



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**ORTA VE DİSTAL YERLEŞİMLİ REKTUM  
KANSERİNDE PROGNOZA ETKİLİ FAKTÖRLER**

**Dr. İsmail TIRNOVA**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA - 2016**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**ORTA VE DİSTAL YERLEŞİMLİ REKTUM  
KANSERİNDE PROGNOZA ETKİLİ FAKTÖRLER**

**Dr. İsmail TIRNOVA**

**Danışman: Prof. Dr. Tuncay YILMAZLAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA - 2016**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
Summary.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	5
Bulgular.....	9
Tartışma.....	21
Kaynaklar .....	34
Teşekkür.....	40
Özgeçmiş .....	41

## ÖZET

Uludağ Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 1 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2014 tarihleri arasında elektif ameliyata alınan ardışık 282 hasta retrospektif incelenmiştir ve operasyonda karaciğer metastazı olan, tümörü üst rektumda veya rektosigmoid bölgede olan hastalar dışlandıktan sonra kalan 158 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda hastaların demografik ve patolojik verileri ile hastaliksız sağ kalım, sağ kalım ve lokal rekürrens parametrelerini içeren onkolojik sonuçları incelenmiştir.

Çalışmamızda median yaş 60'tı (22-83). 53 hasta 65 yaş üzerindediydi (%33). Hastaların 95 tanesi erkek (%60), 63 tanesi kadındı(%40). 44 hasta ASA-I'di (%27,8). 109 hasta ASA-II iken (%70), ASA-III olan yalnızca 5 hasta vardı (%3,1). Tümör yerleşimine bakıldığında ise 80 tane orta rektum (%50,4), 78 tane distal rektum tümörü saptandı (%49,6). Tümör lokalizasyonunun onkolojik sonuçlara etkisi saptanmadı.

Sirkumferensiyel rezeksiyon marjini (CRM)'nin ve distal rezeksiyon marjini (DRM)'nin hastaliksız sağ kalım, sağ kalım ve lokal rekürrens (LR) üzerine etkisi saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ancak univaryans analizlerde TME bütünlüğünün daha uzun hastaliksız sağ kalım ve sağ kalım süreleri ile ilişkili olduğu saptandı ( $p=0.036$ ,  $p=0.048$ ). Bunun yanında TME bütünlüğü bizim serimizde LR ile ilişkisiz bulunmuştur ( $p=0,882$ ). Multivaryans analizlerde ise, TME onkolojik sonuçlar üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Çalışmamızda kliniğimizde rektum kanseri nedeni ile yapılan rezeksiyonlarda onkolojik sonuçlara etkili olan faktörler değerlendirilmiş ve multivaryans analizler sonucunda hastaliksız sağ kalımı etkileyen faktörler olarak abdominoperineal rezeksiyon (APR) yapılması ve perinöral invazyon saptanması, sağ kalım açısından bakıldığında ise yalnızca APR yapılması bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. LR'te ise anastomoz kaçağı ve

venöz-vasküler invazyon bulunması bağımsız birer risk faktörü olarak saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Rektum, kanser, mezorektal, rekürrens.



## SUMMARY

At Surgery Department of Uludag University, between January 2010 and December 2014, 282 consecutive patients who had rectal tumors were analysed retrospectively and 154 of them were included after exclusion of patients with liver metastasis, upper rectal or sigmoid tumors and transanal minimally invasive surgery. Demographic and pathological data and oncological results as disease-free survival (DFS), overall survival (OS) and local recurrence (LR) were analysed.

Median age was 60 (22-83). 53 patients were older than 65 year old (138). 95 patients were male (%60) and 63 of them were female (%40). 44 patients had ASA I score (%27,8). 109 patients had ASA II score (%70), while 5 other patients had ASA III score (%3,1). 80 patients had mid-rectal (%50,4), 78 patients had distal cancer (49,6). There were no effect of the tumor localisation on oncological outcomes.

Circumferential resection margin (CRM) and distal resection margin (DRM) have no significant effect on oncological outcomes ( $p>0,05$ ). At univariate analysis completeness of total mesorectal excision (TME) was related with longer DFS and OS ( $p=0,036$ ,  $p=0,048$ ). On the other hand, completeness of TME had no effect on local recurrence ( $p=0,882$ ). At multivariate analysis, there were no significant effect of completeness of TME on oncological outcomes ( $p>0,05$ ).

In our study the factors effecting on oncological outcomes at resection of rectal carcinoma were analysed and as a result of multivariate analysis, having APR procedure and perineural invasion were detected as the independent risk factors for DFS, also, having APR was the only independent risk factor for OS. For LR, existence of anastomotic leakage and venous-vascular invasion were detected as independent risk factors.

**Key words:** Rectum, cancer, mesorectal, recurrence



## GİRİŞ

Rektum cerrahisi, 1904'te Mayo Clinic'de abdominal ve perineal yaklaşımla çift aşamalı olarak tanımlansa da, Sir William Ernest Miles'in 1907'de kendi adıyla bilinen ameliyatını tanımlamasıyla, palyatif bir formattan çıkıp radikal bir bakış açısı doğrultusunda ilk gelişimini göstermiştir (1,2). Daha sonrasındaysa sağ kalımın artırıldığı, kür şansının konuşulduğu ve artık minimal invaziv cerrahinin sınırlarının zorlandığı önemli bir gelişim göstermektedir.

Miles (3) radikal abdomino-perineal rezeksiyonu (APR) uygularken kanserin silindirik planda hem proksimale hem de distale yayıldığını savunmuştu. İlk sonuçlarında yüksek morbidite oranları ile birlikte bir yıllık sağ kalımı %58 olarak bildirmişti. 1923'e dek tekniğini geliştiren Miles, mortalite oranlarını iyileştirmişti ve onun tekniği rektum kanserinde artık altın standart hale gelmişti.

Miles'in tekniğinde a.mesenterica inferior alçak seviyede bağlanmaktayken, dönemin cerrahları arasında yer alan Sir Berkeley George Andrew Moynihan'ın önderliğinde bir grup cerrah yüksek ligasyonu savunmaktaydı. Sir Moynihan (4) bu görüşünü "*Malignite cerrahisi, organların cerrahisi değildir, lenfatik sistemin anatomisidir.*" sözleri ile bildirmişti.

Fransız Henri Albert Hartmann 1921 yılında, abdominoperineal rezeksiyonun (APR) yüksek mortalite ve morbiditesine karşılık, halen kendi adıyla anılmakta olan operasyonu tanımladı (5). Böylece perineal sahadaki rezeksiyona bağlı mortalite ve morbidite riski ortadan kaldırılmaktaydı.

Sir Huger Devine'in 1937'de geliştirdiği ayaklıklar ile kullanılmaya başlanan litotomi pozisyonu günümüze dek ulaşmıştır (6). Devine'in ayaklıklarına dek ameliyatın abdominal ve perineal süreçleri iki ayrı pozisyon verilerek yapılmaktaydı.



Tüm teknik gelişmelere rağmen, Dixon'ın (7) tarif ettiği orta ve distal rektumun kör ve kabaca disseksiyonu 1970'lere dek devam etti. En tecrübeli merkezlerde bile 5 yıllık sağ kalım %50 civarındayken lokal nüks oranı ise yaklaşık olarak %20 olarak bildirilmekteydi. Ayrıca lokal rekürrenslerin %85'i pozitif radial sınırlarla ilişkiliydi (4).

Kolorektal cerrahide stapler kullanımının 1972 yılında Mark Mitchell Ravitch ile başlayıp yaygınlaşması ile yeni bir çağ açıldı (8-9). 1980 de Knight ve Griffen çift stapler tekniğini geliştirdiler ve yayınladılar (10).

1982 yılına gelindiğinde Heald'ın Total Mezorektal Eksizyonu (TME) tanımlaması ve yayınlaması ile modern rektal kanser cerrahisinin temel taşları atıldı (11). Heald TME uygulamasından sonra %80'lik 5 yıllık hastalıksız sağ kalım ve %4'lük lokal rekürrens oranlarını bildirdi (12). Heald TME'un esas prensibinin embriyolojik gelişime paralel olarak organlar ve somatik yapılar arasında avasküler özellikteki "*Kutsal Plan*"ın korunması ve rezeksiyonun bu planda keskin disseksiyonla yapılması olduğunu savundu (13). Takip eden yıllarda TME'un yalnızca onkolojik sonuçları iyileştirmekle kalmadığı, yaşam kalitesini de belirgin derecede yükselttiğinin kanıtları ortaya konuldu. Hypogastrik sinirlerin korunması ile postoperatif dönemde üriner ve seksüel otonom fonksiyon bozukluklarında anlamlı düşüşler saptandı (14). Embriyolojik ve anatomik prensiplere ve Moynihan'ın savunduğu kurallara bağlı yapılan rezeksiyon sonucunda yüksek kalitede onkolojik sonuçlar ve postoperatif yüksek yaşam kalitesi elde edilebilir hale gelmişti.

Rektum cerrahisinde pozitif cerrahi sınırın olduğu durumlarda yapılacak olan adjuvan tedavi, kesinlikle negatif cerrahi sınırın sağladığı bir rezeksiyonun etkinliğini göstermemektedir (15). Bu yüzden cerrahi sırasında negatif sınırlara ulaşmak temel amaçtır. Rektum kanserinde distal rezeksiyon marjini (DRM) ve sirküferansiyal radyal marjini (CRM) cerrahinin kalitesini gösteren iki önemli başlıktır.

DRM geçmişten günümüze önemli bir değişim göstermiştir. Neoadjuvan tedavinin rektum kanserinde kendisine yer bulmasından önceki dönemde tümör distalinde 5 cm'lik bir sağlıklı barsak dokusu bırakılması temel prensipti.

Distal intramural yayılım endişesi bu sınırların bırakılmasındaki temel faktördü (16). 1951 yılında Gollinger, Duker ve Bussey (17), tümörden 5 cm'lik bir mesafeyi içeren rezeksiyonun onkolojik olarak yeterli olacağını bildirdiler. Yaptıkları 1500 vakalık çalışmalarında kanser hücrelerinin tümörden 2 cm mesafeden daha uzakta saptanma oranı yalnızca %2 olarak hesaplanmıştı. 5 cm'lik rezeksiyon sınırı, distal rektum tümörlerinin APR ile tedavi edilmesini zorunlu bırakıyordu. Kalıcı ostomi durumu hayat kalitesinde önemli olumsuz etkiler bırakıyordu. Williams ve ark'ın (18) 1983 yılında yayınladıkları çalışmayla, 5 cm distal sınırının azaltılabileceğine dair ilk kanıtlar ortaya çıkmıştır. 1983 yılında Nichols'un (19) çalışmasıyla 2 cm'lik mesafenin onkolojik olarak yeterli sonuçlar getireceği bildirildi. Günümüzde neoadjuvan tedavinin rektum kanseri tedavisinde standart hale gelmesinden itibaren 1 cm'lik mesafenin dahi yeterli olabileceği düşünülmektedir (5, 20). 2010 yılında MD Anderson Kanser Merkezi'nde yapılan bir çalışmada, distal rektum kanseri nedeni ile rezeksiyon yapılmış 119 hasta, distal rezeksiyon sınırları <1cm, 1.1-2 cm ve >2cm olarak 3 gruba ayrılıp onkolojik sonuçları karşılaştırıldığında lokal rekürrens (LR) ve hastaliksız sağ kalımda gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (21). Mezhir ve ark'ın (22) 2012 yılında yayınladıkları çalışmalarında DRM 2 cm'den düşük hastalar <1 cm ve >1 cm olarak iki grupta incelendiklerinde sağ kalımda bir fark saptanmamıştır. 2012 yılında Bujko ve ark'ın (23) yayınladıkları çalışmalarında, DRM 1cm'den küçük olan 926 hasta ve DRM 1cm'den büyük olan 4626 hasta karşılaştırıldığında LR farkı istatistiksel olarak anlamsızdı. Aynı şekilde DRM 1cm'den küçük olanlar 5 mm ve 2mm sınırlar ile yeniden karşılaştırıldıklarında anlamlı LR veya sağ kalım farkı saptanmadı.

