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

REKTUM KANSERİNDE MANYETİK REZONANS PELVİMETRİK ÖLÇÜMLERİN VE TÜMÖR VOLÜMÜNÜN CERRAHİ TEKNİK VE ONKOLOJİK SONUÇLAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. GÜLSEN ATASOY

İZMİR-2013

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

REKTUM KANSERİNDE MANYETİK REZONANS PELVİMETRİK ÖLÇÜMLERİN VE TÜMÖR VOLÜMÜNÜN CERRAHİ TEKNİK VE ONKOLOJİK SONUÇLAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. GÜLSEN ATASOY

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SELMAN SÖKMEN

İZMİR-2013

ÖNSÖZ

Genel cerrahi uzmanlık eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış oldukları katkılardan dolayı başta Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam sayın Prof. Dr. İbrahim Astarcıoğlu' na, Prof. Dr. Mehmet Füzün, Prof. Dr.Hüseyin Gülay, Prof. Dr Seymen Bora Prof. Dr. Serdar Saydam, Prof. Dr. Selman Sökmen, Prof. Dr. Sedat Karademir, Prof. Dr. Cem Terzi, Prof. Dr. Mehmet Ali Koçdor, Prof. Dr. Hüseyin Astarcıoğlu, Doç.Dr. Koray Atila, Doç.Dr. Ali İbrahim Sevinç, Doç.Dr. Tarkan Ünek, Doç.Dr. Emre Canda, Yrd.Doç.Dr. Mücahit Özbilgin, Uzm. Dr. Tufan Egeli ve Uzm. Dr. Serhan Derici' ye bilgi ve tecrübeleriyle meslek hayatımı şekillendiren tüm kıymetli hocalarıma;

Asistanlık sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bilimsel desteğini her zaman hissetiğim, tüm yoğun çalışmalarına rağmen tez danışmanım olmayı kabul eden değerli hocam Prof. Dr. Selman Sökmen'e, radyoloji anabilim dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Funda Obuz'a ve radyoloji uzmanı Funda Dinç Elibol'a; fen fakültesi bilgisayar bilimleri bölümü öğretim üyesi Prof.Dr. Efendi Nasiboğlu'na

Kendilerinden bir şeyler öğrenme fırsatı bulduğum tüm genel cerrahi uzmanlarına, kıdemlilerime ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, servis ve ameliyathane hemşirelerine, personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülsen Atasoy

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ..... iii

GRAFİK LİSTESİ.....iv

RESİM LİSTESİ iv

ŞEKİL LİSTESİ iv

KISALTMALAR.....v

ÖZET 1

SUMMARY.....3

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....5

2. GENEL BİLGİLER 9

2.1. Rektum Anatomisi 9

2.1.1. Rektumun komşulukları 9

2.1.2. Rektumun peritonla ilişkisi 10

2.1.3. Rektumun kanlanması.....11

2.1.4. Rektumun lenfatik drenajı.....13

2.1.5. Rektumun innervasyonu 13

2.2. Rektumun Histolojisi 14

2.3. Rektum Kanseri 15

2.3.1. Epidemiyoloji.....15

2.3.2. Etiyoloji.....16

2.3.3. Karsinogenez.....16

2.3.4. Klinik bulgular 17

2.3.5. Makroskobik bulgular 17

2.3.6. Histopatolojik Bulgular.....18

2.3.7. Histolojik derece 18

2.3.8. Metastaz ve yayılım 19

2.3.8.1. Evreleme.....19
2.4. Rektum Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri 21
2.4.1. Bilgisayarlı tomografi 21
2.4.2. Endorektal ultrasonografi(ERUS).....22
2.4.3. Manyetik rezonans görüntüleme(MR) 23
2.4.4. Endorektal MR(ERMR).....24
2.4.5. Yüksek rezolüsyonlu faz dizilimli MR 25
2.4.6. Pozitron emisyon tomografi(PET) 27
2.5. Tedavi 27
2.5.1. Cerrahi tedavi.....27
2.5.1.1. Aşağı anterior rezeksiyon.....29
2.5.1.2. İntersfinkterik rezeksiyon.....29
2.5.1.3. Abdominopelvik rezeksiyon.....29
2.5.1.4. Lokal eksizyon 30
2.5.2. Preoperatif ve postoperatif kemoradyoterapi 30
2.6. Prognostik Faktörler 31
3. GEREÇ VE YÖNTEM 38
4. BULGULAR 46
5. TARTIŞMA.....57
6. KAYNAKLAR 61

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kolorektal kanserlerde histolojik tiplendirme ve sınıflama

Tablo 2. Histolojik derece

Tablo 3. Rektum kanserinde TNM evrelemesi

Tablo 4. Kolorektal kanser için prognostik gruplar

Tablo 5. Pelvik boyutlar ve indeks

Tablo 6. MRG çekim parametreleri

Tablo 7. Diskriminant skoru

Tablo 8. Komplikasyonlar

Tablo 9. Lokal nüks ile pelvimetrik çapların, tümör volümünün ve klinikopatolojik değişkenler arasındaki ilişki

Tablo 10. Komplikasyon ile pelvimetrik çapların, tümör volümünün ve klinikopatolojik değişkenler arasındaki ilişki

Tablo 11. Ameliyat Süresi-Pelvik çaplar ve tümör volümü için lineer regresyon analizi

Tablo 12. Kan Kaybı-Pelvik çaplar ve tümör volümü için lineer regresyon analizi sonuçları

Tablo 13. Genel sağkalım için yaşam analizi sonuçları

GRAFİK LİSTESİ:

Grafik 1. Ameliyat süresi ve PKİ diyagramı

Grafik 2. Kan kaybı ve PKİ diyagramı

Grafik 3. 5 yıllık genel sağkalım analizinde bağımsız prognostik faktörlerin Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

RESİM LİSTESİ:

Resim 1. Rektum anatomisi; önden

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

Resim 3. Rektumun arteriyel dolaşımı; arkadan

Resim 4. Rektumun venöz dolaşımı; arkadan.

Resim 5. Rektumun lenfatik drenajı; önden

Resim 6. Rektumun inervasyonu

Resim 7. Rektum kanserinin MR ve BT görüntüleri

Resim 8. Rektum kanserinin yüksek rezolüsyonlu MR(YRMR) ve ERUS görüntüleri

Resim 9. Rektum tümörünün mezorektal fasya ilişkisi

Resim 10. TME'de cerrahi plan

Resim 11. KRT öncesi ve sonrası rektum tümörü MR görüntüsü

Resim 12. Pelvik boyutlar indeks ve tümör volümü radyolojik görünümü

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kolorektal tümörigenez için iki yollu genetik model

KISALTMA LİSTESİ

ÇRS	Çevresel Rezeksiyon Sınırı
LN	Lenf Nodu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
T/ABT	Torakoabdominal Bilgisayarlı Tomografi
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
ERUS	Endorektal Ultrasonografi
ERMR	Endorektal Manyetik Rezonans Görüntüleme
TME	Total Mezorektal Eksizyon
CEA	Carsinoembriyonik antijen
AJCC	American Joint Committee on Cancer
UICC	Union International Contre le Cancer
UICC	International Union Against Cancer
FOV	Field Of View
FDG-PET	Fluoro- 2-D-glucose-Pozitron Emisyon Tomografisi
RT	Radyoterapi
KRT	Kemoradyoterapi
YRMR	Yüksek Rezolüsyonlu Manyetik Rezonans
TSE	Turbo Spin Echo
AAR	Aşağı Anterior Rezeksiyon
LAR	Low Anterior Rezeksiyon
VLAR	Very Low Anterior Rezeksiyon
APR	Abdominoperineal Rezeksiyon
PME	Parsiyel Mezorektal Eksizyon
İSR	İntersfinkterik Rezeksiyon

TNM	Tümör Nod Metastaz
İTH	İzole Tümor Hücreleri
RT-PCR	Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
LDİ	Lenf Damar İnvazyonu
Vİ	Venöz İnvazyon
MMP	Matriks Metalloproteinaz
VEGF	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
MMR	Mismatch Repair
İMA	İnferior Mezenterik Arter
İİA	İnternal İliak Arter
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
APC	Adenomatozis Polipozis Coli
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
MSİ	Mikrosatellit İnstabilite
PKİ	Pelvik Kavite İndeksi
PİD	Pelvik İnlet / Pelvik Derinlik
TVRO	Tümör Volüm Regresyon Oranı
V1	Kemoradyoterapi Öncesi Tümör Volümü
V2	Kemoradyoterapi Sonrası Tümör Volümü

ÖZET

REKTUM KANSERİNDE MANYETİK REZONANS PELVİMETRİK ÖLÇÜMLERİN VE TÜMÖR VOLÜMÜNÜN CERRAHİ TEKNİK VE ONKOLOJİK SONUÇLAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Gülsen Atasoy

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

İnciraltı, İzmir–TÜRKİYE

Tel: 0 232 4122901

GSM: 0 506 3002007

E-mail: gulsen.atasoy@deu.edu.tr

Amaç: Lokal ileri rektum kanserinde manyetik rezonans (MR) pelvimetri ile ölçülen tanımlı pelvik çapların, pelvik kavite indeksinin (PKİ), tümör volümünün ve tümör volüm regresyon oranının(TVRO) cerrahi teknik ve onkolojik sonuçlar üzerindeki etkisini araştırmak

Gereç-Yöntem: Lokal ileri rektum kanseri nedeniyle neoadjuvan kemoradyoterapi(KRT) alan, küratif onkolojik cerrahi uygulanan 125 rektum adenokarsinomlu hastanın ileriye dönük olarak kaydedilmiş klinikopatolojik veri kümesi kullanıldı. Uzak metastazı/peritoneal karsinomatozu/ acil cerrahi girişimi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Preoperatif MR ile ölçülen pelvik çaplar, PKİ(Pelvik girimXinterspinöz mesafe/pelvik derinlik), tümör volümü, TVRO[(Preoperatif tümör volümü=V_1-KRT sonrası tümör volümü=V_2x100)/V_1] ile hastaların komplikasyonları ve onkolojik sonlanımları arasındaki ilişki araştırıldı. Rektum MR incelemes iki radyolog tarafından veriye çapraz-kapalı olarak yapıldı.

Bulgular: Tek değişkenli analiz sonucuna göre; yaş (p= 0.010), evre(p= 0.005), lenfatik invazyon (p= 0.043), çevresel rezeksiyon sınırı(ÇRS)(p< 0.001), pelvik derinlik(p= 0.014), interasetabular uzaklık (p=0.026), PKİ(p=0.005), KRT sonrası tümör volümü/PKİ(V_2/PKİ)(p=0.028), TVRO(p=0.02) ve lokal nüks(p<0.001) 5-yıllık sağkalımla ilişkili bulundu. Çok değişkenli analiz sonucuna göre; yaş (p= 0.03), ÇRS (p< 0.001)PKİ(p=0.049) ve evre (p= 0.027) bağımsız güçlü prognostik faktörler olarak saptandı. Tek değişkenli analizde, lokal nüksü belirlemede PKİ'nin küçük olması(PKİ≤90) anlamlı fark(p= 0.026) oluşturmuştur. Lojistik regresyon analizine göre komplikasyon gelişimini intertüberöz mesafe, sakral promontoryumdan S_3-S_4'e uzanan mesafe ve TVRO belirlemektedir. Lineer regresyon analizine göre kan kaybı miktarı için PKİ(p<0.001) ve

pelvik derinlik($p<0.033$); ameliyat süresi için de PKİ($p<0.001$) bağımsız belirleyici bir faktördür. Komplikasyon ve lokal nüksü belirlemede en yüksek diskriminatif analizi PKİ ve TVRO sağladı. Diskriminatif analiz sonucunda komplikasyon ve lokal nüksün doğru sınıflandırılma oranı sırasıyla %66 ve %88 olarak saptandı.

Sonuç: Lokal ileri rektum kanserli hastalarda MR görüntüleme ile elde edilen pelvimetrik ve tümör volümü ölçümleri ile hastaların komplikasyonları ve onkolojik sonlanımları öngörülebilir. Bu ölçümler prognostik açıdan tartışmalı evrede olan olgularda(T3N0) neoadjuvan KRT tedavi kararının alınmasında ya da alınmamasında etkili olacaktır.

SUMMARY

PROGNOSTİC IMPACT OF TUMOR VOLUME AND MAGNETIC RESONANCE PELVIMETRY ON RECTAL CANCER SURGERY AND ONCOLOGIC OUTCOMES

Gülsen Atasoy, MD.

Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Surgery,

Inciralti, Izmir–TURKEY

Phone: 0 232 4122901

GSM: 0506 3002007

E-mail: gulsen.atasoy@deu.edu.tr

Introduction: Aim of this study is to analyze the prognostic importance of pelvic measurements, pelvic cavity index (PCI), and tumor volume determined by magnetic resonance (MR) on the final oncologic outomes and surgical complications of non-metastatic rectal cancer.

Patients and Method: Patients who underwent elective potentially curative radical surgery for rectal cancer were analyzed from a prospectively collected database. Patients who had peritoneal carcinomatosis, distant metastasis, or emergent surgical interventions were excluded from the study. A total of 125 patients were included in the interim analysis. Preoperative MR imaging data of the patients were re-examined by two radiologists blinded to the design of the study. Relationship between MR-based pelvimetric measurements, tumor volume, tumor volume regression rate(TVRR), final oncologic outcomes, and surgical complications of the patients were investigated.

Results: Age(p=0.010), stage(p=0.005), lymphatic invasion(p=0.043), circumferential resectionmargin(CRM)(p<0.001), pelvic depth(b)(p=0.014), interacetabular distance(c) (p=0.026), PCI(p=0.005), tumor volume after chemoradiotherapy(V_2)/PCI(V_2/PCI)(p= 0.028) and local recurrence(p<0.001) were related with 5-year survival in univariate analysis. Age(p=0.03), CRM(p<0.001), PCI(p<0.049), and stage(p=0.027) were found as independent prognostic factors in multivariate analysis. Intertuberous distance(c); the distance from sacral promontorium to S_3-S_4 space(e); and TVRR were all highly predictive on surgical complications(Logistic RA). While both of the PCI(p<0.001) and pelvic depth(d)(p<0.033) were independent predictive factors on overall blood loss, PCI(p<0.001) was also an independent predictive factor on operation time(Lineer RA). PCI and TVRR

showed robust prognostic impact on complications and local recurrence in discriminative analysis. Correct prediction rates of complications and local recurrence were 66% and 88%, respectively.

Conclusion: Pelvimetric measurements and tumor volume preoperatively strongly predict the final oncologic outcomes and the surgical complications in treatment of locally advanced rectal cancer. These solid measurements can further help to stratify the patients on controversial prognostic stage(T3N0), whether neoadjuvant chemoradiotherapy has to be given or not.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser meme ve akciğer kanserinden sonra dünyada en sık görülen 3. kanser türüdür ve Avrupa'da 2. sıklıkta(%13.2) görülmektedir. Avrupa'da yılda 212 000 kişi kolorektal kanser sebebiyle hayatını kaybetmektedir(1). Kolorektal kanserlerin yaklaşık 1/3'ü rektum kanseridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 41 000 kişi rektum kanseri tanısı almaktadır(2). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 1998 ve 1999 verilerine göre kolorektal kanserler erkeklerde en sık izlenen dördüncü, kadınlarda en sık izlenen ikinci kanser türüdür ve rektum kanseri her iki cinste de kolorektal kanserlerin yarıya yakınını oluşturmaktadır(3).

Kolorektal kanserli hastalarda prognostik amaçlı risk sınıflaması ağırlıklı olarak TNM evreleme sistemine dayanmaktadır. TNM sınıflamasına göre T alt kategorisi, bağırsak duvarı içinde veya dışında tümör penetrasyonunu yansıtır. Maksimum tümör çapı ölçümü ile değerlendirilen yatay tümör genişliğinin biyolojik önemi ile ilgili veriler az ve çelişkilidir(4-16). Yapılan bir çalışmada t**ümör volümünün** hem progresyonsuz hem de kansere özgü sağkalımda bağımsız bir prognostik faktör olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle hastaların adjuvan tedavi seçimini belirleyebilmek ve onkolojik sonuçlarını izlemek için güçlü bir prognostik faktör olarak kullanılabileceği düşünülmüştür(17).

TNM evreleme sistemi kolorektal kanserli hastaların sağkalımını belirlemede en güçlü prognostik faktördür. Evre I-IV için medyan sağkalım oranları sırasıyla % 93, % 78, %60 ve %8'dir. TNM evreleme sistemi tümörün bağırsak duvarı penetrasyon derinliğini(T evresi), pozitif lenf nodu varlığı ve sayısını(N evresi) ve metastatik hastalık varlığını(M evresi) dikkate alır. Hemen hemen tüm klinik onkolojik çalışmalarda ısrarla kanıtlanan ve tümör agresifliğini belirleyen bir başka güçlü prognostik faktörde metastatik lenf nodu varlığı ya da yokluğudur(18). Ancak tümör boyutu kolorektal kanser evreleme sisteminin bir parçası değildir. Tanı aşamasındaki evre uzun süreli sağkalım için en iyi belirleyici olsa da, evreler arasında sağkalımda önemli farklılıklar bulunmaktadır. Kolorektal kanser kolonoskopi ile tespit edildiğinde, çoğu kez tümörün ne kadar sürede bu ebatlara ulaştığını belirlemenin imkanı yoktur. Daha büyük çaplardaki bir tümörün yüksek olasılıkla daha uzun bir süredir var olduğu hipotezine karşın, tümörün büyüklüğü sadece tümörün mevcut olduğu zamanın süresine değil, temel olarak tümörün proliferasyonuna, hipervaskülarizasyonuna ve biyolojik agresifliğine bağlıdır. Bu nedenle tümör boyutlarının ölçümünden elde edilecek bir tümör volüm değerinin klinik onkolojide gerek tedavi

yanıtının değerlendirmede gerekse prognostik faktör olarak kullanımında büyük yarar sağlar.

Rektum kanserinin ameliyat öncesinde multidisipliner yaklaşımla doğru evrelenmesi çok önemlidir. Çünkü lokal ileri hastalıkta(Evre II ve III) potansiyel küratif cerrahi yapılmasına rağmen lokorejiyonel rekürens oldukça yüksek seyretmektedir, bu lokal rekürensi azaltabilmek ve sağkalımı artırabilmek amacıyla preoperatif ve postoperatif dönemde adjuvan tedavilerin seçilmesinde karar verdirici en önemli etken tümörün evresidir. Klinik ve histolojik olarak rektum kanseri tanısı konulduktan sonra tümörün bölgesel yayılımı ve olası uzak organ tutulumları araştırılır. Ameliyat öncesi evrelemede klinik muayenenin yanı sıra görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır. Bugün ilk evrelemede evrensel standart tanısal yaklaşım torakoabdominal bilgisayarlı tomografi(T/A BT), yüksek rezolüsyonlu pelvik manyetik görüntüleme, endorektal ultrasonografi(ERUS), endorektal MR(ERMR), pozitron emisyon tomografisi(FDG-PET CT) kullanılmaktadır. Erken evre hastalıkta(rektum duvarına sınırlı hastalık) doğrudan cerrahi tedavi uygulanırken, lokal ileri hastalıkta(rektum duvarını aşmış, lenf nodu tutulumu olan ve çevresel rezeksiyon sınırın pozitif olma olasılığı yüksek hastalık) neoadjuvan kemoradyoterapi sonrasında cerrahi ve metastatik hastalıkta ise sistemik kemoterapi uygulanır. Rektum kanseri tedavisinde ana hedef tam olarak iyileşmenin sağlanması, ikinci hedef ise anatomik ve fonksiyonel işlevlerin mümkün olduğunca korunmasıdır. Onkolojik cerrahi tedavi bu hedefleri sağlayabilen ana tedavi yöntemidir. Rektal kanserin evresi, tümörün boyutları, tümörün pelvis içindeki yerleşim düzeyi, patolojik özellikleri ve hastanın sistemik ve lokal sorunlarına bağlı olarak değişen bir cerrahi teknik uygulanır. Bu cerrahi teknik daima "Total mezorektal eksizyon(TME)" kavramı ile gerçekleştirilir(19). Heald ve arkadaşlarının 1982'de TME'yi tanımlamasından sonra TME rektal kanser cerrahisinde "optimal cerrahi" tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir(20). TME pelvik kavitedeki anatomik yapılar dikkate alınarak rektum fasya propriasına zarar vermeden hassas bir diseksiyon gerektiren bir cerrahi tekniktir(21,22). TME teknik olarak zorlu bir cerrahi işlemdir ve TME'nin kalitesine rezeke edilen spesimenin patolojik değerlendirilmesi ile karar verilebilir. TME kalitesi için patolojik ölçütler çevresel rezeksiyon sınırı, makroskopik piyesin bütünlüğünün korunma derecesi, distal ve proksimal cerrahi sınırın durumu ve çıkarılan lenf nodlarıdır. Bu klinikopatolojik parametreler TME kalitesini ve hastanın onkolojik sonucunu belirler(23-27). TME sadece cerrahın deneyiminden değil hastanın **anatomik** ve klinikopatolojik faktörlerinden de

etkilenir. Cerrahın yeteneği deneyimle artırılsa da hastanın anatomik ve klinikopatolojik faktörleri değiştirilemez. Anatomik faktörler arasında pelvisin ırksal yapısı ve boyutları çok önemlidir, çünkü TME ilkesi ile gerçekleştirilmesi gereken rektum kanser cerrahisi dar pelvik kavitede ve sınırlı hacimde(tümörün boyutlarına göre daha da daralabilen intrapelvik çalışma alanı) güçlükle yapılabilmektedir(28). **Bu anatomik-yapısal kısıtlılığın cerrahi tekniğe ödün verdirdiği, tümör kitlesine yaklaşıldığı(dar marjin tehlikesi), tümör ve rektum mezenterinde, hatta rektum duvarında zorlu manipülasyonlara bağlı olarak kopma, parçalanma ve yırtılmaların oluştuğu, onkolojik cerrahi ilkelere aykırı olan bütün bu sorunların da karşımıza artan oranda lokal nüks olarak çıktığı birçok çalışmada iddia edilmiştir. Rektum kanser cerrahisinden sonra lokal nüks için en önemli faktörün yetersiz cerrahi rezeksiyon olduğu düşünülmektedir.** Quirke ve Durdey(29) ve Quirke ve Dixon(30) tarafından tanımlanan çevresel rezeksiyon sınırı(ÇRS) invazyonu lokal rekürens insidansında artış ve kötü sağkalımla ilişkilidir(31-35).

