoperatif dönemde tümör perforasyonu olmuştur. Patolojik cerrahi sınırlar incelendiğinde ise 52 (%78,8) materyalde sınır negatif, 14 (%21,2) olguda ise pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Histopatolojik parametreler:

İnvazyon: 2 (%3) olguda lenfatik invazyon, 2 (%3) olguda venöz invazyon, 3 (%4,5) olguda nöral invazyon, 35 (%53) olguda perirektal yağlı dokuya invazyon izlenmiştir.

Fibrozis: Olguların 43 (%65,2)'ünde fibrozise rastlanmazken, 7 (%10,6) olguda 1+, 9 (%13,6) olguda 2+, 7 (%10,6) olguda 3+ fibrozis izlenmiştir.

Nekroz: Olguların 9 (%13,6)'unda nekroz görülmüştür.

Müsin: 20 (%30,8) olguda 1+, 1 (%1,5) olguda 2+ olarak değerlendirilirken 44 (%67,7) olguda saptanmamıştır.

Eosinofilik infiltrasyon: 23 (%34,8) olguda 1+, 4 (%6,1) olguda 2+, 1 (%1,5) olguda 3+ iken, 38 (%57,6) olguda izlenmemiştir.

Peritümöral inflamasyon: 25 (%37,9) olguda 1+, 20 (%30,3) olguda 2+, 7 (%10,6) olguda 3+ iken 14 (%21,2) olguda hiç görülmemiştir.

Regresyon: Dworak skorlama sistemi kullanılarak sınıflandırılmıştır(75). Hastaların Neoadjuvan KRT sonrasında sağlanan regresyon derecesine göre dağılımı Tablo 1' de verilmiştir.

Tablo 1. Regresyon skoruna göre hastaların dağılımı

Dworak skoru	Hasta sayısı	%
Skor 0	1	1,5
Skor 1	13	19,7
Skor 2	20	30,3
Skor 3	21	31,8
Skor 4	11	16,7

Çalışmadaki hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı veri elde edebilmek amacıyla bu skorlama sistemi ≤ 50 (Dworak skor 0-2) ve > 50 (Dworak skor 3 ve 4) regresyon sağlanan olmak üzere iki grupta toplanarak incelenmiştir. Buna göre regresyona etki eden klinik ve patolojik faktörler Tablo 2, 3, 4, 6, 7 ' de toplanmıştır.

Tablo 2. Klinik veriler ve regresyonla ilişkisi

Değişken	Regresyon		Total
	≤ 50	> 50	
Cinsiyet			
Kadın	13 (%38,2)	10 (%31,3)	23 (%34,8)
Erkek	21 (%61,8)	22 (%68,8)	43 (%65,2)
Yaş			
≤ 61	15 (%44,1)	16 (%50)	31 (%47)
> 61	19 (%55,9)	16 (%50)	35 (%53)
Septomlar			
Kanama	24 (%70,6)	23 (%71,9)	47 (%71,2)
Ağrı	13 (%38,2)	6 (%18,8)	19 (%28,8)
Kabızlık	5 (%14,7)	3 (%9,4)	8 (%12,1)
Düzensiz dışkılama	3 (%8,8)	1 (%3,1)	4 (%6,1)
İshal	3 (%8,8)	4 (%12,5)	7 (%10,6)
Kilo kaybı	3 (%8,8)	4 (%12,5)	7 (%10,6)
İştahsızlık	2 (%5,9)	0 (%0)	2 (%3)
Dışkı çapında incelme	1 (%2,9)	1 (%3,1)	2 (%3)

Tenezm	7 (%20,6)	3 (%9,4)	10 (%15,2)
İnkontinans	1 (%2,9)	2 (%6,3)	3 (%4,5)
Komorbid Faktörler			
Diyabet	4 (%11,8)	8 (%25)	12 (%18,2)
Hipertansiyon	6 (%17,6)	9 (%28,1)	15 (%22,7)
Diğerleri	3 (%8,8)	8 (%25)	11 (%16,7)
Laboratuvar Değerleri			
CEA ≤ 5ng/ml	6 (%75)	6 (%46,2)	12 (%57,1)
CEA > 5ng/ml	2 (%25)	7 (%53,8)	9 (%42,9)
Radyolojik Bulguları			
Tümörün anal vergeden uzaklığı ≤5 cm	18 (%52,9)	16 (%50)	34 (%51,5)
Tümörün anal vergeden uzaklığı >5 cm	16 (%47,1)	16 (%50)	32 (%48,5)
Tutulan segment uzunluğu ≤5 cm	26 (%78,8)	20 (%62,5)	46 (%70,8)
Tutulan segment uzunluğu >5 cm	7 (%21,2)	12 (%37,5)	19 (%29,2)

Tablo 3. Radyolojik olarak elde edilen evre verileri ve regresyonla ilişkisi

Değişken	Regresyon		Total
	≤%50	>%50	
Ameliyat öncesi T Evresi			
T3	29 (%87,9)	30 (%93,7)	59 (%90,8)
T4	4 (%12,1)	2 (%6,3)	6 (%9,2)
Ameliyat öncesi N Evresi			
N0	14 (%42,4)	15 (%46,9)	29 (%44,6)
N1	11 (%33,3)	11 (%34,4)	22 (%33,8)
N2	8 (%24,2)	6 (%18,8)	14 (%21,6)

Tablo 4. Ameliyat öncesi patolojik veriler ve regresyonla ilişkisi

Değişken	Regresyon		Total
	≤%50	>%50	
Ameliyat öncesi patolojik tanı			
Adenokarsinom	30 (%88,2)	24 (%75)	54 (%81,8)
Mikroinvaziv adenokarsinom	2 (%5,9)	5 (%15,6)	7 (%10,6)
Müsinöz adenokarsinom	0 (%0)	2 (%6,3)	2 (%3)
Taşlı yüzük hücreli	2 (%5,9)	1 (%3,1)	3 (%4,5)
Diferansiyasyon			
Az diferansiye	1 (%3,7)	2 (%6,7)	3 (%5,3)
Orta diferansiye	17 (%63)	16 (%53,3)	33 (%57,9)
İyi diferansiye	9 (%33,3)	12 (%40)	21 (%36,8)

İmmünohistokimyasal değerlendirmede preoperatif endoskopik biyopsi materyaline yapılan boyamaların regresyonla ilişkisi (Tablo 5);

Ki 67: Regresyonu ≤%50 olan grupta endoskopik biyopsilerinde boyanma göstermeyen olgu sayısı 2 (%7,7), 1+ boyanma 7 (%26,9), 2+ boyanma 4 (%15,4), 3+ boyanma 7 (%26,9), 4+ boyanma 6 (%23,1) olgu saptanmıştır. Regresyonu >%50 olan grupta ise boyanma göstermeyen olgu sayısı 2 (%7,4), 1+ boyanma 8 (%29,6), 2+ boyanma 3 (%11,1), 3+ boyanma 9 (%33,3), 4+ boyanma 5 (%18,5) olgu izlenmiştir.