Sirküferansiyel rezeksiyon marjini'nin (CRM), önemi gün geçtikçe artmaktadır. Quirke ve ark. tedavinin etkinliği için yeterli sirküferansiyel sınırın önemini vurgulamıştır (24). İnceledikleri rezeksiyon yapılan 141 hastalık bir seride cerrahi sınırdaki tutulum %25 oranında görülmüştür. Beş yıllık takiplerinde pozitif sınırlı grupta LR %78 iken, negatif grupta bu oran %10 olarak saptanmıştır (24).

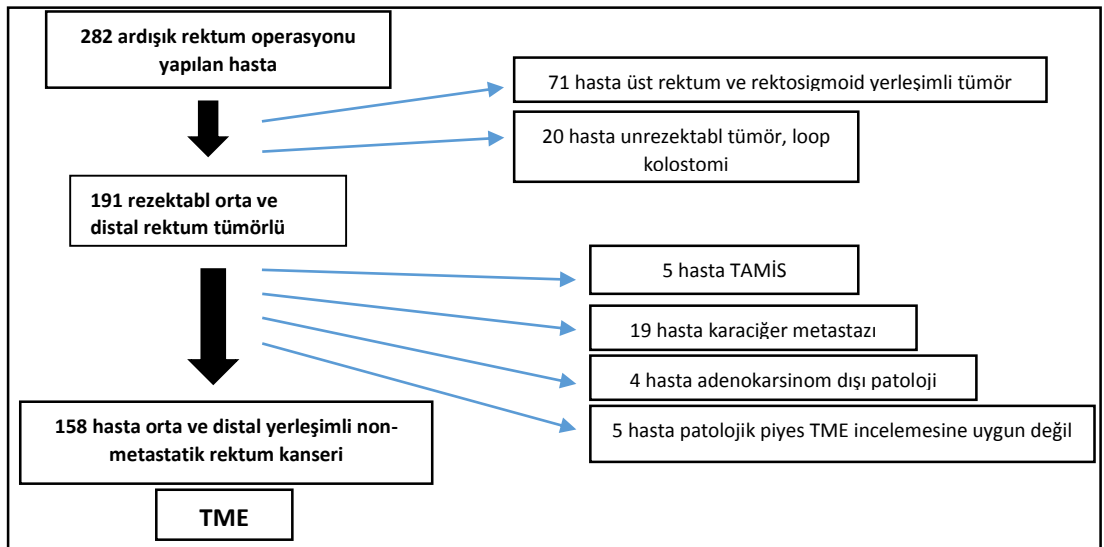
İsveç ve Hollanda çalışmalarının sonuçlarıyla beraber rektum kanseri tedavisinde neoadjuvan tedavinin önemi fark edilmiştir (25-27). Günümüzde son kılavuzların önerisi preoperatif görüntülemelerde T3 ve T4 tümör saptanan hastalarda preoperatif dönemde kemoradyoterapi verilmesinden sonra rektum rezeksiyonunun yapılması standart kabul edilmektedir. Preoperatif manyetik rezonans (MR) ve endoanal ultrason (EUS) görüntülemelerinde lenf nodu pozitifliği saptanması da neoadjuvan tedavi için rölatif endikasyon oluşturmaktadır.

Yüzyılı aşan bir dönemdir süregelen gelişmelerde değişmeyen hedefler; loko-rejyonel nüksleri azaltmak, yaşam kalitesini korumak, sağ kalım ve hastalısız sağ kalımını artırmak olarak özetlenebilir (11). Çalışmamızda ülkemizde rektum rezeksiyonu açısından yüksek volüme sahip merkezimizde, rektum kanseri nedeni ile yapılan rezeksiyonlarda onkolojik sonuçlara etkili olan faktörlerin değerlendirmesini sunacağız.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 2016-14/18 numaralı etik kurul izin belgesi ile yürütülmüştür.

Uludağ Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 1 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2014 tarihleri arasında rektum tümörü tanısıyla elektif olarak ameliyata alınan ardışık 282 hasta retrospektif incelenmiştir. Acil vakalar çalışmaya dahil edilmemiştir. 20 hastada tümör unrezektabl kabul edildiği için rezeksiyon yapılmamıştır ve saptırıcı loop kolostomi açılmıştır. 5 hastaya transanal minimal invaziv cerrahi yapılmıştır. Rektum rezeksiyonu yapılmış olan 257 hastanın incelemesinde, 19 hasta operasyon esnasında karaciğer metastazı saptanması nedeni ile, 4 hasta patolojisi adenokanser dışında sonuçlanması nedeni ile, 71 hastada tümörün üst rektumda (n:51) veya rektosigmoid bölgede (n:20) yerleşmesi nedeni ile, 5 hasta da piyesin patolojik değerlendirilmesi TME incelemeye uygun olmaması nedeni ile çalışma dışında bırakılmıştır ve 158 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Sadece 1 hastaya orta rektum tümörüne ek olarak multipl polipler saptanması nedeni ile total kolektomi uygulandı. Bu hastanın patoloji sonucunda başka kanser odağı saptanmaması nedeni ile orta rektum kanseri grubunda incelendi (Şekil-1).



Şekil-1: Çalışma Dizaynı. TME: Total mezorektal eksizyon

Rezeksiyonların tümü kolorektal cerrahi biriminde çalışan 2 cerrah tarafından gerçekleştirilmiştir.

Hastaların aşağıdaki parametreleri değerlendirilmiştir;

1) Preoperatif

-Yaş

-Cinsiyet

-American Society of Anesthesiologists (ASA) Skoru

-Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

-Tümör yerleşimi (Distal, Orta)

-Neoadjuvan tedavi alıp almadığı

2) Peroperatif hangi rezeksiyonun yapıldığı

3) Postoperatif

-Tümör grade'i

-Lenfatik invazyon varlığı

-Venöz/vasküler invazyon varlığı

-Çıkartılan malign lenf nodu oranı

-Patolojik evreleme

-Sirküferansiyal radyal sınır (CRM)

-Distal rezeksiyon sınırı (DRM)

-Patoloji piyesinde total mezorektal eksizyonun (TME) bütünlüğü

-Sağ kalımı

- Hastaliksız sağkalımı
  - Lokal nüks oranı ve süresi
  - Uzak metastaz olup olmadığı
- parametreleri değerlendirilmiştir.

Onkolojik değerlendirme ve postoperatif tedavi planlanması amacıyla Amerika Kanseri Komitesi (American Joint Committee on Cancer –AJCC) ve Uluslararası Kanseri Birliği'nin (Union for International Cancer Control –UICC ) 1954 yılında belirlediği ve son revizyonunu 2010 yılında yaptığı TNM sınıflaması kullanıldı (28).

Total mezorektal eksizyonun (TME) değerlendirilmesi için yapılan incelemede piyesler 3 gruba ayrıldılar.

1- Komplet TME: Mezorektal fasyal planın düzgün yüzeyli, minör irregülarite içermesi, defektlerin 5 mm'den küçük olmasıdır.

2- Near Komplet (Tama yakın) TME: Mezorektumda defekt mevcut ancak, defekt alanında makroskopik olarak müküler tabaka izlenmemektedir. Mezorektal çıkarılan doku büyüktür.

3- İnkompaket TME: Mezorektumdaki defektler muskularis propriaya ulaşılıyor, çıkarılan mezorektal doku küçüktür.

Tüm piyesler taze olarak hazırlanmış ve iki patoloğ tarafından değerlendirilmiştir. Piyeslerde TME bütünlüğünün yanı sıra CRM ve DRM de değerlendirilmiştir.

Her hafta Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda yapılan Multidisipliner Cerrahi-Onkoloji Toplantısı'nda, Genel Cerrahi, Medikal Onkoloji, Radyasyon Onkolojisi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik ve Patoloji Anabilim Dalı'ndan öğretim üyelerinin katılımıyla, hastaların patolojik değerlendirilmesi sonrası her hasta için postoperatif takip ve tedavi planı yapılmaktadır. Hastaların postoperatif planlamaları yapılırken American Joint Committee on Cancer (AJCC) güncel TNM sınıflaması kullanılmaktadır (28).

Verilerin istatistiksel analizi; The Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) for Windows Ver 21,0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) modülünden elde edilmiştir. Kantitatif veriler median olarak hesaplandı. Kategorik değişkenler için oranlar kullanıldı. Bunun için ki-kare testi ve Fisher exact testi kullanıldı. Hastalısız sağ kalım ve sağ kalım risk faktörlerinin univaryans değerlendirilmesi için Kaplan-Meier metodu uygulandı. Sağ kalım süresi hesaplanırken ameliyat tarihinden hastaların öldüğü güne dek olan süre kullanıldı. Ölüm tarihleri için T.C. Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi verileri kullanıldı. Numerik değişkenler için hastalısız sağ kalım ve sağ kalım risk faktörlerinin multivaryans değerlendirilmesi için Cox regresyon analizi uygulandı. Lokal rekürrens için yapılan analizlerde lojistik regresyon modeli kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 158 hasta TME bütünlüğüne göre komplet, near komplet ve inkomplet olmak üzere 3 ayrı gruba ayrıldı ve demografik verileri, patolojik ve onkolojik sonuçları incelendi (Tablo-1). Median yaş 60 olarak hesaplandı (22-83). 105 hasta 65 yaşından gençken (%67), 53 hasta 65 yaş üzerindekiydi (%33). Hastaların 95 tanesi erkek (%60), 63 tanesi kadındı (%40). Vücut kitle indeksine bakıldığında (VKİ) 111 hastanın VKİ 20-29 arasındayken (%70) 47 hastanın VKİ obezite sınırı olan 30 ve üzerinde hesaplandı (%30). ASA skorları açısından yapılan değerlendirmede 44 hasta ASA-I'di (%27,8). 109 hasta ASA-II iken (%70), ASA-III olan yalnızca 5 hasta vardı (%3,1). Univaryans analizlerde yaşın, cinsiyetin, VKİ'nin ve ASA skorunun onkolojik sonuçlara (sağ kalım, hastalısız sağ kalım ve lokal rekürrens) anlamlı etkisi saptanmadı (Tablo-3,4,5).

Tümör yerleşimi açısından değerlendirildiğinde 80 tane orta rektum (%50,4), 78 tane distal rektum tümörü saptandı (%49,6). Yapılan ameliyatların dağılımına bakıldığında ise toplam 119 (%74,5) hastaya anterior rezeksiyon (AR) yapıldı [61 very low anterior rezeksiyon (VLAR) (%38,4), 38 hastaya low anterior rezeksiyon (LAR) (%23,9), 19 hastaya Hartmann Prosedürü (%11,9)]. Hastaların 39 tanesine abdominoperineal rektum rezeksiyonu (APR) yapıldı (%24,5) ve bu hastaların hepsi distal yerleşimli tümöre sahipti. Tümör lokalizasyonunun onkolojik sonuçlar üzerine anlamlı etkisi gözlenmedi. APR yapılan hastalar ve AR yapılan hastalar arasında hastalısız sağ kalım ve sağ kalım açısından anlamlı fark mevcuttu ve APR yapılan hastaların sağ kalımları daha kısaydı ( $p=0.014$ ,  $p=0.015$ ). Ancak lokal nüks görülmesi açısından AR ve APR yapılan gruplar benzerdi ( $p=0.964$ ).