Ancak tam anlamıyla objektif ölçümlerle geniş hasta serisi içeren, pelvik anatomik ölçümleri ve tümörün pelvis içinde kapladığı kitlesel hacmi de gözönüne alarak irdeleyen bir kliniko-radyolojik çalışma yapılmamıştır.

Pelvik derinlik, genişlik ve tümör boyutunun pelvik çaplara oranı, diğer büyümüş organların varlığı ve tümörün anal kanala olan uzaklığı cerrahi rezeksiyon zorluğunu artırabilecek çoğul faktörlerdir. Rektum kanser cerrahisi için gerekli unsurlar yeterli görüş, maksimum retraksiyon ve pelvik girim üzerinden pelvik derinliğe rahat erişimdir. Özellikle aşağı rektal kanserlerde güvenli cerrahi rezeksiyona etki eden en önemli faktörlerin pelvik çaplar ve pelvik derinlik olması muhtemeldir. Erkek pelvis kadın pelvisine göre daha dar ve derindir ve kısa boylu, fazla kilolu bir erkekte pelvik diseksiyon oldukça zor olabilir. Birkaç çalışmada rektal rezeksiyon sonrasında kadınlarda daha düşük lokal nüks ve daha iyi sağkalım bildirilmiştir(36,37-39).

Daha önce yapılan sınırlı sayıdaki araştırmalarda özellikle dar kemik yapısına sahip erkek pelvisinin rektum kanser cerrahisinin onkolojik sonuçlarını kötü etkilediği gösterilmiştir. Erkek hastalarda derin ve dar pelvise bağlı olarak yetersiz yapılan rektum kanser cerrahisinin("tam olmayan rezeksiyon") lokal rekürens artışıyla anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur(40). Her iki cinste de distalde yerleşen kanserlerde mezorektumun koruyucu tabakasının incelmesi, anatomik zorluklar ve teknik olarak dar pelviste

çalışmanın getirdiği olumsuzluklar nedeniyle sfinkter koruyucu olmayan cerrahide ÇRS pozitifliği daha yüksek bulunmuştur. Kadınların %40'ında dairesel girimli jinekoid pelvis(ki sakral promontoryum-innominate çizgiler-pubik kemikler ve simfizis pubis tarafından oluşturulur) mevcuttur. Jinekoid pelvis erkek pelvisine göre 2 cm daha geniştir. Ayrıca erkek pelvisi kadın pelvisine göre daha derindir ve sonuç olarak pelvik girim ile pelvik çıkım arasındaki mesafe kadın pelvisine göre daha küçüktür(36). Yapılan bir çalışmada pelvik çap ve ÇRS durumu değerlendirilmiş, interspinöz mesafe ve intertuberöz mesafe ÇRS pozitifliği saptanan kadınlarda anlamlı olarak daha dar bulunmuştur. Erkekler arasında ÇRS pozitif olan ve olmayanlarda pelvik çaplarla ilgili anlamlı fark gözlenmemiştir(41).

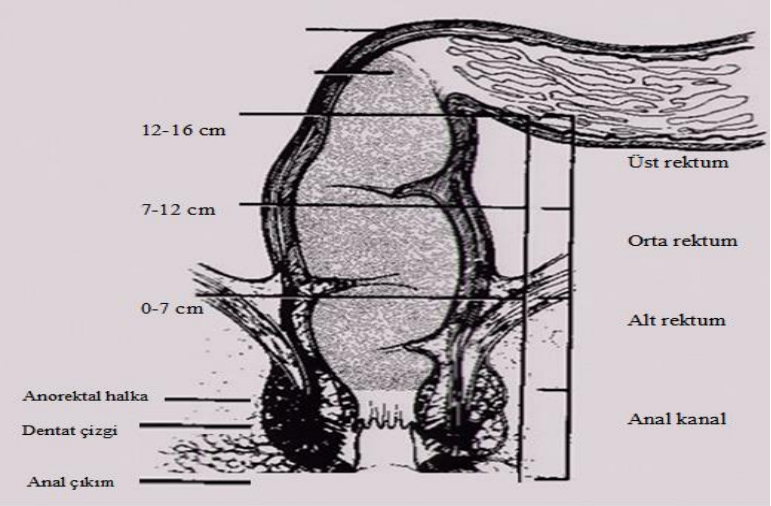
Pelvimetri ile ilgili araştırmalar gebe kadınlardaki sefalopelvik mesafenin doğum öncesi ölçülmesi ile başlamıştır. Pelvimetri ile vajinal doğum öncesi zor doğum ön görülebilmektedir. Öncelikle pelvis kemik grafileri kullanılmış ancak zor doğumu ön görmekte başarılı olamamıştır(41). Günümüzde pelvik anatomik ölçümler sadece obstetrik literatürde açıklanmıştır(31). Günümüzde manyetik resonans görüntüleme(MRG) pelvimetri için tercih edilir bir ölçüm metodudur(42,43).

Bu çalışmanın amacı manyetik rezonans(MR) pelvimetri ile ölçülen tanımlı pelvik çapların, pelvik kavite indeksinin ve tümör volümünün metastatik olmayan rektum kanserli hastaların onkolojik cerrahi tekniğini ve onkolojik sonuçlarını(lokal rekürens, uzak metastaz, genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve cerrahi komplikasyonları) nasıl etkilediğini objektif ölçümler temelinde araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Rektumun Anatomisi

Rektum gastrointestinal sistemin 15–16 cm uzunluğundaki son tübüler parçasıdır. Sakral 3. vertebra seviyesinden başlayarak sakral konkaviteyi doldurup, koksiks tepesinin 2–3 cm anteroinferiorunda anal kanal ile sonlanır. Rektum anatomik olarak anorektal halkadan(“anorektal ring”) rektosigmoid bileşkeye kadar uzanır. Anal çıkım (“anal verge”) ile anorektal halka arasındaki bölüme ise anal kanal denir. Cerrahi olarak ise rektum anal çıkımden itibaren 12–16 cm yukarısı şeklinde tanımlanır. Uluslararası tanımlamada rektum tümörleri, alt rektum(anal girimden 7 cm yukarı yerleşimli), orta rektum (anal girimden 7–12 cm yukarı yerleşimli) ve üst rektum(anal girimden 12–16 cm yukarı yerleşimli) olarak sınıflandırılır(44)(Resim 1).



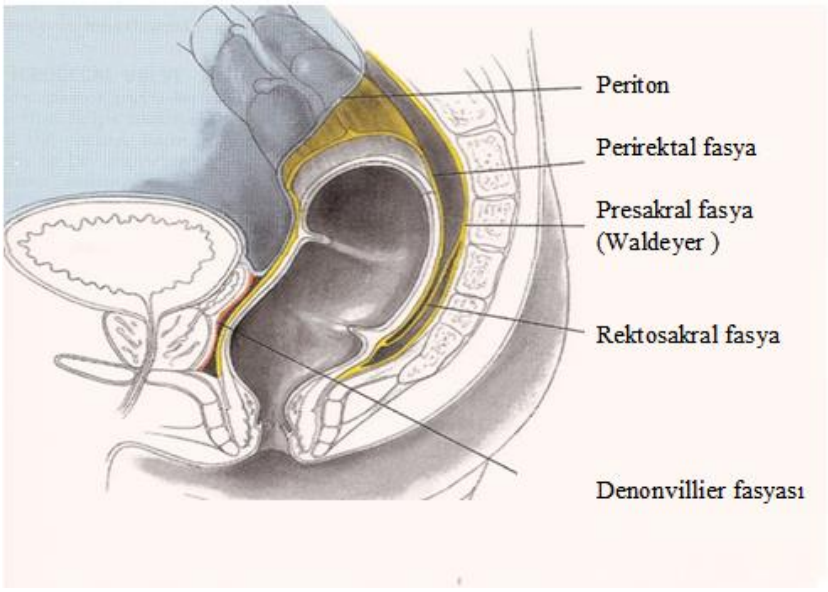
Resim 1. Rektum anatomisi; önden

2.1.1.Rektumun Komşulukları

Rektum arkada 3, 4 ve 5. sakral vertebralar ve koksiks, süperior rektal arter ve ven, priform kas, sakral pleksus, sempatik trunkus, koksigeal kas ve levator ani kası ile komşuluktadır. Erkeklerde önde rektumun ön yüzü, mesanenin fundusu ve veziküla seminalisin üst bölümünden rektovezikal ekskavasyon ile ayrılır. Bu periton kıvrımının altında ise, mesane ve veziküla seminalisin alt bölümleri, duktus deferensler, üreterlerin terminal kısımları ve prostat ile komşudur. Kadında önde periton kıvrımının üstünde uterus, vajinanın kıvrımının altında ise vajinanın alt bölümüyle komşuluktadır.

2.1.2.Rektumun Periton İle İlişkisi

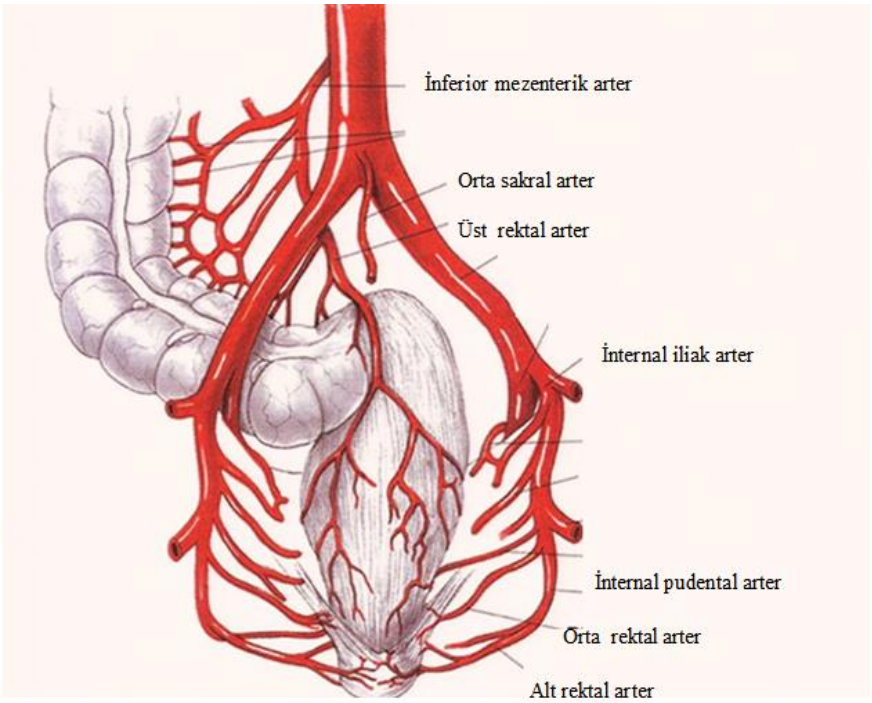
Rektum, 1/3 üst bölümünün ön ve yan yüzleri peritonla örtülüdür. Arkada sadece ince bir mezorektum bölümü peritonsuzdur. Rektumun 1/3 orta bölümünün sadece ön yüzü peritonla kaplıdır. Yanlar ve arka duvar peritonsuzdur. Periton, erkekte rektovezikal çukuru atlayarak vezikula seminalisler ve mesaneyi sarar. Kadında ise, rektouterin çukuru oluşturup vajina ve uterus üzerine geçer. Böylece rektumun 1/3 alt bölümü peritonsuz kalır. Peritonun rektum üzerinden öne doğru döndüğü yere peritoneal refleksiyon adı verilir. Bu bölge erkekte anal çıkımdan 8–9 cm, kadında ise 5–8 cm yukarıda yer alır. Rektumu saran perirektal fasya endopelvik fasyanın viseral yaprağından kaynaklanır ve rektumu çepeçevre sarar. Rektumun arkasında ve yanlarında yer alan yağ dokusu, damarlar, lenf düğümleri ve lenf damarları bu kılıfla sarılıdır ve mezorektumu oluşturur. Presakral fasya(Waldeyer fasyası), endopelvik fasyanın parietal yaprağının kalınlaşmasından oluşur. Sakrumu, koksiksi, sinirleri ve presakral venleri örter. Bu iki fasya arasında avasküler bir plan vardır. Rektum kanser cerrahisindeki diseksiyon planı ***"holly plane"(***kutsal plan) olarak bilinir(Resim 10). Rektum diseksiyonunun bu plandan yapılması, ameliyat sırasında gerçekleşebilecek komplikasyonların önlenmesi ve onkolojik yeterli diseksiyon yapılması açısından önemlidir. Waldeyer fasyasından ayrılan bazı fasya yaprakları 4.sakral vertebra hizasında aşağı ve öne doğru ilerleyerek anorektal halkanın hemen üzerinde perirektal fasyaya karışır. Bu yapıya rektosakral fasya(sakrorektal ligament) adı verilir. Rektumun önünde, perirektal fasyanında önünde yer alan ve peritoneal refleksiyondan ürogenital diafragmaya doğru uzanan Denonvillier fasyası, erkekte rektum ile prostat ve vezikula seminalisler arasında kadında ise rektum ile vajen arasında yer alır(44)(Resim 2).



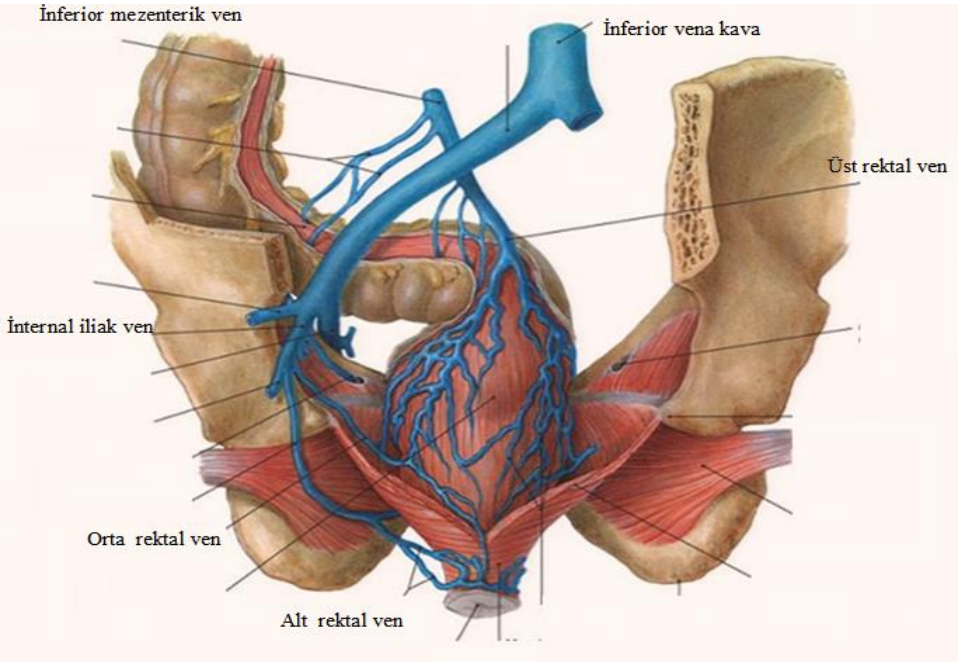
Resim 2. Periton ve fasyalar; erkek pelvisi median kesit, yandan (sağ)

2.1.3.Rektumun Kanlanması

İnferior mezenterik arter(İMA), 2–3.lumbar vertebra seviyesinde, aort bifurkasyonunun 3–5 cm üstünde, aort ön yüzünden çıkar ve duodenumun horizontal bölümünün hemen altında abdominal aortun ön yüzünden ayrılır. Parietal peritonun arkasında ilk olarak sol kolik arteri, sigmoid kolonun mezosu içinde sigmoid arterleri verir. Üst rektal arter İMA'nın uç dalıdır ve sigmoid kolon mezosu içinde üst rektuma ulaşır. İki yan dala ayrılır ve küçük dallar halinde üst rektum duvarına girer. Orta rektal arter internal iliak arterin(İİA) yan dalıdır. 1/3 alt rektum ile anal kanalın üst kısmını kanlandırır. Alt rektal arter, İİA'nın dalı olan internal pudental arterden çıkar. İskiorektal fossayı geçip anal sfinktere ulaşır. Orta sakral arter, aort bifurkasyonunun 1cm üzerinden çıkar. Terminal dalları anal kanala ulaşır(45)(Resim 3). Cerrahi sırasında İMA bağlanılarak inen kolon ile birleştiği yerden sigmoid kolon kesildiğinde, inen kolonun beslenmesi süperior mezenterik arter ile inferior mezenterik arter arasındaki anastomozlar sayesinde olmaktadır. Bu anastomoz bölgesine Riolan arkı denir. Rektumun venleri seyri boyunca arterlere eşlik ederler. Üst rektal ven, inferior mezenterik ven aracılığı ile portal sisteme dökülür. Orta ve alt rektal ven, internal iliak ven aracılığı ile inferior vena kava'ya dökülür. Bu nedenle rektum 2/3 alt bölümünde yerleşen kanserlerin karaciğer metastazı yapmadan iliak venler aracılığı ile doğrudan akciğer metastazı yapma potansiyelleri vardır(45)(Resim 4).



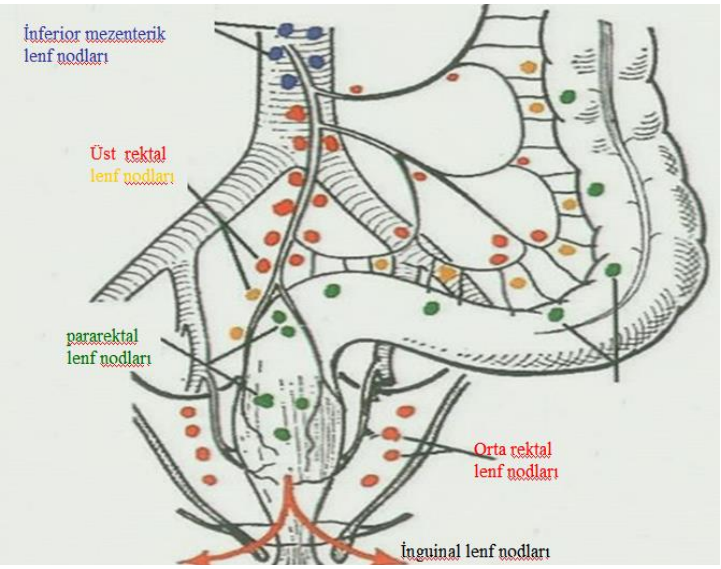
Resim 3. Rektumun arteryel dolaşımı; arkadan.



Resim 4. Rektumun venöz dolaşımı; arkadan.