P 53: Regresyonu ≤%50 olan grupta endoskopik biyopsilerinde boyanma göstermeyen olgu sayısı 5 (%19,2), 1+ boyanma 5 (%19,2), 2+ boyanma 2 (%7,7), 3+ boyanma 6 (%23,1), 4+ boyanma 8 (%30,8) 'dir. Regresyonu >%50 olan grupta ise boyanma göstermeyen olgu sayısı 8 (%29,6), 1+ boyanma 7 (%25,9), 2+ boyanma 5 (%18,5), 3+ boyanma yok, 4+ boyanma 7 (%25,9)' dir.

Siklin D1: Regresyonu ≤%50 olan grupta endoskopik biyopsilerinde boyanma göstermeyen olgu sayısı 9 (%34,6), 1+ boyanma 8 (%30,8), 2+ boyanma 2 (%7,7), 3+ boyanma 5 (%19,2), 4+ boyanma 2 (%7,7) 'dir. Regresyonu >%50 olan grupta ise boyanma göstermeyen olgu sayısı 4 (%14,8), 1+ boyanma 7 (%25,9), 2+ boyanma 5 (%18,5), 3+ boyanma 7 (%25,9), 4+ boyanma 4 (%14,8)' dür.

Tablo 5. Ameliyat öncesi endoskopik biyopsi materyalinin immünohistokimyasal boyanmasının regresyonla ilişkisi

Değişken	Regresyon		Total
	≤%50	>%50	
Ameliyat öncesi Ki67			
0	2 (%7,7)	2 (%7,4)	4 (%7,5)
1	7 (%26,9)	8 (%29,6)	15 (%28,3)
2	4 (%15,4)	3 (%11,1)	7 (%13,2)
3	7 (%26,9)	9 (%33,3)	16 (%30,2)
4	6 (%23,1)	5 (%18,5)	11 (%20,8)
Ameliyat öncesi p53			
0	5 (%19,2)	8 (%29,6)	13 (%24,5)
1	5 (%19,2)	7 (%25,9)	12 (%22,6)
2	2 (%7,7)	5 (%18,5)	7 (%13,2)
3	6 (%23,1)	0 (%0)	6 (%11,3)
4	8 (%30,8)	7 (%25,9)	15 (%28,3)
Ameliyat öncesi siklin D1			
0	9 (%34,6)	4 (%14,8)	13 (%24,5)
1	8 (%30,8)	7 (%25,9)	15 (%28,3)
2	2 (%7,7)	5 (%18,5)	7 (%13,2)
3	5 (%19,2)	7 (%25,9)	12 (%22,6)
4	2 (%7,7)	4 (%14,8)	6 (%11,3)

Tablo 6. Ameliyat sonrası patolojik bulgular ve regresyonla ilişkisi

Değişken	Regresyon		Total
	≤%50	>%50	
Ameliyat sonrası T Evresi			
T0	0 (%0)	11 (%34,4)	11 (%16,7)
T1	0 (%0)	2 (%6,3)	2 (%3)
T2	2 (%5,9)	7 (%21,9)	9 (%13,6)
T3	28 (%82,4)	12 (%37,5)	40 (%60,6)
T4	4 (%11,8)	0 (%0)	4 (%6,1)

Ameliyat sonrası N Evresi			
N0	18 (%52,9)	26 (%81,3)	44 (%66,7)
N1	9 (%26,5)	4 (%12,5)	13 (%19,7)
N2	7 (%20,6)	2 (%6,3)	9 (%13,6)
Ameliyat sonrası Diferansiasyon			
Trm yok	0 (%0)	11 (%34,4)	11 (%16,7)
Az diferansiye	1 (%2,9)	1 (%3,1)	2 (%3,0)
Orta diferansiye	27 (%79,4)	10 (%31,4)	37 (%56,1)
İyi diferansiye	6 (17,6)	10 (%31,3)	16 (%24,2)
Cerrahi Sınır			
Negatif	21 (%61,8)	31 (%96,9)	52 (%78,8)
Pozitif	13 (%38,2)	1 (%3,1)	14 (%21,2)
Lenfatik İnvazyon			
Yok	33 (%97,1)	31 (%96,9)	64 (%97)
Var	1 (%2,9)	1 (%3,1)	2 (%3)
Venöz İnvazyon			
Yok	32 (%94,1)	32 (%100)	64 (%97)
Var	2 (%5,9)	0 (%0)	2 (%3)
Nöral İnvazyon			
Yok	31 (%91,2)	32 (%100)	63 (%95,5)
Var	3 (%8,8)	0 (%0)	3 (%4,5)
Fibrozis			
Yok	24 (%70,6)	19 (%59,4)	43 (%65,2)
1+	2 (%5,9)	5 (%15,6)	7 (%10,6)
2+	5 (%14,7)	4 (%12,5)	9 (%13,6)
3+	3 (%8,8)	4 (%12,5)	7 (%10,6)
Nekroz			
Yok	28 (%82,4)	29 (%90,6)	57 (%86,4)
Var	6 (%17,6)	3 (%9,4)	9 (%13,6)
Perirektal Yağlı Dokuya İnvazyon			
Yok	7 (%20,6)	24 (%75)	31 (%47)

Var	27 (%79,4)	8 (%25)	35 (%53)
Müsin			
Yok	24 (%70,6)	20 (%64,5)	44 (%67,7)
1+	10 (%29,4)	10 (%32,3)	20 (%30,8)
2+	0 (%0)	1 (%3,2)	1 (%1,5)
Eosinofilik İnfiltrasyon			
Yok	17 (%50)	21 (%65,6)	38 (%57,6)
1+	13 (%38,2)	10 (%31,3)	23 (%34,8)
2+	3 (%8,8)	1 (%3,1)	4 (%6,1)
3+	1 (%2,9)	0 (%0)	1 (%1,5)
Peritümöral İnflamasyon			
Yok	6 (%17,6)	8 (%25)	14 (%21,2)
1+	12 (%35,3)	13 (%40,6)	25 (%37,9)
2+	12 (%35,3)	8 (%25)	20 (%30,3)
3+	4 (%11,8)	3 (%9,4)	7 (%10,6)