**Tablo-1: Hastaların özellikleri;**

	KOMPLET TME (n = 124)	NEAR KOMPLET TME (n = 21)	İNKOMPLET TME (n = 13)	P DEĞERİ
Yaş (yıl)	58,4 (22-83)	62,8 (41-81)	62,3 (34-82)	0,236
Cinsiyet, n (%)				0,976
Kadın	50 (40,3)	8 (38,1)	5 (38,5)	
Erkek	74 (59,7)	13 (61,9)	8 (61,5)	
ASA, n (%)				0,760
I	35 (28,2)	6 (28,6)	3 (23,1)	
II	85 (68,5)	15 (71,4)	9 (69,2)	
III	4 (3,2)	0 (0)	1 (7,7)	
Obezite				>0,999
VKİ= 16-29 (Kg/m <sup>2</sup> )	87 (70,2)	15 (71,4)	9 (69,2)	
VKİ= 30-40 (Kg/m <sup>2</sup> )	37 (29,8)	6 (28,6)	4 (30,8)	
VKI (Kg/m <sup>2</sup> )	26,8 (16-40)	26,7 (16-40)	26,7 (20-40)	0,999
Düzye, n (%)				0,395
Distal	62 (50)	8 (38,1)	8 (61,5)	
Orta	62 (50)	13 (61,9)	5 (38,5)	
Ameliyat, n (%)				0,286
APR	29 (23,4)	5 (23,8)	5 (38,5)	
LAR	30 (24,2)	7 (33,3)	2 (15,4)	
VLAR	52 (41,9)	5 (23,8)	3 (23,1)	
Hartmann	13 (10,5)	4 (19)	3 (23,1)	
Anastomoz, n (%)	83 (66,9)	12 (57,1)	5 (38,5)	0,115
Anastomoz kaçağı, n (%)	4 (3,2)	0 (0)	0 (0)	>0,999
Adjuvan, n (%)	94 (75,8)	20 (95,2)	12 (92,3)	0,062
Neoadjuvan, n (%)	72 (58,1)	8 (38,1)	3 (23,1)	0,020
Tümör evresi, n (%)				0,010
T0	23 (18,5)	0 (0)	0 (0)	
T1	9 (7,3)	1 (4,8)	0 (0)	
T2	21 (16,9)	4 (19)	1 (7,7)	
T3	70 (56,5)	14 (66,7)	10 (76,9)	
T4	1 (0,8)	2 (9,5)	2 (15,4)	
Tümör çapı (mm)	30 (0-190)	45 (2-110)	40 (6-70)	0,008
Nod evresi, n (%)				0,053
N0	79 (63,7)	10 (47,6)	5 (38,5)	
N1	27 (21,8)	3 (14,3)	4 (30,8)	
N2	18 (14,5)	8 (38,1)	4 (30,8)	
Grade, n (%)				0,042
G0	23 (18,5)	0 (0)	0 (0)	
G1 ve G2	72 (58,1)	15 (71,4)	7 (53,8)	
G3	29 (23,4)	6 (28,6)	6 (46,2)	
Evre, n (%)				0,117
0	21 (16,9)	0 (0)	0 (0)	
1	25 (20,2)	3 (14,3)	1 (7,7)	
2	34 (27,4)	7 (33,3)	4 (30,8)	
3	44 (35,5)	11 (52,4)	8 (61,5)	
CRM tutulumu, n (%)	1 (4,7)	3 (14,3)	2 (15,4)	0,002
Lokal nüks, n (%)	17 (13,7)	3 (14,3)	1 (7,7)	>0,999
Uzak metastaz, n (%)	21 (16,9)	3 (14,3)	3 (23,1)	0,859
Karaciğer metastazi, n (%)	8 (6,5)	1 (4,8)	1 (7,7)	>0,999
Akciğer metastazi, n (%)	13 (10,5)	2 (9,5)	2 (15,4)	0,805
Kemik metastazi, n (%)	5 (4)	0 (0)	1 (7,7)	0,532
Müsinöz komponent, n (%)	25 (20,2)	10 (47,6)	5 (38,5)	0,016
Perinöral invazyon, n (%)	14 (11,3)	6 (28,6)	7 (53,8)	0,000
Lenfatik invazyon, n (%)	13 (10,5)	5 (23,8)	5 (38,5)	0,011
Venöz-vasküler invazyon, n (%)	4 (3,2)	2 (9,5)	0 (0)	0,252

**TME**; Total mezorektal eksizyon, **VKI**; Vücut kütle indeksi, **APR**; Abdominoperineal rezeksiyon, **LAR**; Low anterior rezeksiyon, **VLAR**; Very low anterior rezeksiyon, **CRM**; Sirküferensiyal rezeksiyon marjini

APR yapılan ve AR yapılan hastalar karşılaştırıldığında demografik özellikler açısından gruplar benzerdi. Tümör özellikleri ve hastalık evreleri açısından karşılaştırıldığında APR grubunda uzak metastaz gelişen hasta sıklığının anlamlı olarak daha fazla olduğunu saptadık (p=0,03). (Tablo-2).

**Tablo-2:** APR ve AR yapılan hastaların karşılaştırılması

	APR (n=39)	AR (n=119)	P değeri
Lokal nüks (n, %)	5 (12,8)	16 (13,5)	0,92
Uzak metastaz (n, %)	11 (28,2)	16 (13,5)	0,03
Müsinöz komponent (n, %)	12 (30,8)	28 (23,5)	0,37
Perinöral invazyon (n, %)	6 (15,4)	21 (17,7)	0,74
Lenfatik invazyon (n, %)	6 (15,4)	17 (14,3)	0,87
Venöz-vasküler invazyon (n, %)	0	6 (5)	0,15
CRM (+) (n, %)	1 (2,6)	5 (4,2)	0,64
TME (n, %)			0,48
Komplet	29 (74,4)	95 (79,8)	
Near-komplet	5 (12,8)	16 (13,5)	
İnkomplet	5 (12,8)	8 (6,7)	
Lenf nodu oranı (n, %)			0,63
0	24 (61,5)	71 (59,7)	
1-20	6 (15,4)	26 (21,8)	
21-100	9 (23,1)	22 (18,5)	
Tümör çapı (median, aralık)	30 (0-190)	32 (0-140)	0,33
Grade (n, %)			0,89
0	6 (15,4)	17 (14,3)	
1-2	24 (61,5)	70 (58,8)	
3	9 (23,1)	32 (26,9)	
Tümör evresi (n, %)			0,57
T0	6 (15,4)	18 (15,1)	
T1-2	12 (30,8)	27 (22,7)	
T3-4	21 (53,8)	74 (62,2)	
Nod evresi (n, %)			0,82
0	24 (61,5)	70 (58,8)	
1	7 (18)	27 (22,7)	
2	8 (20,5)	22 (18,5)	
Neoadjuvan (n, %)	25 (64,1)	58 (48,7)	0,09

**TME;** Total mezorektal eksizyon, **CRM;** Sirkumferensiyal rezeksiyon marjini

Toplam 100 hastada kolorektal anastomoz yapılmıştı, 58 hastada ise anastomoz yoktu. Anastomoz yapılan 100 hasta içerisinde 4 hastada klinik olarak anastomoz kaçağı saptandı (%4). Anastomoz kaçağı gelişmesinin hastalısız sağ kalım ve sağ kalım üzerine anlamlı etkisi saptanmazken (p=0.124, p=0.246) lokal nüks görülmesi üzerinde anlamlı etkisi mevcuttu ve anastomoz kaçağı gelişen hastalarda daha çok lokal nüks görüldü (p=0.029).

Seksen üç hasta preoperatif dönemde neoadjuvan tedavi almışken (%52,5), 75 hasta (%47,5) almamıştı. Postoperatif dönemde adjuvan tedavi alan hastaların sayısı 126 iken (%79,7) almayanların sayısı 32 (%20,3) idi. Neoadjuvan tedavinin sağ kalım, hastalıksız sağ kalım ve lokal nüks üzerine anlamlı etkisi saptanmadı ( $p>0,05$ ). Adjuvan tedavinin lokal nüks üzerine etkisi saptanmadı fakat adjuvan tedavi hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım üzerine anlamlı olarak etkiliydi ( $p=0.020$ ,  $p=0.021$ ). Adjuvan tedavi alan hastalarda sağ kalım daha kısaydı.

Tümörlerin büyük çapı göz önüne alındığında sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım üzerine anlamlı etkisi vardı ve daha büyük çap daha kısa sağ kalım sürelerine neden oluyordu ( $p=0,012$ ,  $p=0,015$ ). Öte yandan tümör çapının lokal nükse etkisi saptanmadı ( $p=0,176$ ).

Tümörün onkolojik gradelemesine göre hastalar Grup1; grade 0 (neoadjuvan tedaviye patolojik komplet tam yanıt gösteren hastalar), Grup 2; grade 1 ve 2, Grup 3; grade 3 olmak üzere üçe ayrıldı. Tümör grade'inin onkolojik sonuçlar üzerine anlamlı etkisi saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Kırk bir hastada müsinöz komponent mevcuttu (%26) ve bunların 16 tanesi müsinöz adenokanserdi. Müsinöz komponent varlığının hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım üzerine anlamlı etkisi saptandı ve kötü prognostik faktör olarak göze çarptı ( $p=0.023$ ,  $p=0.013$ ). Ancak lokal nüks üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı ( $p=0.913$ ).

Bizim çalışmamızda ortalama çıkartılan lenf nodu sayısı  $14,6\pm 9$  olarak hesaplandı. 95 hastada malign lenf nodu saptanmadı (N0), 33 hastada 1-3 malign lenf nodu tutulumu (N1), 30 hastada 4 veya daha fazla malign lenf nodu tutulumu saptandı (N2). N evresine göre gruplar arasında hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ) ancak lokal nüks görülmesi üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı ( $p=0.486$ ). Hastalar çıkartılan malign lenf nodu sayısının toplam lenf nodu sayısına oranlarına göre 0, 0-0.20 ve 0.20-1.0 şeklinde 3 ayrı grupta incelendiğinde ise, lenf nodu oranının hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım

üzerine anlamlı etkisi saptanırken ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ) lokal rekürrens ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0.522$ ). Yüksek N evresi ve lenf nodu oranı daha kısa sağ kalımla ilişkilidir.

Yirmi üç hastada lenfatik invazyon saptandı (%14,5). Bunların 12 tanesi orta, 11 tanesi distal yerleşimli tümörlerdi. Lenfatik invazyon saptanan hastalarda çıkartılan malign lenf nodu sayısı 6,1 iken, lenfatik invazyon saptanmayan tümörü olan hastalarda bu sayı 1,1 olarak hesaplandı. 27 hastada perinöral invazyon saptandı (%17). Bunların 14 tanesi orta, 13 tanesi distal yerleşimli tümörlerdi. 6 hastada venöz-vasküler invazyon saptandı (%3,8). Bunların 4 tanesi orta, 2 tanesi distal yerleşimli tümörlerdi. Hem lenfatik, hem perinöral hem de venöz-vasküler invazyon hastaliksız sağ kalım ve sağ kalım için kötü prognostik faktörken ( $p<0,001$ ), lokal nüks için sadece venöz-vasküler invazyon olması kötü prognostik faktördü ( $p=0,04$ ) (Tablo-3,4,5).

Neoadjuvan tedavi alan 83 hastanın 22'sinde komplet tam yanıt görüldü ve rezeksiyon materyalinde tümör dokusu saptanmadı (%26). Tümörlerin T evresine bakıldığında 22 hastada T0 (%13,8), 10 hastada T1 (%6,3), 27 hastada T2 (%17), 94 hastada T3 (%59,2) ve 5 hastada T4 tümör vardı (%3,1). Hastalar kendi içerisinde primer tümör saptanmayan T0 hastalar, T1 ve T2 (erken evre) tümöre sahip hastalar ve T3-T4 (ileri evre) tümöre sahip hastalar olarak 3 sınıfa ayrıldığında, hastaliksız sağ kalım ve sağ kalımda anlamlı bir fark saptandı ve yüksek T evresi daha kısa sağ kalımla ilişkiliydi ( $p=0.015$ ,  $p=0.018$ ) ancak lokal nüks görülmesi açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.250$ ).

Hastaların TNM evrelemesine göre dağılımlarına bakıldığında neoadjuvan tedavi sonrası primer tümörü tam regresyon gösteren 22 hasta (%13,9) evre 0 kabul edildi. 29 hasta (%18,4) evre I, 43 hasta (%27,2) evre IIA, 1 hasta (%0,6) evre IIB ve yine 1 hasta (%0,6) evre IIC belirlendi. 5 hasta (%3,2) evre IIIA, 41 hasta ise (%25,9) evre IIIB olarak gruplandı. 16 hasta (%10,1) evre IIIC olarak belirlendi. Çalışmamızda TNM evrelemesine göre yapılan incelemede gruplar evre 0, evre I, evre II ve evre III olarak

oluşturulduğunda TNM evresinin hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım üzerine anlamlı etkisi saptanırken ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ), lokal nüks ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p=0.671$ ). İleri TNM evresi sağ kalım süreleri için kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır.