2.1.4.Rektumun Lenfatik Drenajı

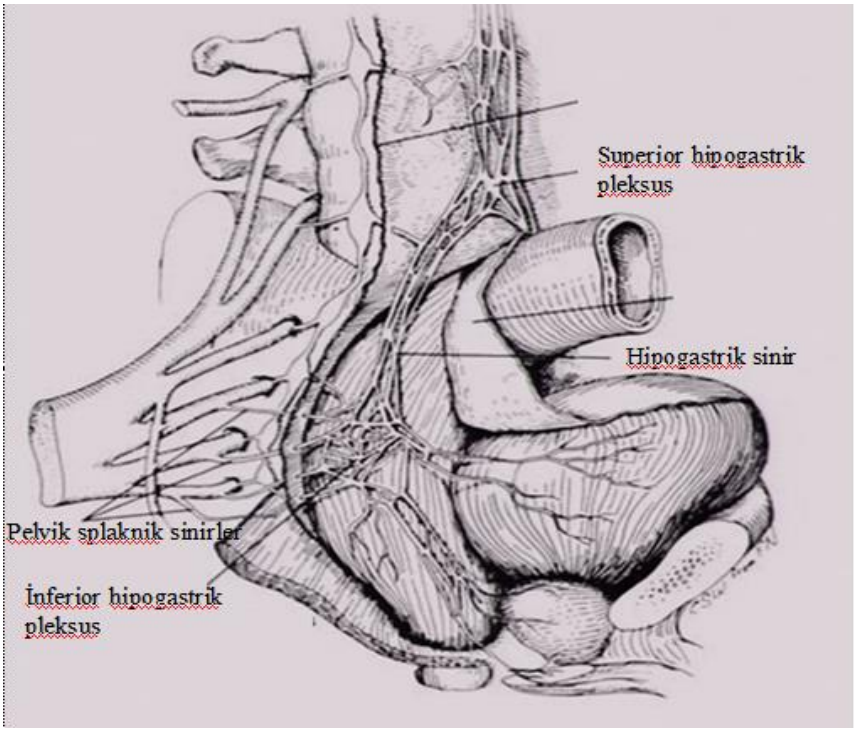
Lenfatik kanallar seyirleri boyunca arterlere eşlik ederler. Üst ve orta 1/3 bölümün lenfatik drenajı inferior mezenterik lenf düğümlerine olur. Rektumun 1/3 alt bölümünün lenfatik drenajı yukarı doğru inferior mezenterik lenf düğümlerine, yanlara doğru internal iliak lenf düğümlerine olur. Dentat çizgi altındaki anal kanal bölümünün lenf drenajı, perianal lenfatik pleksusa, oradan da inguinal lenf düğümlerine olur(46)(Resim 5).



Resim 5. Rektumun lenfatik drenajı; önden

2.1.5.Rektumun İnervasyonu

Rektum otonom sinir sisteminin parasempatik ve sempatik lifleri ile inerve olur. Parasempatik inervasyon, sakral parasempatik sinirlerle(Nervus erigentes) gerçekleşir. Bu sinirler 2-4. sakral sinirlerden oluşur. Bu sinirler aşağıya, öne ve laterale doğru uzanıp sempatik liflerle birleşerek inferior hipogastrik pleksusu oluştururlar. Sempatik sinirler L1, L2 ve L3 segmentlerinden çıkarlar. Paravertebral sempatik sinirlerden geçerek preaortik pleksusleri ve aşağı doğru uzanarak aort bifurkasyonunun altındaki süperior hipogastrik pleksusu oluştururlar. Bu bölgede hipogastrik sinir her iki yanda aşağıya doğru inerek rektumun lateralinden inferior hipogastrik pleksusu oluşturur(46)(Resim 6).



Resim 6. Rektumun inervasyonu

2.2.Rektumun Histolojisi

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

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

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

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

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

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

2.3.Rektum Kanseri

2.3.1.Epidemiyoloji

Az gelişmiş ve gelişmiş ülkelere bakıldığında, bu ülkelerdeki kanser insidans hızlarının ve profillerinin farklı olduğu görülür. Gelişmiş ülkelerde, erkeklerde akciğer ve prostat kanseri, kadınlarda ise meme kanseri ve kolorektal kanserler daha sık görülürken, az gelişmiş ülkelerde ise erkeklerde akciğer, mide ve karaciğer kanseri, kadınlarda da meme ve serviks kanseri daha sık görülmektedir(47). Kolorektal kanserler(KRK) Amerika Birleşik Devletleri(ABD), Avrupa ve diğer Batı ülkelerinde, kanserle ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. ABD'de her yıl yaklaşık 141 210 olguya yeni KRK tanısı konmaktadır. Bunlardan 101 340 tanesi kolon kanseri, geriye kalanı rektum kanseridir. Her yıl yaklaşık 49 380 hasta KRK nedeni ile ölmektedir(tüm kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %9'u)(48).

Türkiye'de erkek nüfusta en sık akciğer kanseri(30.13/100 000), kadın nüfusta ise en sık meme kanseri(35.47/100 000) izlenmektedir. Kolorektal kanser erkeklerde 7. sıklıkta (7.51/100 000), kadınlarda 6. sıklıkta(6.31/100 000) görülen kanser türüdür(47).

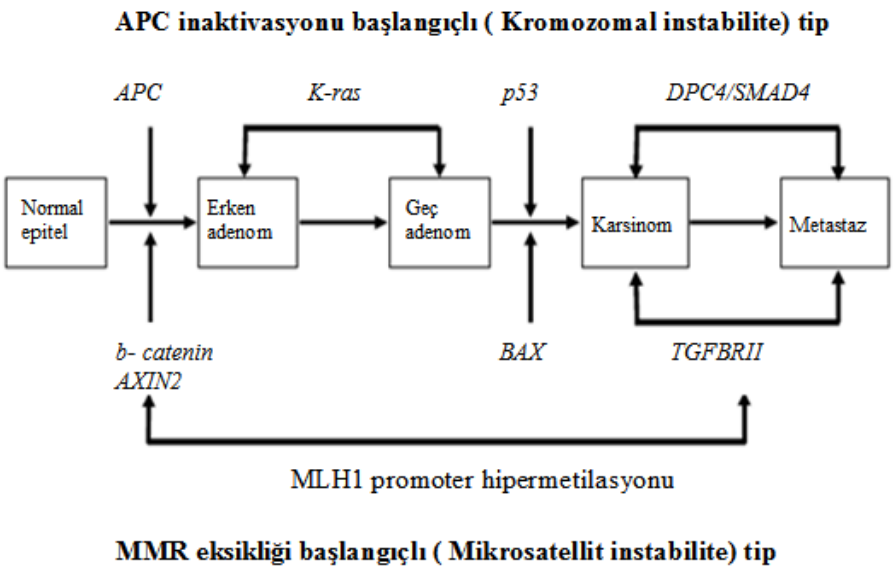
2.3.2.Etiyoloji

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

2.3.3.Karsinogenez

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

- Kromozomal instabilite: Delesyon veya mutasyon ile tümör supresör genlerin inaktivasyonunu, mutasyon ile protoonkojenlerin aktivasyonu veya farklı moleküllerin düzensiz ekspresyonunu kapsar. Adenomatöz polipozis koli(APC) geninin kaybı en iyi bilinen örnektir.
- Mikrosatellit instabilite: Mikrosatellitler genomik DNA'daki kısa sekanslardır. Bu sekanslar tekrarlayıcı doğası nedeni ile DNA replikasyonu sırasında hatalara yatkındır. Normal şartlar altında bu hatalar DNA tamir enzimleri tarafından düzeltilir. Eğer tamir süreci hasar görürse, mikrosatellit sekansları nükleotidleri kazanabilir ya da kaybedebilir ve bu olgu mikrosatellit instabilite(MSI) olarak adlandırılır(49)(Şekil 1).



Şekil 1. Kolorektal tümörigenez için iki yollu genetik model

2.3.4.Klinik Bulgular

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

2.3.5.Makroskopik Bulgular

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

2.3.6.Histopatolojik Bulgular

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

Tablo 1. Kolorektal kanserlerde histolojik tiplendirme ve sınıflama

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

* International Union Against Cancer

† Dünya Sağlık Örgütü

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

2.3.7.Histolojik Derece

Tümörlerin histolojik dereceleri, tümörün davranışının değerlendirilmesi, prognoz ve tedavi seçimi açısından önemlidir. Adenokarsinomlar tümör hücrelerinin organizasyonu

açısından normal epitel hücrelerine olan benzerliklerine göre derecelendirilirler. Bunların yaklaşık %25'i derece 1, %60'ı derece 2 ve % 15'i derece 3'tür. Tümörlerin dereceleri arttıkça invaziv özellikleri de artmaktadır.

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

Tablo 2. Histolojik derece

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

* International Union Against Cancer

† Dünya Sağlık Örgütü

2.3.8.Metastaz ve Yayılım

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

2.3.8.1.Evreleme

Rektum kanserinin preoperatif evrelenmesinin önemi son yıllarda daha iyi anlaşılmıştır. Tümör invazyonunun önemi ve prognostik değeri ilk kez 1930'da Cuthbert

Esquire Dukes tarafından ifade edilmiştir. Günümüzde ise American Joint Committee on Cancer(AJCC) ve Union Internationale Contre Le Cancer(UICC) tarafından yapılan TNM evrelemesi kullanılmaktadır. TNM evrelemesi tümörün invazyon derinliğini, metastatik lenf nodlarının sayısını, yerini ve uzak metastaz durumunu vurgular(50).

Tablo 3. Rektum kanserlerinde TNM evrelemesi

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

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

Tablo 4. Kolorektal kanser için prognostik gruplar†

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

*Modifiye Astler-Coller evrelemesi

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

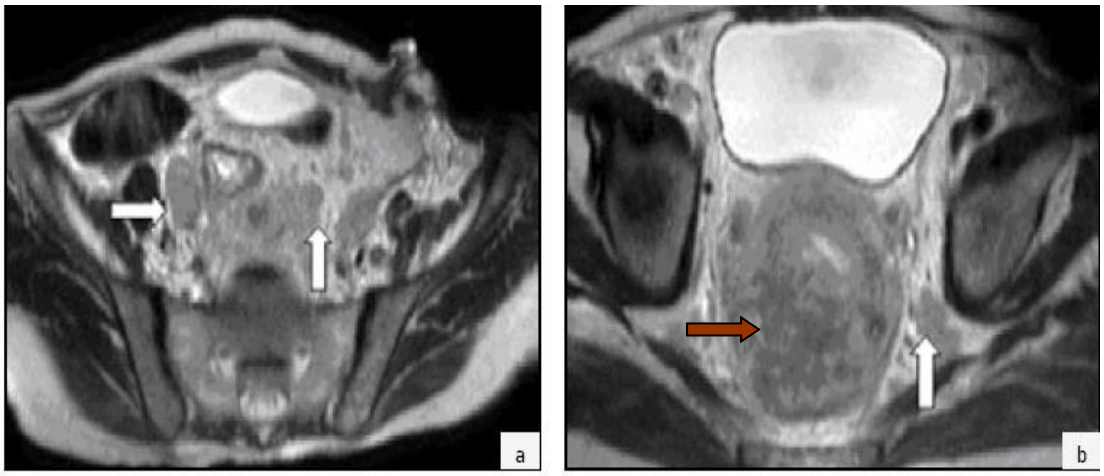
2.4.Rektum Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri

2.4.1.Bilgisayar Tomografi (BT):

İlk çalışmalarda konvansiyonel BT özellikle lokal ileri rektal kanserlerin evrelemesinde kullanılmış ve %79-94 yüksek doğruluk oranları bildirilmiştir (51-60).

Takip eden çalışmalarda daha küçük çapta tümörleri değerlendirmedeki doğruluğunun beklenildiği kadar yüksek olmadığı(%52-74) görülmüştür(61,62). Yakın zamanda bildirilen bir meta-analizde, 1980-1998 yılları arasında yürütülen 78 çalışmada toplam 4897 olguda T evrelemede, BT’nin bildirilen doğruluk oranı %73’tür(57). BT

düşük uzaysal ve kontrast rezolüsyonu nedeniyle rektal duvarın ayrıntılı görüntülenmesinde yetersiz kalmaktadır (61).



Resim 7. Rektum kanserinin MR görümtüsü

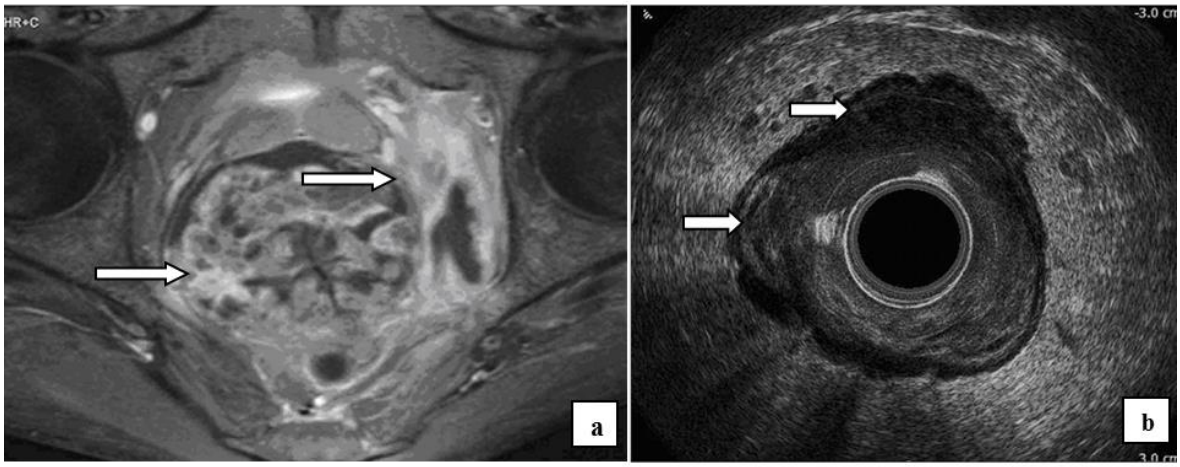
T4N3 Rektum kanseri olan bir olguda a) T2 ağırlıklı aksiyal kesitte okla işaretli patolojik lenf nodları b)Lümeni tama yakın tıkayan kitle (kırmızı ok) ve solda lenf nodu (beyaz ok)

2.4.2.Endorektal Ultrasonografi (ERUS)

ERUS günümüzde rektal duvar tabakalarının değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntemdir. T evrelemede doğruluk oranı en yüksek olan modalitedir(%69-97)(64-86). ERUS yüzeyel rektal kanserlerin evrelemesinde oldukça etkili bir yöntem olmakla birlikte lokal ileri rektal kanser evrelemesinde kullanışlı değildir. ERUS'ta 7.5 mHz prob ile elde edilebilen görüntüleme alanı en fazla 5 cm^{2}'lik bir alandır. Küçük görüntüleme alanı nedeniyle perirektal alana büyük ölçüde uzanan tümörün yayılımını ve periferdeki mezorektal lenf nodlarını görüntüleyemez. Stenoz oluşturan tümörlerde uygulanamaz. Rektosigmoid bileşkeye uzanan yüksek yerleşimli tümörler değerlendirilemez.

Yakın zamanda ERUS ile yapılan ve 1184 hastayı içeren geniş bir çalışma bunu doğrulamaktadır (82). Bu çalışmada rektal kanserin evrelendirilmesinde hesaplanan %69'luk doğruluk oranı literatürde daha önce bildirilen değerlere göre düşüktür. Çünkü ERUS'da akustik penetrasyonun sınırlı bir derinliği göstermesi, tümör hacmi büyük olan T3 ve üzeri rektal kanserlerin lokal yayılımının değerlendirilmesine engel oluşturmaktadır. Bu farklı sonuçların başka bir nedeni de daha önceki ERUS

çalışmalarında bildirildiği üzere incelemenin operatör bağımlı olması ve buna bağlı değerlendirenler arasında ortaya çıkan görüş farklılığıdır(75-84). ERUS yüzeyel rektal kanser evrelemesinde oldukça doğru ve güvenilir bir yöntem olmakla birlikte mezorektal eksizyon planının değerlendirilmesinde elverişli değildir .



Resim 8. Rektum kanserinin YRMR ve ERUS görüntüleri

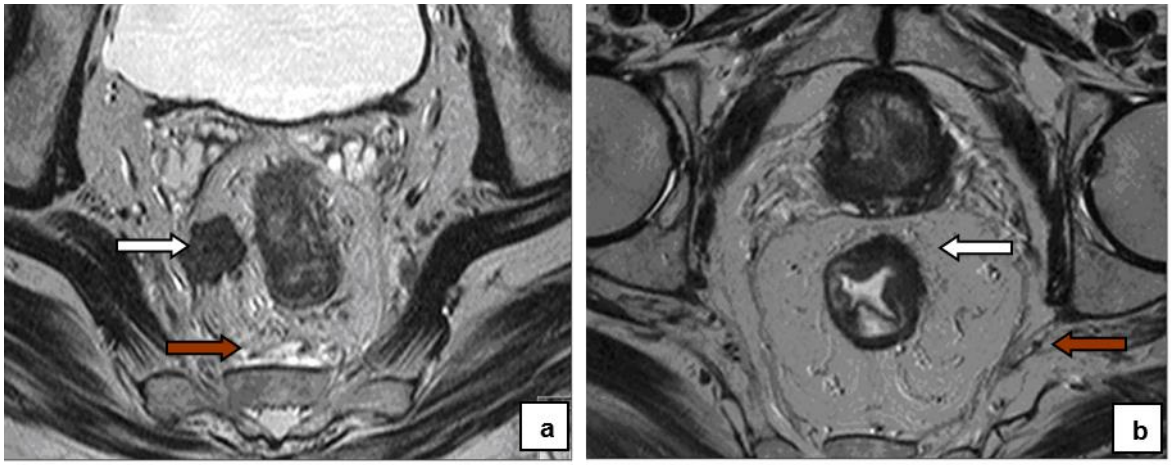
a) MRG'de T4 tümör. Aksiyel görüntülerde, rektumda lümeni konsantrik olarak tama yakın daraltan, perirektal yağlı tabakaya uzanan ve pelvik yan duvara invaze kitlesel lezyon(beyaz ok). **b)**Endorektal ultrasonografide T3 tümör. Rektumda lümeni çevresel olarak tutan ve perirektal yağlı dokuya uzanan kitlesel lezyon (beyaz ok). (Funda Obuz, DEÜTF Radyoloji AD, katkılarıyla)

2.4.3.Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

MR pelvik hastalıklardaki başarılı kullanımı ile rektal kanserin lokal evrelemesinde yavaş yavaş BT'nin yerini almıştır. Preoperatif rektal kanser evrelemesinde MR ilk kez 1986 yılında Hodgman ve ark, Butch ve ark tarafından gövde sargısı ile kullanılmıştır. Ancak bu konvansiyonel teknik rektal duvar katmanlarını ayırt etmekte yetersiz kalmıştır. T evrelemesinde doğruluk oranları %58-74 arasında bildirilmiş olup bu farklı sonuçlar olgu sayısının az olması ve lokal ileri tümörlerin sayıca baskınlığına bağlıdır(58-64). Tüm bu çalışmalarda tekrarlayan iki problem vardır: ilki geniş görüntüleme alanı nedeniyle düşük sinyal-gürültü oranı, diğeri lenf nodu tutulumunun belirlenmesindeki düşük özgüllüktür.

2.4.4.Endorektal MR (ERMR)

Endoluminal sargıların kullanıma girmesi görüntü rezolüsyonunun artmasına ve rektal duvar katmanlarının ayrıntılı olarak değerlendirilebilmesine olanak vermiştir. Bu da T evrelemede başarı oranlarının artmasına neden olmuştur(%71-91)(87-93). Endorektal MR (ERMR) ve ERUS'u karşılaştıran çalışmalar yüzeyel tümörlerin evrelemesinde ERMR'ın ERUS kadar başarılı olduğunu göstermiştir(78-92). Ancak pahalı ve tolerabilitesi hastaya göre değişkenlik gösteren minimal invaziv bir yöntemdir. Görüntüleme alanı ERUS gibi sınırlı olduğundan mezorektal fasya, mezorektal yağ dokusu ve periferik lenf nodlarını göstermede yetersizdir. Stenoz oluşturan tümörlerde uygulanamaz. Bu gibi nedenlerle incelemenin gerçekleştirilememe oranı % 40 gibi oldukça yüksek bir orandır (85). Ayrıca tüm rektal kanserlerin %20'sini oluşturan yüksek yerleşimli tümörlerde görüntüleme alanının sınırlı olması ve tümörün uzun aksının sargınınkinden fazla olması durumunda değerlendirme zordur (90).



Resim 9. Rektum tümörünün mezorektal fasya ilişkisi a)MRG'de mezorektal faysa tutulumu. Aksiyel görüntülerde, rektum sağ lateral kesimde mezorektal fasyaya invaze tümör dokusu ya da lenf noduna ait olabilecek lezyon **b)**MRG'de T3 tümör. Aksiyel görüntülerde, rektum sol anterolateral duvarda, perirektal yağ dokusuna uzanan kitlesel lezyon**,** mezorektal fasya normaldir. (kırmızı ok mezorektumu göstermektedir) (Funda Obuz'un DEÜTF Radyoloji AD, katkılarıyla)

2.4.5.Yüksek rezolüsyonlu Faz Dizilimli Manyetik Rezonans Görüntüleme

Faz dizilimli sargıların kullanıma girmesiyle MR görüntülemenin bu alanda performansı artmıştır. Gövde sargısı kullanılarak çekilen MR'dan daha yüksek olan uzaysal rezolüsyonu, ERMR ile benzer şekilde rektal duvar tabakalarının görüntülemesinin yanı sıra, geniş görüntüleme alanı ile yüksek rezolüsyonlu görüntüleme hem yüzeyel hem de lokal ileri rektal tümörlerin evrelemesinde kullanışlı, noninvaziv bir yöntem haline gelmiştir. Klostrofobisi olan hastalarda da önce ayaklar magnete girecek şekilde inceleme yapılabilir (feet-first), bu halde hastanın başı ve üst gövde kesimi magnet dışında kalır. Tümör lokalizasyonu ya da stenoz varlığı bu incelemede engel oluşturmaz. Buna karşın yüzeyel sargı tekniği kullanılarak yapılan ilk MR çalışmalarında T evrelemesindeki başarı oranı %58-74 olarak bildirilmiş, gövde sargısı kullanılarak yapılan MR ve hatta BT ile yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında çok da yarar sağlamadığı gösterilmiştir (58-64).