Tablo 7. Ameliyat sonrası patolojik bulgular ve regresyonla ilişkisi

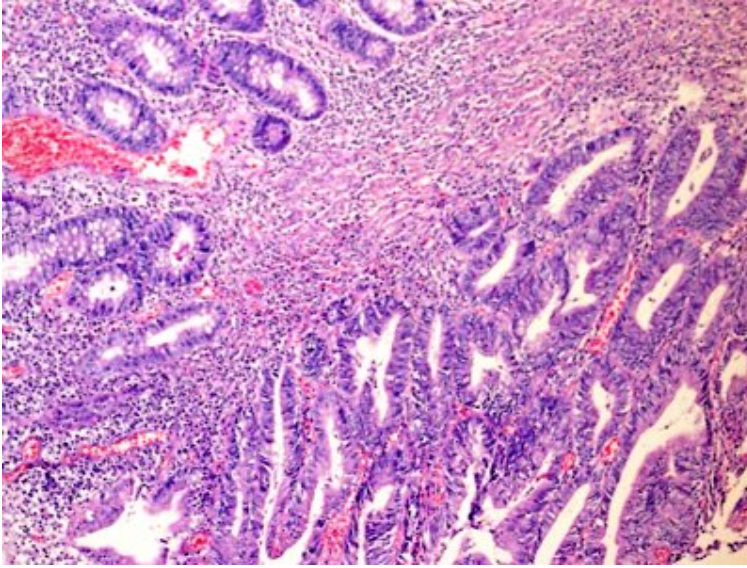
Değişken	Regresyon grup ≤%50		Regresyon grup >%50	
	Ortalama± SD	P değeri	Ortalama± SD	P değeri
Tümör çapı (mm)	39,76 ± 17,43	0,00	10,94 ± 13,87	0,00
Total lenf nodu sayısı	10,12 ± 4,51	0,33	8,63 ± 7,71	0,34
Malign lenf nodu sayısı	1,76 ± 2,91	0,23	0,91 ± 2,9	0,23

Postoperatif tümör çapı ile regresyonun her oranında anlamlı olarak bulunmuştur. Ancak regresyon tümörde gerileme anlamına geldiğinden bu veri neoadjuvan KRT'nin etkinliğini gösterir prognostik faktör olarak kullanılamaz.

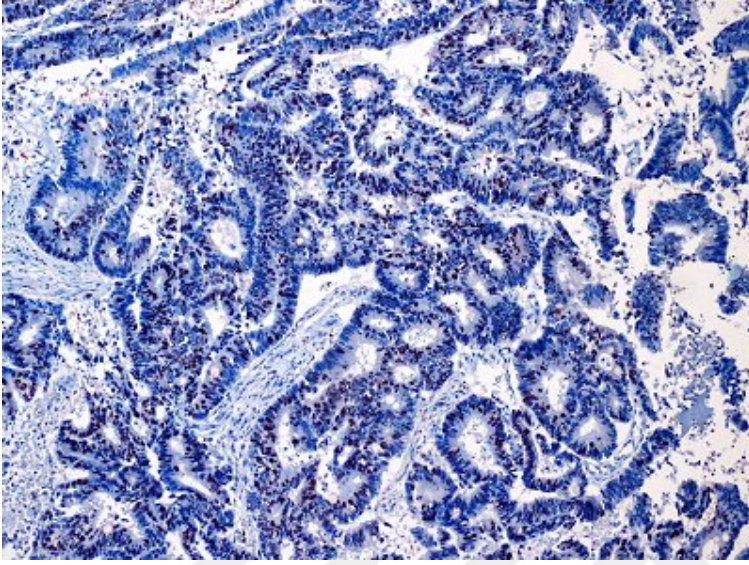
Tablo 8. Ameliyat öncesi ve sonrası T ve N evresi ile regresyonun değerlendirilmesi

Değişken	Regresyon grup ≤%50		Regresyon grup >%50	
	Ortalama± SD	P değeri	Ortalama± SD	P değeri
Ameliyat öncesi T evresi	3,12 ± 0,33	0,02	3,06 ± 0,24	0,12
Ameliyat sonrası T evresi	3,06 ± 0,42		1,63 ± 1,31	
Ameliyat öncesi N evresi	0,82 ± 0,8	0,44	0,72 ± 0,77	0,002
Ameliyat sonrası N evresi	0,64 ± 0,78		0,25 ± 0,56	

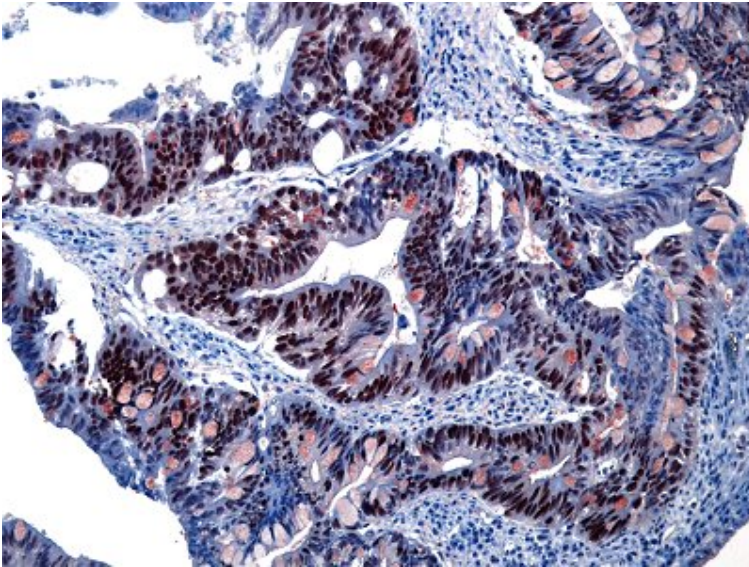
Neoadjuvan tedavi sonrası TNM evrelemede total olarak gerileme izlense de regresyonun %50 ve altı olduğu grupta T evresindeki regresyon, %50'nin üstü grubunda N evresindeki regresyon anlamlı olarak bulunmuştur.



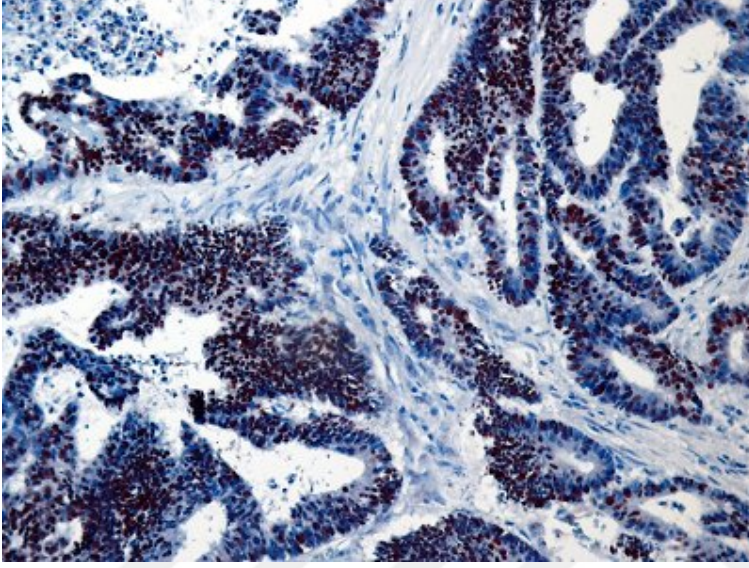
Şekil 2. Rektum tümörü patolojik görüntüsü H.E. x 100. Aşağıda muskularis propria içerisinde adenokarsinom infiltrasyonu ve sol köşede normal bez yapıları görülmektedir.