DRM değerlerine göre hastalar 0-10 mm, 11-20 mm ve 20 mm'den fazla olmak üzere üç grupta incelendiklerinde, 36 hasta 10 mm ve daha kısa, 38 hasta 11-20 mm ve 84 hasta 21 mm ve daha uzun DRM mesafesine sahipti. DRM mesafesinin hastalıksız sağ kalım, sağ kalım ve lokal nüks üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır ( $p=0,540$ ,  $p=0,458$  ve  $p=0,998$ ). Öte yandan yapılan rezeksiyonlarda 1 mm ve altındaki CRM ölçümleri pozitif olarak kabul edilmiştir. Ortalama CRM  $9,3\pm 5,8$  mm'dir. CRM pozitif ve negatif hastalarda hastalıksız sağ kalım, sağ kalım ve lokal nüks arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0.669$ ,  $p=0.548$  ve  $p=0.539$ ). TME bütünlüğü yönünden ise 124 (%78,1) komplet, 21 (%13,2) near-komplet ve 13 (%8,1) inkomplet rezeksiyon saptanmıştır. Bu 3 grubun hastalıksız sağ kalım ve sağ kalımları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ve komplet TME yapılmış olan hastaların daha uzun sağ kalım süreleri mevcuttur ( $p=0.036$ ,  $p=0.048$ ). Ancak TME bütünlüğünün lokal nüks üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır ( $p=0.882$ ).

Yüz elli sekiz hastanın 21'inde lokal nüks görüldü (%13,2). Lokal nüks varlığında sağ kalım süreleri anlamlı olarak kısalmıştır ( $p=0.004$ ). 27 hastada uzak metastaz saptandı (10 karaciğer, 17 akciğer, 6 kemik, 1 beyin, 1 meme). Uzak metastaz olması durumunda sağ kalım süreleri anlamlı olarak kısalmıştır ( $p=0.001$ ). Uzak metastaz alt gruplarına göre bakıldığında ise karaciğer metastazının sağ kalım sürelerine anlamlı etkisi saptandı. Ayrıca lokal nüksün, hastalarda uzak metastaz gelişmesi açısından anlamlı bir risk faktörü olduğu saptandı ( $p<0,001$ ).

Onkolojik sonuçlar için yapılan multivaryans analizlerde, hastalıksız sağ kalımı etkileyen faktörler olarak APR yapılması ( $p=0,008$ ) ve perinöral invazyon saptanması ( $p=0,048$ ) bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Sağ kalım açısından bakıldığında ise yalnızca APR yapılması ( $p=0,013$ )

bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Lokal rekürrenste ise anastomoz kaçağı olması ( $p=0,016$ ) ve venöz-vasküler invazyon bulunması bağımsız birer risk faktörü olarak saptanmıştır. (Tablo-3,4,5)



**Tablo-3: Sağkalım açısından risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi;**

DEĞİŞKEN	N 158	TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZ		ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZ	
		Hazard oranı (%95 CI)	P Değeri <sup>1</sup>	Hazard oranı (%95 CI)	P Değeri <sup>1</sup>
Yaş <65 ≥65	105 53	1 1,777 (0,919-3,437)	0,088		
Cinsiyet Kadın Erkek	63 95	1 1,050 (0,537-2,053)	0,887		
ASA I II III	44 109 5	1 0,932 (0,445-1,950) 1,773 (0,387-8,120)	0,682		
Obezite VKİ 0-29 VKİ 30-50	111 47	1 1,335 (0,627-2,843)	0,453		
Düzye Orta Distal	80 78	1 1,241 (0,643-2,397)	0,519		
APR Hayır Evet	119 39	1 2,312 (1,188-4,499)	0,014	1 2,487 (1,208-5,039)	0,013
Anastomoz kaçağı Yok Var	154 4	1 2,358 (0,554-10,029)	0,246		
Adjuvan Yok Var	32 126	1 10,468 (1,433-76,489)	0,021	1 6,133 (0,0694-54,175)	0,103
Neoadjuvan Yok Var	75 83	1 1,739 (0,889-3,401)	0,106		
Tümör evresi T0 T1-T2 T3-T4	24 39 95	1 1,045 (0,191-5,711) 3,647 (0,871-15,261)	0,018	1 0,209 (0,014-3,168) 0,944 (0,083-10,687)	0,234
Nod evresi No N1 N2	94 34 30	1 4,394 (1,838-10,506) 5,901 (2,578-13,505)	<0,001	1 1,097 (0,043-27,345) 0,807 (0,028-23,670)	0,798
Grade G0 G1 ve G2 G3	23 94 41	1 4,730 (0,636-35,176) 8,504 (1,117-64,751)	0,051		
Malign lenf nodu oranı 0 1-20 21-100	95 32 31	1 4,819 (2,014-11,530) 5,760 (2,517-13,183)	<0,001		
Evre 0 1 2 3	21 29 45 63	1 1,943 (0,202-18,726) 1,982 (0,231-17,005) 9,304 (1,262-68,560)	<0,001	1 5,274 (0,159-174,936) 0,835 (0,028-25,287) 2,851 (0,082-99,314)	0,392

CRM tutulumu Yok Var	152 6	1 1,549 (0,372-6,459)	0,548		
TME Komplet Near-komplet İnkomplet	124 21 13	1 1,807 (0,773-4,224) 2,871 (1,167-7,064)	0,048	1 1,272 (0,488-3,312) 2,477 (0,470-3,469)	0,828
DRM (mm) 0-10 11-20 >20	36 38 84	1 1,573 (0,559-4,425) 1,785 (0,719-4,431)	0,458		
Lokal nüks Yok Var	137 21	1 2,944 (1,417-6,114)	0,004		
Uzak metastaz Yok Var	131 27	1 3,202 (1,648-6,220)	0,001		
Müsinöz komponent Yok Var	118 40	1 2,320 (1,197-4,494)	0,013	1 1,442 (0,637-3,267)	0,380
Perinöral invazyon Yok Var	131 27	1 4,414 (2,254-8,629)	<0,001	1 2,151 (0,960-4,818)	0,063
Lenfatik invazyon Yok Var	135 23	1 3,477 (1,736-6,963)	<0,001	1 1,758 (0,777-3,977)	0,175
Venöz-vasküler invazyon Yok Var	152 6	1 3,546 (1,080-11,646)	0,037	1 2,870 (0,698-11,800)	0,144

<sup>1</sup>Cox regresyon analizi. %95 CI : %95 confidence interval

**VKİ**; Vücut kütle indeksi, **APR**; Abdominoperineal rezeksiyon, **CRM**; Sirkumferensiyal rezeksiyon marjini, **TME**; Total mezorektal eksizyon, **DRM**; Distal rezeksiyon marjini



**Tablo-4:** Hastaliksız sağ kalım açısından risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi;

DEĞİŞKEN	N 158	TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZ		ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZ	
		Hazard oranı (%95 CI)	P Değeri <sup>1</sup>	Hazard oranı (%95 CI)	P Değeri <sup>1</sup>
Yaş <65 ≥65	105 53	1 1,729 (0,894-3,343)	0,103		
Cinsiyet Kadın Erkek	63 95	1 1,084 (0,554-2,119)	0,814		
ASA I II III	44 109 5	1 1,001 (0,479-2,095) 1,783 (0,389-8,166)	0,731		
Obezite VKİ 0-29 VKİ 30-50	111 47	1 1,362 (0,640-2,898)	0,423		
Düzey Orta Distal	80 78	1 1,227 (0,635-2,370)	0,543		
APR Hayır Evet	119 39	1 2,277 (1,117-4,423)	0,015	1 2,703 (1,300-5,624)	0,008
Anastomoz kaçağı Yok Var	154 4	1 3,066 (0,735-12,792)	0,124		
Adjuvan Yok Var	32 126	1 10,552 (1,444-77,086)	0,020	1 5,034 (0,580-43,724)	0,143
Neoadjuvan Yok Var	75 83	1 1,811 (0,926-3,541)	0,083		
Tümör evresi T0 T1-T2 T3-T4	24 39 95	1 1,215 (0,223-6,635) 4,162 (0,995-17,420)	0,015	1 0,269 (0,017-4,194) 0,899 (0,081-9,991)	0,400
Nod evresi No N1 N2	94 34 30	1 5,126 (2,143-12,263) 6,365 (2,782-14,558)	<0,001	1 1,442 (0,77-26,870) 0,936 (0,043-20,440)	0,640
Grade G0 G1 ve G2 G3	23 94 41	1 5,686 (0,765-42-278) 8,722 (1,146-66,415)	0,080		
Malign lenf nodu oranı 0 1-20 21-100	95 32 31	1 5,249 (2,198-12,539) 6,705 (2,928-15,357)	<0,001		
Evre 0 1 2 3	21 29 45 63	1 2,197 (0,228-21,170) 2,190 (0,255-18,766) 11,445 (1,553-84,320)	<0,001	1 5,963 (0,161-221,294) 1,341 (0,042-42,322) 4,503 (0,176-115,023)	0,437

CRM tutulumu Yok Var	152 6	1 1,366 (0,328-5,693)	0,669		
TME Komplet Near-komplet İnkomplet	124 21 13	1 1,835 (0,738-4,299) 3,025 (1,230-7,442)	0,036	1 1,175 (0,448-3,063) 1,107 (0,409-2,994)	0,941
DRM (mm) 0-10 11-20 >20	36 38 84	1 1,583 (0,563-4,447) 1,663 (0,670-4,125)	0,540		
Müsinöz komponent Yok Var	118 40	1 2,163 (1,115-4,197)	0,023	1 1,079 (,0461-2,523)	0,861
Perinöral invazyon Yok Var	131 27	1 4,527 (2,313-8,859)	<0,001	1 2,304 (1,009-5,263)	0,048
Lenfatik invazyon Yok Var	135 23	1 3,506 (1,751-7,019)	<0,001	1 1,432 (0,625-3,279)	0,396
Venöz-vasküler invazyon Yok Var	152 6	1 4,294 (1,302-14,154)	0,017	1 3,500 (0,868-14,109)	0,078

<sup>1</sup>Cox regresyon analizi. %95 CI : %95 confidence interval

**VKİ**; Vücut kütle indeksi, **APR**; Abdominoperineal rezeksiyon, **CRM**; Sirkumferensiyal rezeksiyon marjini, **TME**; Total mezorektal eksizyon, **DRM**; Distal rezeksiyon marjini

**Tablo-5:** Lokal rekürrens açısından risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi;

DEĞİŞKEN	N 158	TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZ		ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZ	
		OR (%95 CI)	P Değeri <sup>1</sup>	OR (%95 CI)	P Değeri <sup>1</sup>
Yaş <65 ≥65	105 53	1 0,665	0,427		
Cinsiyet Kadın Erkek	63 95	1 1,107 (0,466-2,628)	0,819	1 0,781 (0,300-2,030)	0,612
ASA I II III	44 109 5	1 1,243 (0,455-3,398) 0,000 (0,000)	0,913		
Obezite VKİ 0-29 VKİ 30-50	111 47	1 1,037 (0,954-1,128)	0,394		
Düzye Orta Distal	80 78	1 1,341 (0,565-3,182)	0,506		
APR Hayır Evet	119 39	1 1,024 (0,374-2,799)	0,964		
Anastomoz kaçağı Yok Var	154 4	1 5,067 (1,178-21,800)	0,029	1 6,457 (1,417-29,429)	0,016
Adjuvan Yok Var	32 126	1 0,935 (0,342-2,557)	0,895		
Neoadjuvan Yok Var	75 83	1 0,959 (0,978-0,415)	0,959		
Tümör evresi T0 T1-T2 T3-T4	24 39 95	1 0,281 (0,052-1,538) 0,962 (0,319-2,899)	0,250		
Nod evresi No N1 N2	94 34 30	1 1,134 (0,361-3,565) 1,830 (0,677-4,950)	0,486		
Grade G0 G1 ve G2 G3	23 94 41	1 1,153 (0,331-4,013) 0,802 (0,179-3,585)	0,811		
Malign lenf nodu oranı 0 1-20 21-100	95 32 31	1 1,243 (0,396-3,908) 1,783 (0,659-4,823)	0,522		
Evre 0 1 2 3	21 29 45 63	1 0,462 (0,077-2,765) 0,899 (0,225-3,597) 1,188 (0,327-4,318)	0,671		
CRM tutulumu Yok Var	152 6	1 0,047 (0,000-825,290)	0,539		
TME Komplet Near-komplet İnkomplet	124 21 13	1 1,128 (0,330-3,852) 0,633 (0,084-4,757)	0,882	1 1,052 (0,278-3,987) 0,603 (0,072-5,046)	0,640
DRM (mm) 0-10 11-20 >20	36 38 84	1 1,008 (0,292-3,482) 1,029 (0,357-2,964)	0,998		