Yüksek rezolüsyonlu MR'ın çalışmalardaki düşük performansı ilk kullanıma giren faz sıralı tekniklerde uzaysal rezolüsyonun düşük olması ile açıklanabilir. Ancak yeni jenerasyon faz sıralı sargılarda uygulanan yüksek uzaysal rezolüsyon bile T evrelemede başarı oranlarını beklendiği kadar yükseltemediği (%65-86) gibi, değerlendiriciler arasında belirgin farklılıklar gösterilmiştir (93-96). Buna karşın Brown ve ark'ın yüksek rezolüsyonlu MR ile yaptığı çalışmada, rektal kanserin evrelemesinde %100 oranında doğruluk ve değerlendiriciler arasında tam uyum bildirilmiştir (97).

Rektal yüksek rezolüsyonlu MR görüntülemede farklı teknikler öne sürülmüş olmakla birlikte optimal teknik için hala kabul edilmiş ortak bir görüş yoktur. Rezidü feçes varlığı değerlendirmede hata yaratabileceğinden iyi bir rektal temizlik yapılması gereklidir. Rektal lümen distansiyonu hala tartışılan bir yöntemdir. Rektal duvar tabakalarının değerlendirilmesi için distansiyon oluşturulabilir, fakat luminal distansiyon yaratmadan da optimal sonuçlar elde edilebildiği bildirilmiştir(97). Luminal distansiyon hava ya da pozitif / negatif kontrast madde ile gerçekleştirilebilir. Hava ve negatif kontrast madde ile lümen T2A sekanslarda hipointens, pozitif kontrast madde ile T1A sekanslarda hiperintens görülür. Böylece farklı sinyal özelliğindeki tümör ayırt edilebilir.

Çekim protokolünde iki farklı yaklaşım söz konusudur: birincisi sadece T2A sekanslar, ikincisi hem T1A hem T2A sekanslarla görüntüleme (98). T2A imajlar, nefes

tutmadan turbo spin echo sekanslar ile elde edilir. Gelişen yüksek rezolüsyon matriksi, ince kesitler (< 3-4 mm) ve küçük görüntüleme alanı (FOV=field of view) ile birlikte yüksek rezolüsyon elde edilir. Yağ baskılı T2A görüntüleme de perirektal yağlı dokuya tümör uzanımını saptamak amacıyla kullanılabilir(99). Kontrastlı T1A görüntüler de elde edilebilir(100,101). Dinamik kontrastlı T1A turbo spin echo sekanslar ERMR ile kullanılmıştır. Yüksek rezolüsyonlu MR kullanan diğer çalışmacılar konvansiyonel spin echo sekanslar kullanarak kontrastlı T1A görüntüler elde etmişlerdir. T1A görüntüler alınırken intravenöz kontrast madde kullanımı şarttır, çünkü kontrastsız incelemelerde rektal duvar katmanları ayrıntılı olarak görüntülenemez. Kontrastlı T1A görüntülerde mukoza ve submukoza erken ve yoğun kontrast tutulumu gösterirken muskularis propria kontrastlanmaz; perirektal yağlı doku hiperintens izlenir(98). Kontrastlı T1 ağırlıklı sekansların rektum kanserinin lokal evrelemesinde gerekli olmadığı gösterilmiştir(100).

Rektumun görüntülemesi sırasında anal kanalın da değerlendirilebileceği bildirilmektedir. ERMR'a göre uzaysal rezolüsyonun düşük olmasına rağmen YRMR ile levator ani ve puborektal kaslar ile internal ve eksternal sfinkterler ve anal kanal gibi majör anatomik yapıların görüntülenebildiği bildirilmektedir(68).

T2A görüntülerde yağ doku yüksek sinyalli ve musküler tabaka düşük sinyalli izlenirken, tümör dokusu bu yapılara göre orta dereceli sinyal intensitesine sahiptir.

Ayrıca intensitesi mukoza ve submukozadan da yüksektir. Mezorektal fasya hiperintens görünümdeki perirektal yağlı doku çevreleyen ince, hipointens bir band şeklindedir .

YRMR inceleme mukoza ve submukoza katmanlarının ayrımında yetersiz olduğundan T1 ve T2 evrelerini birbirinden her zaman ayırt edemez. T1 ve T2 evre tümörlerde submukoza ve onu çevreleyen sirküler kas tabakası arasındaki sınır tümöral tutulum nedeniyle seçilemez, ancak muskülaris propria ile onu çevreleyen perirektal yağ dokusu arasındaki sınır intakttır. Yani muskülaris propria ve perirektal yağ doku arasındaki sınır net izleniyorsa tümör evre T1 ya da T2 ile sınırlıdır. Eğer bu sınırı net izleyemiyorsak ve bu alanda tümörün nodüler uzanımları mevcutsa tümör evre T3 ile uyumludur. Evre T2 ile T3 ayrımının kesin kriteri perirektal yağlı doku tutulumudur. Ancak burada da temel sorun tümör çevresinde izlenen dezmoplastik reaksiyondur. Bu nedenle yüksek evreleme belirgin bir problemdir. Evre T4 tümörlerde pelvik duvara ait musküler yapılar ve komşu intrapelvik organlarda tümöre ait sinyal değişiklikleri izlenir(98).

2.4.6.Pozitron Emisyon Tomografisi

Kolorektal kanserlerde, FDG-PET'in (Fluoro-2-D-glucose-Pozitron Emisyon Tomografisi) primer odağı göstermedeki performansı nüks hastalığın belirlenmesine göre düşüktür. Yöntemin primer odak için duyarlılığı %100 iken, özgüllüğü sadece %43'tür(102-104). FDG-PET ise metabolik rezolüsyonunun çok yüksek olmasına karşın, anatomik rezolüsyonunun düşüklüğü nedeniyle lokal yayılımın değerlendirilmesinde uygun bir yöntem değildir. Şu an için seçilmiş hastalarda yapılacak evreleme dışında, primer odağın saptanması amacıyla FDG-PET önerilmemektedir(104). Bu teknik kolorektal kanserlerde relaps ve metastazların cerrahi rezeksiyonu öncesi evrelemesinde, açıklanamayan karsinoembriyonik antijen(CEA) yüksekliğinde, relaps veya metastatik hastalığın lokalizasyonunda, tedavi sonrası rezidüel hastalığın belirlenmesinde, neo-adjuvan tedavide tümör cevabının belirlenmesinde ve prognoz hakkında bilgi sahibi olmada kullanılabilmektedir. Rekürren hastalığı değerlendirmede cerrahi sonrası değişiklikler ve fibrosis nedeniyle güçlükler ortaya çıkar. Kemoterapi ve radyoterapi sonrası da inflamasyon ve fibrozis görülür. PET fibrotik veya inflamatuar değişiklikleri rekürren hastalıktan ayırmada faydalı olur. Heubner'ın yaptığı 11 çalışmayı içeren bir meta-analizde PET'in lokal rekürrensi saptamada duyarlılığı %97, özgüllüğü %76 olarak belirtilmiştir(105). PET'in diğer bir avantajı da yaygın hastalığın saptanması sonucu, ciddi morbidite taşıyan uygun olmayan lokal tedavilerin yapılmasını önlemesidir. Küratif rezeksiyon için karaciğer metastazlarını belirlemede en hassas olan iki yöntem olan intraoperatif US(IOUS) ile PET'in karşılaştırıldığı bir çalışmada PET'in pozitif prediktif değerinin %93, IOUS'un %89 olarak saptandığı belirtilmiştir(106).

2.5.Tedavi

2.5.1.Cerrahi Tedavi

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

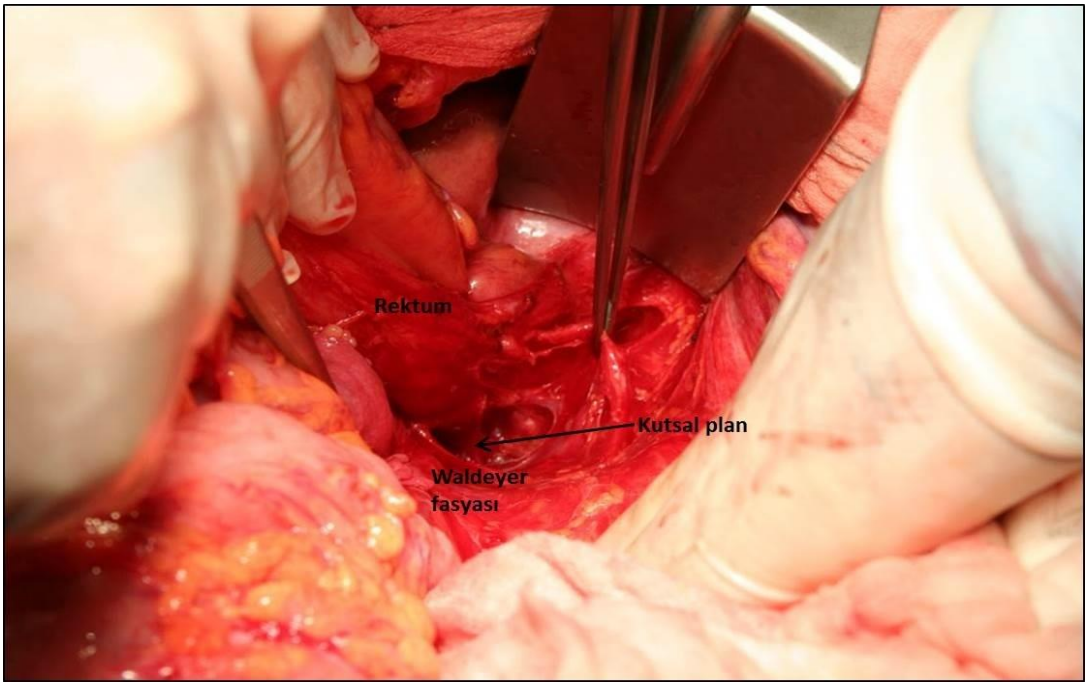
Rektum kanser cerrahisinde tümörün barsak duvarı içinde distale doğru ilerlemesi distal intramural sınır olarak tanımlanır. Sağlam cerrahi sınırlarla tümörün çıkarılması için bu sınır önemlidir. Günümüzde alt rektum kanserlerinde en az 1 cm distal temiz sınırın yeterli olduğu düşünülmektedir. Fakat intramural yayılım ile mezorektum içindeki yayılımı birbiri ile karıştırmamak gerekir. Rektum tümörü intramural yayılımdan farklı olarak rektum mezosu içinde satellit şeklinde distale doğru da yayılabilmektedir. Lokorejiyonel nüks, rektum kanseri ameliyatlarından sonra %3-30'lara kadar çıkabilen oranlarda görülmektedir. Lokorejiyonel nüksün bu kadar değişik oranlarda ortaya çıkmasında hastalığın evresi, tümörün özellikleri, cerrahi teknik ve cerrahın deneyimi gibi birçok faktör rol oynar. Evreye göre yapılması gereken adjuvan tedaviler nüksü azaltıcı etki gösterir.

Gözle görülemeyen tümör odakları rektum kanser cerrahisinde lokal nükslerin en önemli nedenidir. Literatürde tümörün makroskopik sınırının distalinde mezorektum içindeki mikroskopik satellitler araştırıldığında en uzak satellitin yaklaşık 4–5 cm uzakta olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle orta ve distal yerleşimli rektum kanserlerinde total mezorektal eksizyon(TME) yapılması gerekmektedir.

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

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

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



Resim 10. TME'de Cerrahi Plan

2.5.1.1.Aşağı Anterior Rezeksiyon(AAR)

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

2.5.1.2.İntersfinkterik rezeksiyon(ISR) ve koloanal anastomoz

Alt rektum kanserleri onkolojik açıdan rektumun proksimal üçte ikisindeki kanserlerden farklı davranmaktadır. Alt rektum kanserleri daha çok lateral yayılmakta ve daha fazla lokal nükse yol açmaktadır. Çok aşağı yerleşimli ve/veya anal kanala uzanan rektum kanserlerinin tedavisinde distal sınırın 1 cm'nin üzerinde olmasının yeterli olduğunun gösterilmesinden sonra sfinkter koruyucu cerrahi teknikler; intersfinkterik rezeksiyon(İSR) ve koloanal anastomoz abdominoperineal rezeksiyona(APR) alternatif bir yöntem haline gelmiştir.

2.5.1.3.Abdominoperineal rezeksiyon(APR)

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

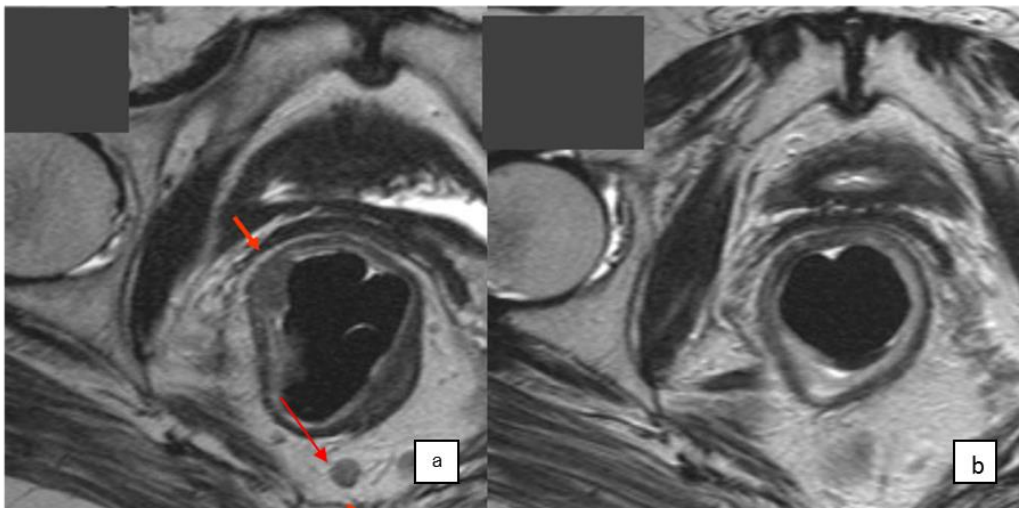
2.5.1.4.Lokal Eksizyon

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

2.5.2.Preoperatif ve Postoperatif Kemoradyoterapi(KRT)

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

Ülkemizde ve Amerika kıtasında kemoterapi ile kombine edilen uzun süreli radyoterapi(günlük 180–200 cGy ve toplam 4500–6000 cGy) tercih edilmektedir. Cerrahi tedavi neoadjuvan KRT bittikten sonra radyoterapinin etkilerinin ortaya çıkmasını beklemek amacıyla 4–6 hafta sonra yapılır. Preoperatif uzun süreli kemoradyoterapinin en önemli avantajı patolojik tam cevap olasılığıdır(ypT0N0M0).



Resim 11. KRT öncesi ve sonrasırektum tümorü MR görüntüsü

a) T3N2MO Preoperatif KRT öncesi rektum tümörü(multıpl mezorektal lenf nodları; kırmızı ok) b) T0N0M0 Preoperatif KRT sonrası klinil tam yanıt

2.6.Prognostik Faktörler

Prognostik faktörler bağımsız olarak hastanın sonuçlarını etkileyen değişkenlerdir. Kolorektal kanserde yapılan çalışmalarda sürekli kanıtlanan en önemli bağımsız prognostik faktör tümörün evresidir(50). College of American Pathologists(CAP) tarafından 1999 yılında kolorektal kanserlerde biyolojik, genetik, moleküler ve diğer doku bağımlı faktörlerin rolünü değerlendirmek amacıyla bir 'Prognostik Faktörler Konsensus Konferansı' düzenlendi(107). Olası prognostik faktörler prognostik değerlerini ortaya koyan yayınlanmış kanıtların gücüne göre aşağıdaki kategorilere ayrıldı.

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

Kategori I Faktörler

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

Lokal tümör boyutu: Hastalığın lokal yayılımı(örneğin tümör penetrasyon derinliği) sağkalımı bağımsız olarak etkiler(108). Nitekim T kategorisini belirleyen özelliklerin değerlendirilmesi ve raporlanması, özellikle de serozal tutulum varlığı ya da yokluğuna göre değişkendir.

Bölgesel lenf nodu tutulumu: Bölgesel lenf nodu tutulumu KRK'ların cerrahi rezeksiyonunu takiben sonucun en güçlü belirleyicilerinden birisidir. Nodal yayılım hem kolon hem de rektum kanserleri için adjuvan tedavi endikasyonudur. Kolon ve rektum kanserlerinin her ikisi için de bölgesel lenf nodu tutulum insidansı hem primer tümörün transmural invazyon derinliği ile hem de histolojik evre ile ilişkilidir. Tutulan lenf nodlarının sayısı onkolojik sonuçlar için güçlü bir göstergedir(109). Bu nedenle 2010 TNM sınıflaması nodal tutulumu tutulan lenf nodlarının sayısına göre gruplamaktadır. Tutulan lenf nodu sayısına ek olarak cerrahi spesimendeki lenf nodlarının toplam sayısı hem evre II, hem de evre III hastalık prognozunu direkt olarak etkilemektedir(110). Farklı bulgular da olmakla birlikte, uzman gruplarca hazırlanmış kılavuzlarda nodal durumun doğru tespit edilebilmesi için en az 12 nodun histolojik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Ancak bu sayı T evresi ve tümörün histolojik derecesi gibi değişkenlere göre belirlenmemiş olan eski gözlemsel verilere dayanılarak ampirik olarak belirlenmiştir(111).

Mezenterik nodüller: 7. TNM sistemi perikolik veya perirektal yağ dokusu içindeki ya da mezenter içindeki herhangi bir boyuttaki ayrılmış yuvarlak tümör nodüllerini tanımlamak için "satellit tümör depoziti" terimini kullanmaktadır(50). Diğer lenf nodu metastazlarının yokluğunda bunları nodal metastazın eşdeğeri ve N1c evre hastalık olarak değerlendirmişlerdir. pN durumunun belirlenmesi için tutulmuş lenf nodu içerisinde her bir satellit tümör depoziti ayrı ayrı sayılmalıdır. Tümör depozitlerinin varlığı güçlü bir olumsuz prognostik özelliktir(112).

Nodal mikrometastaz: İzole tümör hücreleri(İTH) histolojik kesitlerde (H&E ile) ya da immünohistokimyasal metodlarla görülen büyük büyütmede ≤2 mm ölçülen küçük tümör hücresi kümeleri ya da tekli tümör hücreleri veya tümör spesifik DNA' yı saptamak için kullanılan revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu(RT-PCR) gibi non-histolojik moleküler metodlarla saptanmış herhangi bir tümördür(113). Nodal mikrometastaz varlığı ve prognostik etkileri "sentinel nod"(bekçi lenf düğümü) haritalamasının gelişmesi ve lenf nodu içindeki tekli tümör hücrelerinin ve küçük kümelerin saptanmasını sağlayan non-histolojik tekniklerin gelişmesi ile daha fazla önem kazanmıştır. Bu yöntemlerin kullanımı histolojik olarak node-negatif olan KRK'li hastaların neredeyse % 50' sinin pT kategorisine göre daha yüksek evrelere geçmesi ile sonuçlanabilmektedir(114). Nitekim bu mikrometastazların biyolojik önemi belirsizdir. Bu mikrometastazların saptanması bazı çalışmalarda prognozu değiştirirken(116), bu etki tüm

çalışmalarda gözlenmemiştir(116). Bu metodların rutin kullanıma geçirilmelerinden önce iyi düzenlenmiş çalışmalarla klinik olarak onaylanmaları gerekmektedir. Tüm bu nedenlerden ötürü 7. TNM evreleme sınıflamasında standart histolojik tekniklerle ya da immünohistokimyasal olarak saptanan İTH'ler pN0(i+) olarak ve sadece RT-PCR gibi özel moleküler tekniklerle saptanmış olan tümörler ise pN0(mol+) olarak kodlanmıştır.

Lenf damar invazyonu(LDİ), Venöz invazyon(Vİ): Venlere ya da küçük damarlara tümör invazyonu önemli bir prognostik belirteçdir. Lenfatik invazyon için de benzer veriler bildirilmiştir(117,118).

Rezidüel tümör: Kesin tedavi sonrası rezidüel tümör olumsuz bir prognostik faktördür(119). Rezeksiyonun bütünlüğü çevresel rezeksiyon sınırının durumuna bağlıdır ve transvers sınırları ve gözlenen fakat cerrahi sırasında çıkartılmayan diğer hastalıkları içermektedir(50). R ifadesi tedavi sonrası lokal rezidüel hastalığı işaret etmektedir ve sadece M0 hastalık durumunda kullanımı uygundur. TNM evreleme sistemindeki rezidüel hastalık kodları(R0, R1 ve R2) aşağıda belirtilmiştir(50):

- R0 – Histolojik olarak tüm sınırların tutulmamış olduğu komplet tümör rezeksiyonunu gösterir
- R1 – Cerrahi rezeksiyon sınırında mikroskopik tutulum ile birlikte inkomplet tümör rezeksiyonu gösterir(sınırlar makroskopik olarak tutulmamış).
- R2 – Rezeke edilmemiş makroskopik rezidüel tümörle birlikte inkomplet tümör rezeksiyonunu gösterir(primer tümör, bölgesel lenf nodları ya da makroskopik sınır tutulumu).