Şekil 3. İmmünohistokimyasal boyama Ki 67 x 100



Şekil 4. İmmünohistokimyasal boyama p53 x 200



Şekil 5. İmmünohistokimyasal boyama siklin D1 x 200

5. TARTIŞMA

KRK, her iki cinste de kansere bağlı ölümlerin en sık üçüncü nedenidir. Hasta bir kere tanı aldıktan sonra tedavinin şeklinin belirlenmesi önem kazanmaktadır. KRK' in prognozunun belirlenmesinde en önemli kriter tümörün evresidir (76-78). Barsak duvarına invazyon derecesi (T), lenf nodu metastazı varlığı (N) ve uzak metastaz (M) varlığı prognozu belirleyen faktörlerdir (1-3,76). Evre arttıkça hastanın sağ kalım süresi azalmaktadır. Beş yıllık hastalıksız sağkalım oranı erken evrelerde %80' ler seviyelerinde iken lenf nodu tutulumu olduğunda oranlar %50 ve altı seviyelere düşmektedir (76). Prognozu belirleyen faktörler olarak; tümörün histolojik tipi, diferansiyasyon derecesi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümöre karşı oluşan desmoplazik ve iltihabi reaksiyon boyutu, lenf nodu metastazı, lokalizasyonu, yaş, cinsiyet, gibi parametrelerin de önemi olduğu vurgulanmaktadır (1,3). Örneğin prognoz kadınlarda erkeklere göre daha iyidir (3).

Gençler, özellikle çocuklar ile çok yaşlılarda (50 yaşından küçük ve 70 yaştan büyük tanı alan vakalar) prognoz daha kötü gibi görünmektedir (76). Genç hastalarda prognozun daha kötü gibi görünmesinin nedeni; hastalığın gençlerde daha hızlı ilerlemesinden mi, bu yaş grubu tümörlerinin histolojik gradelerinin yaşlı grubu tümörlerinkinden daha kötü olduğundan mı yoksa semptomların hastanın genç yaşından dolayı ihmal edilerek tanının gecikmesinden mi kaynaklandığı tartışma konusudur (1,3). Çok yaşlı hastalarda ise sıklıkla ileus perforasyon gibi acil klinik belirtiler söz konusu olduğundan mortalite oranları daha yüksektir.

Neoadjuvan KRT günümüzde Evre II ve III rektum tümörlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmalarda bu tedaviye cevabın hastadan hastaya fark edebileceğini göstermektedir. Dolayısıyla hangi hastanın hangi nedenlerden dolayı bu tedaviden daha çok faydalanabileceği ya da hangi hastada yanıtın yetersiz olabileceğini saptamaya yarayan belirteçlerin ortaya konulmasında yarar vardır. Zira bir hastada bu tür belirteçlerle yetersiz yanıt alınacağı tahmin edilebilirse daha agresif bir tedavi uygulaması tercih edilerek yanıt alma ihtimali artırılabilir ve zaman kaybı da önlenmiş olur. Diğer bir deyişle bu tür belirteçlerin ortaya konulması bireye özgü tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Ameliyat öncesi dönemde ve neoadjuvan KRT sonrası tedavinin etkinliğini belirlemeyi hedefleyen evreleme amaçlı radyolojik tetkiklerin belli oranlarda yanılma payları vardır. Buna karşın, neoadjuvan KRT'nin etkinliğini değerlendirmede patolojik

preperattaki tümör regresyon derecesi daha gerçekçi bir değerlendirmedir. Bizim çalışmamızda da ana bilgiler patolojik değerlendirmelerden elde edildi.

Gelecekte bu belirteçlerin moleküler ve genetik çalışmalarla daha açık bir şekilde ortaya konulması mümkün olabilir ancak kolay ulaşılabilir klinik ve laboratuvar bulgulardan da anlamlı olabileceklerin ortaya konulması pratik ve ekonomik olacaktır.

Das ve arkadaşları 562 hastalık serilerinde tümörü rektum duvarını sirkumferansiyel olarak tutulma oranının %60' dan fazla , CEA seviyesinin 2,5 ng/dl' den fazla ve tümörün anal vergeden mesafesinin 5cm' den fazla olmasının neoadjuvan KRT' ye kötü yanıt alınacağıının habercileri olabileceğini saptamışlardır (79). Aslında CEA' in pratikte kullanım amacı hepatik metastazların ve nükslerin saptanmasıdır (80). Prognostik belirleyici olarak dikkate alındığında; bazı çalışmalarda 2,5 ng/dl, bazılarında ise 5,0 ng/dl seviyeleri eşik değerler olarak kabul edilmiş ve bu değerlerin üzerindeki CEA seviyelerine sahip hastalarda prognoz tümörün evresinden bağımsız olarak daha kötü olduğu vurgulanmıştır (3). Bizim çalışmamızda ancak kısıtlı sayıda hastanın ameliyat öncesi CEA değerine ulaşılabilmiştir. Bunlardan \leq %50 regresyon olan grupta CEA düzeyi \leq 5,0 ng/ml olan olgu sayısı 6 (%75), $>$ 5,0 ng/ml olan olgu sayısı 2 (%25) olarak saptanmıştır. Regresyonu $>$ %50 olan grupta ise CEA düzeyi \leq 5,0 ng/ml olan olgu sayısı 6 (%46,2), $>$ 5,0 ng/ml olan olgu sayısı 7 (%53,8)'dir. Bulgular istatistiksel olarak anlam taşımamaktadır. Ancak çalışmamızda CEA değerleri belli olan hasta sayısı az olduğundan buradaki verilere dayanarak CEA' in anlamlı belirteç olmadığı yorumunu yapmak mümkün değildir.

Tedavi öncesi tümör çapı, tümörün lümendeki sirkumferansiyel yayılımı ve anal kanala uzaklığı neoadjuvan KRT sonrası tümör regresyonunu belirleyici faktörlerdir (81,82). Çalışmamızda tümörün anal verge uzaklığı ve tümörün tuttuğu segment uzunluğu ile ilgili bulgular istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir.

Az diferansiye adenokarsinomlu vakaların %50'sinden fazlasında lenf nodu metastazı görülürken, iyi-orta diferansiye tümörlerde daha az lenf nodu metastazı görülür. Tümörün evresi barsak duvarı yayılımı ile de doğru orantılıdır. Ayrıca müsinöz karsinom, küçük hücreli karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom klasik adenokarsinomdan daha kötü prognozludur (1,3, 83-86). Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli karsinom kolorektal kanserlerin %5-15'ini oluşturur (87). King-Yin Lam ve arkadaşları, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli karsinom oranını %14 olarak bildirmişlerdir (88). Bizim çalışmamızda ise olguların 54'ü (%81,8) adenokarsinom, 3'ü (%4,5) taşlı yüzük hücreli karsinom, 2'si (%3) müsinöz adenokarsinom ve 7'si (%10,6) mikrovaziv adenokarsinom olarak değerlendirilmiştir.

Histolojik tipe göre regresyonlara bakıldığında da histolojik tip ve neoadjuvan KRT ile sağlanan regresyon arasında anlamlı bir bağ bulunamamıştır.