Müsinöz komponent					
Yok	118	1		1	
Var	40	0,946 (0,346-2,582)	0,913	0,960 (0,316-2,917)	0,943
Perinöral invazyon					
Yok	131	1		1	
Var	27	1,820 (0,666-4,975)	0,243	2,252 (0,708-7,162)	0,169
Lenfatik invazyon					
Yok	135	1		1	
Var	23	1,102 (0,324-3,744)	0,877	0,829 (0,204-3,368)	0,793
Venöz-vasküler invazyon					
Yok	152	1		1	
Var	6	5,998 (1,758-20,471)	0,04	6,967 (1,708-28,412)	0,007

<sup>1</sup>Cox regresyon analizi. %95 CI : %95 confidence interval

**VKİ**; Vücut kütle indeksi, **APR**; Abdominoperineal rezeksiyon, **CRM**;

Sirkumferensiyal rezeksiyon marjini, **TME**; Total mezorektal eksizyon, **DRM**; Distal rezeksiyon marjini



## TARTIŞMA

Kolorektal kanserler dünya çapında erkeklerde en sık üçüncü, kadınlarda en sık ikinci sırada görülen kanser türüdür (29). Miles'in döneminden beri olan tüm gelişmeler neticesinde, günümüzde total mezorektal eksizyon, neoadjuvan ve adjuvan yaklaşımlarla kombine edildiğinde rektum kanserinin temel tedavi yöntemi haline gelmiştir. Heald'ın 1982 yılında tanımladığı TME'un başarısından, yani aynı zamanda onkolojik sonuçlardaki başarıdan ancak cerrahi sınırların negatifliğinin sağlanabilmesi durumunda söz edilebilir. Çalışmamızda kliniğimizde rektum kanseri nedeni ile yapılan rezeksiyonlarda onkolojik sonuçlara etkili olan faktörler değerlendirilmiş, perinöral invazyon varlığının hastalıksız sağ kalım için, APR yapılmasının hem hastalıksız hem de sağ kalım için, anastomoz kaçağı gelişme ve venöz-vasküler invazyon varlığının lokal rekürrens için bağımsız birer risk faktörü olduğu saptanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen en genç hasta 22 yaşındayken en yaşlı hasta ise 83 yaşındaydı, median yaş 60 olarak hesaplandı. 105 hasta 65 yaşından gençken (%67), 53 hasta 65 yaş üzerindediydi (%33). Bizim çalışmamızda yaşın hastalıksız sağ kalım, sağ kalım ve lokal nüks görülmesi üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı. Yapılan çalışmalarda benzer şekilde yaşın lokal rekürrens ve sağ kalım sonuçlarına etkisi gösterilememiştir (30,31).

Hastaların 95 tanesi erkek (%60), 63 tanesi kadındı(%40). Bizim serimizde cinsiyetin onkolojik sonuçlar üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı. Tilly ve ark.'ın (31) yapmış oldukları çalışmada da cinsiyetin onkolojik sonuçlara etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Fakat Shin ve ark.'ın çalışmasında (32) erkek cinsiyetin lokal rekürrens ve sağ kalımda anlamlı etkisi saptanmışken, hastalıksız sağ kalımda bir etkisi gösterilememiştir. Erkek ve kadın pelvislerinin anatomik farklılıkları ve intraabdominal yağ doku dağılımının

farkları, değişik çalışmalarda farklı sonuçlar çıkmasına neden olmuş olabilir (33).

ASA skorları açısından yapılan değerlendirmede 44 hasta ASA-I'di (%27,8). 109 hasta ASA-II iken (%70), ASA-III olan yalnızca 5 hasta vardı (%3,1). Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Malietzis ve ark.'ın çalışmasında (33) hastalar ASA skoruna göre I ve II bir grubu, ASA III ve IV ise diğer grubu oluşturacak şekilde iki ayrı sınıfta karşılaştırıldıklarında hastalısız sağ kalımda iki grup arasında fark saptanmazken, sağ kalımda anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.001$ ). Yine Kanso ve ark.'ın (34) çalışmasında, 172 rektum kanserli hastanın onkolojik sonuçlarının takibinde, ASA III ve üzeri hastaların sağ kalımlarının belirgin kısa olduğu bulunmuştur. Fakat ASA skoru III ve üzeri hastalarda, kanserden ölüm lokal rekürrens riskinin artmadığı bulunmuştur. Çalışmamızda ASA IV hasta bulunmaması ve yalnızca 5 adet ASA III hastanın çalışmaya dahil edilmiş olması nedeni ile sağ kalımda anlamlı fark saptanmamış olabilir. Zira, bizim merkezimizde daha önce Öztürk ve Yılmazlar'ın yaptığı 942 hastayı kapsayan çalışmada yüksek ASA skorunun mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (35).

Genetik, diyet, yaşam tarzı, yüksek VKİ ve düşük fiziksel aktivite gibi çevresel faktörlerin kolorektal kanser gelişiminde risk faktörü oldukları bilinmektedir (36). Çalışmamızda hastaların vücut kitle indeksine bakıldığında obezitenin hastalısız sağ kalım, sağ kalım ve lokal nüks görülmesi üzerine anlamlı bir etkisi de saptanmadı. Ancak Meyerhardt ve ark.'ın (37) çalışmasında VKİ'nin 35'ten büyük olması durumunun, kolorektal kanserlerde ölüm ve rekürrens riskini artırabileceği bildirilmiştir.

Tümör yerleşiminin onkolojik sonuçlara etkisi saptanmadı. Literatürde tümör düzeyinin onkolojik sonuçlar üzerine muhtemel etkilerine ait tartışmalı sonuçlar vardır. Üst rektum tümörlerinin dahil edildiği rektum kanseri çalışmalarında, üst rektum rektum rezeksiyonlarının TME bütünlüğü ve CRM negatifliği oranlarını artırması nedeni ile çalışma sonuçlarını gereğinden fazla iyileştirdiğine dair şüpheler mevcuttur (38). Alexander ve ark.'ın çalışmasında (38) distal yerleşimli tümörlerde komplet TME oranı %39 olarak saptanmışken,

orta rektum tümörlerindeki başarı oranı %67 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hem distal hem de orta rektum tümörleri nedeni ile yapılan rezeksiyonlarda komplet TME oranı % 78 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda univaryans analizlerde tümör yerleşim düzeyinin onkolojik sonuçlar üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Yapılan ameliyatların dağılımına bakıldığında toplam 119 (%74.5) hastaya anterior rezeksiyon (AR) yapıldı. Hastaların 39 tanesine (%24,5) APR yapıldı. APR yapılan hastaların hepsi distal yerleşimli tümöre sahipti. Allaix ve ark.'ın (30) rektal kanser nedeni ile TME yapılan hastaların 10 yıllık onkolojik sonuçlarını yayınladıkları çalışmalarında, APR yapılan hastaların sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım açısından sonuçları AR yapılanlara göre bir miktar kötü olmakla beraber, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.201$ ) Ayrıca lokal rekürrenste de anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu durum MRC CLASSIC çalışmasıyla benzerlik göstermektedir (39). Bizim çalışmamızda ise APR yapılan hastalar ve AR yapılan hastalar arasında hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım açısından anlamlı bir fark saptandı ve AR grubunun sağ kalım değerleri daha iyiydi. Öte yandan APR yapılmış olması multivaryans analizlerde hem hastalıksız sağ kalım, hem de sağ kalım için bağımsız bir risk faktörüydü. Ayrıca diğer çalışmalara paralel olarak bizim çalışmamızda da APR yapılan hastalar ile yapılmayanlar arasında lokal nüks görülmesi açısından anlamlı bir fark saptanmadı. APR yapılmasının hastalıksız sağ kalım ve sağ kalıma etkili risk faktörü olarak belirlenmesinin nedeni bu gruptaki hastalarımızda uzak metastaz sıklığının anlamlı olarak daha fazla olması olabilir (Tablo-2). Bununla birlikte, kliniğimiz rektum kanseri cerrahisinde yüksek volümlü bir merkez olmasına rağmen, APR'nin AR'a kıyasla daha nadir uygulanıyor olması APR'deki cerrahi başarıyı etkilemiş ve sağ kalımları kısaltmış olabilir.

Anastomoz durumuna bakıldığında 100 hastada anastomoz yapılmıştı, 58 hasta ise anastomozsuzdu. Çalışmamızda 4 hastada klinik olarak anastomoz kaçağı saptandı (%4). Anastomoz kaçağı olması hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım açısından anlamlı değildi. Anastomoz kaçağı olan

hastalarda lokal rekürrens riski istatistiksel olarak anlamlı olarak artmıştı ( $p=0,029$ , HR:5,06). Yapılan multivaryans analizinde de anastomoz kaçağı lokal rekürrens üzerine bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu. Literatürde anastomoz kaçağının lokal nükse olumsuz etkisini gösteren çalışmalar çoğunlukta olmakla beraber aksi sonuç bildiren çalışmalar da vardır. Allaix ve ark.'ın (30) rektal kanserli hastaların 10 yıllık onkolojik sonuçlarını yayınladıkları çalışmalarında anastomoz kaçağının lokal rekürrense anlamlı olumsuz etkisi saptanmamıştır. Öte yandan Lu ZR ve ark.'ın (40) yayınladıkları ve 13,655 hastayı kapsayan meta-analizlerinde, anastomoz kaçağının lokal rekürrense olumsuz etkisi saptanmışken ( $p=0.001$ ), uzak metastaza etkisi saptanmamıştır. Almanya'da yapılan ve 17,865 hastayı kapsayan çok merkezli prospektif bir çalışmada hastaliksız sağ kalım ve sağ kalım değerleri kaçak saptanan hastalarda anlamlı derecede zayıfken, kaçağın lokal nükse etkisi saptanmamıştır (41). Aksi sonuçlar yayınlansa da genel kanı anastomoz kaçaklarının lokal nüksü artırdığı yönündedir.

Seksen üç hasta preoperatif dönemde neoadjuvan tedavi almışken (%52,5), 75 hastanın preoperatif kemoradyoterapi öyküsü yoktu (%47,5). Hastaliksız sağ kalım, sağ kalım ve lokal rekürrens açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Allaix ve ark.'ın (30) çalışmasında neoadjuvan tedavi verilmesinin hastaliksız sağ kalım ve sağ kalım üzerinde univaryans analizinde anlamlı olan etkisi, multivaryans analizinde saptanmamıştır. Lokal rekürrenste ise univaryans ve multivaryansta anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Postoperatif dönemde adjuvan tedavi alan hastaların sayısı 126 iken (%79,7) almayanların sayısı 32'dir (%20,3). İki grup arasında hastaliksız sağ kalım ve sağ kalım açısından anlamlı bir fark saptanmışken, lokal nüks açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Daha ileri evre hastalara postoperatif adjuvan tedavi veriliyor olması, adjuvan almayanlara göre elde edilen kötü sonuçların nedeni olabilir. Allaix ve ark.'ın çalışmasında (30) adjuvan tedavi verilmesinin hastaliksız sağ kalım ve sağ kalım üzerinde univaryans analizinde anlamlı olan etkisi, multivaryans analizinde saptanmamıştır. Lokal rekürrenste ise hem univaryans hem de multivaryans analizlerde anlamlı bir ilişki saptanmıştır.