Tümör ve rezeksiyon sınırı arasındaki minimal mesafeyi dikkate alan bir genişletilmiş R sınıflaması tasarlanmaktadır(120).

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

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

- Preoperatif CEA değerlerinin prognostik önemi vardır. CEA seviyesi ≥5.0 ng/ml olduğunda tümör evresinden bağımsız olarak sağkalıma olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir(121).

Kategori II A faktörler

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

Tümör derecesi: Histolojik derece tümörün diferansiyasyon derecesini gösterir ve evreden bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir(122).

Çevresel rezeksiyon sınırı: Çevresel rezeksiyon sınırı(ÇRS) spesimenin cerrahi olarak disseke edilmiş nonperitonealize yüzeyine karşılık gelmektedir. Kolorektumun serozal mezotelyal hücre tabakası tarafından çevrelenmemiş(ya da çıkan ve inen kolon veya rektosigmoid kolonda olduğu gibi parsiyel çevrelenmiş) herhangi bir cephesini ifade etmektedir ve retroperitondan diseke edilmelidir. Orta ve alt rektum kanserlerinde spesimenin tüm dış yüzeyi ÇRS olarak değerlendirilmektedir. Rektum kanserlerinde cerrahi teknik ve ÇRS durumu en önemli prediktif faktörlerden biridir(123). Tümörün penetran kenarı çevresinde yeterli cerrahi ile birlikte TME lokal nüks oranını azaltır. Cerrahi spesimenin analizinde distal cerrahi sınır ve ÇRS arasındaki mesafe mm cinsinden ölçülmeli ve kaydedilmelidir. ÇRS pozitif olarak adlandırılacak durumlar için halen tartışma devam etmektedir(124), fakat çoğunluk görüşü tümörün en derin penetrasyon noktası ile ÇRS arasındaki mesafe ≤1 mm olduğunda pozitif olduğu yönündedir(123).

Neoadjuvan tedavi sonrası tümör regresyonu: Preoperatif ya da neoadjuvan tedavi rektum tümörleri için artan miktarlarda kullanılmaktadır. Cerrahiyi takiben adjuvan tedavi yapılmasına kıyasla neoadjuvan tedavinin daha az uzun dönem tedavi ilişkili toksisitesi ve bazı vakalarda sfinkter fonksiyonunun korunmasıyla ilişkisi mevcuttur. Neoadjuvan tedavi sonrası rezeke spesimendeki patolojik TNM evrelemesi neoadjuvan tedavi almamış tümörlerden daha farklıdır(ypTNM sınıflaması)(50). Preoperatif tedaviye bağlı tümör regresyon derecesi önemli bir prognostik faktördür(125) ve patoloji raporunda bildirilmelidir.

Kategori II B faktörler

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

Histolojik tip: Kural olarak, birkaç yüksek dereceli alt tip(taşlı yüzük hücreli, az diferansiye ya da andiferansiye tümörler gibi) dışında histolojik tip kolorektal adenokarsinomlar için bağımsız bir prognostik faktör sayılmamaktadır(117,126).

Mismatch Repair eksikliği ve lenfosit infiltrasyonu: MMR eksikliği ve tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı tüm çalışmalarda olmasa da birçok çalışmada gösterilmiş prognostik faktörlerdir(127).

18q delesyonu: Az sayıdaki retrospektif çalışmalarda 18q durumu sağkalım açısından bağımsız bir gösterge olarak görülmekle birlikte 18q durumunun prognoz belirlemedeki kullanımının kısıtlı olduğu düşünülmektedir(128).

Tümör sınırı: KRK' lar için tümör sınırındaki tümör konfigürasyonunun evreden bağımsız prognostik önemi olduğu ve karaciğer metastazı için prediktif olabileceği gösterilmiştir. Özellikle düzensiz, infiltratif paternde büyümenin bağımsız olumsuz prognostik faktör olduğu çeşitli çok değişkenli analizler ile gösterilmiştir(129). Tümör sınırındaki spesifik bir özellik olan tümör tomurcuklanmasının evreden daha yüksek prognostik değeri olduğu ve prognostik değerinin genel tümör sınır konfigürasyonundan bağımsız olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir(130,131). T1 ve yüzeyel T2 rektum kanserlerinin APR spesimenlerinde bölgesel lenf nodu metastazı açısından prediktif olduğu ve lokal eksizyon sonrası nüks riski olan hastalar için faydalı bir gösterge olduğu bildirilmiştir(130).

Perinöral invazyon(PNİ): Çeşitli çalışmalarda perinöral invazyonun kötü prognozla ilişkili olduğu çok değişkenli analizlerle gösterilmiştir(132).

Kategori III faktörler:

Bu faktörlerin prognostik değerleri henüz yeterli düzeydeki çalışmalarla belirlenmemiştir. Bu grup içerisinde yeralan faktörler:

- DNA içeriği: DNA içeriğindeki anormallikler(anöploidi) birçok çalışmada bağımsız olumsuz prognostik faktör olarak gösterilmiştir(133).

- Tüm diğer moleküler belirteçler: Klinik olarak uygulanabilir, umut vaadeden çok çeşitli moleküler belirteçler üzerinde çalışılmıştır.
  - Tümör baskılayıcı genler(LOH 1p, LOH 8p; LOH5q; LOH 17p)
  - Onkogenler(K-ras; c-myc)
  - Apoptozis ile ilgili genler(bcl–2;BAX; Apoptosis protease activating factor–1)
  - DNA sentezi ile ilgili genler(timidilat sentetaz; timidin fosforilaz)
  - Büyüme faktörleri ve büyüme faktörü reseptörü genleri(TGFa; TGFb; HER2 [c-erbB–2]; EGF-R)
  - Siklinler ve siklin bağımlı kinaz inhibitör genleri(p27; p21)
  - Anjiyogenez ile ilgili genler(Vasküler endotelyal büyüme faktörü[VEGF])
  - Adezyon molekülü ile glikoprotein genleri(CD44; E-cadherin [CDH1]; sialo-Tn antijen)
  - Matriks metalloproteinaz ve onların inhibitörleri(MMPs; urokinaz tipi plasminojen aktivatörü)
  - Metastaz baskılayıcı genler(nm23-H1)
  - Mikro RNA overekspresyonu
  - Epigenetik sapmaları(metilasyon düzeyleri gibi)
  - Peroksizome proliferator-aktive reseptör-gama(PPARG)

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

- K-ras ve EGFR hedefli tedavi: K-ras mutasyonu çeşitli tedavilere yanıtsızlığı değerlendirmede prediktif faktör olmasının aksine prognostik faktör olarak belirsizliğini korumaktadır. KRK' ların yaklaşık %40-45' inde saptanan K-ras mutasyonu EGFR inhibitörü olarak kullanılan cetuximab, panitumumab gibi tedavilere direçle ilişkilidir.

- İntratümöral mikrodamar yoğunluğu: Tümör kaynaklı anjiogenezin bir yansımasıdır. Bazı çalışmalarda sağkalım ile ilgili olumsuz prognostik faktör olarak gösterilmiştir.
- Hücre yüzey molekülleri; Günümüze kadar birçok hücre yüzey proteinleri ve karbonhidratları bağımsız faktör olarak incelenmiştir. Fakat daha üst kategorilerde yer alabilmesini sağlayacak yeterli klinik çalışmalar mevcut değildir. Bu faktörlerden bazıları;

  HLA molekülleri(Sınıf I ya da II), CA 19–9 ve CA 72–4, E-cadherin, İntegrin, Tip IV kollajen, Jelatinaz B(MMP–9), Laminin
- Peritümöral fibrozis ve inflamatuvar yanıt: İnvaziv KRK'lerde yaygın olarak görülen desmoplastik stromal yanıt tümörün sertliğinden sorumludur. Bazı çalışmalarda bağımsız olumsuz faktör olarak saptanmıştır. Tümörle ilişkili hücresel inflamasyonun bazı çalışmalarda onkolojik olarak iyi sonlanımla birlikteliği gösterilmiştir.
- Fokal nöroendokrin diferansiyasyon: her ne kadar nöroendokrin diferansiyasyonun olumsuz prognostik faktör olduğu gösterilmişse de fokal nöroendokrin diferansiyasyon ile ilgili sonuçlar net değildir.
- Proliferatif aktivite: Tümörlerin proliferasyon oranı mitotik indeks, argirofilik nükleolar organizasyon bölgeleri(AgNORs) , flow sitometri ile hücre döngüsünün S fazı analizi gibi çeşitli yöntemlerle tepit edilebilir. Ancak bu yöntemlerin prognozla ilişkisini ortaya koyacak yeterli çalışmalar mevcut değildir.

Kategori IV faktörler:

İyi çalışılmış faktörler arasında tümör boyutunun(134) ve makroskopik tümör konfigürasyonunun(117) prognoza önemli bir etkisi olmadığı belirlenmiştir. Yeni veriler tümör boyutunun rektum kanseri için değil ama kolon kanseri için olumsuz prognostik faktör olabileceğini göstermektedir(135).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Ekim 2008-Şubat 2011 arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kolorektal Cerrahi Birimi tarafından rektum kanseri nedeniyle elektif küratif onkolojik cerrahi uygulanmış olan 148 rektum adenokanserli hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların hepsinin kolonoskopik biyopsi ile kanıtlanmış rektum adenokanseri tanısı vardı. Preoperatif evreleme için tüm hastalara yüksek rezolüsyonlu pelvik MR ve torakoabdominal bilgisayarlı tomografi yapıldı. Çalışmaya rezeksiyon spesimenlerinin patolojik incelemeleri DEÜTF Patoloji AD tarafından yapılmış hastalar dahil edildi. Hastaların tümü kolorektal cerrahlar tarafından TME ilkelerine göre ameliyat edildi. Çalışmadan dışlanma kriterleri eşlik eden peritoneal karsinomatozis bulgusu, uzak metastaz, acil cerrahi ya da preoperatif ölüm olarak belirlendi.

Bu süre içerisinde 220 hasta rektum kanseri tanısıyla opere edildi. Bu hastalardan çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan ve preoperatif pelvik MR yapılan 230 hastadan 125'i çalışmaya alındı. Hastaların 53'ü(%42,4) kadın, 72'si(%57,6) erkekti.

Hastaların daha önce iyi araştırılmış klinikopatolojik özelliklerinin yanı sıra yaşı, cinsi, vücut kitle indeksi (VKİ), perioperatif kan transfüzyonu sayısı, MR pelvimetri ile elde edilmiş transvers aksiyal ve sagital planda ölçülen pelvik boyutlar(pelvik girim, pelvik derinlik, intertüberöz mesafe, interasetabuler mesafe, sakral promontoryumdan S_3 ve S_4 disk aralığına uzanan mesafe, pelvik kavite indeksi, S_3 koksiks arası mesafe), preoperatif tümör volüm ölçümü, preoperatif evre, ameliyat tekniği, patolojik evre, lokal nüks ve uzak metastaz, genel ve hastalıksız sağkalım bilgileri arşivsel veri tabanı kullanılarak prospektif kohort olarak kayıt altına alındı.

I. Çalışmanın primer sonlanım noktası;

1) Pelviste rektum kanser cerrahisinin iyi bilinen anatomik zorluğunu somut matematiksel ölçümlerle ortaya koymak

2) Lokal ileri evrenin bir ifadesi olan artmış tümör hacminin ameliyatta teknik zorluğa lokal rekürrens ve komplikasyonlara (özellikle anastomoz kaçağı temelinde) sebep olup olmadığını araştırmaktır.

II. İkincil sonlanım noktası;

Bahsedilen bu faktörlerin onkolojik sonuçları ne derece etkilediğini ortaya koymaktır.

Çalışma için DEÜTF Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (onay no:566-GOA 2012).

A.MR volümetrik değerlendirme:

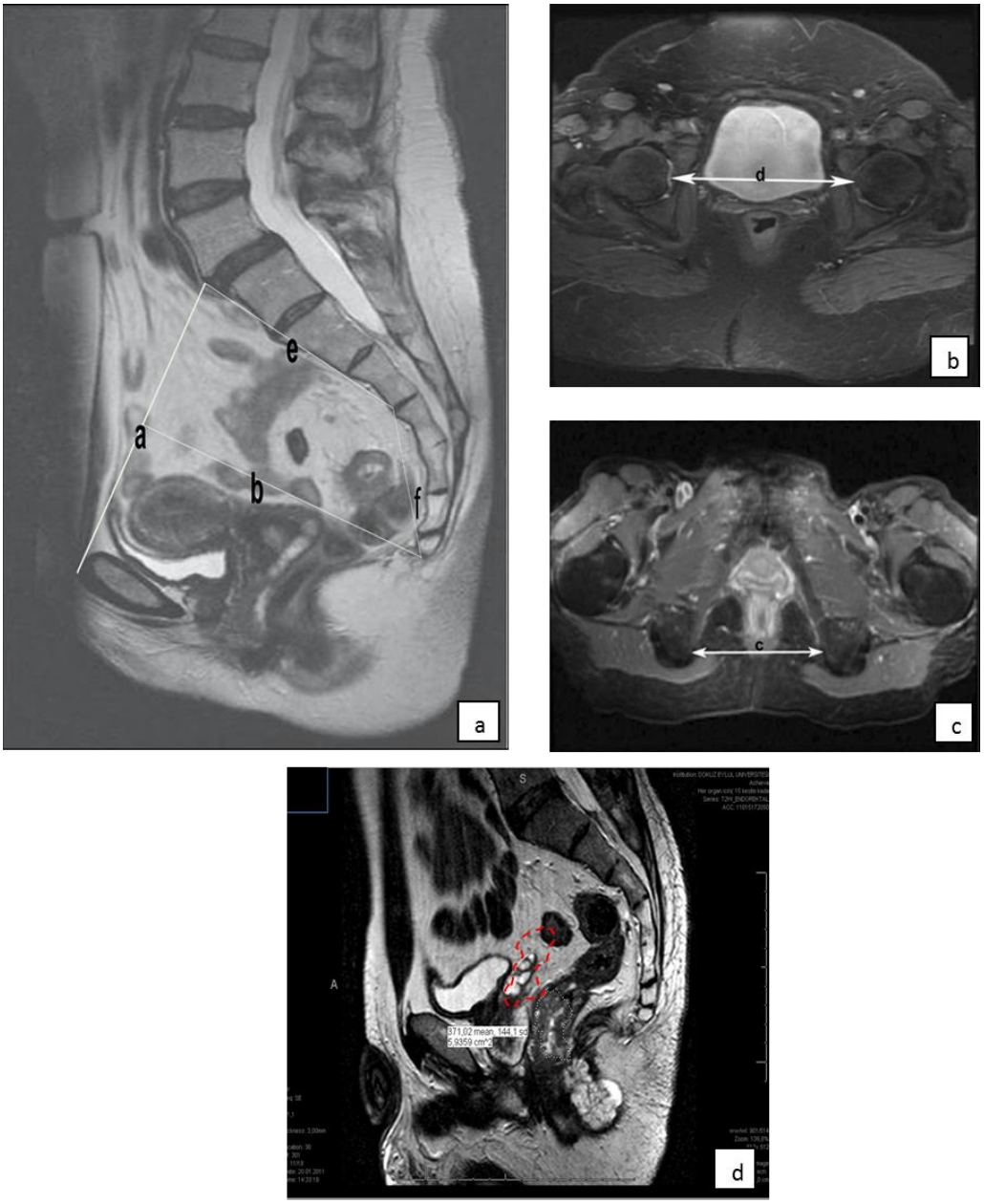
Tedavi öncesi ve sonrasında elde olunan konvansiyonel MRG'de T2 ağırlıklı sagital ve aksiyel görüntüler incelenerek tümörün bulunduğu kesit aralığı belirlendi. MR görüntüleme verilerinin istatistiksel karşılaştırılmasında, elle çizilen ilgi alanı yöntemi kullanılabilir. Bu alana ROI(region of interest) adı verilmektedir ROI yöntemi, kesitsel görüntü üzerinde incelenecek alanın araştırmacı tarafından çizilmesine dayanır. T2 ağırlıklı aksiyel kesitlerde tümörün olduğu alan manuel irregüler ROI ile her kesit için tek tek çizilerek tümör alanı(cm^2) belirlendi ve kesit kalınlığı(0.3 cm) ile çarpıldı(Resim 4 d). Elde edilen volüm değerleri tümör içeren her kesit için tekrarlanıp toplamı hesaplandı. İki radyolog tarafından farklı zamanlarda yapılan bu ölçümlerde %10'dan farklı bulunan değerler için tekrar ölçüm yapıldı.

B.Pelvik boyutlar, indeks ve volümetrik incelemeler:

Hastaların rektum MR incelemesi çalışmanın esas alındığı veri tabanı bilgilerinden habersiz bir abdominal radyolog ve bir radyoloji asistanı tarafından veriye çapraz kapalı olarak yapıldı.

Tablo 5. Pelvik boyutlar ve indeks(43)

Pelvik boyutlar ve indeks	Tanım	Sembol
Pelvik girim	Sakral promontoryumdan simfisis pubisin üst kenarına uzanan mesafe	(a)
Pelvik derinlik	Koksiksten pelvik girimin ortasına uzanan mesafe	(b)
İntertüberöz mesafe	Transvers planda iskial tuberositas arasındaki mesafe	(c)
İnterasetabüler mesafe	Transvers planda femur başlarının en medial yönleri arasındaki mesafe	(d)
Pelvik kavite indeksi	Pelvik girimX interspinöz mesafe/ pelvik derinlik	(PKİ)
Sakral promontoryumdan S_3veS_4 disk aralığına uzanan mesafe		(e)
S_3 koksiks alt ucuna uzanan mesafe		**(f)**



Resim: 12. pelvik boyutlar, indeks ve tümör volümü radyolojik görünümü

a)sagital planda pelvik girim(a),pelvik derinlik(b), sakral promontoryumdan S_3-S_4 disk aralığına uzanan mesafe (e), S_3 koksiks alt ucuna uzanan mesafe(f) **2**) interasetabuler mesafe **3**)intertüberöz mesafe 4) tümor volümü(manuel irregüler ROI ile her kesit için tek tek çizilerek tümör alanı(cm^2) belirlendi.)

Hastaların preoperatif(V_1) ve postoperatif tümör volümleri(V_2) neoadjuvan KRT öncesinde ve sonrasında yapılan pelvik MR incelemeleri kullanılarak, tümör volümündeki küçülme oranı (**TVRO): (V_1-V_2) X100/V_1** olarak hesaplandı.

C. MR Çekim Yöntemi:

İncelemelerin tümü 1.5 Tesla MR cihazında(Philips Achiva Release 8, Eindhoven, Hollanda) faz dizilimli 4 kanallı yüzeyel sargı kullanılarak elde edildi. Konvansiyonel MR incelemesi yağ baskısız turbo spin echo(TSE) T2 ağırlıklı sekans ile sagital, rektum tümörüne paralel(parakoronal) ve dik(paraaksiyel) olarak elde edildi.

Tablo 6. MRG çekim parametreleri

Repetetion time(TR)	4500 msn
Effective echo time(TE)	120 msn
Echo train length	16
Matrix	256x512
Field of view(FOV)	180 mm(aksiyal, 220 mm(sagital ve koronal)
Kesit kalınlığı	3 mm
Gap	0,8 mm

D. Tedavi Protokolü

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

olan hastalara medikal onkoloji tarafından oksaliplatin ya da irinotekan temelli kemoterapi rejimleri [FOLFOX(oksaliplatin+lökovorin+5-fluorourasil/kapesitabin);

FOLFİRİ(irinotekan +lökovorin+ 5- fluorourasil/kapesitabin)] protokolleri uygulandı.

E. İzlem protokolü

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

F. Onkolojik sonuçlar

Lokal nüks ve uzak metastaz durumu ile sağkalım sonuçları incelendi.

G. İstatiksel yöntem

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

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

Diskriminant analizi SPSS 15 paket programında yapıldı. Lokal nüks ve komplikasyon değerleri ayrı ayrı analiz edildi. Bulunan değerler Excel üzerinde hesaplanarak doğrulanmıştır.

Hesaplanan Değerler Ve Grup Atamaları:

Diskriminant analizi, verileri sınıflandırmamıza, gruplar arası fark bulunduğunda farkın hangi veriden kaynaklığını ayırt etmemize, verilerin tahmin edildiği sınıftan gelip gelmediğini anlamamıza, yeni gözlem değerlerinin hangi sınıfa ait olduğunu saptamamıza yardımcı olur. Diskriminant analizi aynı zamanda verilerin dağılımlarına ilişkin özellikleri anlamamıza da yardımcı olur. Burada en iyi ayrımı yapacak diskriminant fonksiyonunu bulmak önemlidir. Genelde, Diskriminant analizi uygulanabilmesi için verilerin çok değişkenli normal dağılım göstermesi ve değişkenlere ilişkin varyans-kovaryans matrislerinin eşit olması gerekmektedir. Fisher'ın diskriminant analizinde bu önkoşullar aranmamaktadır.