Ameliyat sonrası T ve N evreleri, postoperatif diferansiasyon, cerrahi sınır ve perirektal yağlı dokuya invazyon ile regresyonun istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmıştır. Ancak postoperatif patolojik verilerin neoadjuvan KRT için prognostik faktör olarak kullanımı uygun olmamakla birlikte etkinliğini gösterir faktörlerdir.

Kanser hücrelerinde proliferasyonun değerlendirilmesi için bazı proteinlere karşı antikor olarak çalışan immünohistokimyasal boyama teknikleri geliştirilmiştir. Çalışmamızda neoadjuvan KRT'nin etkinliğini göstermek ve prognostik faktör olarak kullanılabilirliklerini değerlendirmek için bu antikorlardan bazıları kullanılmıştır.

Siklinler, hücre siklusu sırasında sentezlenirler. Siklin bağımlı kinazları aktive ederler. Bu faaliyet tamamlanınca siklin seviyesi hızla azalır. On beşten fazla siklin türü tanımlanmıştır. Siklin D hücre siklusunda artan ilk siklidir. G1 ortasında görülür. Fakat S döneminde uzun süre kalmaz.

Ki67 hücre siklusunun her fazında eksprese olan bir nükleer proteindir. Artmış çoğalma faaliyeti S- dönemine özgü Ki67 boyası ile boyanarak bulunur (3). Jie ve arkadaşları Ki67 seviyesinin rektal kanserde kolon kanserine göre yüksek derecede eksprese olduğunu tespit etmişlerdir (89). Ki67 seviyesinin neoadjuvan KRT alan olgularda prediktif değer taşıdığı saptanmıştır (90). Proliferasyon oranı tedaviye dirençle ilişkilidir. Bu çalışmada Ki67'nin proliferasyonunun tedavi sonrası azaldığı ve bu azalmanın regresyonla orantılı olduğu izlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı sayıya ulaşılamamıştır.

p53'ün hücre siklusundaki başlıca rolü; tetikleyici kontrol noktalarını yavaşlatmak, hasarlı hücrelerde hücre siklusu ilerlemesini durdurmak, apoptozise sebep olmaktır (91). p53 proteini, hücre çoğalması, diferansiasyonu, DNA tamir ve sentezi kontrolü ve programlanmış hücre ölümünde rol oynar (1). Kolorektal kanserlerde p53 mutasyonu %40 ile %60 oranında görülür. Genel olarak p53 mutasyonu ve artmış ekspresyonu kötü prognoz işareti kabul edilir. Ancak karşıt görüşü destekleyen bulgularda vardır. Dolayısıyla p53'ün prognostik bir belirleyici olarak kabul edilmesi tartışmalıdır (90). Çalışmamızda p53 ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma izlenmiştir.

Preoperatif yapılan immünohistokimyasal boyamalarda p değeri 0,082 ile siklin D1 istatistiksel olarak anlamlılığa en yakın değerdir. İlerde yapılacak olgu sayısı yüksek çalışmalarda özellikle siklin D1 için anlamlılık saptanması muhtemeldir. T- test ile yapılan istatistiksel değerlendirmede preoperatif ve postoperatif boyanma karşılaştırıldığında

%50'nin üstündeki regresyon grubunda tüm immünohistokimyasal boyanmalar anlamlı bulunmuştur. Bu saptama neoadjuvanın etkinliğini vurgulamaktadır.

Bunların dışında bazı çalışmalarda tümör dokusunda artmış epidermal growth faktör (EGF) ve siklooksijenaz-2 varlıklarının da neoadjuvan KRT' ye kötü yanıt alınacağı yönünde anlamlı belirteçler olabileceği belirtilmektedir (92,93).

Cerrahi sınırlarda tümör varlığı prognosta çok önemlidir (1,94). Çalışmada cerrahi sınırı pozitif olarak saptanan 14 olgunun 13'ü regresyonu \leq %50 olan grupta yer almıştır.

Lenf nodu değerlendirmesi KRK' de önemli bir prognostik faktördür (95). Erdamar ve arkadaşlarının 502 hasta üzerinde yaptığı incelemede, lenf nodu metastazı ile invazyon derinliği arasında güçlü uyum bulunmuştur (96). Pozitif lenf nodu sayısı ve prognoz arasında ters orantı tespit edilmiştir. Metastaz olup olmadığına bakılmaksızın toplam lenf nodu sayısı bağımsız bir risk faktörüdür (95). Kolorektal ameliyat materyalinin değerlendirmesinde, uygun evrenin tespiti için en az 12 lenf nodu gerekmektedir (97). Çalışmamızda ortalama bulunan lenf nodu sayısı 9,39' dur.

Vasküler ve nöral invazyon varlığında sağ kalım azalmakta, metastaz oranı artmaktadır (98). Ayrıca venöz invazyon rektal karsinomun bölgesel invazyonu ile de ilişkilidir (99). Çalışmamızda lenfovasküler invazyon olan vaka sayısı 2 iken, perinöral invazyon 3 vakada gözlenmiştir.

Neoadjuvan KRT sonrası %20 tam regresyon bildiren çalışmalar mevcuttur (100,101). Bu oran bizim çalışmamızda %16,7'dir. Tümör regresyonunun radyasyon dozuna, kemoterapi-radyoterapi kombinasyonuna, preoperatif tedavi ile cerrahi arasında geçen zamana bağlı olduğu bilinmektedir (62,102). Tedavinin etkinliğini etkileyen faktörler tespit edildikçe regresyon başarısının artacağı beklenmektedir.

Bu çalışmanın retrospektif olması nedeni ile olguların bilgilerine ulaşmakta bazı güçlüklerle karşılaşıldı. Özellikle dış merkezlerde çekilmiş görüntüleme tetkiklerine ait raporların tümüne ulaşılamadı. Bunun dışında tanısı hastanemiz dışında konulan hastaların bazılarının endoskopik biopsi blok ve preparatlarına ulaşılamadı ve bu olgular çalışmadan çıkartılmak zorunda kalındı. Neoadjuvan tedavi hastanemizde 2007'den bu yana uygulanmakta olduğundan çalışma için uygun koşullara sahip az olgu toplanabildi.

Çalışmamızda değerlendirilen ameliyat öncesi klinik veriler olan, yaş, cins, yakınmalar, yakınmaların başlangıç süresi ile tanı konması arasında geçen süre, ek hastalıklar ve başvuru sırasındaki CEA düzeyi ile regresyon arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanamamıştır.

Ameliyat sonrası patolojik verilerin (diferansiasyon, cerrahi sınır, tümör çapı), preoperatif ve postoperatif TNM evrelerinin ve immünohistokimyasal boyanmanın regresyon ile karşılaştırılması neoadjuvan tedavinin etkinliğini kanıtlar şekilde anlamlı bulunmuştur.