Hastalar kendi içerisinde; neoadjuvan tedaviye bağlı komplet yanıt gelişen ve primer tümör saptanmayan T0 hastalar, erken evre tümöre sahip T1 ve T2 hastalar ve ileri evre tümöre sahip T3-T4 hastalar olarak 3 sınıfa ayrıldığında, hastalıksız sağ kalım ve toplam sağ kalımda anlamlı bir fark saptanmıştır. Gruplar arasında lokal nüks görülmesi açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Tümörlerin büyük çapı göz önüne alındığında sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım üzerine anlamlı etkisi vardı. Lokal nükse ise etkisi saptanmadı. Tümör çapındaki artış, sağ kalım süresinde orantılı azalmaya yol açıyordu. Bu sonuçlar artan tümör yükü ile ilişkili olarak yorumlanabilir.

Tümörün onkolojik gradelemesine göre yapılan değerlendirmede primer tümörü kaybolan komplet yanıtı hastalar; grade-0, iyi diferansiye grade-I ve orta diferansiye olan grade-II tümörler ve kötü diferansiye grade-III tümörler olarak sınıflanmıştır. Hastalar Grup1; grade 0, Grup 2; grade 1 ve 2, Grup 3; grade 3 olmak üzere üçe ayrıldığında tümör gradeinin hastalıksız sağ kalım, sağ kalım ve lokal nüks üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır. Sağ kalım açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmamış olsa da kötü diferansiye tümörlerde risk 8,5 kat artmaktadır ve p değeri 0,051 olarak hesaplanmıştır. Hücresel düzeydeki evrelemenin, tümör davranışı üzerine etkisi bilinmekle birlikte çalışmamızda ulaşılan sonuçların farklı olması, takip süresinin kısalığı ile ilişkilendirilebilir.

Kırk bir hastada müsinöz komponent mevcuttu (%26). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da müsinöz komponenti olan hastalar ile müsinöz komponenti olmayan hastalar arasında hastalıksız sağ kalım ( $p=0,023$ , HR:2,1, CI:1,1-4,1) ve sağ kalım ( $p=0,013$ , HR:2,3, CI:1,1-4,4) açısından anlamlı bir fark saptandı (Tablo-3,4). Wang ve ark.'ın (42) çalışması, rektum kanserinde müsinöz komponentin olumsuz bir prognostik faktör olduğunu gösteren en güncel çalışmalardan birisidir. Bunun yanında bizim serimizde yine literatürle uyumlu olarak müsinöz komponentin lokal nüks üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı (Tablo-5).

Onkolojik değerlendirme ve adjuvan tedavilerin doğru planlanabilmesi için rektum kanserinde en az 12 lenf nodunun çıkartılması önerilmektedir (43).

Neoadjuvan kemoradyoterapinin lokal ileri rektum kanseri tedavisinde standart hale gelmiş olmasının ardından çıkartılan lenf nodu sayısında azalma meydana gelmiştir. Bu sebeple çıkartılan malign lenf nodu sayısının, çıkartılan tüm lenf nodlarının sayısına bölünmesiyle bulunan lenf nodu oranı (LNO), bu hastalarda prognozu belirlemede anahtar rolü oynamaktadır. Hatta Rosenberg ve ark.'ın (44) 3026 hastayı kapsayan çalışmasında ve benzer diğer bazı çalışmalarda (45, 46) lenf nodu oranının, güncel TNM değerlendirmesine göre, daha etkin bir yönlendirme yapabileceği gösterilmiştir (44). Bizim çalışmamızda ise ortalama çıkartılan lenf nodu sayısı  $14,6 \pm 9$  olarak hesaplandı. Bu AJCC kılavuzlarında gösterilen hedefi karşılamaktaydı. 95 hastada malign lenf nodu saptanmadı (N0). 33 hasta 1-3 arasında malign lenf nodu tutulumu vardı (N1). 30 hastada 4 veya daha fazla malign lenf nodu tutulumu saptandı (N2). N0, N1 ve N2 hastalar arasında hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Çıkartılan malign lenf nodu miktarının lokal nüks görülmesi üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı. Bizim serimizde neoadjuvan tedavi alan hastalar da olduğu için, malign lenf nodu sayısının yanında LNO da incelenmiştir. Hastalar lenf nodu oranlarına göre 0, 0-0,20 ve 0,20-1,0 şeklinde 3 ayrı grupta incelendiğinde, LNO'nun hastalıksız sağ kalım ( $p < 0,001$ ) ve sağ kalım ( $p < 0,001$ ) üzerine anlamlı etkisi saptanmıştır ve yüksek LNO daha kısa sağ kalım ile ilişkilidir. LNO ile lokal rekürrens ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo-3,4,5). Benzer şekilde Zuo ve ark.'ın (47) yapmış oldukları çalışmada da malign lenf nodu oranları 0, 0-0,20 ve 0,20-1,0 şeklinde gruplandırıldığında sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım üzerinde anlamlı düzeyde olumsuz etkisi saptanmıştır.

Çalışmamızda 23 hastada lenfatik invazyon saptandı (%14,5). Lenfatik invazyon saptanan hastalarda çıkartılan malign lenf nodu 6,1 iken, lenfatik invazyon saptanmayan tümörü olan hastalarda bu sayı 1,1 olarak hesaplandı. Lenfatik invazyon olması ve olmaması arasında hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım açısından anlamlı bir fark saptandı. Ancak lokal nüks açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Allaix ve ark.'ın (30) çalışmasında lenfatik invazyon saptanan hastaların sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım süreleri anlamlı

düzyeyde kısa ve lokal rekürrens oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Postoperatif dönemde lenfatik invazyon saptanması kötü prognostik belirteçtir. Çalışmamızda lokal nüks açısından anlamlı sonuç saptanmamasının nedeni 5 yıllık takiplerin tamamlanmaması olabilir.

Yirmi yedi hastada perinöral invazyon saptandı (%17). Bunların 14 tanesi orta, 13 tanesi distal yerleşimli tümörlerdi. Perinöral invazyon olması hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım süreleri açısından olumsuz bir risk faktörüydü fakat lokal nüks üzerine anlamlı etkisi saptanmadı (Tablo-3,4,5). Multivaryans analizlerde de perinöral invazyon hastalıksız sağ kalım için bağımsız bir risk faktörüydü (p=0,048, HR:2,3, CI:1-5,2). Kalso ve ark.'ın (34) çalışmasında da perinöral invazyonun sağ kalıma anlamlı etkisi bulunmamıştır, ancak hastalıksız sağ kalım üzerinde negatif etkisi gösterilmiştir.

Venöz-vasküler invazyon, rektal kanserli hastalarda prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (48). Ancak sağ kalım ve hastalık rekürrensi üzerindeki etkileri hala tam olarak bilinmemektedir. Venöz-vasküler invazyon, rekürrens riskini değerlendirmede faydalı olmakla beraber hastanın neoadjuvan ve/veya adjuvan tedavilerden fayda görüp görmeyeceği hakkında da fikir verir (49,50). Çalışmamızda venöz-vasküler invazyon olması ve olmaması arasında onkolojik sonuçlar açısından anlamlı bir fark saptandı. Yine yapılan multivaryans analizlerde de venöz-vasküler invazyon olması, lokal rekürrens için bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Çalışmamızın sonuçları Chand M. ve ark.'ın (51) 7262 hastayı kapsayan meta-analizindeki sonuçlarla paralellik göstermektedir. Bu analizde de sonuç olarak vasküler tutulum pozitifliğinin daha kötü onkolojik sonuçlar ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

AJCC'nin kılavuzunda (44) TNM evrelemesine göre 5 yıllık sağ kalım oranları şu şekilde sıralanmaktadır; evre I: %93,2, evre IIA: %84,7, evre IIB: %72,2, evre IIIA: %83,4, evre IIIB: %64,1 ve evre IIIC: %44,3. Çalışmamızda evre IV hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. TNM evrelemesine göre yapılan incelemede gruplar evre 0, evre I, evre II ve evre III olarak oluşturulduğunda TNM evresinin hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım üzerine anlamlı etkisi

saptanırken lokal nüks ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar AJCC sonuçlarıyla uyumludur.

Rektum kanseri yönetiminde kullanılan iki önemli sınır distal rezeksiyon marjini; DRM ve sirküferensiyal rezeksiyon marjini; CRM'dir. Günümüzde cerrahi sınır negatifliği, rektum kanseri tedavisi sunan merkezler arasında bir kalite ölçüsü olarak gösterilmektedir (52). Lokal rekürrens rektum kanserinde majör morbidite nedenidir ve direkt olarak pozitif rezeksiyon sınırıyla ilişkilidir (53). Lokal rekürrenste sınır negatifliğinin mantığını kavrayabilmek için lokal nüks mekanizmalarını kavrayabilmek gerekmektedir; (1) intramural yayılım nedeni ile intramural nüks, (2) perirektal yağ ve lenf nodu tutulumu nedeni ile ektramural tutulum, (3) rezeksiyon sırasında pelvik boşluğa tümör ekimi (54, 55). Bu üç mekanizma preoperatif ve per-operatif doğru uygulamalarla yönetilebilirse rekürrens oranları düşmektedir. Kabul edilebilir cerrahi sınırların elde edilebilmesi preoperatif doğru değerlendirme ve evreleme ile mümkündür. Bu sayede uygun neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi kararı alınabilir ve rezeksiyon optimal seviyeye ulaşabilir.

Distal intramural yayılım birçok yazar tarafından bildirildi. Guillem ve ark.'ın (56) 2007'de yayınladıkları çalışmalarında lokal ileri rektum kanseri nedeni ile kombine tedavi alan ve rezeksiyon yapılan 109 hastanın incelemesinde 2 hastada intramural yayılım mevcuttu ve her ikisi de 0.95 cm'den daha kısa mesafede yerleşmekteydi. Bu çalışma 1 cm'lik DRM'in yeterli olabileceğini gösterdi. 2012 yılında Mezahir ve ark.'ın (22) yayınladıkları kohort çalışmasında, kombine tedavi alan rektum kanserli hastalarda 1 cm'lik DRM'in uzun dönem takibinde sağkalım üzerinde herhangi bir negatif etkisinin olmadığı gösterildi.

Mezorektumda distale yayılım ise ilk kez Heald ve ark. (11) tarafından bildirildi. Heald tümörden 5 cm mesafede malign hücreleri göstermişti. Bu TME'un savunulduğu ilk çalışmaydı. Ardından mezorektumda distale malign yayılımı gösteren birçok çalışma yayınlandı (57, 58). 2005 yılında Zhao ve ark. (59) tarafından yayınlanan prospektif çalışmada, distal rektum kanseri olan 45 hastanın incelemesinde maksimum distal intramural yayılım mesafesi 12 mm,

maksimum distal mezorektal yayılım mesafesi ise 36 mm olarak saptanmıştı. 2011 yılında Shimada'nın çalışmasında (60) 381 ardışık rektum rezeksiyonunda, distal yayılım ile hastalığın evresi arasında ilişki saptanmış ve evre 4 hastalarda distale daha sıklıkla yayılım saptanması nedeni ile DRM'nin daha geniş olması gerektiği sonucuna varılmıştır. 2009 yılında Leo ve ark.'nin (61) yayınladığı çalışmada, distal rektum kanseri nedeni ile yapılan rezeksiyonlarda, pozitif ve negatif DRM grupları arasında lokal rekürrens ve sağ kalım süreleri arasında anlamlı fark saptanmıştır ancak negatif marjinali hastalar kendi aralarında 1 cm altı ve 1 cm üstü olarak ikiye ayrılıp değerlendirildiklerinde bu parametreler için anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde neoadjuvan tedavi alan hastalarda DRM'nin 1 cm düzeyinde sağlanmasının güvenli olacağına dair yayınlanan araştırmaların ardından, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2015 Kılavuzunda (62), distal rektum kanseri için TME uygulanan hastalarda 1-2 cm'lik DRM'nin uygun olduğu, bunun yanında neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanmışsa 1 cm'lik DRM'nin güvenli olduğu bildirilmiştir.

DRM değerlendirmesinde ise hastalar öncelikle DRM'lerine göre 0-10 mm, 11-20 mm ve 21 mm ve üzeri olmak üzere 3 gruba ayrıldılar. Univaryans analizde, gruplar arasında hastalısız sağ kalım, sağ kalım ve lokal rekürrens arasında anlamlı fark saptanmadı. Bunun üzerine hastalar 0-10 mm ve 10 mm den fazla DRM değeri olanlar olarak iki grupta incelendiklerinde yine bu ayrımın hastalısız sağ kalım, sağ kalım ve lokal rekürrens üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Lokal rekürrenste yakından ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen, çalışmamızda DRM'nin lokal rekürrenste etkili bir faktör olarak sonuçlanmamasının nedeni, lokal rekürrenslerin ortalama 25-30 ay süresi içerisinde meydana gelmesi (30), bizim popülasyonumuzda ise bu süreyi doldurmayan hasta sayısının fazlalığı olabilir.