Fisher'ın doğrusal diskriminant analizine göre iki grup için sınıflama aşağıdaki şekilde yapılmaktadır;

'0' ve '1' iki ayrı grubu göstermek üzere, $\vec{\mu}_0$ ve $\vec{\mu}_1$ sırası ile '0' ve '1' grubuna ait ortalama vektörlerini, $\Sigma_{y=0}$ ve $\Sigma_{y=1}$ sırası ile '0' ve '1' grubuna ait varyans-kovaryans matrislerini gösterir.

En iyi ayrımı yapan doğru $\vec{w}$ vektörüne dik gelen doğrudur. Burada öncelikle $\vec{w}$ vektörünü bulmamız gerekmektedir.

$\vec{w} = \left(\Sigma_{y=0} + \Sigma_{y=1} \right)^{-1} (\vec{\mu}_1 - \vec{\mu}_0)\vec{w} \,.\, x$ diskriminant fonksiyonunu vermektedir.

Grup ayrımı c eşik parametresine göre yapılır:

$c = \vec{w}.\frac{(\vec{\mu}_0 + \vec{\mu}_1)}{2}$.

Böylece, sınıflandırılması gereken x^* bireyi;

$\vec{w} \,.\, x^* - \mathrm{c} < 0$ ise gözlem '0' grubuna,

$\vec{w} \,.\, x^* - \mathrm{c} > 0$ ise gözlem '1' grubuna atanır.

Tablo 7: Diskriminant skoru

grup	Grup 0				Grup 1			
değişkenler / birey	X_1	X_2	…	X_p	X_1	X_2	…	X_p
1	x_1	x_2	.	x_p	.	.		.
2	.	.	.	.	.	.		.
3	.	.	.	.	.	.		.
…	.	.						
n								
x^*								

Yukarıdaki tabloda(tablo 7) ‘n’ gözlem değerli, p değişkenli 2 gruplu veri seti örneği vardır. Tabloya göre diskriminant skorları aşağıdaki denkleme göre hesaplanabilir;

Diskriminant fonksiyonu

$D(X) = w_1.x_1 + w_2.x_2 + \cdots + w_p.x_p$ şeklinde yazılabilir.

Örneğin, herhangi bireyinin hangi gruba dahil olacağını bulmak istersek, önce

$D(X^*) = w_1.x_1^* + w_2.x_2^* + \cdots + w_p.x_p^*$

diskriminant skoru hesaplanır. Sonra, n_0; ‘0’ grup bireyleri sayısı, n_1; ‘1’ grup bireyleri sayısı olmak üzere;

Son olarak x^* bireyi; $D(x^*) < c$ ise ’0’ grubuna, $D(x^*) > c$ ise ‘1’ grubuna atanır.

Diskriminant analizi yapıldıktan sonra SPSS 15’te tahmin edilen grup değerleri, birinci gruba girme olasılığı ve ikinci gruba girme olasılığı bulunmuştur.

Lokal nüks için yapılan analizde aşağıdaki tablo bulunmuştur. Burada 2 adet diskriminant fonksiyonu vardır.

Y0=0.340*TVRO+0.231*PKİ-24.918 (Excel üzerinde: ‘fisher discriminant function-0 (Y0)’)

Y1=0.212*TVRO+0.188*PKİ-13.233 (Excel üzerinde: ‘fisher discriminant function-1 (Y1)’)

Burada (Y0-Y1) fonksiyonu bize ayırma fonksiyonunu verecektir. (Y0-Y1)=0.128*TVRO+0.044*PCİ-11.685) Aşağıda belirtildiği koşulda grup atamaları gerçekleştirilecektir.

Eğer (Y0-Y1)<0 ise grup=1, eğer (Y0-Y1)>0 ise grup=0 olacaktır. Farklı bir ifade ile eğer Y0>Y1 ise grup=0, Y1>Y0 ise grup=1 olacaktır. Yani fonksiyon değeri büyük olan gruba atanacaktır değer olarak belirlendi.

Her hasta için TVRO ve PKİ değerlerini yerine koyarak (Y0-Y1)değerini hesaplıyoruz. Eğer bu değer <0 ise (yani (Y0-Y1)<0 ise) hastanın lokal nüks olarak 1 grupundan olduğu tahmin ediliyor(Y0-Y1) >=0 olduğunda hastanın lokal nüks olarak 0 grupundan olduğu tahmin ediliyor. Tahmin oranı her 100 hastadan 88.8’inde doğrubulundu. Aynı şekilde komplikasyon için hesaplama yapıldığında tahmin oranı her 100 hastadan 66’sında doğru olmaktadır.

4.BULGULAR

Ekim 2008-Şubat 2011 arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kolorektal ve Pelvik Cerrahi Birimi tarafından rektum kanseri nedeniyle elektif küratif onkolojik cerrahi uygulanmış olan ve çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 125 rektum adenokanserli hasta çalışmaya alındı.

Hastaların 53'ü(%42.4) kadın, 72'si(%57.6) erkekti. Ortalama yaş 59.5, BMI 26.4(17-28) olarak bulundu.

125 hastanın 2'sinde(%0.8) peroperatif ölüm gerçekleşti, 123 hasta ortalama 29.6 ay(1-76) izlendi.

Hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranları %84.5 olarak saptanıldı. Çalışma bittiğinde hastaların %57.7'si kadın, % 42.2'si erkekti. Hastaların tümüne neoadjuvan KRT verildi ve tüm hastaların KRT öncesi ve sonrasındaki tümör volümleri radyolog tarafından hesaplandı.

Hastaların ameliyat sırasında ortalama kan kaybı 279.4 ml ± 220(25-950 ml) , ortalama ameliyat süresi 210.1±71.3(90-510) dk olarak bulundu. 36 hastada(%28.8) komplikasyon oluştu.

Tablo 8: Demografik ve klinikopatolojik parametrelerin pelvik çaplarla ilişkisi

Değşikenler		n	Pelvik giriş (a)	Pelvik derinlik (b)	İntertüberöz mesafe(c)	Interasetabular mesafe (d)	Sakral promontoryumdan S3-S4 disk aralığına uzanan mesafe (e)	S3 ve koksiks arasındaki mesafe (f)*
Cins	*		p=0.001	p=0.021	p=0.001	p=0.095	p=0.484	p=0.915
	Kadın	72	120.6±12	103.3±13.2	94.3±14.7	120.8±19.6	75.9±6.7	61.6±12.5
	Erkek	53	114±10.4	108.5±11.6	84.1±11.3	125.2±8.6	76.8±6.8	62.2±8.4
Yaş	*		p=0.238	p=0.177	p=0.693	p=0.456	p=0.941	p=0.156
	≤65	87	117.6±11.8	105.3±13.6	88.8±14	124±15.4	76.4±6.5	61.2±8
	>65	38	115±11	108.6±12.1	87.7±13.4	121.9±12	76.5±7.2	64±14.2
Evre	**		p=0.914	p=0.466	p=0.404	p=0.261	p=0.008	p=0.763
	0	22	116.3±13	105.6±9.8	86.5±16.9	122.3±13.9	75±6.4	60.9±8.9
	1	28	113.8±9.8	103.5±13.6	85.1±15.6	125.4±13.3	73.6±7.8	61.9±14.7
	2	44	118.1±12	106.4±11	88.8±11.9	125.4±10	78.8±6.3	61.6±8.1
	3	31	117.9±11.3	106.3±12.6	91.5±11.8	119.3±15	76.7±5.3	63.7±9.5
Lenfatik invazyon	*		p=0.268	p=0.663	p=0.232	p=0.205	p=0.298	p=0.630
	(-)	102	116.3±10.4	106±12.7	87.7±14.1	122.6±15.3	76.1±6.7	61.9±70.8
	(+)	23	119.2±15.7	107.3±12.1	91.5±11.7	126.8±9.2	77.8±67.4	63±8

Venöz invazyon	*		p=0.247	p=0.639	p=0.10	p=0.276	p=0.752	p=0.290
	(-)	118	117.1±11.7	106.2±12.6	87.6±13.6	123±14.6	76.4±6.9	61.8±10.2
	(+)	8	112.2±8.5	108.3±12.8	100.5±10.7	128.8±11.5	77.2±4	65.8±11.6
Perinöral invazyon	*		p=0.800	p=0.814	p=0.292	p=0.533	p=0.418	p=0.948
	(-)	109	117±11.5	105.5±12.1	87.9±13.8	123.7±14.8	76.6±6.9	62±10.5
	(+)	16	116.1±12.4	111.4±14.4	91.8±13.6	121.2±12	75.5±5.5	62.2±8.8
ÇRS	*		p=0.074	p=0.958	p=0.467	p=0.013	p=0.417	p=0.269
	(-)	118	116.4±11.5	106.3±12.6	88.2±14	124.1±14.4	76.3±6.8	61.8±10.3
	(+)	7	124.4±10.9	106.6±13.3	92.1±4.6	110.2±9.6	78.4±4.5	66.3±9.7
Çıkarılan lenf nodu sayısı			p=0.594	p=0.217	p=0.080	p=0.436	p=0.896	p=0.879
	<10	69	117.4±12.2	104.6±10	90.9±15.3	124.1±14.9	76.4±6.6	62.1±8.8
	≥10	54	116.2±10.8	107.4±13	86.6±12.3	122.1±14.2	76.6±6.9	62.3±12.1
Ameliyat süresi (dk)	*		p=0.002	p=0.040	p=0.001	p=0.339	p=0.732	p=0.284
	<210	60	120.1±12	103.9±13	92.6±14.3	122.1±18.4	76.2±7.5	63.1±7.5
	≥210	65	113.8±10.3	108.5±11.8	84.6±10	124.6±9.5	76.6±5.9	61.1±7.5
Kan kaybı (ml)	*		p=0.002	p=0.024	p=0.105	p=0.092	p=0.677	p=0.967
	<230	62	120±11	103.8±13.1	90.4±12.7	125.6±16.4	76.7±7.4	62±11.8
	≥230	63	113.7±11.3	108.8±11.5	86.4±14.4	121.2±12.1	76.2±6	62.1±8.7
Komplikasyon	*		p=0.034	p=0.735	p=0.039	p=0.084	p=0.028	p=0.952
	(-)	89	115.4±11.3	106.1±12.4	90±14.5	124.8±11.9	75.6±6.7	62.1±11.2
	(+)	36	120±11.5	106.9±13.2	84.4±10.9	119.8±19.1	78.5±6.2	62±7.8

*İndependent sample t-test, ** One-way ANOVA analizi

Komplikasyonlar	**n**	**%**
Yara yeri enfeksiyonu	21	(%58)
Anastomoz kaçağı	6	(%17)
İleus	5	(%14)
Eviserasyon	2	(%5)
Batın içi apse	1	(%3)
Mesane perforasyonu	1	(%3)

Çalışmaya dahil edilen olgular çalışma süresi bitiminde genel sağkalımlarına göre cinsiyet, lokal nüks, komplikasyon, çevresel rezeksiyon sınırı tutulumu(ÇRS), lenf damar invazyonu(LDİ), perinöral invazyon(PNİ), venöz invazyon(Vİ), lenfositik infiltrasyon

varlığı, yaş,preoperatif ve postoperatif tümör volümü, TVRO, PKİ, MR ile ölçülen pelvimetrik çaplar, operasyon süresi ve intraoperatif kan kaybı açısından karşılaştırıldı.(Tablo14).

Tablo10: Lokal nüks ile pelvimetrik çapların, tümör volümünün ve klinikopatolojik değişkenler arasındaki ilişki

	Lokal nüksü olmayan hastalar (±SD) (n=117)	**Lokal nüksü olan hastalar (±SD) (n=8)**	**p değeri**
Pelvik girim (a) (mm)*	**124.1 (±SS**	**116.3**	**0.056**
Pelvik kavite indeksi (PKİ)*	**97.8**	**82.2**	**<0.027**
TVRO	**76.02±15.8**	**45.4±16.5**	**<0.000**
Volüm 1/PKİ *	**3.1**	**8.87**	**0.001**
Volüm 2/PKİ2*	**0.7**	**5.72**	**0.01**
Pelvik derinlik (b) mm*	**106.2**	**108**	**0.668**
İntertüberöz mesafe (c) mm*	**88.5±14.0**	**87.2**	**0.932**
İnterasetabuler mesafe (d)*	**124.5**	**106,1**	**<0.001**
Sakral promontoryumdan S_3-S_4 aralığına uzanan mesafe (e)*	**76.2**	**79.8**	**0.046**
S3'ten koksiks alt ucuna uzanan mesafe (f)*	**61.8**	**65,4**	**0.273**
Pelvik girim/pelvik derinlik oranı (a/b)*	**1.11**	**1.17**	**0.498**
Volüm 1*	**284.8**	**827.1**	**<0.001**
Volüm 2*	**66.4**	**468.5**	**0.001**
Kan kaybı*	**258.4**	**586,9**	**0.001**
Ameliyat Süresi*	**209.4**	**221.3**	**0.530**
Komplikasyon**			**0.007**
YOK	**87**	**2**	
VAR	**30**	**6**	
Tümör perforasyonu			**<0.001**

YOK	**114**	**3**	
VAR	**3**	**5**	
Mezorektum bütünlüğü			**<0.001**
YOK	**112**	**3**	
VAR	**5**	**5**	
Radyal sınır			**<0.001**
YOK	**115**	**3**	
VAR	**2**	**5**	
Lenfovasküler invazyon			**0.452**
YOK	**96**	**6**	
VAR	**21**	**2**	
Perinöral invazyon			**0.009**
YOK	**105**	**4**	
VAR	**12**	**4**	
Venöz invazyon			**0.420**
YOK	**110**	**7**	
VAR	**7**	**1**	

* *Ki-kare testi
* *t* testi

125 hastanın 117'sinde lokal nüks saptanmazken 8'inde lokal nüks gelişmiştir. Tek değişkenli analizde lokal nüksü olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında PKİ(p**<0.001)** küçük olan hastalarda preoperetif tümör volümü(V_1)(p**<0.001)**, postoperatif tümör volümü(V_2)(p=**0.001)** büyük olanlarda, TVRO yüksek hastalarda(p**<0.000**),radyal sınır poztifliği olanlarda(p**<0.001)** ,operasyon sırasında tümör perforasyonu(p**<0.001)** gelişenlerde, peinöral invayon olanlarda(p=**0.009**) ve mezorektum bütünlüğü tam olmayan(p**<0.001)** hastalarda, kan kaybı miktarı(ml) fazla olan hastalarda(p=**0.001**) lokal nüksün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Tek değişkenli analizde, lokal nüksü belirlemede PKİ'nin küçük olması(PKİ<=90) anlamlı fark(p=**0.026**) oluşturmuştur.

Çok değişkenli analizde KRT sonrası tümör volümü(V_2) (p=**0.002**) lokal nüksle ilişkili bulundu.

Tablo11: Komplikasyon ile pelvimetrik çapların, tümör volümünün ve klinikopatolojik değişkenler arasındaki ilişki

	Komplikasyon olmayan hastalar (± SD) (n=89)	**Komplikasyon olan hastalar (±SD) (n=36)**	**p değeri**
Pelvik girim (a) (mm)*	120.23 ±11.53	115.42 ±9.5	0.034
Pelvik kavite indeksi (PKİ)*	97.84 ±22.65	94.06±7.40	0.393
TVRO	76.56±15.85	67.88±16.52	**0.011**
Pelvik derinlik (b) mm*	106,05±12.42	106.90±15.11	0.735
İntertüberöz mesafe (c) mm*	90.03±14.03	84.44±8.9	0.039
İnterasetabuler mesafe (d)*	124.77±14.12	119.84±6.5	0.084
Sakral promontoryumdan S_3-S_4 aralığına uzanan mesafe (e)*	76.20±6.79	79.82±4.41	**0.028**
S_3'ten koksiks alt ucuna uzanan mesafe (f)*	61.84±10.41	65.43±8.23	0.952
Volüm1*	284.79±136.89	827.13±166.11	**0.023**
Volüm2*	66.44±52.94	468.50±196.93	**0.001**
KAN KAYBI*	258.41±203.20	586.87±240.87	0.437
Ameliyat Süresi*	209.35±72.68	221.25±47.95	0.300
EVRE			0.029
0-1	41(%46)	9 (%25)	
2-3	48 (%53.9)	27(%75)	
Tümör perforasyonu* *			**0.044**
YOK	86 (%96.6)	31(%86.11)	
VAR	3 (%3.37)	5 (%13.88)	
Mezorektum bütünlüğü**			**0.150**
TAM	84 (%94.3)	31(%86.11)	
TAM DEĞİL	5 (%5.61)	5 (%13.88)	
Radyal sınır			**0.021**
NEGATİF	87 (%97.75)	31(%86.11)	
POZİTİF	2 (%2.24)	5 (%13.88)	
CİNS			**0.366**
K	40 (%44.9)	13 (%36.11)	
E	49 (%55)	23 (%63.88)	
Lenfovasküler invazyon * *			0.848
YOK	73 (%82)	29 (%80.55)	
VAR	16 (%17.9)	7 (%19.44)	
Venöz invazyon* *			0.806
YOK	83 (%93.2)	34 (%94.44)	
VAR	6 (%6.7)	2 (%5.55)	

* *Ki-kare testi, * *t* testi

Komplikasyon olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, pelvik girim(a)(p=**0.034**), TVRO(p=**0.011**), intertüberöz mesafe(c)(p=**0.039**), sakral promontoryumdan S_3-S_4 disk aralığına uzanan mesafe(e)(p=**0.028**), radyal sınır pozitifliği(p=**0.021**), kemoradyoterapi öncesi tümör volümü(V_1)(p=**0.023**) ve kemoradyoterapi sonrası tümör volümü (V_2)(p=**0.001**), tümör perforasyonu(p=0.044), evre (p=0.029) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çok değişkenli analizde; pelvik Giriş (a) , intertüberöz mesafe (c), sakral promontoryumdan S_3-S_4 aralığına uzanan mesafe (e), tümör volüm regresyon oranı (TVRO) ***komplikasyonla*** ilişkili bulundu.

PKİ ve TVRO komplikasyon ve lokal nüksü belirlemede en yüksek diskriminatif analizi sağladı. Diskriminatif analiz sonucunda komplikasyon ve lokal nüksü doğru belirleme oranı sırasıyla **%66 ve %88** olarak saptandı.

Y0=0.340*TVRO+0.231*PKİ-24.918 (Excel üzerinde: 'fisher discriminant function-0 (Y0)')

Y1=0.212*TVRO+0.188*PKİ-13.233 (Excel üzerinde: 'fisher discriminant function-1 (Y1)')

(Y0-Y1)<0 ise grup=1, eğer (Y0-Y1)>0 ise grup=0]

Ameliyat süresinin pelvik çaplar ve tümör volümü ile ilişkisine bakıldığında(Tablo 12)) Grafik 1) PKİ arttıkça ameliyat süresinin uzadığını saptadık. Lineer regresyon analizine göre ; kan kaybı için V_1/PKİ, PKİ (**p<0.001**) ve d(**p=0.033**) istatistiksel olarak anlamlı bulunurken(Tablo 13)(Grafik 2), ameliyat süresi için PKİ(**p<0.001**) bağımsız belirleyici faktördür.

Tablo 12: Ameliyat süresi-pelvik çaplar ve tümör volümü için lineer regresyon analizi

Coefficients[a]

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
8	(Constant)	359,730	25,020		14,378	,000
	PCI	-1,546	,252	-,484	-6,135	,000

a. Dependent Variable: OPSURE

Korelasyonda anlamlı olan pelvik girim (a)mm, pelvik derinlik(b), İntertüberöz mesafe (c) mm, preoperatif volüm (V_1), postoperatif volüm (V_2), PKİ, d, pid, V_1 /PKİ, V_2/PKİ modelde kullanıldı.

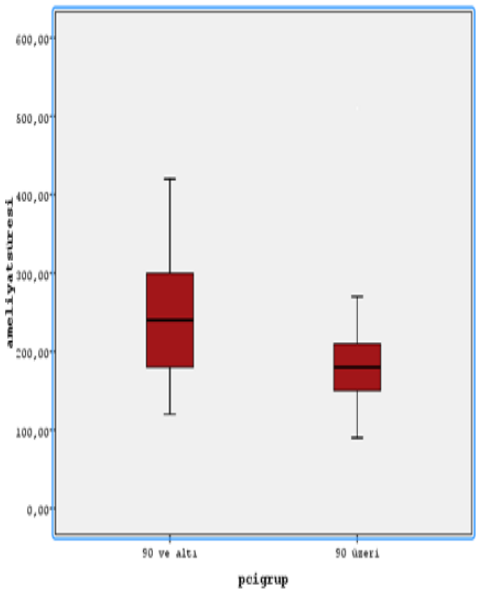
Tablo 13: Kan Kaybı-Pelvik çaplar ve tümör volümü için lineer redresyon analizi sonuçları

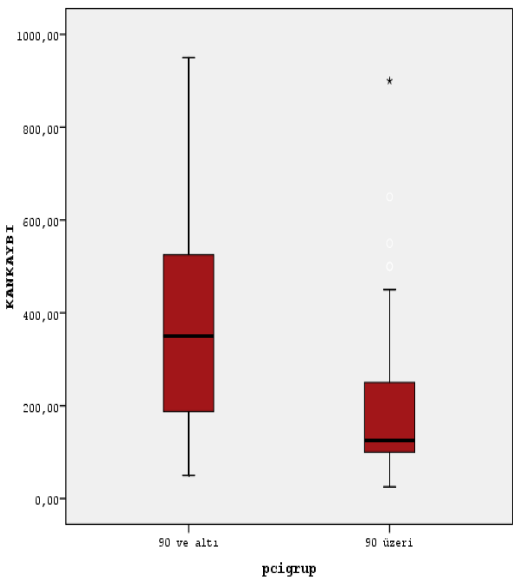
Coefficients[a]

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
7	(Constant)	819,209	189,469		4,324	,000
	VPCI1	28,337	8,407	,288	3,371	,001
	PCI	-3,367	,835	-,341	-4,034	,000
	D	-2,523	1,168	-,166	-2,161	,033

a. Dependent Variable: KANKAYBI

Korelasyonda anlamlı olan pelvik girim (a)mm, pelvik derinlik(b), İntertüberöz mesafe (c) mm, preoperatif volüm (V_1)/PKİ, PKİ, pelvik inlet/pelvik derinlik(PİD) modelde kullanıldı





Grafik 1:Ameliyat süresi ve PKİ diyagramı

Grafik 2:Kan kaybı ve PKİ diyagramı

Tablo14: Genel sağkalım için yaşam analizi sonuçları

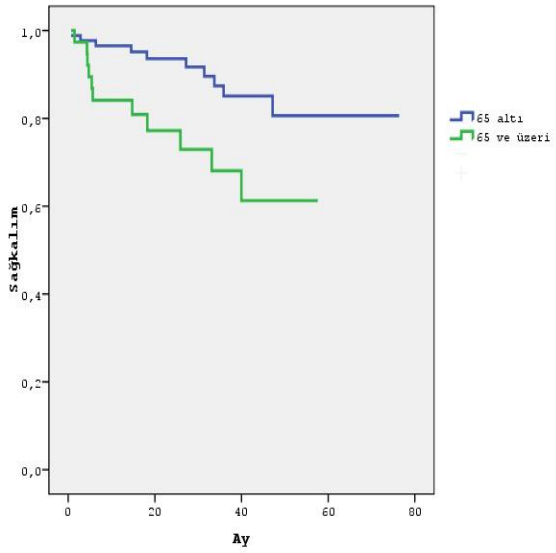
	Değişkenler	n	5-yıllık sağkalım (%)	Log rank (p)	Tek değişkenli analiz (HR, %95 CI)	Çok değişkenli anali (OR, %95 CI, p)
Cinsiyet				0.053	2.623(0.951-7.106)	
	E	52	90.6			
	K	71	77.8			
Yaş				**0.010**	2.932(1.244-6.913)	4.303 p=0.03
	<65	86	88.5			
	≥65	37	71.1			
Evre				**0.007**	7.28(1.601-33.147)	**0.027**
	0	22	100			
	1	26	92.9			
	2	35	79.5			
	3	21	67.7			
Lenfatik invazyon				**0.043**	1.828(0.581-5.748)	
	(-)	101	86.1			
	(+)	22	77.3			
Vasküler invazyon				0.304		
	(-)	116	85.3			
	(+)	7	71.4			
İntertüberöz mesafe(c)				0.939		
	<88	63	85.9			
	≥88	60	80.3			
İnterasetabuler mesafe (d)				0.026	1.392(0.085-1.819)	
	<127	98	80.8			
	≥127	25	92.3			
Pelvik kavite indeksi (PKİ)				**0.005**	1.318(0.107-1.948)	**0.049**
	<92	59	79.7			
	≥92	64	86.4			
Sakral promontoryumdan S_3-S_4 disk aralığına uzanan mesafe (e)*				0.071		
	<77	65	89.2			
	≥77	58	76.7			

S_3 ve koksiks arasındaki mesafe (f)*				0.321		
	<60	57	87.9			
	≥60	66	79.1			
Perinöral invazyon				0.389		
	Yok	107	86			
	Var	16	75			
ÇRS				**0.001**	13.6 (2.289-80.792)	**0.008**
	Negatif	117	87.2			
	Pozitif	6	33.3			
Çıkarılan lenf nodu sayısı				0.494		
	<12	68	82.1			
	≥12	53	87			
Pelvik giriş (a)				0.392		
	<116	67	79.3			
	≥116	56	86.6			
Pelvik derinlik (b)				**0.014**	2.340(0.826-6.627)	
	<107	58	90			
	≥107	65	76.9			
Tümör volümü (mm^3) (V_1)				0.245		
	<292	62	85.5			
	≥292	61	81			
TVRO				**0.021**	3.365(1.128-0.038)	
	≤ 50	14	33.44			
	> 50	115	64.59			
Preoperatif Tümör volüme/Pelvik kavite indeksi (V_1/PKİ)				**0.027**	1.198(1.012-0.420)	
	<2.9	60	88.7			
	≥2.9	63	80.3			
Lokal Nüks				**<0.001**	6.667(1.505-29.532)	
yok		115	87			
Var		8	50			

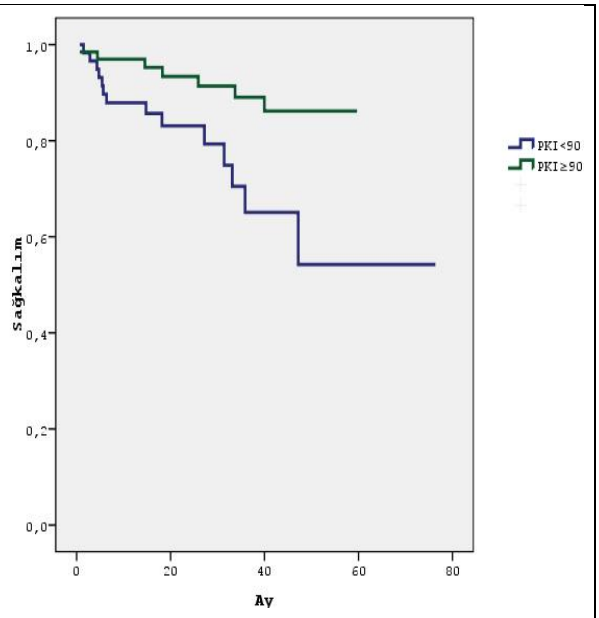
Postoperatif tümör Volümü/Pelvik kavite indeksi oranı (V_2/PKİ)				**0.028**	2.528(0.892-7.161)
	<0,7	62	90.3		
	≥0,7	61	78.7		
Volüm 2 (V_2)				0.084	
	<69	63	88.9		
	≥ 69	60	80		
Kan kaybı (ml)				0.076	
	<230	61	90.2		
	>230	62	79		
Ameliyat süresi (dk)				0.661	
	<210	60	86.7		
	>210	63	82.5		

Tek değişkenli analiz sonucuna göre; yaş (p= 0.010), evre(p= 0.005), lenfatik invazyon (p= 0.043), çevresel rezeksiyon sınırı(ÇRS)(p< 0.001), pelvik derinlik(p= 0.014), interasetabuler uzaklık (p= 0.026), PKİ(p= 0.005), KRT sonrası tümör volümü/PKİ(V_2/PKİ)(p= 0.028),TVRO(p=0.021) ve lokal nüks(p< 0.001) 5-yıllık sağkalımla ilişkili bulundu(Tablo 13). Çok değişkenli analiz sonucuna göre; yaş (p= 0.03), ÇRS (p< 0.001)PKİ(p=0.049) ve evre (p= 0.027) bağımsız güçlü prognostik faktörler olarak saptandı(Grafik 3).

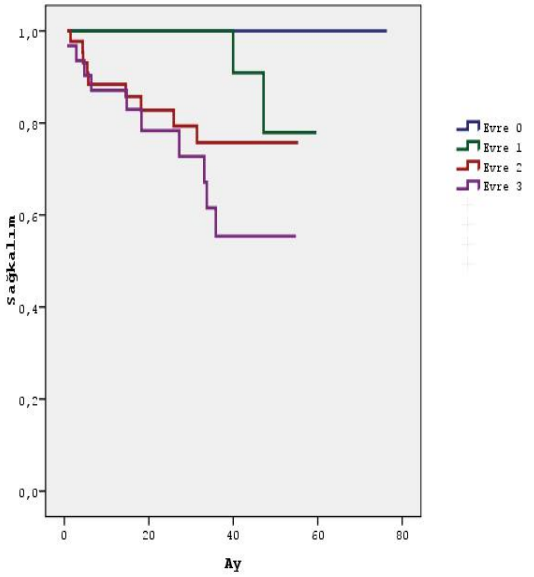
Grafik 3: 5 yıllık genel sağkalım analizinde bağımsız prognostik faktörlerin Kaplan-Meier sağkalım eğrileri



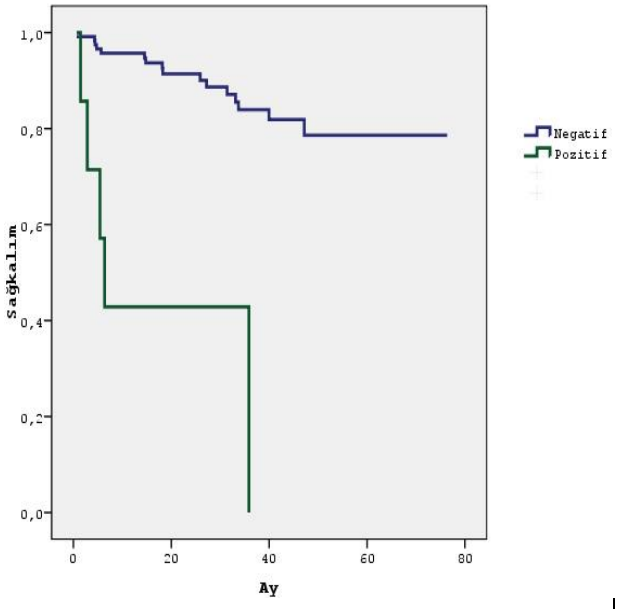
p=0.003



p=0.049



p= 0.027



p< 0.001

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanserli hastalarda prognostik amaçlı risk sınıflaması ağırlıklı olarak TNM evreleme sistemine dayanmaktadır. TNM sınıflamasına göre T alt kategorisi, bağırsak duvarı içinde veya dışında tümör penetrasyonunu yansıtır. Maksimum tümör çapı ölçümü ile değerlendirilen yatay tümör genişliğinin biyolojik önemi ile ilgili veriler az ve çelişkilidir(4-16). Yapılan bir çalışmada **tümör volümünün** hem progresyonsuz hem de kansere özgü sağkalımda bağımsız bir prognostik faktör olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle hastaların adjuvan tedavi seçimini belirleyebilmek ve onkolojik sonuçlarının izlemi için güçlü bir prognostik faktör olarak kullanılabileceği düşünülmüştür(17).

TNM evreleme sistemi kolorektal kanserli hastaların sağkalımını belirlemede en güçlü prognostik faktördür. Hemen hemen tüm klinik onkolojik çalışmalarda ısrarla kanıtlanan ve tümör agresifliğini belirleyen bir başka güçlü prognostik faktör de metastatik lenf nodu varlığı ya da yokluğudur(18). Ancak tümör boyutu kolorektal kanser evreleme sisteminin bir parçası değildir. Tanı aşamasındaki evre uzun süreli sağkalım için en iyi belirleyici faktör olsa da, evreler arasında sağkalımda önemli farklılıklar bulunmaktadır. Tümör boyutlarının ölçümünden elde edilecek bir tümör volüm değeri klinik onkolojide gerek prognostik faktör olarak ve gerekse tedavi yanıtını değerlendirmede büyük yarar sağlayabilir..

Rektum kanserinin cerrahi tedavisinde, tümörün evresi, tümörün boyutları, tümörün pelvis içindeki yerleşim düzeyi, patolojik özellikleri ve hastanın sistemik ve lokal sorunlarına bağlı olarak değişen bir cerrahi teknik uygulanır. Heald ve arkadaşlarının 1982'de TME'yi tanımlamasından sonra TME rektal kanser cerrahisinde " optimal cerrahi" tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir(20). TME sadece cerrahın deneyiminden değil hastanın anatomik ve klinikopatolojik faktörlerinden de etkilenir. Cerrahın yeteneği deneyimle artırılabilse de hastanın anatomik ve klinikopatolojik faktörleri değiştirilemez. Anatomik faktörler arasında pelvisin ırksal yapısı ve boyutları çok önemlidir, çünkü TME ilkesi ile gerçekleştirilmesi gereken rektum kanser cerrahisi dar pelvik kavitede ve sınırlı hacimde(tümörün boyutlarına göre daha da daralabilen intrapelvik çalışma alanı) güçlükle yapılabilmektedir(28). Bu anatomik-yapısal kısıtlılığın cerrahi tekniğe ödün verdirdiği, disseksiyon sırasında tümör kitlesine yaklaşıldığı(dar marjin tehlikesi), tümör ve rektum mezenterinde hatta rektum duvarında zorlu manipülasyonlara bağlı olarak kopma, parçalanma ve yırtılmaların oluştuğu, onkolojik cerrahi ilkelere aykırı olan bütün bu

sorunların da karşımıza artan oranda lokal nüks olarak çıktığı birçok çalışmada iddia edilmiş ancak ölçülerek kanıtlanmamıştır. Rektum kanser cerrahisinden sonra lokal nüks için en önemli faktörün yetersiz cerrahi rezeksiyon olduğu düşünülmektedir. Quirke ve Durdey(29) ve Quirke ve Dixon(30) tarafından tanımlanan ÇRS invazyonu lokal rekürens insidansında artış ve kötü sağkalımla ilişkilidir(31-35). Ancak tam anlamıyla objektif ölçümlerle geniş hasta serisi içeren, pelvik anatomik ölçümleri ve tümörün pelvis içinde kapladığı kitlesel hacmi de gözönüne alarak irdeleyen bir kliniko-radyolojik çalışma yapılmamıştır.

Pelvik derinlik, genişlik ve tümör boyutunun pelvik çaplara oranı, kitlevi bir mezorektum, prostat ve uterus gibi diğer organların varlığı ve tümörün anal kanala olan uzaklığı cerrahi rezeksiyon zorluğunu artırabilecek çoğul faktörlerdir. Rektum kanser cerrahisi için gerekli unsurlar yeterli görüş, maksimum retraksiyon ve pelvik girim üzerinden pelvik derinliğe rahat erişimdir. Özellikle aşağı rektal kanserlerde güvenli cerrahi eksizyona etki eden en önemli faktörlerin pelvik çaplar ve pelvik derinlik olması muhtemeldir. Mason ve ark.' nın yaptığı 'Robotik prostatektomide cerrahi zorluğu belirlemede endorektal coil manyetik rezonansın rolü' isimli çalışmada prostat volümü/PKİ'ye oranın operasyon süresi ve kan kaybıyla istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptammıştır. Çalışmamızda cerrahi zorluğu yansıtan kan kaybı miktarı ve ameliyat süresi pelvimetrik ölçümlerle ilişkili bulunmuştur. Pelvik kavite indeksi hem kan kaybı miktarı hem de operasyon süresi için bağımsız prognostik faktördür. Ayrıca pelvik derinlik kan (d) kaybı miktarı için bağımsız belirleyici faktörlerden biri olarak bulunmuştur. Cerrahi zorluğun dar pelvis ve tümör volümüyle ilişkili olduğunun göstergelerinden biri de komplikasyon oranlarımızın intertüberöz mesafe, sakral promontoryumdan S_3-S_4'e uzanan mesafe ve TVRO ile ilişkili olmasıdır. Komplikasyonu öngörmede en yüksek diskriminatif analizi %66 ile PKİ ve TVRO sağladı. Boyle ve ark.' nın yaptığı çalışmada interspinöz mesafe ÇRS pozitifliği olan ve olmayan kadınlar karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da interspinöz mesafe benzer şekilde komplikasyon gelişen hastalarda anlamlı($p=0.039$) olarak daha kısa bulunmuştur. Bunun yanı sıra tek değişkenli analizde interspinöz mesafe gibi pelvik çıkışın bir göstergesi olan interasetabuler mesafenin lokal nüks($p<0.001$), 5 yıllık sağkalım ($p=0.026$) ve kan kaybı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda BMİ'nin onkolojik sonuçlar açısından önemli bir prognostik faktör olmadığını saptadık. Ortalama BMİ 26.4 kg/m2(17-28) olarak bulundu ve batı toplumlarına göre daha düşük bir değerdi. Bu belki de BMİ'nin neden onkolojik sonuçları etkilemediğini açıklayabilir.

Erkek pelvisi kadın pelvisine göre daha dar ve derindir. Özellikle kısa boylu tıknaz ve fazla kilolu bir erkekte pelvik diseksiyon oldukça zor olabilir. Kadınların %40'ında dairesel girimli jinekoid pelvis(sakral promontoryum-innominate çizgiler-pubik kemikler ve simfizis pubis tarafından oluşturulur) mevcuttur. Jinekoid pelvis erkek pelvisine göre 2 cm daha geniştir. Ayrıca erkek pelvisi kadın pelvisine göre daha derindir ve sonuç olarak pelvik girim ile pelvik çıkım arasındaki mesafe kadın pelvisine göre daha küçüktür(36). Birkaç çalışmada kadın hastalarda rektal rezeksiyon sonrasında lokal nüks ve sağkalım oranları daha iyi olarak bildirilmiştir(36,37-39). Çalışmamızda pelvik çaplar, tümör volümü ve pelvik kavite indeksi kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı bir farklılık göstermemekteydi. Her iki cinsin lokal nüks ve sağkalım açısından benzer sonuçlara sahip olması pelvik çapların ve cerrahi teknikle ilgili koşulların benzer olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Literatürde pelvik çaplar ve sağkalım arasındaki ilişkiyi irdeleyen bir çalışma yoktur. Çalışmamızda tek değişkenli analiz sonuçlarına göre yaş, evre, ÇRS, lenfatik invazyon ve lokal nüks gibi iyi bilinen klinikopatolojik parametrelerin yanı sıra pelvik derinlik(p=0.014, HR: 1.392, CI: 0.085-1.819), interasetabuler uzaklık (p=0.026, HR: 1.392, %95 CI:0.085-1.819), PKİ(p=0.005, HR: 1.318, %95 CI: 0.107-1.948), KRT sonrası tümör volümü/PKİ(V2/PKİ) (p= 0.028, HR: 2.528, %95 CI: 0.892-7.161), TVRO(p=0.02, HR: 3.365, %95 CI: 1.128-10.038) da sağkalım üzerinde etkili faktörler arasındadır. Çok değişkenli analiz sonuçlarında ise PKİ bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur. Serimizde lokal nüks için KRT sonrası tümör volümü (V_2) (p=0.002, HR: 2.014, %95 CI 1.008-2.0019) güçlü bir bağımsız prognostik faktör olarak bulundu. Diskriminatif analiz sonucunda PKİ ve TVRO kullanılarak lokal nüksün doğru öngörülme oranı %88 olarak saptandı.

Bu çalışmada pelvik çaplar ve tümör volümü dışında kitlevi bir mezorektum, büyümüş bir prostat gibi hastaya ait faktörlerin neden olabileceği olası etkiler irdelenmemekle birlikte pelvik çapların ve tümör volümünün sağkalımla ilişkisini araştıran

ilk çalışma olması açısından çalışmamızın literatüre önemli katkılar sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Lokal ileri rektum kanserli hastalarda MR görüntüleme ile elde edilen pelvimetrik ve tümör volümü ölçümleri ile hastaların komplikasyonları ve onkolojik sonlanımları öngörülebilir. Bu ölçümler prognostik açıdan tartışmalı evrede olan olgularda(T3N0), neoadjuvan KRT tedavi kararının alınmasında ya da alınmamasında etkili olacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Boyle P, Ferlay J et al. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74–108.

2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58:71.

3. Kabadayı B, Zincirlioğlu S, Dirier A. Rektum kanserinde adjuvan kemoradyoterapi: postoperatif mi, preoperetaif mi? Uluslar arası hematoloji onkoloji dergisi 2006:1-16.

4. Steinberg SM, Barwick KW, Stablein DM. Importance of tumor pathology ad morphology in patients with surgically resected colon cancer: findings from the gastrointestinal tumor study group. Cancer 1986;58: 1340-45

5. Bjerkeset T, Morlid I, Mork S, et al. Tumor characteristics in colorectal cancer and their relationship to treatment and prognosis. Dis Colon Rectum 1987;30:934 –38

6. Griffin MR, Bergstralh EJ, Coffey RJ. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. Cancer 1987;60: 2318 –24.

7. Minsky BD, Mies C, Rich TA, et al. Potentially curative surgery of colon cancer: patterns of failure and survival. J Clin Oncol 1988; 6:106 –18.

8. Ståhle E, Glimelius B, Bergstro R, et al. Preoperative clinical and pathological variables in prognostic evaluation of patients with rectal cancer. Acta Chir Scand 1988;154: 231–39.

9. Wiggers T, Arends JW, Schutte B, et al. A multivariate analysis of pathologic prognostic indicators in large bowel cancer. Cancer 1988; 61:386 –95.

10. D'Eredita G, Serio G, Neri V, et al. A survival regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer. Aust N Z J Surg 1996; 66:445– 51.

11. Takahashi T, Kato T, Kodaira S, et al. Prognostic factors of colorectal cancer results of multivariate analysis of curative resection cases with or without adjuvant chemotherapy. Am J Clin Oncol 1996;19:408 – 15.

12. Park YJ, Park KJ, Park JG, et al. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. World J Surg 1999;23:721–26.

13. Wang WS, Lin JK, Chiou TJ, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in colorectal cancer: Taiwan experience. Jpn J Clin Oncol 2000;30:12–16.

14. Crozier JE, McMillan DC, McArdle CS, et al. Tumor size is associated with the systemic inflammatory response but not survival in patients with primary operable colorectal cancer. J Gastroenterol Hepatol 2007;22:2288 –91.

15. Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Prognostic factors in 1,138 Iranian colorectal cancer patients. Int J Colorectal Dis. 2008;23:683– 88.

16. Kornprat PP, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, Langner C. Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer a critical reappraisal. Am J Clin Oncol. 2011;34:43-9

17. Poritz LS, Sehgal R, Hartnett K, et al. Tumor volume and percent positive lymph nodes as a predictor of 5-year survival in colorectal cancer Surgery. 2011 ;150:649-55

18. Buhre LM, Mulder NH, de Ruiter AJ, et al. Effect of extent of anterior resection and sex on disease-free survival and local recurrence in patients with rectal cancer. Br J Surg 1994;81:1227–29

19. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery : the clue to pelvic recurrence? Br J Surg 1982;69:613-16

20. Havenga K, DeRuiter MC. Enker WE, Welvaart K. Anatomicbasis of autonomic nerve preserving total mesorectal excisionfor rectal cancer. Br J Surg 1996; 83:384–8.

21. Church JM, Raudkivi PJ, Hill GL. The surgical anatomy of the rectum a review with particular relevance to the hazard of rectal mobilization. Int J Colorectal Dis 1987; 2:158–66.

22. Nagtegaal ID, Velde CJ, van der Worp E, et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality conrol. J Clin Oncol 2002; 20:1729–34.

23. Maslekar S, Sharma A, MacDonald A, et al. Mesorectal grades predict recurrences after curative resection for rectal cancer. Dis Colon Rectum 2006; 50:168–75.

24. Lee HY, Choi HJ, Park KJ, et al. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in node-positive colon carcinoma. Ann Surg Oncol 2007; 14:1712–17.

25. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. J Clin Oncol 2003; 21:2912–19.

26. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. Ann Surg Oncol 2003; 10:65–71.

27. Seung Hyuk Baik SH, Kim NK, Lee KY, Kook S Cho CH, Kim MJ, Kim H, Sinn RK, et al. Influencing pathologic results after total mesorectal excision for rectal cancer: analysis of consecutive 100 Cases. Ann Surg Oncol 2007;15:721–28

28. Arbman G, Nilsson E, Hallbook O, et al. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. Br J Surg 1996;83:375–9.

29. Quirke P, Dixon MF. The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination. Int J Colorectal Dis 1988; 3: 127–31.

30. Adam IJ, Mohamdee MO. Role of circumferential magrin involvement in the local recurrence of rectal cancer. Lancet 1994; 344: 707–11.

31. Haas-Kock DF, Baeten CG. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. Br J Surg 1996; 83: 781–5.

32. Wibe A, Rendedal PR. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. Br J Surg 2002; 89: 327–34.

33. Nagtegaal ID, Marijnen CA. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. Am J Surg Pathol 2002; 26: 350–7.

34. Birbeck KF, Macklin CP. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. Ann Surg 2002; 235:449–57.

35. Miller W, Ota D, Giacco G, et al. Absence of a relationship of size of primary colon carcinoma with metastasis and survival. Clin& Exp Metastasis 1985;3: 189 –196

36. Buhre LM, Mulder NH. Effect of extent of anterior resection and sex on disease free survival and local recurrence in patients with rectal cancer. Br J Surg 1994; 81: 1227–9.

37. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Male gender adversely affects survival following surgery for colorectal cancer. Br J Surg 2003; 90: 711–5.

38. Ratto C, Sofo L. Prognostic factors in colorectal cancer. Literature review for clinical application. Dis Colon Rectum 1998; 41: 1033–49.

39. Boyle KM, Petty D, Chalmers AG, Quirke P, Cairns A, Finan PJ, Sagar PM, Burke D. MRI assessment of the bony pelvis may help predict resectability of rectal cancer. Colorectal Dis. 2005;7:232-40.

40. Tague RG. Variation in pelvic size between males and females. Am J Phys Anthropol 1989;80:59–71

41. Buhre LM, Mulder NH. Effect of extent of anterior resection and sex on disease free survival and local recurrence in patients with rectal cancer. Br J Surg 1994; 81: 1227–9.

42. Stark DD, McCarthy SM, Filly RA, et al. Pelvimetry by magnetic resonance imaging. AJR Am J Roentgenol 1985;144:947–50

43. Salerno G, Daniels I. R, Brown G, Norman A, Moran B. J. Variations in pelvic dimensions do not predict the risk of circumferential resection margin (crm) ınvolvement in rectal cancer. WJS June 2007;31:1315-22

44. Baykan A, Zorluoğlu A(Ed). Kolon ve rektum kanserleri.1.baskı. İstanbul: Seçil ofset S.480

45. Putz R, Pabst R.(Ed.). İnsan Anatomisi Atlası, Sobotta. 4.baskı. İstanbul: Beta ofset S.204-05

46. Baykan A, Zorluoğlu A.(Ed.). Kolon ve rektum kanserleri.1.baskı. İstanbul: Seçil ofset S.481

47. Mollahaliloğlu S, Başara B.(Ed.) T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2010.Ankara: Kalkan ofset S.25-30

48. Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics. The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. Cancer J Clin.2011; 61: 212-36.

49. Tetsuichiro M, Mochizuki H.(Ed.). Tumor budding in colorectal cancer. New York: Nova Science Publishers S. 40-41.

50. Edge S, Byrd D, Compton C, et al (Ed.).American Joint Committee on Cancer Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer. S.133.

51. Albrecht T, Hohmann J, Oldenburg A, Skrok J, Wolf KJ. Detection and characterization of liver metastases. Eur Radiol 2004;14 :25-33

52. Guinet C, Buy JN, Ghossain MA, Sezeur A et al. Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the preoperative staging of rectal cancer. Arch Surg 1990;125:385-8.

53. Butch RJ, Stark DD, Wittenberg J, Tepper JE et al. Staging rectal cancer by MR and CT. AJR Am J Roentgenol 1998;146:1155-60.

54. Zerhouni EA, Rutter C, Hamilton SR et al. CT and MR imaging in the staging of colorectal carcinoma: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group II. Radiology 1996;200:443-51

55. Shank B, Dershaw DD, Caravelli J, Barth J, Enker W. A prospective study of the accuracy of preoperative computed tomographic staging of patients with biopsy-proven rectal carcinoma. Dis Colon Rectum 1990; 33:285-90.

56. Cova M, Frezza F, Pozzi-Mucelli RS, Ukmar M, Tarjan Z, Melato M, Bucconi S, Dalla Palma L. Computed tomography and magnetic resonance in the preoperative staging of the spread of rectal cancer. A correlation with the anatomicopathological aspects. Radiol Med 1994;87:82-9.

57. Kwok H, Bissett IP, Hill GL Preoperative staging of rectal cancer. Int J Colorectal Dis 2000;15:9–20.

58. Hodgman CG, MacCarty RL, Wolff BG, May GR et al. Preoperative staging of rectal carcinoma by computed tomography and magnetic resonance imaging. Preliminary report. Dis Colon Rectum 1986;29:446-50.

59. Van Waes PF, Koehler PR, Feldberg MA. Management of rectal carcinoma: impact of computed tomography. AJR Am J Roentgenol 1983;140:1137-42.

60. Zaunbauer W, Haertel M, Fuchs WA. Computed tomography in carcinoma of the rectum. Gastrointest Radiol 1981;15;6:79-84.

61. Kim NK, Kim MJ, Yun SH, Sohn SK, Min JS. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. Dis Colon Rectum 1999; 770-775.

62. Chiesura-Corona M, Muzzio Pc, Giust G, et al. Rectal cancer: Ct local staging with histopathologic correlation. Abdom Imaging 2001;26:134-8.

63. W. K. H. Kauer. The value of endosonographic rectal carcinoma staging in routin diagnostics. Surg Endosc: 2004;18: 1075–78.

64. Beynon J, Foy DM, Roe AM, Temple LN, Mortensen NJ. Endoluminal ultrasound in the assessment of local invasion in rectal cancer. Br J Surg 1986;73:474-47.

65. Holdsworth PJ, Johnston D, Chalmers AG, Chennells P, Dixon MF, Finan PJ,Primrose JN, Quirke P. Endoluminal ultrasound and computed tomography in the staging of rectal cancer. Br J Surg 1988;75:19-22

66. Rifkin MD, Ehrlich SM, Marks G. Staging of rectal carcinoma: prospective comparison of Endorectal US and CT. Radiology 1989;170:319-322

67. Enck P, Heyer T, Gantke B, Schmidt WU, Schafer R, Frieling T, Haussinger D. How reproducible are measures of the anal sphincter muscle diameter by endoanal ultrasound? Am J Gastroenterol 1997;92:293-6.

68. Gold DM, Halligan S, Kmiot WA, Bartram CI. Intraobserver and interobserver agreement in anal endosonography. Br J Surg 1999;86:371-5.

69. Goldman S, Arvidsson H, Norming U, Lagerstedt U, Magnusson I, Frisell J. Transrectal ultrasound and computed tomography in preoperative staging of lower rectal adenocarcinoma. Gastrointest Radiol 1991;16:259-63.

70. Solomon MJ, McLeod RS, Cohen EK, Simons ME, Wilson S. Reliability and validity studies of endoluminal ultrasonography for anorectal disorders. Dis Colon Rectum 1994;37:546-51.

71. Hulsmans FJ, Tio TL, Fockens P, et al. Assessment of tumor infiltration depth in rectal cancer with transrectal sonography: caution is necessary. Radiology 1994; 190:715-20.

72. Tio TL, Coene PP, van Delden OM, Tytgat GN. Colorectal carcinoma:preoperative TNM classification with endosonography. Radiology 1991;179:165-70.

73. Massari M, De Simone M, Cioffi U, Rosso L, Chiarelli M, Gabrielli F. Value and limits of endorectal ultrasonography for preoperative staging of rectal carcinoma. Surg Laparosc Endosc 1998;8:438-444.

74. Gold DM, Halligan S, Kmiot WA, Bartram CI. Intraobserver and interobserver agreement in anal endosonography. Br J Surg. 1999; 86:371-5.

75. Marone P, Petrulio F, de Bellis M, Battista Rossi G, Tempesta A. Role of endoscopic ultrasonography in the staging of rectal cancer: a retrospective study of 63 patients. J Clin Gastroenterol 2000; 30:420-424.

76. Akasu T, Kondo H, Moriya Y, et al. Endorectal ultrasonography and treatment of early stage rectal cancer. World J Surg 2000;24:1061-68.

77. Gualdi GF, Casciani E, Guadalaxara A, et al. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings. Dis Colon Rectum 2000; 43:338-45.

78. Glaser F, Schlag P, Herfarth C. Endorectal ultrasonography fort the assessment of invasion of rectal tumors and lymph node involvement. Br J Surg 1990;77:883-887.

79. Herzog U, von Flue M, Tondelli P, Schuppisser JP. How accurate is endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal cancer? Dis Colon Rectum 1993; 36:127-134.

80. Akasu T, Sugihara K, Moriya Y, Fujita S. Limitations and pitfalls of transrectal ultrasonography for staging of rectal cancer. Dis Colon Rectum 1997; 40:10-15.

81. Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, et al. Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. Dis Colon Rectum 2002; 45:10-15.

82. Genna M, Leopardi F, Valloncini E, Veraldi GF. Results of preoperative staging using endosonography in rectal cancer. Minerva Chir 2000;55:409-414.

83. Zammit M. et all. A technically difficult endorectal ultrasound is more likely to be inaccurate. Colorectal disease 2005;7:486-491.

84. Hunerbein M. Endorectal ultrasound in rectal cancer. Dis Colon Rectum 2003;5:402-05.

85. Blomqvist L. Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils vs endoscopic ultrasonography. Eur. Radiol 2000;10:656-60

86. Chan TW, Kressel HY, Milestone B, Tomachefski J, Schnall M, Rosato E, Daly J. Rectal carcinoma: staging at MR imaging with endorectal surface coil. Work in progress. Radiology 1991;181:461-67

87. Indinnimeo M, Grasso RF, Cicchini C, et al. Endorectal magnetic resonance imaging in the preoperative staging of rectal tumors. Int Surg 1996;81:419-22.

88. Masi A, Olmastroni M, Lascialfari L, et al. Magnetic resonance with endorectal coil in the locoregional staging of rectal carcinoma. Radiol Med (Torino) 1995;90:431-7.

89. Blomqvist L, Machado M, Rubio C, et al. Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils vs endoscopic ultrasonography. Eur Radiol 2000;10:653-60.

90. Hunerbein M, Pegios W, Vogl TJ, et al. Endorectal MRI for staging rectal carcinoma: preliminary experience. Br J Cancer 1995;72:11.

91. Maldjian C, Smith R, Kilger A, Schnall M, Ginsberg G, Kochman M. Endorectal surface coil MR imaging as a staging technique for rectal carcinoma: a comparison study to rectal endosonography. Abdom Imaging 2000; 25:75-80.

92. Blomqvist L, Holm T, Rubio C, Hindmarsh T. Rectal tumours MR imaging with endorectal and/or phased-array coils, and histopathological staging on giant sections. A comparative study. Acta Radiol 1997: 38:437–44

93. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF etal Accuracy of magnetic resonanceimaging in prediction of tumour free resection margin in rectal cancer surgery. Lancet 2001; 357:497–504

94. Gagliardi G, Bayar S, Smith R, Salem RR. Preoperative staging of rectal cancer using magnetic resonance imaging with external phase-arrayed coils. Arch Surg 2002;137:447–51.

95. Poon FW, McDonald A, Anderson J, et al. Accuracy of thin section magnetic resonance using phased-arraypelvic coil in predicting the T-staging of rectal cancer. Eur J Radiol 2005;53:256–262.

96. Brown G, Richards CJ, Newcombe RG, et al. Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. Radiology. 1999;211:215-22.

97. Laghi A, Ferri M, Catalano C, Baeli I, et al. Local staging of rectal cancer with MRI using a phased array body coil. Abdom Imaging.2002;27:425-31.

98. Hadfield MB, Nicholson AA, MacDonald AW, et al. Preoperative staging of rectal carcinoma by magnetic resonance imaging with a pelvic phased-array coil. Br J Surg. 1997;84:529-31.

99. Vliegen RF, Beets G, Regina G, Beets-Tan H et al. Rectal Cancer: MR Imaging in Local Staging Is Gadolinium based contrast material helpful? Radiology 2005; 234:179–88.

100. Urban M, Rosen HR, Holbling N, et al. MR imaging for the preoperative planning of sphincter-saving surgery for tumors of the lowe rthird of the rectum: use of intravenous and endorectal contrast materials. Radiology 2000; 214:503-8.

101. Valk PE, Abella-Columna E, Hasemann MK, et al. Whole-body PET imaging with F-18 fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. Arch Surg 1999;134:503-513.

102. Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, Buck A, von Schulthess GK. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system initial results. Radiology 2002;225:575-81.

103. Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, et al. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. Radiology 1998;206:755-60.

104. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, et al. A metaanalysis of the literature for whole body FDG PETdetection of recurrent colorectal cancer. J Nucl Med 2000;41:1177–89.

105. Jager PL, Slart RH, Corstens F, Oyen WJ, Hoekstra O, Teule J. PET-CT: a matter of opinion? (letter). Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:470-471.

106. Compton C, Fielding L, Burgart L, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med. 2000;124: 979-94.

107. Tominaga T, Sakabe T, Koyama Y, et al. Prognostic factors for patients with colon or rectal carcinoma treated with resection only. Five-year follow-up report. Cancer. 1996;78: 403-08.

108. Shepherd N, Baxter K, Love S. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. Gastroenterology. 1997;112:1096-102.

109. Baxter N, Ricciardi R, Simunovic M, et al. An evaluation of the relationship between lymph node number and staging in pT3 colon cancer using population-based data. Dis Colon Rectum. 2010;53: 65-70.

110. Chang G, Rodriguez-Bigas M, Skibber J, et al. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. J Natl Cancer Inst. 2007;99: 433-41.

111. Belt E, Van Stijn M, Bril H, et al. Lymph node negative colorectal cancers with isolated tumor deposits should be classified and treated as stage III. Ann Surg Oncol. 2010;17: 3203-11.

112. Waldman S, Hyslop T, Schulz S, et al. Association of GUCY2C expression in lymph nodes with time to recurrence and disease-free survival in pN0 colorectal cancer. JAMA. 2009;301:745-52.

113. Paramo J, Summerall J, Wilson C, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping in patients with colon cancer. Am J Surg. 2001;182: 40-43.

114. Faerden A, Sjo O, Bukholm I, et al. Lymph node micrometastases and isolated tumor cells influence survival in stage I and II colon cancer. Dis Colon Rectum. 2011;54: 200-06.

115. Lee M, Hong C, Yoon S, et al. Isolated tumor cells in lymph nodes are not a prognostic marker for patients with stage I and stage II colorectal cancer. J Surg Oncol. 2006;93: 13-18.

116. Harrison J, Dean P, el-Zeky F, et al. From Dukes through Jass: pathological prognostic indicators in rectal cancer. Hum Pathol. 1994;25(5): 498-505.

117. Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. Dis Colon Rectum. 1988;31: 33-41.

118. Wittekind C, Compton C, Greene F, et al. TNM residual tumor classification revisited.Cancer. 2002;94: 2511-16.

119. Wittekind C, Compton C, Quirke P, et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. Cancer. 2009;115: 3483-88.

120. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiah M, et al. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. J Natl Cancer Inst. 2011;103: 689-97.

121. Jessup J, Stewart A, Menck H. The National Cancer Data Base report on patterns of care for adenocarcinoma of the rectum, 1985-95. Cancer. 1998;83: 2408-18.

122. Nagtegaal I, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? J Clin Oncol. 2008;26: 303-12.

123. Bernstein T, Endreseth B, Romundstad P, et al. Norwegian Colorectal Cancer Group.Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. Br J Surg. 2009; 96: 1348-57

124. Rödel C, Martus P, Papadoupolos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. J Clin Oncol. 2005;23: 8688-96.

125. Michelassi F, Ayala J, Balestracci Tet al. Verification of a new clinicopathologic staging system for colorectal adenocarcinoma. Ann Surg. 1991;214: 11-18.

126. Messerini L, Vitelli F, De Vitis L, et al. Microsatellite instability in sporadic mucinous colorectal carcinomas: relationship to clinico-pathological variables. J Pathol. 1997;182: 380-84.

127. Locker G, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Clin Oncol. 2006;24: 5313-27.

128. Ogino S, Nosho K, Irahara N, et al. Lymphocytic reaction to colorectal cancer is associated with longer survival, independent of lymph node count, microsatellite instability, and CpG island methylator phenotype. Clin Cancer Res. 2009;15: 6412-20.

129. Minsky B, Mies C, Rich T, et al. Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor for survival in colorectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17: 311-18.

130. Goldstein N, Hart J. Histologic features associated with lymph node metastasis in stage T1 and superficial T2 rectal adenocarcinomas in abdominoperineal resection specimens. Identifying a subset of patients for whom treatment with adjuvant therapy or completion abdominoperineal resection should be considered after local excision. Am J Clin Pathol. 1999;111: 51-58.

131. Peng J, Sheng W, Huang D, et al. Perineural invasion in pT3N0 rectal cancer: the incidence and its prognostic effect. Cancer. 2011;117: 1415-21.

132. Dean P, Vernava A. Flow cytometric analysis of DNA content in colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum. 1992;35: 95-102

133. Newland R, Dent O, Lyttle M, et al. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. Cancer. 1994;73: 2076-82.

134. Kornprat P, Pollheimer M, Lindtner R, et al. Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal. Am J Clin Oncol. 2011;34: 43-49.

135. Mason BM, Hakimi AA, Faleck D, Chernyak V, Rozenblitt A, Ghavamian R. The role of preoperative endo-rectal coil magnetic resonance imaging in predicting surgical difficulty for robotic prostatectomy. Urology. 2010 Nov;76(5):1130-5.