6. SONUÇ

Çalışmamızda 01/01/2007-01/05/2011 tarihleri arasında neoadjuvan KRT sonrası Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde opere olmuş 66 rektum kanseri olgusu incelendi. Elde edilen veriler rektum kanseri olgularında neoadjuvan KRT'nin gerekliliğini ve faydasını doğrulamaktadır. Ancak gerek olgu sayısının azlığı gerekse retrospektif olarak değerlendirilen verilerdeki eksiklikler nedeniyle neoadjuvan KRT'nin etkinliğini gösterir istatistiksel olarak anlamlı prognostik faktör saptanamamıştır.

Özellikle immünohistokimyasal değerlendirmeler prognostik faktör olma konusunda umut vaat etmektedir.

Rektum kanserlerinde neoadjuvan KRT'nin yeri, tümör regresyonu, intersfinkterik rezeksiyon şansını artırması, peroperatif tümör ekimini azaltması, lokal nüks riskini azaltması açısından önem taşımaktadır. Ancak etkinliği gösterilememiş hastalarda yan etki, maliyet ve zaman kaybindan korunmak için prognostik faktörlere ihtiyaç vardır. Bu çalışma neoadjuvan tedaviye yönelik prognostik faktör saptamak için olgu sayısı fazla, daha ileri ve geniş kapsamlı araştırmalara gerek olduğunu ortaya koymuştur.

7. ÖZET

Kolorektal kanserler gastrointestinal sistemin en sık kanserleridir. Günümüzde rektum kanserinde Evre II ve III hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) ile tümör boyutlarının belirgin şekilde azaltılabildiği, sfinkter koruyucu cerrahi oranının arttırılabildiği ve daha az lokal tümör nüksü sorunu yaşandığı gösterilmiştir. Ancak bu tedaviden her hastanın aynı ölçüde fayda göremediğinin saptanması üzerine neoadjuvan KRT alan rektum kanseri olgularında tedavinin etkinliğini gösterir ön belirteçlerin saptanması önem kazanmıştır. Dolayısıyla hastaların tedaviden faydalanımını saptamaya yarayan belirteçlerin ortaya konulmasında yarar vardır. Zira bir hastada bu tür belirteçlerle yetersiz yanıt alınacağı tahmin edilebilirse neoadjuvan tedaviden vazgeçilerek hem KRT'nin yan etkileri hem de cerrahi öncesi zaman kaybı önlenmiş olur.

Bu çalışmada 01/01/2007- 01/05/2011 tarihleri arasında 18 yaş üstü lokal ileri rektum kanseri nedeniyle neoadjuvan KRT almış ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde ameliyat edilmiş olgular retrospektif olarak tarandı. Olguların klinik, radyolojik ve patolojik verileri değerlendirildi. Preoperatif KRT olarak devamlı infüzyon 5-FU ile fraksiyon başına 1,8 Gy olmak üzere toplam 50,4 Gy radyoterapi uygulanan olgular çalışmaya alındı. Olgulara ait preoperatif endoskopik biopsi ve postoperatif rezeksiyon materyaline ait preparatlar Ki 67, siklin D1 ve p53 ile boyanarak immünohistokimyasal değerlendirme yapıldı.

Çalışmaya 23 (%34,8) kadın, 43 (%65,2) erkek olmak üzere toplam 66 hasta katılmış olup ortalama yaş 60,8' dir. Olguların ameliyat öncesi CEA düzeyi ortalama 7,1 ng/ml'dir. Tümörün anal verge' den uzaklığı ortalama 5,95 cm, tümörün tuttuğu segment uzunluğu ortalama 4,93 cm' dir. Neoadjuvan KRT sonrası tam regresyon oranı %16,7'dir.

Elde edilen veriler rektum kanseri olgularında neoadjuvan KRT'nin gerekliliğini ve faydasını doğrulamaktadır. Ancak gerek olgu sayısının azlığı gerekse retrospektif olarak değerlendirilen verilerdeki eksiklikler nedeniyle neoadjuvan KRT'nin hangi özelliklere sahip hastalarda daha etkin olduğunu gösterir istatistiksel olarak anlamlı prognostik faktör saptanamamıştır. Preoperatif yapılan immünohistokimyasal boyamalarda siklin D1 istatistiksel olarak anlamlılığa en yakın değerdir. Prognostik faktör saptanması için daha geniş kapsamlı, olgu sayısı yüksek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Rektum kanseri, Neoadjuvan kemoradyoterapi, Prognostik faktörler, Siklin D1, Ki 67, p53

8. ABSTRACT

Colorectal carcinomas are the most commonly seen malign tumors of the gastrointestinal system. Neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) for stage II and III rectal carcinomas reduces the tumor size effectively, increases the chance of sphincter preserving surgery and decreases the local tumor recurrences. But, not all patients get same amount of beneficial effect after CRT. Therefore investing indicators to presume the tumor response to CRT are becoming an important issue. Also these indicators may reduce the unnecessary preoperative time loss by giving up CRT if thought not be effective.

In this study, we searched retrospectively 66 patients above 18 years of age who had CRT for locally advanced rectal carcinomas and operated in the general surgery department at the Kocaeli University Hospital between 01/01/2007 - 1/05/2011. Clinical, radiological and pathological analysis of the patients were included. Patients with preoperative CRT with 50,4 Gy in 28 fractions (1.8 Gy in each fraction) with concurrent 5-fluorouracil 2 were included. Preoperative endoscopic biopsies and postoperative resection materials were considered immunohistochemically for Ki 67, cyclin D1 and p53.

Patients included were 23 (% 34.8) women and 43 (% 65,2) men with the average age of 60,8. Preoperative mean serum CEA levels were 7.1 ng/ml. Mean distance of tumoral mass from anal verge was 5,95 cm. Mean length of rectal involvement was 4,93 cm. Mean ratio of total regression after neoadjuvant CRT was observed as % 16,7.

Our results strengthen the need and advantage of neoadjuvant CRT in rectal carcinoma patients. Nevertheless, association between effectivity of neoadjuvant CRT and studied prognostic factors was statistically insignificant due to the fact of insufficient number of population and deficiencies in obtained information in retrospective study. Preoperative immunohistochemical evaluation for cyclin D1 was found close to statistical significance. More research is needed to determine the possible impacts of specific prognostic factors on the efficiency of neoadjuvant CRT.

Key Words: Rectum cancer, Neoadjuvant chemoradiotherapy, Prognostic factors, Cyclin D1, Ki 67, p53.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Fenoglio- Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, et al. Carcinomas and other epithelial and neuroendocrine tumors of the large intestine. *Gastrointestinal pathology an atlas and text*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1999; 909-1068.
2. Christine A, Lacobuzio D, Elizabeth M. Epithelial neoplasms of the colorectum. *Gastrointestinal and Liver Pathology*. Churchill Livingstone Elsevier. 2005; 367-394.
3. Rosai J. Gastrointestinal tract. Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*, Volume 1. 9th ed. Mosby. 2004; 776-855.
4. Abulafi AM, Williams NS. Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy. *Br J Surg*. 1994; 81: 7-19.
5. Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L. Changing strategy for rectal cancer is associated with improved outcome. *Br J Surg*. 1999; 86: 379-84.
6. Kim DW, Lim SB, Kim DY, et al. Pre-operative chemo-radiotherapy improves the sphincter preservation rate in patients with rectal cancer located within 3 cm of the anal verge. *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32 (2): 162-7.
7. Perez RO, Habr-Gama A, dos Santos RM, et al. Peritumoral inflammatory infiltrate is not a prognostic factor in distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg*. 2007; 11 (11): 1534-40.
8. Moore KL. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders. 1998
9. Church JM, Raudkivi PJ, Hill GL. The surgical anatomy of the rectum. A review with particular relevance to the hazards of rectal mobilisation. *Int J Colorectal Dis*. 1987; 2: 158-66.
10. Fry RD. Diseases of the anus, in ME Copeland et al (eds): *Current Practice of surgery*. New York, Churchill-Livingstone. 1992
11. Garcia-Ruiz A, Milsom JW, Ludwig KA. Right colonic arterial anatomy. Implications for laparoscopic surgery. *Dis Colon Rectum*. 1996; 39(8): 906-11.
12. Gunterberg B, Kewenter J, Petersen I. Anorectal function after major resections of the sacrum with bilateral or unilateral sacrifice of sacral nerves. *Br J Surgery*. 1976; 63(7): 546-54.
13. Duthie HL, Gairns FW. Sensory nerve endings and sensation in the anal region of man. *Br J Surgery*. 1960; 47: 585-95.

14. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 1999; 49(1): 8-31.
15. Correa P, Haenszel W. The epidemiology of large-bowel cancer. *Adv Cancer Res.* 1978; 26: 1-141.
16. Fuchs CS, Giovannucci E, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Eng J Med.* 1994; 331: 1669-74.
17. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology.* 1996; 110: 1020-7.
18. Willet WC. Goals for nutrition in the year 2000. *CA Cancer J Clin.* 1999; 49(6): 331-52.
19. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al. Physical activity, obesity and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med.* 1995; 122(5): 327-34.
20. Shelton AA, Wong WD. Colorectal cancer. In *Current Surgical Therapy*, Cameron SL (ed). St Louis, Mosby. 1999; 217-228.
21. Desai DC, Neale KF, Talbot IC, et al. Juvenile polyposis. *Br J Surg.* 1995; 82(1): 14-7.
22. Spigelman AD, Murday V, Phillips RKS. Cancer and the Peutz-Jeghers Syndrome. *Gut.* 1989; 30: 1588-90.
23. Ekblom A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population based study. *N Eng J Med.* 1990; 323: 1228-33.
24. Ekblom A, Helmick C, Zack M, et al. Increased risk of large bowel cancer in Crohn's Disease with colonic involvement. *Lancet.* 1990; 336(8711): 357-9.
25. Rosen P, Fireman Z, Figer A, et al. Colorectal tumor screening in women with a past history of breast, uterine or ovarian malignancies. *Cancer.* 1986; 57(6): 1235-9.
26. Kalble T, Tricker AR, Friedl P, et al. Ureterosigmoidostomy: Long-term results, risk of carcinoma and etiological factors for carcinogenesis. *J Urol.* 1990; 144(5): 1110-4.
27. Otchy DP, Nelson H. Radiation injuries of the colon and rectum. *Surg Clin North Am.* 1993; 73(5): 1017-35.
28. Figen D. Kolorektal karsinomda sınıflama ve prognostik faktörler. *Türk Patoloji Derneği Mezuniyet sonrası Eğitim Toplantısı Gastrointestinal Sistem Patolojisi Günleri, İstanbul.* 2005; 47- 56.
29. Orrom WJ, Wong WD, Rothenberger DA, et al. Endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal tumors. A learning experience. *Dis Colon Rectum.* 1990; 33(8): 654-9.

30. Schrock TR. Large intestine. In Surgical Diagnosis and Treatment. Way LL (ed). Connecticut, Appleton&Lange. 1994; 644-692.
31. Go VL. Carcinoembryonic antigen: clinical application. *Cancer*. 1976; 37: 562-6.
32. Holliday HW, Hardcastle JD. Delay in diagnosis and treatment of symptomatic colorectal cancer. *Lancet*. 1979; 1(8111): 309-11.
33. Breen E, Bleday R. Preservation of the anus in the therapy of distal rectal cancers. *Surg Clin North Am*. 1997; 77(1): 71-83.
34. Saclarides TJ. Transanal endoscopic microsurgery. *Surg Clin North Am*. 1997; 77(1): 229-39.
35. Eisenstat TE, Oliver GC. Electrocoagulation for adenocarcinoma of the low rectum. *World J Surg*. 1992; 16(3): 458-62.
36. Nivatvogs S, Wolff BG. Technique of per anal excision for carcinoma of the low rectum. *World J Surg*. 1992; 16(3): 447-50.
37. Buess G, Mentges B, Manncke K, et al. Technique and results of transanal endoscopic microsurgery in early rectal cancer. *Am J Surg*. 1992; 163(1): 63-70.
38. Papillon J, Berard P. Endocavitary irradiation in the conservative treatment of adenocarcinoma of the low rectum. *World J Surg*. 1992; 16(3): 451-7.
39. Scott NAS, Rainwater LM, Wieand HS, et al. The relative prognostic value of flow cytometric DNA analysis and conventional clinicopathological criteria in patients with operable rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1987; 30: 513-20.
40. Hamelin R, Laurent-Puig P, Olschwang S, et al. Association of p53 mutations with short survival in rectal cancer. *Gastroenterology*. 1994; 106: 42-8.
41. Philips RKS, Hittinger R, Blesovsky L, et al. Local recurrence following 'curative' surgery for large bowel cancer. *Br J Surg*. 1984; 71: 17-20.
42. Michelassi F, Block GE, Vannucci L, et al. A 5 to 21 year follow-up and analysis of 250 patients with rectal adenocarcinoma. *Ann Surg*. 1988; 208: 379-89.
43. Gilbertsen VA. The results of surgical treatment of cancer of the rectum. *Surg Gynecol Obstet*. 1962; 114: 13-19.
44. Wanebo HJ, Antoniuk P, Kones RJ, et al. Pelvic resection of recurrent rectal cancer: technical considerations and outcomes. *Dis Colon Rectum*. 1999; 42(11): 1438-48.
45. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg*. 2002; 235(4): 449-57.

46. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet*. 1986; 2(8514): 996-9.
47. Hermanek P. Current aspects of a new staging classification of colorectal cancer and its clinical consequences. *Chirurg*. 1989; 60(1): 1-7.
48. Hermanek P. International documentation system for colorectal cancer – reporting pathological findings. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 1991; 75: 386-8.
49. Croxford MA, Salerno G, Watson M, et al. Colorectal 23-28. *Br J Surg*. 2004; 91(S1): 63-5.
50. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. Influence of local peritoneal involvement on pelvic recurrence and prognosis in rectal cancer. *J Clin Pathol*. 1995; 48(9): 849-55.
51. Kapitejin E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001; 345: 638-46.
52. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351(17): 1731-40.
53. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg*. 2005; 241: 829-38.
54. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med*. 1997; 336: 980-7.
55. Pahlman L, Glimelius B. Preoperative and postoperative radiotherapy and rectal cancer. *World J Surg*. 1992; 16: 858-65.
56. Papillon J. Sphincter preservation in cancer of lower rectum. The role of radiotherapy. *Gastroenterol Clin Biol*. 1988; 12(5): 416-9.
57. Luna-Penez P, Rodriguez-Ramirez S, Rodriguez-Coria DF, et al. Preoperative chemoradiation therapy and anal sphincter preservation with locally advanced rectal adenocarcinoma. *World J Surg*. 2001; 25(8): 1006-11.
58. James RD, Schofield PF. Resection of “inoperable” rectal cancer following radiotherapy. *Br J Surg*. 1995; 72: 279–81.
59. Cummings BJ. A critical review of adjuvant preoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the rectum. *Br J Surg*. 1986; 73: 332–8.

60. Frykholm GJ, Pahlman L, Glimelius B. Combined chemo and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 50(2): 427-34.
61. Sebag-Montefiore D. Treatment of T4 tumours: the role of radiotherapy. *Colorectal Dis.* 2003; 5(5): 432-5.
62. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. 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; 17(8): 2396.
63. Lele S, Radstone D, Eremin J, et al. Prospective audit following the introduction of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg.* 2000; 87(1): 97-9.
64. Da Silva GM, Berho M, Wexner SD, et al. Histologic analysis of the irradiated anal sphincter. *Dis Colon Rectum.* 2003; 46(11): 1492-7.
65. Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE, et al. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long-term follow up of two randomized trials. *Cancer.* 1996; 78: 968-76.
66. Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H, et al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 1847-58.
67. Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL. Cancer of the rectum. In: deVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology.* Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997; 1197-251.
68. Thomas PR, Lindblad AS. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Radiother Oncol.* 1988; 13(4): 245-52.
69. Willett CG, Badizadegan K, Ancukiewicz M, et al. Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer: do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy? *Dis Colon Rectum.* 1999; 42: 167.
70. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N substage on survival and disease relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 54(2): 386.
71. Hernanz F, Revuelta S, Redondo C, et al. Colorectal adenocarcinoma: quality of the assessment of lymph node metastases. *Dis Colon Rectum.* 1994; 37: 373.

72. Stocchi L, Nelson H, Sargent D, et al. Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: a United States community and cooperative group report. *J Clin Oncol.* 2001; 19(18): 3895.
73. Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the Country of Stockholm. *Lancet.* 2000; 356(9224): 93.
74. Dworak O, Keilholz L, Hoffman A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis.* 1997; 12: 19-23.
75. Mohiuddin M, Regine WF, John WJ, et al. Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: Dose time factors for pathological complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 46: 883-8.
76. Cerottini JP, Caplin S, Pampallona S, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *Oncol Rep.* 1999; 6: 409-14.
77. Anne BB, Clive A. Colorectal cancer. Clinical review. *BMJ.* 2007; 335: 715-8.
78. Kehoe J, Khatri VP. Staging and prognosis of colon cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2006; 15: 129-46.
79. Das P, Skibber JM, Rodriguez- Bigas MA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer.* 2007; 109 (9): 1750-5.
80. Eche N, Pichon MF, Quillien V, et al. Standards, options and recommendations for tumor markers in colorectal cancer. *Bull Cancer.* 2001; 88: 1177-206.
81. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer. The M.D. Adderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 44: 1027-38.
82. Willet CG, Warland G, Coen J, et al. Rectal cancer: The influence of tumor proliferation on response to preoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 32: 57-61.
83. Bon SO, Yik HH, Kong WE, et al. Primary colorectal signet- ring cell carcinoma in Singapore. *ANZ J Surg.* 2001; 71: 703-6.
84. Shin S, Tadahiko M, Naoyuki U, et al. Characteristics in primary signet-ring cell carcinoma of the colorectum, from clinicopathological observations. *Jpn J Clin Oncol.* 1998; 28: 202-6.
85. Wistuba II, Behrens C, Albores- Saavedra J, et al. Distinc K-ras mutation pattern characterizes signet ring cell colorectal carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2003; 9: 3615-3619.
86. Bittorf B, Merkel S, Matzel KE, et al. Primary signet-ring cell carcinoma of the colorectum. *Langerbecks Arch Surg.* 2004; 389: 178-83.

87. Nozoe T, Anai H, Nasu S, et al. Clinicopathologic characteristics of mucinous carcinoma of the colon and rectum. *J Surg Oncol*. 2000; 75: 103-7.
88. King-Yin Lam A, Ong K, Ho Yh. Colorectal mucinous adenocarcinoma: the clinicopathologic features and significance of p16 and p53 expression. *Dis Colon Rectum*. 2006; 49: 1275-83.
89. Jie G, Zhixiang S, Lei S, et al. Relationship between expression and methylation status of p16 INK4a and the proliferative activity of different areas tumour cells in human colorectal cancer. *Int J Clin Pract*. 2007; 61: 1523-9.
90. Jakob C, Liersch T, Meyer W, et al. Predictive value of Ki-67 and p53 in locally advanced rectal cancer: Correlation with thymidylate synthase and histopathological tumor regression after neoadjuvant 5-FU based chemoradiotherapy. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(7): 1060-6.
91. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Neoplasia. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company. 2005; 289-342.
92. Giralt J, Eraso A, Armengol M, et al. Epidermal growth factor receptor is a predictor of tumor response in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 54: 1460-5.
93. Smith FM, Reynolds JV, Kay EW, et al. COX-2 overexpression in pretreatment biopsies predicts response of rectal cancers to neoadjuvant radiochemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 64: 466-72.
94. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, et al. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg*. 1983; 198: 743-52.
95. Vogel C, Kirtil T, Oellig F, et al. Lymph node preparation in resected colorectal carcinoma specimens employing the acetone clearing method. *Pathol Res Pract*. 2008; 204: 11-5.
96. Erdamar S, Sakız D, Kayaselçuk F, et al. The crucial role of pathologist in determining the prognosis of colorectal carcinoma cases: An analysis of 502 cases with colorectal carcinoma by Turkish national working group of gastrointestinal pathology. *Virchows Arch*. 2007; 451: 2; 176.
97. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, et al. Clinicopathologic staging for colorectal cancer. An International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol*. 1991; 6: 325-44.

98. Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP, et al. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. *Cancer*. 1998; 61: 1018-23.
99. Talbot IC, Ritchie S, Leighton M, et al. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. *Histopathology*. 1981; 5: 141-63.
100. Buroker T, Nigro N, Correa J, et al. Combination preoperative radiation and chemotherapy in adenocarcinoma of the rectum: preliminary report. *Dis Colon Rectum*. 1976; 19: 660-3.
101. 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: 273-80.
102. Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47: 279-86.