Sirküferensiyel rezeksiyon marjini (CRM), Quirke'nin (24) önemini vurgulamasından beri, rektum kanserinin kalitesinin değerlendirilmesinde en önemli kriterlerden birisidir. Günümüzde rezeksiyon sonrası prognozu belirlemede en önemli cerrahi sınır parametresidir (54). Literatürde tutulum sınırı olarak 2 mm sınırını veren çalışmalar varken (63-65), 1 mm ve altının

tutulmuş kabul edildiği çalışmalar da mevcuttur (66,67). Literatürde CRM pozitifliğinin lokal nüks gelişmesi için kötü prognostik faktör olduğundan ağırlıklı olarak bahsedilse de Luna-Perez (64) anlamlı sonuçlar elde edememiştir. Yine Tilly ve ark.'ın (31) çalışmasında, CRM pozitif hastalarda anlamlı lokal rekürrens artışı görülmemiştir ve bu hastalarda uzak metastaz görülme oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu yüzden CRM pozitifliğinin lokal rekürrens riskinden bağımsız olarak, sistemik hastalık olarak kabul edilmesi gerektiği ve bu hastaların bilhassa akciğer metastazları açısından yakın takip edilmeleri önerilmiştir. Wibe ve ark. ise (68) sirküferansiyel rezeksiyon sınırının lokal rekürrens, uzak metastaz ve sağ kalım oranları üzerine etkisini incelemiştir. Norveç popülasyonundan yapılan incelemede adjuvan tedavi almadan TME uygulanan 686 hastalık bir seride 14-60 ay arasında (mediyan:29) yapılan takiplerde toplam lokal rekürrens %7 olarak saptanmıştır. Pozitif sınırlı hastalarda bu oran %22 iken, negatif sınırlı grupta %5 olarak saptanmıştır. Uzak metastaz gelişme oranları da sırasıyla %40 ve %12 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda 1 mm ve altındaki CRM ölçümleri pozitif olarak kabul edilmiştir. Ortalama CRM 8,6 mm'dir (0-25 mm). CRM pozitif ve negatif hastalarda hastalısız sağ kalımları ve sağ kalımları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Öte yandan CRM pozitifliğinin lokal nüks üzerine de herhangi bir etkisi saptanmamıştır. Bizim serimizde CRM pozitif olan 6 hastanın hiçbirisinde lokal nüks görülmediği gibi uzak metastaz da gelişmemiştir. Bu yüzden sonuçlarımız literatürle uyum göstermemektedir. Yine takip süresi 5 yıla ulaşmamış hasta sayımızın fazlalığı bu sonuçları doğrultmuş olabileceğini düşünmekteyiz. Güncel çalışmalarda (69), preoperatif dönemde yapılan MR görüntülemeleri ile, olası CRM tutulumunun saptanması ve preoperatif neoadjuvan kemoradyoterapinin planlanması, ve ardından rektum rezeksiyonun yapılmasının sağlanması ile daha yüksek CRM negatifliği elde edilebileceği düşünülmektedir. Quirke'nin (24) 1986'da gösterdiği gibi CRM pozitif hastalar daha kötü sağ kalım değerleri ve daha yüksek lokal rekürrens adaylarıdır ve cerrahi sırasında negatif CRM elde etmek yüksek kalitede cerrahi sonuçlara ulaşmak için değişmez hedeflerdendir.

Heald'ın 1982 yılında Total Mezorektal Eksizyonu (TME) tanımlaması ve yayınlaması ile modern rektal kanser cerrahisinin temeli atılmış oldu (11-13). Heald ilk sonuçlarında 5 yıllık %80'lik hastalıksız sağ kalım ve %4'lük lokal rekürrens oranlarına ulaştı (12). Heald "*Kutsal Plan*"ın korunmasının ve disseksiyonun bu avasküler planda kalmasının onkolojik sonuçlara direkt etkisinin olduğunu savundu (13). Kendisinden sonra yapılan çalışmalarda da TME'un etkinliğinin kanıtlanması üzerine günümüzde rektum kanserinde altın standart olarak uygulanmaktadır (70). Bizim çalışmamızda TME bütünlüğüne bakıldığında 124 (%78,1) komplet, 21 (%13,2) near-komplet ve 13 (%8,1) inkomplet rezeksiyon saptanmıştır. Bu 3 grubun hastalıksız ve toplam sağ kalımları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. İnkomplet olanlarda sonuçlar belirgin derecede kötüdür. Ancak lokal nüks üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır. Takip süresi 5 yıla ulaşmamış hasta sayımızın fazlalığının lokal nüks üzerine olan bu sonuçlara neden olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

TME'nin onkolojik etkinliğinin genel kabul görmesinin yanında hayat kalitesi üzerine olumsuz etkilerinin sorgulandığı güncel çalışmalar da mevcuttur. Çok merkezli ve 796 hastayı kapsayan bir çalışmada, TME sonrasında %52 oranında low anterior rezeksiyon sendromu bildirilmiştir (71). Fransa'dan Nathalie Guedj ve ark.'ın (72) yaptığı çalışmada, ardışık 49 rektum rezeksiyonunda, neoadjuvan kemoradyoterapi sonrasında yapılan preoperatif MR görüntülemesi sonucuna göre VLAR yapılması yerine daha uzun rektal güdük bırakılarak parsiyel mezorektal eksizyon yapılabileceği sonucuna ulaşmışlardır. Çalışmanın prensibi, neoadjuvan tedavi sonrasında tümörün distalinde intramural yerleşimli anlamsız düzeyde malign hücrenin kaldığının saptanmasıdır. Bu görüş Scott ve ark.'ın (57) ve Hida ve ark.'ın (73) çalışmalarında bahsettikleri, TME için distalde pelvik tabana kadar inilip rezeksiyonun bu düzeyde yapılması prensibine ters düşmektedir ancak hayat kalitesini artırmakta olduğunu ileri sürmektedir. Nathalie Guedj'in çalışmasında (72, 74), neoadjuvan kemoradyoterapinin tümör distalindeki mezorektumda aynı zamanda lenf nodu tutulumunu da azalttığını ve olası malign tutulumun preoperatif MR görüntülemelerinde saptanabileceği, ve

geniş rezeksiyonun bu şartlar altında yapılmasının doğru olabileceğini savunulmuştur. Kanso'nun (34) çalışmasında olduğu gibi seçilmiş hastalarda yapılacak olan parsiyel mezorektal eksizyonun daha iyi sonuçlar verebileceğine dair fikirler de mevcuttur.

Lokal rekürrens görülen 22 hastanın 9 tanesi distal, 22 tanesi orta rektum kanseriydi. Bu hastalarda lokal nüks görülmeyenlere göre sağ kalım değerleri anlamlı derecede düşüktü. Lokal nüksü olan hastalarda uzak metastaz gelişmesi açısından anlamlı bir ilişki saptandı.

27 hastada uzak metastaz saptandı. Uzak metastaz görülen hastaların görülmeyenlere göre beklendiği üzere sağ kalım sürelerinin daha kısa olduğu saptanmıştır. 10 hastada karaciğer, 17 hastada akciğer, 6 hastada kemik, 1 hastada beyin ve yine 1 hastada meme metastazları saptanmıştır. Karaciğer metastazı görülen hastaların sağ kalımları anlamlı derecede kısadır. Akciğer metastazı görülen hastaların görülmeyenlere göre sağ kalım oranlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tan'ın çalışmasında (75) rektum kanseri sonrasında saptanan akciğer metastazlarının, kolon kanserine göre 2 kat fazla olduğu saptanmıştır. Tilly ve ark.'ın (31) belirttiği gibi CRM pozitif hastalarda uzak metastazlar, özellikle de akciğer metastazları takipte dikkat edilmesi gereken risklerdendir. Öte yandan bizim serimizde çok az sayıda kemik, beyin ve meme metastazlı hasta olması nedeni ile bunların onkolojik sonuçlara anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (Tablo-3,4,5).

Çalışmamızın kısıtlılıklarına bakıldığında onkolojik sonuçların tam değerlendirilebilmesi için, 5 yıllık minimum takip süresinin tamamlanmamış olması önemli bir eksiktir. Elbette ki bu süre tamamlandığında sonuçlarda değişiklikler oluşacaktır. Ancak ortalama 48 aylık takiplerin sunulduğu çalışmamız onkolojik değerlendirme için yeterli fikir oluşturmaktadır. Yine tüm verilerin tek merkezden elde edilmiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Ayrıca kabul etmek gerekir ki, planlama açısından retrospektif bir çalışma olması prospektif çalışmalara göre daha zayıf kanıtlar elde etmemize neden olmuştur. Öte yandan, ülkemizde geniş bir coğrafi alanda hizmet sunan kliniğimizde, hasta çeşitliliğinin yeterli düzeyde sağlanmış olması muhtemeldir.



Operasyonların kolorektal ve onkolojik cerrahi alanında uzmanlaşmış iki cerrah tarafından yapılmış olması, patolojik piyeslerin yine gastrointestinal patoloji konusunda uzmanlaşmış iki patolog tarafından incelenmiş olması çalışmamızın güçlü yanları olarak ileri sürülebilir.

Sonuç olarak; hastalısız sağ kalımı etkileyen faktörler olarak APR yapılması ve perinöral invazyon saptanması, sağ kalım açısından bakıldığında ise yalnızca APR yapılması bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Lokal rekürrenste ise anastomoz kaçağı ve venöz-vasküler invazyon bulunması bağımsız birer risk faktörü olarak saptanmıştır. Özetle, tümörde kötü prognostik özelliklerin varlığı ve APR yapılmasının gerekli olduğu tümörlerin rektum kanser cerrahisinde kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

- 1- Marco ML, Cristiano G, S. Hüscher. Techniques and technology evolution of rectal cancer surgery: a history of more than a hundred years. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, 2016; 13:07.
- 2- Abel AL. The modern treatment of cancer of the rectum. *Milwaukee Proc* 1931:296-300.
- 3- Miles WE. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon (1908). *CA Cancer J Clin* 1971;21:361-4.
- 4- Lange MM, Buunen M, van de Velde CJH, et al. Level of arterial ligation in rectal cancer surgery: Low tie preferred over high tie. A review. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1139-45.
- 5- Ronel D, Hardy M, Henri Albert Hartmann: Labor and discipline. *Curr Surg* 2002;59:59-64.
- 6- Reguero JL, Longo WE. The evolving treatment of rectal cancer. In Longo WEM Reddy V, Audisio RA Eds., *Modern management of cancer of the rectum*. New York: Springer 2015:1-12.
- 7- Dixon CL. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid. *Ann Surg* 1948;128:425-42.
- 8- Ravitch MM, Hirsch LC, Nolies D. A new instrument for simultaneous ligation and division of vessels, with a note on hemostasis by agelatin sponge-staple combination. *Surgery* 1972;71:7327.
- 9- Ravitch MM, Steichen FM. Technics of staple suturing in the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 1972;175:815-37
- 10- Knight CD, Griffen FD. An improved technique for low anterior resection of the rectum using EEA stapler. *Surgery* 1980;88:710-14.
- 11- Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-16
- 12- Heald RJ, Moran BJ, Rydall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998;133:894-9.
- 13- Heald RJ. The "Holy Plane" of rectal surgery. *J R Soc Med* 1988;81:503-508.
- 14- Hojo K, Sawada T, Moriya Y. An analysis of survival and voiding, sexual function after wide iliopelvic lymphadenectomy in patient with adenocarcinoma of the rectum, compared with conventional lymphadenectomy. *Dis Colon Rectum* 1989;32:128-33.

- 15- Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kapiteijn E, et al.: Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients. Report of a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1311-20.
- 16- Enker WE, Laffer UT, Block GE. Enhanced survival of patients with colon and rectal cancer is based upon wide anatomic resection. *Ann Surg.* 1979;190:350-360.
- 17- Golligher JC, Dukes CE, Bussey HJR. Local recurrences after sphincter saving excisions for carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Br J Surg* 1951;39:199-211.
- 18- Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg.* 1983;70:150-154.
- 19- Pollett WG, Nicholls RJ. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1983;198:159-63.
- 20- Lange MM, Rutten HJ, van de Velde CJ. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908-2008. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:456-63.
- 21- Silberfein EJ, Kattepogu KM, Hu CY, et al. Long-term survival and recurrence outcomes following surgery for distal rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2863-2869.
- 22- Mezhir JJ, Shia J, Riedel E, et al. :Whole-mount pathologic analysis of rectal cancer following neoadjuvant therapy: Implications of margin status on long-term oncologic outcome. *Ann Surg* 2012;256:274-279.
- 23- Bujko K, Rutkowski A, Chang GJ, et al. Is the 1 cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review *Ann Surg Oncol.* 2012;19:801-808.
- 24- Quirke P, Durdey P, Dixon MF, et al. Local recurrence of rectal cancer adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: Histologica study of lateral tumor spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2:996-999.
- 25- Swedish Rectal Cancer Trial. Local recurrence rate in a randomized multicentre trial of preoperative radiotherapy compared to surgery alone in resectable rectal carcinoma. *Eur J Surg* 1996;162:397-402.
- 26- L. Pahlman, B. Glimelius, B. Cedermark, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336:980-987.
- 27- Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001;345:638-646.
- 28- American Joint Committee on Cancer (AJCC) The 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1471-74.

- 29- Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:104-117.
- 30- Allaix ME, Giraudo G, Ferrarese A, et al. 10-Year oncologic outcomes after laparoscopic or open total mesorectal excision for rectal cancer. *World J Surg.* 2016 Jul 14.
- 31- Tilly C, Jeremie H, Svrcek M, et al. R1 rectal resection; Look up and don't look down. *Ann Surg* 2014;260:794-800.
- 32- Shin DW, Shin JY, Oh SJ, et al. The prognostic value of circumferential resection margin involvement in patients with extraperitoneal rectal cancer. *The American Surg* 2016;82:348-355.
- 33- Malietzis G, Currie AC, Athanasiou T, et al. Influence of body composition profile on outcomes following colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 2016;103:572-80.
- 34- Kanso F, Lefevre JH, Svrcek M, et al. Partial mesorectal excision for rectal adenocarcinoma: morbidity and oncological outcome. *Clin Colorectal Canc* 2016;15:82-90.
- 35- Ozturk E, Yilmazlar: Factors affecting the mortality risk in elderly patients undergoing surgery. *ANZ J Surg.* 2007;77:156-9.).
- 36- Scarpa M, Ruffolo C, Erroi F, et al. Obesity is a risk factor for multifocal disease and recurrence after colorectal cancer surgery: A case-control study. *Anticancer Res.* 2014;34:5735-41.
- 37- Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, et al. Influence of body-mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with colon carcinoma. *Cancer* 2003;98:484-95.
- 38- Alexander F, Julius O, Tomas D, et al. Higher risk of incomplete mesorectal excision and positive circumferential margin in low rectal cancer regardless of surgical technique. *Videosurgery Miniinv* 2014;9:569-77
- 39- Kim JC, Yu CS, Lim SB, et al. Abdominoperineal resection and low-anterior resection: comparison of long-term oncologic outcome in matched patients with lower rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28:493-501.
- 40- Lu ZR, Rajendran N, Lynch AC, et al. ; Anastomotic leaks after restorative resections for rectal cancer compromise cancer outcomes and survival. 2016 Mar; *Dis Colon Rectum* 59:236-44.

41- Jannasch O, Klinge T, Otto R, Chiapponi C, Udelnow A, Lippert H, Bruns CJ, Mroczkowski P. Risk factors, short and long term outcome of anastomotic leaks in rectal cancer. *Oncotarget* 2015;6:36884-93.

42- Wang M, Zhang YC, Yang XY, Wang ZQ Prognostic significance of the mucin component in stage III rectal carcinoma patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(19):8101-5.

43- AJCC Cancer staging manual. 7th Edition; 40-46.

44- Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, et al. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio; a single-center analysis of 3026 patients over a 25- year time period. *Ann Surg.* 2008;248:968-978.

45- Kim YW, Kim NK, Min BS, et al. The influence of the number of retrieved lymph nodes on staging and survival in patients with stage II and III rectal cancer undergoing tumor-specific mesorectal excision. *Ann Surg* 2009;249:965-972.

46- Moug SJ, Saldanha JD, McGregor JR, et al. Positive lymph node retrieval ratio optimises patients staging in colorectal cancer. *Brit J Cancer.* 2009;100:1530-1533.

47- Zuo ZG, Zhang XF, Wang H, et al. Prognostic value of lymph node ratio in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiotherapy followed by total mesorectal excision. *Medicine* 2016;95:2988.

48- Michelassi F, Block GE, Vanucci L, et al. A 5- to 21- year follow-up and analysis of 250 patients with rectal adenocarcinoma. *Ann Surg* 1988;208:379-389.

49- Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg* 2008;95:229-236.

50- Chand M, Heald RJ, Brown G. The importance of not overstaging mesorectal lymph nodes seen on MRI. *Colorectal Dis* 2013;15:1201-1204.

51- Chand M, Siddiqui RS, Swift I, et al. Systematic review of prognostic importance of extramural venous invasion in rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22:1721-26.

52- Massarweh NN, HuCY, You YN, et al.: Risk adjustment pathologic margin positivity rate as a quality indicator in rectal cancer.

- 53- Vernava AM, 3rd, Moran M, Rothenberger DA, et al. : A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:333-336.
- 54- Devi MK, Paul EW. Importance of surgical margins in rectal cancer. *J Surg Oncol* 2016;113:323-332
- 55- Nash GM, Weiss A, Dasgupta R, et al. : Close distal margin and rectal cancer recurrence after sphincter-preserving rectal resection. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1365-1373.
- 56- Guillem JG, Chessin DB, Shia J, et al. : A prospective pathologic analysis using whole-mount sections of rectal cancer following preoperative combined modality therapy: Implications for sphincter preservation. *Ann Surg* 2007;245:88-93.
- 57- Scott N, Jackson P, al-Jaberi T, et al. : Total mesorectal excision and local recurrence: A study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 1995;82:1031-1033.
- 58- Tocchi A, Mazzoni G, Lepre L, et al. : Total mesorectal excision and low rectal anastomosis for the treatment of rectal cancer and prevention of pelvic recurrences. *Arch Surg* 2001;136:216-220.
- 59- Zhao GP, Zhou ZG, Lei WZ, et al: Pathological study of distal mesorectal cancer spread to determine a proper distal resection margin. *World J Gastroenterol* 2005;11:319-322.
- 60- Shimada Y, Takii Y, Maruyama S, et al: Intramural and mesorectal distal spread detected by whole-mount sections in the determination of optimal distal resection margin in patients undergoing surgery for rectosigmoid or rectal cancer without preoperative therapy. *Dis Colon Rectum* 2011;54:1510-1520.
- 61- Leo E, Belli F, Miceli R, et al: Distal clearance margin of 1 cm or less: A safe distance in lower rectum cancer surgery. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:317-322.
- 62- National Comprehensive Cancer Network (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology) 2015. Rectal Cancer Survival Reports; [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- 63- Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one mm but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-57.
- 64- Luna-Perez P, Bustos-Cholico E, Alvarado I, et al. Prognostic significance of circumferential margin involvement in rectal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradioterapy and low anterior resection. *J Surg Oncol*. 2005;90:20-25.
- 65- Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, et al. Norwegian colorectal cancer group. Circumferential margin as a prognostic factor in rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96:1348-1357.

- 66- Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, et al: Rates circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002;235:449-457.
- 67- Wheeler JM, Dodds E, Warren BF, et al. Preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision surgery for locally advanced rectal cancer: correlation with rectal cancer regression grade. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2025-2031.
- 68- Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89:327-334.
- 69- Battersby NJ, How P, Moran B, et al. Prospective validation of a low rectal cancer magnetic resonance imaging staging system and development of a local recurrence risk stratification model: The MERCURY II Study. *Ann Surg* 2015.
- 70- Grimm Jr L, Fleshman JW. Modern rectal cancer surgery- Total mesorectal excision- The standard of care. *Seminars in colon and rectal Surgery*.2013;24:125-131.
- 71- Juul T, Ahlberg M, Espin E, et al. Low anterior resection syndrome and quality of life; an international multicenter study. *Dis Colon Rectum* 2014;57: 585-91
- 72- Nathali G, Magaly Z, Leon M, et al. Is it time to rethink the rule of total mesorectal excision? A prospective radiological and pathologic study in consecutive patients with mid-rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2016 Jul 6.
- 73- Hida J, Yasutomi M, Maruyama T, et al. Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the learning method: justification of total mesorectal excision. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 584-8.
- 74- Rullier A, Laurent C, Capdepon, et al. Lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma: number, status, and impact on survival. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 45-50.
- 75- Tan KK, Lopez Gde L, Sim R. How uncommon are isolated lung metastases in colorectal cancer? A review from database of 754 patients over 4 years. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:642-648.

## TEŞEKKÜR

Her zaman yanımda olan kıymetli ailem; babam Fikret TIRNOVA, annem Fatma TIRNOVA ve sevgili eşim Şirin Zelal ŞAHİN TIRNOVA'ya,

6 yıllık tıp eğitimimin en özel, keyifli ve en anlamlı zamanlarını geçirdiğim ve ileride bir parçası olmak için sabırsızlandığım, göreve başladığım 16 Eylül 2011 tarihinden itibaren de bir ferdi olmaktan gurur duyduğum Uludağ Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına,

Asistanlık sürecinde sırt sırta verdiğim Dr. Özkan BALÇIN ve Dr. Halil TÜRKAN'a,

Tez hazırlığında bana destek veren Yrd. Doç. Dr. Nesrin UĞRAŞ'a,

Yanlarında olduğumda beni hep güçlü hissettiren Uzm. Dr. Halit Ziya DÜNDAR ve Uzm. Dr. Özgen IŞIK'a,

Benim için gerçek bir abla gibi olan Yrd. Doç. Dr. Pınar SARKUT'a,

Dünyanın en anlamlı mesleğini yapma yetki ve emanetini bana veren, birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm Uludağ Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyeleri; Prof. Dr. Halil BİLGEL, Prof. Dr. İsmet TAŞDELEN, Prof. Dr. Nusret KORUN, Prof. Dr. Yılmaz ÖZEN, Prof. Dr. Ekrem KAYA, Prof. Dr. Şehsuvar GÖKGÖZ, Prof. Dr. Remzi EMİROĞLU, , Doç. Dr. Türkay KIRDAK ve Doç. Dr. Ersin ÖZTÜRK'e,

Kişisel ve mesleki gelişimimde çok derin izleri olan Prof. Dr. Sadık KILIÇTURGAY'a,

Tüm 5 yıl boyunca hiçbir an desteğini esirgemeyen, en zor zamanlarda arkamızda duran ve tez sürecindeki zorluklarda yanımda olan sayın danışmanım Prof. Dr. Tuncay YILMAZLAR'a en derin saygı ve minnetle, teşekkürlerimi sunarım.



## ÖZGEÇMİŞ

30 Nisan 1986 tarihinde Kayseri’de doğdum. Babam Fikret TIRNOVA ve annem Fatma TIRNOVA’nın tek çocuğuyum. İlköğrenimimi Bursa İznik Ömerli Köyü İlkokulu’nda tamamladıktan sonra 1996 yılında İznik Anadolu Lisesi’ni kazandım ve 2003 yılında mezun oldum. 2003-2010 yılları arasında 1 yılı İngilizce Hazırlık Eğitimi olmak üzere Uludağ Üniversitesi’nde Tıp Eğitimi tamamladım. 11 ay süre ile Bilecik ili Osmaneli ilçesinde mecburi hizmet pratisyenlik görevimi sürdürdükten sonra 2011 yılı Eylül ayında Uludağ Üniversitesi Genel Cerrahi AD’da uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu kurumda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım.