

T.C
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

LOKAL İLERİ REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN TEDAVİ
SONRASINDA TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİNİN DUYARLILIKLARI VE
POSTOPERATİF SONUÇLARIMIZ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet ÇELİK

OCAK-2018

T.C
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

LOKAL İLERİ REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN TEDAVİ
SONRASINDA TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİNİN DUYARLILIKLARI VE
POSTOPERATİF SONUÇLARIMIZ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet ÇELİK

DANIŞMAN

Prof. Dr. Fehmi ÇELEBİ

OCAK-2018

TEŞEKKÜR

Cerrahi eğitimim boyunca destek ve sabırlarını benden esirgemeyerek; eğitimimin her aşamasında engin hoşgörüsüyle beraber yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. H. Belma KOÇER'e, bilgi ve tecrübelerini hoşgörü ve sabır ile aktaran ve değerli zamanlarını bana ayırarak bu tezin oluşmasında büyük katkıya sahip olan değerli hocalarım Prof. Dr. Fehmi ÇELEBİ ve Prof. Dr. Metin ERCAN'a, hastaya yaklaşım ve klinik yönetimi konusunda ufkumu genişleten bana hem abi, hem arkadaş olan ve çalışmalarında bana yardımını esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Kerem KARAMAN ve Doç. Dr. Fatih ALTINTOPRAK'a, bilgi ve tecrübeleriyle bana her zaman destek olan değerli uzman abilerim Hakan Demir, Güner Çakmak, Recayi Çapoğlu, Necattin Fırat, Enis Dikicier'e;

Cerrahi eğitimimde birlikte çalışmaktan keyif aldığım, zorluklara birlikte göğüs gerdiğimiz, birçok sıkıntılı andan güzellikler çıkardığımız, birbirimizle ailelerimizden bile daha fazla zaman geçirdiğimiz, asistanlık eğitimimiz boyunca yediğimiz içtiğimiz ayrı gitmeyen değerli asistan arkadaşlarıma;

Varlıklarını eğitimim uğruna harcayarak, sonsuz maddi ve manevi fedakârlıkla, bana bugünlerimi armağan eden hürmetli Anne ve Babama;

Maddi ve manevi olarak desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, değerli ablalarım Dilek TÜRKDOĞDU, Demet ÇAK ve Derya ÇELİK'e;

Tanıştığım andan beri hayatta yüzleştiğim tüm zorluklarda yanımda olan ve bu tezi hazırlarken bana manevi desteğini hiç esirgeyemeyen, dünyadaki en güzel kalbe sahip insan, nişanlım Elif CANAÇ'a;

Sonsuz teşekkürler..

BEYAN

Bu alışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu'ndan 71522473/050.01.04/131 sayı ile 09/06/2017 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 16/01/2018

Dr. Ahmet ÇELİK

İmza

KISALTMALAR

AAM	: Anestezi altında muayene
AJCC	: Amerikan Kanser Komitesi Birliği
APR	: Abdominoperineal rezeksiyon
AR	: Anterior rezeksiyon
BMI	: Vücut kitle indeksi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CAP	: Collage of American Pathologists
CCR	: Klinik Tam Yanıt
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
CEA	: Karsinoembrijenik antijen
CIN	: Kromozomal instabilite
CRM	: Çevresel rezeksiyon sınırı
dMMR	: Kusurlu mismatch tamiri
DRM	: Dijital rektal muayene
EMVI	: Ekstramural vasküler invazyon

- ENE : Ekstranodal uzantılar
- ERUS : Endorektal ultrason
- FAP : Familyal adenomatozis polipozis
- H&E : Hematoksilen ve eozin
- HNPCC : Herediter nonpolipozis kolorektal kanser
- İSR : İntersfinkterik rezeksiyon
- KT : Kemoterapi
- LAR : Low anterior rezeksiyon
- MDT : Multidisipliner takım
- MR : Manyetik rezonans
- mriTRG : Manyetik rezonans görüntüleme tümör gerileme seviyesi
- MRF : Mezurektal fasya
- PCR : Patolojik tam yanıt
- PET : Pozitron emisyon tomografi
- PET-CT : Pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi
- PFS : Progresyonsuz sağ kalım

PNI : Perinöral invazyon

RT : Radyoterapi

OS : Toplam sağ kalım

SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results

SKC : Sfinkter koruyucu cerrahi

TEM : Transanal endoskopik mikrocerrahi

TME : Total mezorektal eksizyon

TNM : Tümör, lenf nodu, metastaz

UICC : Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

İÇİNDEKİLER

<u>TEŞEKKÜR:</u>	i
<u>BEYAN:</u>	ii
<u>KISALTMALAR:</u>	iii
<u>İÇİNDEKİLER:</u>	vi
<u>ŞEKİLLER:</u>	vii
<u>TABLolar:</u>	viii
<u>ÖZET:</u>	1
<u>SUMMARY:</u>	5
<u>1 GİRİŞ VE AMAÇ:</u>	9
<u>2 GENEL BİLGİLER:</u>	10
<u>2.1 Rektum Anatomisi:</u>	10
<u>2.2 Rektum Kanseri:</u>	10
2.2.1- İnsidans ve Epidemiyoloji.....	10
2.2.2- Tanı ve Moleküler Biyoloji.....	12
2.2.3- Evreleme ve Risk Değerlendirmesi.....	12
2.2.4- Histopatoloji.....	18
2.2.5- Lokal/Lokal ileri hastalığın tedavisi.....	21
2.2.5.1- Orta/ ileri (daha lokal) rektal kanserler [cT3a/b (çok aşağı yerleşimli, levator kaslar temiz, MRF temiz veya orta veya yüksek rektumda cT3a/b, cN1-2 (ekstranodal olmayan), EMVI yok].....	21
2.2.5.2- Lokal ileri rektal kanserler (>cT3b, ve EMVI+).....	21
2.2.5.3- Tehdit altında rezeksiyon sınırları olan tümörler.....	22
2.2.5.4- Postoperatif histolojiye göre nüks riski.....	23
2.2.5.5- Preoperatif RT ile eşzamanlı KT.....	24
2.2.5.6- Tek başına preoperatif KT.....	24
2.2.5.7- Preoperatif kemoradyoterapi sonrası yeniden değerlendirme / tedavi değerlendirilmesi.....	25
<u>3 MATERYAL METOD:</u>	29
<u>3.1 Verilerin Analizi:</u>	30
<u>4 BULGULAR:</u>	32

<u>5</u>	<u>TARTIşMA:</u>	45
<u>6</u>	<u>SONUÇ:</u>	53
	<u>KAYNAKLAR:</u>	54
	<u>EKLER:</u>	68



ŞEKİLLER

Şekil 1. Rektal kanser evrelemesi için gerekli tanı basamakları

Şekil 2. Rektal kanser için tedavi algoritması

Şekil 3. Hasta akış şeması



TABLÖLAR

Tablo 1. Rektum kanserinde önerilen tanısal tetkikler

Tablo 2. Kolon ve rektum kanserleri için UICC TNM evrelemesi (8. baskı) (Brierley JD et al, 2016)

Tablo 3. Kolon ve rektum kanserleri için evre gruplaması (Brierley JD et al, 2016)

Tablo 4. Tümör yerleşimi ve histopatolojik sonuçlar

Tablo 5. Neoadjuvan tedavi öncesi klinik evrelemede yararlanılan görüntüleme yöntemleri

Tablo 6. Neoadjuvan tedavi öncesi MR ile yapılan klinik evreleme sonuçları

Tablo 7. Neoadjuvan tedavi öncesi BT ile yapılan klinik evreleme sonuçları

Tablo 8. Uzun dönemli neoadjuvan tedavi sonrası yapılan evrelemede yararlanılan görüntüleme yöntemleri

Tablo 9. Uzun dönemli neoadjuvan tedavi sonrası MR ile yapılan klinik evreleme sonuçları

Tablo 10. Uzun dönemli neoadjuvan tedavi sonrası BT ile yapılan klinik evreleme sonuçları

Tablo 11. Ameliyat yöntemleri

Tablo 12. Peroperatif ve postoperatif komplikasyonlar

Tablo 13. Uzun dönemli neoadjuvan tedavi sonrasında cerrahi spesmenlerin histopatolojik inceleme sonuçları

Tablo 14. Neoadjuvan tedavi sonrasında BT ve MR yapılan klinik evrelemelerin cerrahi spesmenlerdeki patolojik evrelemelerle doğruluk, overstaging ve understaging açısından karşılaştırılması

Tablo 15. Klinikopatolojik verilerin histopatolojik tümör yanıtı üzerine etkisi

Tablo 16. BT ve MR'la PCR saptama oranları.

Tablo 17. BT+MR'la saptanan klinik T evresinin, patoloji spesmeni T evresi ile korelasyonu

Tablo 18. BT+MR'la saptanan klinik T evresinin, patoloji spesmeni N evresi ile korelasyonu

Tablo 19. Lokal nüks, uzak metastaz, erken dönem mortalite ve toplam mortalite oranları

Tablo 20. Klinikopatolojik parametrelerin hastalığız sağ kalım üzerine etkisi

RESİMLER

Resim 1. Mezorektal eksizyon kalitesi belirlemek için kullanılan tanımlar



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Günümüzde lokal ileri rektum kanserli hastalarda tümörün evresini düşürmek ve lokal nüksleri azaltmak için preoperatif neoadjuvan tedavi verilmesi standart bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası tümörün evresinin belirlenmesinde kullanılan başlıca görüntüleme yöntemleri BT ve MR'dır. Ancak bu yöntemlerden hangisinin neoadjuvan tedaviye yanıtını göstermede daha duyarlı olduğu hâlihazırda tartışma konusudur. Amacımız bu görüntüleme yöntemlerinin patolojik tam yanıtı (PCR) göstermedeki duyarlılığını ortaya koymak, öte yandan neoadjuvan tedavi sonrası ameliyat ettiğimiz hastalarda, R0 rezeksiyon oranını, tümör yanıtını, hastaliksız sağ kalımı etkileyen klinikopatolojik özellikleri, nüks ve uzak metastaz oranlarını saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde 2011-2017 yılları arasında lokal ileri rektum kanseri (MR görüntülemeye T3-4 veya herhangi T, LN pozitifliğinin olması) nedeniyle neoadjuvan tedavi alan ve sonrasında ameliyat edilen 119 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan 27'si değişik nedenlerden dolayı çalışma dışında tutuldu. Çalışmaya dahil edilen 92 hastanın 82'sine uzun dönemli 28 fx 50,4 Gy dozunda RT ile birlikte KT (oral kapesitabin /IV 5-FU), 10'una ise kısa dönemli 5 fx 25 Gy dozunda RT uygulandı. Uzun dönemli KRT'nin bitiminden 4-6 hafta sonra hastalar BT ve/veya MR ile klinik olarak yeniden evrelendirildiler. Standart olarak hastalara kemoradyoterapinin bitiminden 6-8 hafta sonra cerrahi işlem uygulandı. İleri yaş ve komorbid hastalıkları nedeniyle uzun dönemli KRT alması riskli olan 10 hastaya ise kısa dönemli RT uygulandı. RT sonrası hastalar 3 gün sonra ameliyat edildi.

Çalışmada hastalar, yaş, cinsiyet, preoperatif CEA, tümör yerleşim yeri, tümörün anal verge'e olan uzaklığı ve histopatolojik sonuçlar, neoadjuvan tedavi öncesi MR ve BT ile klinik evreleme sonuçları, uzun dönemli neoadjuvan tedavi sonrası MR ve BT ile yapılan klinik evreleme sonuçları, ameliyatın biçimi (AR, LAR, İSR, APR) ve ameliyat yapılış yöntemleri (açık cerrahi/ laparoskopik cerrahi / robotik cerrahi), R0 rezeksiyon oranları, diverting stoma oranları, peroperatif ve postoperatif komplikasyonlar, uzun dönemli neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi spesmenlerin histopatolojik inceleme sonuçları, neoadjuvan tedavi sonrası BT ve MR'la klinik evrelemenin cerrahi spesmenlerdeki patolojik evrelemeye göre doğruluk, overstaging ve

understaging oranları, klinikopatolojik verilerin patolojik tam tümör yanıtı (PCR) üzerine etkisi, BT veya MR'la PCR saptama oranları, neoadjuvan tedavi sonrası BT+MR'la saptanan klinik T ve N evrelerinin patoloji spesmeni T ve N evreleri ile korelasyonu, lokal nüks, uzak metastaz, erken dönem mortalite ve toplam mortalite oranları ve klinikopatolojik parametrelerin hastaliksız sağ kalım üzerine etkisi açısından araştırıldı.

Neoadjuvan tedavi sonrası yeniden evreleme ile elde edilen değişkenlerin analizinde SPSS 24.0 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanılırken Mann-Whitney U testi Monte Carlo sonuçlarıyla birlikte kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square, Fisher Exact ve Fisher-Freeman-Holton testleri, Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edildi ve sütun oranların birbiri ile karşılaştırılıp Benjamini-Hochberg düzeltmeli p değeri sonuçlarına göre ifade edildi.

Hastaliksız sağ kalım üzerine olan etkisinin analizinde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare testi, ki-kare testi koşulları sağlanmadığında fischer testi kullanıldı.

BULGULAR: Neoadjuvan tedavi alan 92 hastanın yaş ortalaması $62,62 \pm 11,67$ olup, hastaların %60,9'u erkek, %39,1'i kadın idi. Ortalama preoperatif CEA düzeyi $15,40 \pm 37,51$ ng/ml (0,5-229 ng/ml) idi. Tümör yerleşimi hastaların 39 (%42,4) 'unda distal rektumda, 25 (%27,2)'inde orta rektumda ve 28 (%30,4)'inde proksimal rektumda idi. Tümörün anal verge' e olan ortalama uzaklığı $6,37 \pm 4,34$ cm (1-15 cm) olarak saptandı. Endoskopik biyopsilerde hastaların 91 (%98,9)'inde tümör patolojisi adenokarsinom olup 6 (%5,4)'sı kötü diferansiye tipteydi. Hastaların %15,2'si ileus tanısı ile acil polikliniğinden yatırıldı. Bu hastaların hepsine diverting stoma yapıldı. Hastalar daha sonradan tümör konseyinde değerlendirildi ve neoadjuvan tedavileri karara bağlandı. Neoadjuvan tedavi öncesinde MR görüntüleme yapılan 69 hastanın 5 (%7,2)'inin evre 1 ve 64 (%92,8)'ünün evre 3 olduğu saptandı. BT ile neoadjuvan tedavi öncesinde görüntüleme yapılan 77 hastanın 4 (%5,3)'ünün evre 1, 14'(%18,2)'ünün evre 2, 56 (%72,7)'sının evre 3 ve 3 (%3,8)'ünün evre 4 olduğu görüldü. Uzun dönemli neoadjuvan tedavi sonrasında MR ile yeniden evreleme yapılan 73 hastanın 7 (%9,6)'si evre 0, 9(%12,3)'u evre 1, 7 (%9,6)'si evre 2 ve 50(%68,5)'si de evre 3 olarak, BT ile yeniden evreleme yapılan 37

hastanın 8 (%21,6)'i evre 0, 9(%2,3)'u evre 1, 3(%8,1)'ü evre 2, 13(%35,1)'i evre 3 ve 4(%10,8)'i evre 4 olarak saptandı. Küratif rezeksiyon prosedürü olarak hastaların 57 (%61,9)'sine low anterior rezeksiyon (LAR), 2 (%2,1)'sine intersfinkterik rezeksiyon (İSR), 31 (%33,7)'ine abdominoperineal rezeksiyon (APR), 2 (%2,1)'sine ise anterior rezeksiyon yapıldı. Bu hastaların 69 (%75)'inde açık, 16 (%17,4)'sında laparoskopik, 7 (%7,6)'sında robotik yöntem tercih edildi. LAR veya İSR yapılan 59 hastanın 41(%69,5)'ine loop ileostomi, 4 (%6,8)'ine ise loop kolostomi yapıldı. Diverting stoma açılan hastaların büyük bölümünde tümör alt rektum (%79,5) yerleşimliydi. Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan ameliyatlarda R0 rezeksiyon oranı %98,9 olarak saptandı. Hastaların 8 (%8,6)'ine karaciğerden metastazektomi yapıldı.

Erken postoperatif dönemde en sık görülen komplikasyonlar anastomoz kaçağı (%3,2) ve ileus (%3,2) idi. Geç dönemde ise daha sıklıkla ostomi komplikasyonlarının (%3,2) olduğu görüldü. Uzun dönemli neoadjuvan KRT alan hastaların cerrahi spesmenlerin histopatolojik incelenmesi neticesinde patolojik tam yanıt (PCR) oranının %14,1 (13/92) olduğu görüldü. Neoadjuvan tedaviden sonra elde edilen klinik yanıtla (radyolojik yanıtla) cerrahi sonrasında çıkarılan spesmenlerdeki patolojik yanıtlar karşılaştırıldığında BT ile T evresinin %59,4 oranında, N evresinin ise %64,8 doğru olarak saptandığı, MR ile yapılan incelemede ise T evresinin %56,1 oranında, N evresinin ise %56,1 oranında doğru olarak saptandığı tespit edildi. Ancak T ve N evrelerine ait overstaging oranının MR'da yüksek olduğu görüldü. Hastaların klinikopatolojik verileri (cinsiyet, yaş, ek hastalığı, preoperatif CEA düzeyi, tümörün anal verge olan uzaklığı, aldığı neoadjuvan RT veya KT rejimi, ilk başvuru prezentasyonu (acil/elektif), yapılan ameliyat türü) ile cerrahi spesimende tespit edilen PCR oranları arasında herhangi bir istatistiksel ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Endoskopik biyopsinin histopatolojik incelemesinde az diferansiye adenokarsinom saptanan hastalarda PCR oranının daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,009$, $\pi=0,418$). BT'nin PCR saptayabilme duyarlılığı ile MR'ın PCR saptayabilme duyarlılığı arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edildi ($p=0,027$, $\pi=0,417$).

Neoadjuvan tedavisi sonrası ortalama takip süresi $136,9\pm 72,0$ (2-267) hafta idi. Takip sürecinde 5 (%5,4) hastada lokal nüks, 7 (%7,6) hastada ise uzak metastaz saptandı. Postoperatif erken dönem mortalite oranı %3,2 (3/92) ve toplam mortalite oranı ise %14,1 (13/92) olarak belirlendi. Hastaliksız sağ kalım oranı %81,5 (75/92), toplam sağ kalım oranı %85,9 (79/92) olarak tespit edildi. Ameliyata bağlı gelişen komplikasyonlar hastaliksız sağ kalım oranında azalma ile ilişkilendirildi ($p=0,002$).

SONUÇ: Çalışmamızda neoadjuvan tedaviden sonra elde edilen klinik yanıtla cerrahi sonrasında çıkarılan spesmenlerdeki patolojik yanıtlar karşılaştırdığımızda overstaging oranlarının MR’da yüksek olduğunu, ayrıca BT’nin patolojik tam yanıt saptayabilme duyarlılığının MR’a göre daha iyi olduğu gözlemledik. Bu da bize neoadjuvan tedavi sonrasında yapılan klinik evrelemede BT’nin MR’a göre daha duyarlı bir görüntüleme yöntemi olabileceğini göstermektedir. Öte yandan patolojik tam yanıt oranımızın ve R0 rezeksiyon oranımızın yüksek olması, ayrıca lokal nüks oranımızın da düşük olması, lokal ileri rektum kanserlerinde neoadjuvan tedavinin ve sonrasında yeterli düzeyde yapılan cerrahi işlemlerin etkinliklerinin bir göstergesidir.

Çalışmamıza göre; kötü diferansiye adenokarsinomlar neoadjuvan tedaviye daha iyi yanıt vermektedir. Bu durum ayrıca bir araştırma konusu olabilir. Diğer yandan, ameliyata bağlı gelişen komplikasyonlar hastalıksız sağ kalım üzerinde olumsuz bir etki yapmaktadır. Bu durum hem komplikasyonlara bağlı mortalite hem de komplikasyonlara bağlı olarak gelişen tümör disseminasyonu ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Rektum kanseri, neoadjuvan tedavi, BT ve MR’la yeniden evreleme, patolojik tam yanıt.

SUMMARY

“SENSITIVITY OF IMAGING METHODS IN TREATMENT RESPONSE AFTER NEOADJUVANT TREATMENT IN LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER AND OUR POSTOPERATIVE RESULTS”

INTRODUCTION AND AIM: At the present time, delivering preoperative neoadjuvant treatment has become a standart treatment method for downstaging of tumor and decreasing local recurrences in patients with locally advanced rectal cancer. CTI and MRI are the principal imaging methods used in determining tumor stage before and after neoadjuvant treatment. However, which of these methods is more sensitive in demostrating treatment response for neoadjuvant treatment is a question of debate at present. Our aim is to demonstrate the sensitivity of these imaging modalities to pathologic complete response (PCR), while determining the rates of R0 resection, tumor response, clinicopathologic features that affect disease-free survival, recurrence and distant metastasis rates in patients undergoing neoadjuvant therapy.

METHOD AND MATERIAL: The datas of 119 patients who received neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer (T3-4 in MR imaging or any T, LN positivity) between years 2011-2017 were reviewed retrospectively in the General Surgery Clinic of Sakarya University Training and Research Hospital. 27 of patients were excluded due to varied reasons. Eighty-two of the 92 patients included in the study were treated with long-term RT at a dose of 28 fx 50.4 Gy with CT (oral capecitabine / IV 5-FU) and 10 with a short-term dose of 5 fx 25 Gy. Patients were restaged clinically by CTI and/or MRI, after 4-6 weeks by the end of long-term CRT. Surgical operation was performed after 6-8 weeks by the end of long-term CRT as standart. Short-term RT was applied to 10 patients at risk for long-term CRT because of advanced age and comorbid diseases. After RT patients were operated 3 days later.

Patients were investigated in terms of age, gender, preoperative CEA, tumor site, distance of tumor to anal verge, histopathologic results, clinic staging results by MRI of CTI before neoadjuvant treatment, clinic staging results by MRI of CTI before neoadjuvant treatment, clinic staging results by MRI of CTI after long-term neoadjuvant treatment, surgical profile

(AR, LAR, ISR, APR) and surgical method (open surgery/laparoscopic surgery/robotic surgery), R0 resection rates, diverting stoma rates, peroperative and postoperative complications, histopathologic examination results of surgical specimens after long-term neoadjuvant treatment, accuracy, overstaging and understaging ratios of clinical staging of CTI and MRI in accordance with pathologic staging in surgical specimens, the effect of clinicopathologic data on pathologic complete response (PCR), PCR detection ratios by CTI or MRI, correlation between clinical T and N stages and T and N stages of pathologic specimen, local recurrence, distant metastases, early period mortality and total mortality rates and the effect of clinicopathologic parameters on disease free survival.

SPSS 24.0 program was used in analyzing the variables obtained by restaging after neoadjuvant treatment. Consistency to normal distribution of data was evaluated by Shapiro-Wilk test and variance homogeneity was evaluated by Levene test. Mann-Whitney U test was used with the results of Monte Carlo. Comparison of categorical variables to each other was tested by Pearson Chi-Square, Fisher Exact and Fisher-Freeman-Holton tests with Monte Carlo Simulation technique and was stated as Benjamini-Hochberg corrected p value results by comparing column values with each other.

SPSS 22.0 program was used in analyzing the effect of treatment response on local recurrence and disease free survival. The distribution of variables was measured by Kolmogorov-Smirnov test. Mann-Whitney U test was used in analyzing quantitative independent data. Chi square test was used in analyzing qualitative independent data and Fisher test was used when Chi square test requirements were not provided.

FINDINGS: Age average of 92 patients who received neoadjuvant treatment was $62,62 \pm 11,67$, %60,9 of the patients were male, %39,1 were female. Preoperative mean CEA level was $15,40 \pm 37,51$ ng/ml (0,5-229 ng/ml). Tumor localization was in 39 patients (42.4%) in the distal rectum, 25 (27.2%) in the middle rectum and 28 (30.4%) in the proximal rectum. The mean distance of tumor to anal verge was determined as $6,37 \pm 4,34$ cm (1-15 cm). In endoscopic biopsies 91(%98,9) of patients' tumor pathology was adenocarcinoma, while 6 (%5,4) of them were poorly differentiated type. %15,2 of the patients were hospitalized with the diagnosis of ileus by the emergency room. Diverting stoma was performed to all of these patients. The patients were later evaluated in tumor council and their neoadjuvant treatments were concluded. It was determined that 5 (%7,2) were stage 1 and 64 (%92,8) were stage 3 of 69 patients who were

performed MR imaging before neoadjuvant treatment. It was observed that 4 (%5,3) were stage 1 and 14 (%18,2) were stage 2, 56 (%72,7) was stage 3 and 3 (%3,8) was stage 4 of 77 patients who were performed imaging by CT before neoadjuvant treatment. It was determined that 7 (%9,6) were stage 0, 9 (%12,3) were stage 1, 7 (%9,6) were stage 2 and 50 (%68,5) were stage 3 of 73 patients who were restaged by MRI; 8 (%21,6) were stage 0, 9 (%2,3) were stage 1, 3 (%8,1) were stage 2, 13 (%35,1) were stage 3 and 4 (%10,8) were stage 4 of 37 patients who were restaged by CTI after neoadjuvant treatment. To 57 (%61,9) of the patients low anterior resection (LAR), to 2 (%2,1) of the patients intersphincteric resection (ISR), to 31 (%33,7) of the patients abdominoperineal resection, to 2(%2,1) of the patients anterior resection was performed as the curative resection procedure. In 69 (%75) of the patients open, in 16 (%17,4) of the patients laparoscopic, in 7 (%7,6) of the patients robotic method was preferred. Of 59 patients, loop ileostomy was preferred in 41 (%69,5), while loop colostomy was preferred in 4 (%6,8). Tumor was localized in lower rectum (%79,5) in patients who were performed diverting stoma. R0 resection rate was %98,9 in operations performed after neoadjuvant treatment. Liver metastasectomy was performed to 8 (%8,6) of the patients.

Anastomosis leakage (%3,2) and ileus (3,2) was the most seen complications in early postoperative period. While in late period, it was observed that ostomy complications (%3,2) occurred more frequently. Pathologic complete response (PCR) rate was %14,1 (13/92) of the patients who received long-term neoadjuvant CRT as a result of histopathologic examination of surgical specimens. When clinical (radiologic) response obtained after neoadjuvant treatment was compared with pathologic response in surgical specimens which was taken out after surgery, it was confirmed that, T stage at the rate of %59,4, N stage at the rate of %56,1 was detected accurately, by CTI, T stage at the rate of %56,1, N stage at the rate of %56,1 was detected accurately in screening performed by MRI. However, overstaging rates related to T and N stages, were higher with MRI. No statistical relation was determined between clinicopathologic datas of patients (gender, age, additional disease, preoperative CEA level, distance of tumor to anal verge, RT or CT regimen received, presentation on first application (emergency/elective), type of operation performed) and PCR ratios determined in surgical specimens ($p>0,05$). PCR rate was higher in patients with poor differentiated adenocarcinoma detected in hitopathologic examination of endoscopic biopsy ($p=0,009$, $\pi=0,418$). Significant statistical discrepancy was determined between PCR detection sensitivity of CTI and PCR detection sensitivity of MRI ($p=0,027$, $\pi=0,417$).

Mean follow-up period after neoadjuvant treatment were $136,9 \pm 72,0$ (2-267) weeks. In follow-up process, local recurrence was detected in 5 (%5,4) patients while distant metastasis was detected in 7 (%7,6) patients. Postoperative early period mortality rate was %3,2 (3/92) and total mortality rate was %14,1 (14/92). Disease free survival rate was determined as %81,5 (75/92), overall survival was determined as %85,9 (79/92). Surgery induced complications were linked with a decrease in disease free survival rate ($p=0,002$).

RESULT: In our study, we observed that overstaging ratios were high in MRI, also pathologic complete response detection sensitivity of CTI was better than MRI when we compared the clinical responses obtained after treatment and the pathologic responses in specimens which were taken out after surgery. This indicates us that CTI could be a more sensitive imaging method than MRI in clinical staging which is performed after neoadjuvant treatment. On the other hand, our high pathologic complete response and R0 resection ratios, as well as our low local recurrence ratios, is an indicator of the effectiveness of neoadjuvant therapy and adequate following surgical operation in locally advanced rectal cancers.

According to our study; poor differentiated adenocarcinomas responds better to neoadjuvant treatment. This situation also could be another research subject. On the other hand, surgery induced complications makes a negative effect on disease free survival. This situation can be related to both complication induced mortality and complication induced tumor dissemination.

Keywords: Rectum cancer, neoadjuvant treatment, restaging by CTI and MRI, pathologic complete response.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler tüm kanserler arasında en sık üçüncü ve kansere bağlı ölüm açısından ise en sık ikinci sırada yer alan kanserlerdir. Kolorektal kanserler her ne kadar epidemiyolojik ve histopatolojik olarak birlikte anılsalar da, bu grup içerisindeki lokal ileri rektum kanserleri lokorejyonel agresif tabiatı, ilerleyen zamanla birlikte tanı ve tedavi basamaklarında bazı spesifik değişikliklerin gelişmesine yol açmıştır.

1980'li yıllara değin lokal ileri rektal kanserlerde standart tedavi protokolü sonrası lokal nüks oranları %50, 5 yıllık yaşam şansı oranları ise %30'lar civarındaydı. Bu hastalarda lokorejyonel nüks riskinin rölatif yüksek olması tıp dünyasında farklı tedavi arayışlarına yol açmıştır. Bindokuzyüz doksan yedi yılında İsveç çalışmasında ve 2004 yılında Alman çalışmasında yayınlanan sonuçlarına göre neoadjuvan RT'nin rektum tümörlerinin lokal nüks oranlarında anlamlı düşüş yarattığı saptanmıştır. Günümüzde lokal ileri rektum kanserli hastalarda tümör evresini düşürmek ve lokal nüksü azaltmak için preoperatif neoadjuvan tedavi verilmesi standart bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Neoadjuvan tedavinin seçileceği hasta grubunun belirlenmesi, öncelikle uygun tanı, görüntüleme ile evrelemeyi gerektirmektedir. Günümüzde rektum tümörlerinde ilk evrelemede genelde tercih edilen görüntüleme yöntemi manyetik rezonans (MR)'tır. Ancak lokal neoadjuvan RT tedavisinin pelviste meydana getirdiği ödem, nekroz gibi bazı istenmeyen lokal etkileri nedeniyle, tedavi sonrası görüntülemelerin doğruluğunda düşüş meydana getirebilmektedir. Bu nedenle neoadjuvan tedavi sonrasında yapılması gereken optimum görüntüleme yöntemi ve görüntülemenin zamanı ile ilgili kesin görüş birliği sağlanamamıştır. Biz hastanemizde neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası tümörün klinik evrelemede başlıca görüntüleme yöntemleri olarak BT ve MR'ı kullanmaktayız. Ancak bu yöntemlerden hangisinin tümör yanıtını göstermede daha duyarlı olduğu hala hazırda tartışma konusudur. Amacımız bu görüntüleme yöntemlerinin patolojik tam yanıtı (PCR) göstermedeki duyarlılığını ortaya koymak öte yandan neoadjuvan tedavi sonrası ameliyat ettiğimiz hastalarda, R0 rezeksiyon oranını, tümör yanıtını ve hastalıksız sağ kalımı etkileyen klinikopatolojik özellikleri, nüks ve uzak metastaz oranlarını saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. REKTUM ANATOMİSİ

Rektum, üçüncü sakral vertebra düzeyinde sigmoid kolondan başlar, sakrokoksigeal çukurda önce sakral fleksiyon yaparak inferoposterior, sonra pelvik fleksiyon yaparak inferoanterior olarak devam eder ve pelvik diaframı geçerek anal kanalda sonlanır (Standring S, 2008). Rektum uzunluğu 12-15 cm arasındadır (Fry RD et al,2012). Kolondan farklı olarak haustrası yoktur, tenia coli veya appendices epiploica içermez (Standring S,2008). Rektum posterior yüzeyi tamamen ekstraperitonealdır, (Fry RD et al,2012) anterior yüzeyi ise üst 1/3 rektumda anterior ve lateral kısımlarda viseral peritonla çevrilidir, orta 1/3 rektum ise sadece anterior kısmında peritonla çevrilidir. (Standring S,2008) Peritoneal refleksiyon erkeklerde anal vergeden 7-9 cm arasında iken kadınlarda 5-7.5 cm uzunluğundadır. Anterior peritoneal boşluğa Douglas poşu veya rektouterin boşluk da denir. Burası viseral tümörlerden kaynaklanan drop metastaz yeridir ve dijital rektal muayene ile saptanabilirler (Fry RD et al,2012). Rektum posteroru kalın bir mezorektum tabakası ile sarılmıştır (Fry RD et al,2012). Mezorektum; süperior rektal arter, artere eşlik eden lenfatikler, süperior rektal ven, rektumu innerve eden inferior mezenterik pleksus dalları ve gevşek adipoz bağ dokusunu içerir (Standring S, 2008). Total mezorektal eksizyon tanımı, kanserin onun kan ve lenfatik kaynaklarıyla birlikte çıkarılmasını öngören temel cerrahi onkolojik prensibi tanımlar (Fry RD et al,2012). MR görüntüleme mezorektum yağ içeren bir zarf şeklinde, buradaki lenf nodları ise yüksek sinyal dansiteli oval yapılar şeklinde görünür (Standring S,2008). MR görüntüleme mezorektumun malign tümör ile tutulumu preoperatif RT planlamasına katkıda bulunur (Standring S,2008).

2.2. REKTUM KANSERİ

2.2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Kolorektal kanserler 2014 yılında açıklanan rakamlara göre Amerika'da sıklık açısından en sık dördüncü ve kansere bağlı ölümlerde ise ikinci sırayı almıştır (23 380 erkek,16 620 kadın) (Siegel R et al 2014a, Siegel R et al 2014b). Yine aynı yıl, 50310 kişinin kolorektal kansere bağlı öldüğü tahmin edilmektedir (Siegel R et al 2014a,Siegel R et al 2014b). Tüm bu verilere rağmen, kolorektal kanser insidansı 1976'daki %60,5'ten 2005 yılındaki %46,4 oranına

gerilemiştir. 2006-2010 yılları arasında kolorektal kanser insidansı her yıl, erkeklerde %3.3, kadınlarda ise %3.0 oranında azalmıştır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinin (CDC) 2010 yılında bildirdiği kolorektal kanser insidansı, 100 000 kişide 40,4 dür. (Henley SJ et al,2014). Ek olarak, kolorektal kansere bağlı mortalite 1990 ve 2007 yılları arasında %35 oranlarına ve 2010 yılında ise %46 mortalite oranlarına gerilemiştir. (Siegel R et al,2014a). Kolorektal kansere bağlı insidans ve mortalitede yaşanan gelişmelerin görüntülemeler ile daha erken tanı konması ve daha iyi tedavi yöntemleri sayesinde olduğu düşünülmektedir. Bu gelişmelere rağmen, SEER kolorektal kanser kayıtlarıyla yapılan retrospektif bir çalışma, 50 yaş altındaki hastalarda kolorektal kanser insidansının artmakta olduğunu göstermektedir. (Bailey CE et al,2014) Bu nedenle yazarlar, 20 ile 30 yaş arası hastalardaki kolorektal kanser insidans oranlarının 2030 yılı itibari ile %90.0 ve %124.2 oranında artacağını tahmin etmektedir. (NCCN Guidelines Version 3.2017,Rectal Cancer)

Rektal kanserinin, kolon kanserinden farklı etyolojiler ve risk faktörleri ile ayrıldığına dair kanıtlar artmaktadır (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report Summary. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer 2011,Wei EK et al 2014). Yüksek BMI veya abdominal yağlanma ve diabetes mellitus tip II görülen risk faktörleridir. Uzun süreli ülseratif kolit ve Crohn hastalığı, aşırı kırmızı veya işlenmiş et tüketimi, tütün ve orta/ağır alkol tüketimi ile de risk artmaktadır. Sağlıklı yaşam tarzı ve egzersiz rektal kanser gelişimini azaltabilir (Kirkegaard H et al 2010,Aleksandrova K et al 2014). Sarımsak, süt, kalsiyum ve yüksek lifli diyet koruyucudur. Düzenli non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımının insidansta azalma ile ilişkili olmasına ve vitamin D'nin antitümör immünite aracılığıyla koruyucu etkisi olmasına karşın, bu tedavilerin farmakolojik birincil korunma yöntemi olarak kullanımı önerilmemektedir (Glynn-Jones R et al,2017).

Rektal kanserlerin çoğunluğu kromozomal instabilite (CIN) yolağından gelişmektedir (Glynn-Jones R et al 2017). Yaklaşık olarak %13'ü kusurlu mismatch tamirinden (dMMR) kaynaklanmaktadır. Herediter komponent ise rektal kanserden çok kolon kanseri için anılmaktadır (Glynn-Jones R et al,2017). Rektal kanser beraberinde en sık görülen herediter bozukluklar Lynch sendromu (HNPCC) ve familyal adenomatosis polipozis (FAP)'tır. Genetik danışmanlık, bu hasta grubu ve etkilenmiş aile bireyleri için, gözetim ve potansiyel müdahalelerde kritik rol oynar (Balmana J et al,2013).

2.2.2. Tanı ve Moleküler Biyoloji

Tanı, dijital rektal muayene ve endoskopi eşliğinde yapılan biyopsinin histopatolojik doğrulaması ile konur. Anal marjinden 15 cm içerisinde olan tümörlere rektal, daha proksimaldekilere ise kolonik tümörler denir. Rektal kanserler alçak yerleşimli (5cm'ye kadar), orta yerleşimli (5-10 cm arası) veya yüksek yerleşimli (10-15 cm arası) olarak sınıflandırılır (Glynn-Jones R et al,2017).

Kanser Genom Atlas Ağı analizi, kolon ve rektal kanserlerde sık görülen genomik profilleri ortaya koydu (Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer.Nature 2012). Rektum kanserinin benzersiz subtiplerinin farklı genetik ve epigenetik değişikliklerle (DNA metilasyonu) karakterize olduğu ve bu yönden kolon kanserinden oldukça farklılık gösterdiği saptandı (Sadanandam A et al 2014,Guinney J et al 2015). Rektal kanserlerin transkripsiyonel bir subtipinde Wnt sinyali ile kök hücre ve mezenkimal imzalar oluştuğu ve bu durumun kötü prognozla ilişkili olduğu saptandı. Bu tip hastaların adjuvan KT'den daha az fayda gördüğü tespit edildi (Song N et al,2016).

Ayrıca rektal kanserli hastalarda pelvik rekürrens riski kolon kanserli hastalarla kıyaslandığında daha yüksektir. Bu durum tümör yerleşimi ve daha kötü prognozla ilişkilidir. Bu hastalar içerisinde seçilmiş bir gruba yönelik ardışık KRT ve cerrahiye kombine eden çoklu tedavi modalitesi gerekecektir (Rajput A et al 2007, Weiser MR et al 2005,Wiig JN et al 2005).

2.2.3. Evreleme ve Risk Değerlendirmesi

Rektal kanserlerin tedavisinde çoklu modalite gerekebileceğinden bu hastalara yönelik değerlendirmenin radyolog, cerrah, radyasyon onkoloğu, medikal onkolog ve patologdan oluşan multidisipliner uzman bir ekip tarafınca yapılması önerilmektedir (National Cancer Action Team. The characteristics of an effective multidisciplinary team,2010). Bir multidisipliner koordinatör belirlenmeli ve karar vermede klinik rehberler göz önünde bulundurulmalıdır. Multidisipliner takım ayrıca bu kararların uygulanıp uygulanmadığını kontrol etmeli ve hasta sonuçlarını değerlendirmelidir (Munro A et al,2015).

Rektal kanserli hastanın ilk değerlendirilmesi hastalığın klinik evrelemesi için preoperatif bilgi sağlar. Klinik evreleme ise primer tedavinin (küratif/palyatif cerrahi veya preoperatif kemoradyoterapi) seçilmesi için verilecek kararı etkiler.

Hastanın öyküsü alınmalı, dijital rektal muayene yapılmalı, tam kan sayımı, karaciğer ve renal fonksiyon testleri, serum karsiyoembriyojenik antijen (CEA) seviyesi bakılmalı ve metastaz varlığını ortaya koyabilmek için torakoabdominal bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir (Şekil 1). Pozitron emisyon tomografi (PET), pelvis dışındaki hastalık hakkında ek bilgi sağlayabilir, ancak tüm hastalarda PET'in rutin kullanımı için güncel kanıtlar yeterli değildir (Van Cutsem E et al,2016), (Tablo 1).

Senkron kolonik tümörleri dışlamak için rijit rektoskopi ve preoperatif kolonoskopi veya obstrüksiyon durumunda sanal kolonoskopi gereklidir. Eğer preoperatif kolonoskopi yapılmamışsa, cerrahi sonrası 6 ay içerisinde tamamlayıcı kolonoskopi önerilmektedir (Glynne-Jones R et al,2017).

Endoskopik rektal ultrason (ERUS) en erken tümörlerin tedavisini belirleyebilir. ERUS ile lezyonun mukoza veya submukozaya sınırlı olup olmadığı görülmesi sayesinde transanal endoskopik mikrocerrahi (TEM) için uygun T1 tümörleri seçebilir (Burdan F et al, 2015). Ancak ERUS'un lokal ileri rektal kanserlerdeki değeri daha düşüktür. Staging için kullanıldığında pelvik MR, lokorejyonel klinik evrelemeyi değerlendirme için en doğru görüntüleme yöntemidir. Pelvik MR; EMVI, T evresi ve çevresel rezeksiyon sınırına (CRM) olan uzaklığı saptayarak, lokal nüks, senkron veya metakron uzak metastaz riskini saptayabilir. Bu nedenle preoperatif değerlendirme ve cerrahinin kapsamını belirlemek için MR yapılması önerilmektedir (Glynne-Jones R et al,2017).

EUS, MR ve BT'nin preoperatif evrelemedeki doğruluklarını ele alan 90 çalışmayı içeren bir meta analiz sonuçlarına göre EUS ve MR tümör penetrasyonu için yüksek hassasiyet gösterdiği saptanmış, ancak BT'nin tümör penetrasyonunun yaygınlığının (T evresi) evrelendirilmesinde optimal yöntem olmadığı belirtilmiştir (Bipat S et al 2004,Klessen C et al 2007). Yine bu meta analiz sonuçlarına göre bu 3 görüntüleme yöntemine ait lenf nodu değerlendirilmesindeki (N evresi) sonuçları kıyaslanabilir düzeyde bulunmuştur (Bipat S et al,2004). 84 çalışmanın ele alındığı başka bir meta analizde ise yine bu 3 tanı yönteminin tümör N evresinin değerlendirilmesinde birbirlerine üstünlükleri olmadığı tespit edilmiştir (Lahaye MJ et al,2005). 5 yıllık takip sonuçlarını ele alan MERCURY çalışmasının sonuçları ise yüksek çözünürlüklü MR'ın preoperatif dönemde CRM'nin doğru değerlendirmesini sağladığı ve düşük-yüksek riskli hastalığı ayırt edebildiği göstermiştir.

Ameliyat sonrası tedavi planlaması için histopatolog tarafından kullanılan TNM evreleme versiyonu dökümanite edilmelidir. Ayrıca bu versiyon multidisipliner takımın tüm üyelerince bilinmeli ve düzenli aralıklarla güncellenmelidir. Rektal ve kolon kanserleri, benzer TNM kategorilerinde benzer sağ kalım sonuçları sergiler, bu nedenle aynı evreleme sistemini paylaşmaktadırlar. Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) TNM evreleme sınıflaması (8.baskı) Tablo 2’de, evre gruplaması ise tablo 4’te gösterilmektedir (Brierley JD et al,2016).

T1 tümörler submukozayı içerir, T2 tümörler muskularis propriayı penetre etmekte, T3 tümörler muskularis propriayı aşarlar, T4a tümörler direkt olarak visceral periton yüzeyini penetre ederler ve T4b tümörler direkt olarak diğer organ veya yapılara yapışıktır (Amin MB et al,2016).

Rejyonel lenf nodu klasifikasyonuna göre N1a (1 pozitif lenf nodu), N1b (2-3 pozitif lenf nodu), N2a (4-6 pozitif lenf nodu) ve N2b (7 veya daha çok lenf nodu) olarak değerlendirilmiştir. Ek olarak subserozada, mezenterde veya non-peritonize perikolik veya perirektal dokularda rejyonel lenf nodu metastazı olmaksızın tümör depozitlerinin (satellit tümör nodülleri) bulunması N1c olarak sınıflandırılmaktadır (Amin MB et al,2016).

Meta-analizler, klinik lenf nodu evrelemesi için ERUS, BT ve MR görüntüleme’nin bir arada kullanıldıklarında dahi tam olarak güvenilir olmadığını göstermektedir. Lenf nodu pozitif hastalığa ait lenf nodu büyüklüğünün 10 mm’den büyük olması tek başına yeterli bir kriter olmadığı gösterilmiştir. Düzensiz sınır veya heterojen sinyal dansitesi daha fazla ilgili ek bilgi sağlamaktadır (Brown G et al, 2003). Lenf nodu ilişkisinin belirleyicisi olarak normogramlar önerilmiştir ancak değeri henüz kesinleştirilmemiştir (Liu Y et al,2016). Tümör ve mezorektal fasya (MRF) ilişkisinin değerlendirilmesi, karar vermede daha kritiktir. PET-BT ilk evreleme için rutin olarak kullanılmamalıdır ancak metastaz için yüksek riskli durumlarda (MR’da yaygın EMVI, yüksek CEA seviyeleri) karaciğer dinamik MR ve kontrastlı torakoabdominopelvik BT ile kombine edilerek kullanılabilir. PET-BT’nin primer tümör ve lenf nodu durumu için değeri ispatlanmamıştır, ancak RT hedef tarifine yardımcı olabilir. Kemik taraması ve beyin görüntüleme sadece semptomlar varlığında uygulanmalıdır (Glynn-Jones R et al,2017).

Metastatik hastalık sadece tek solid organ veya bölgede (rejyonel lenf nodu haricindeki lenf nodu metastazlarını da içerir) ise, M1a olarak sınıflandırılır. M1b, periton tutulumu olmadan, multipl uzak bölge veya solid organ tutulumunu tarifler. 8.baskı AJCC kanser evreleme

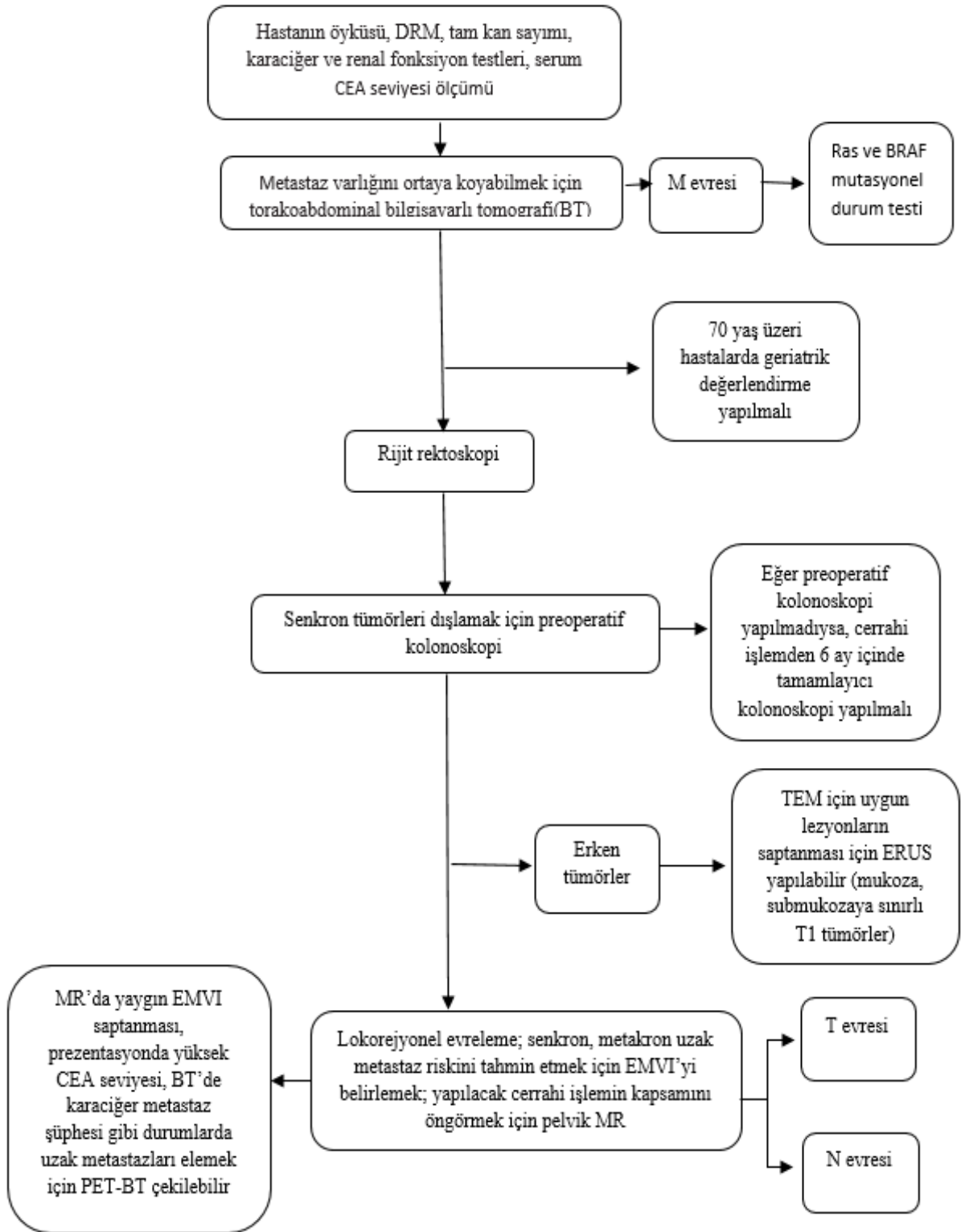
kılavuzu, peritoneal karsinomatozisi tarifleyen M1c kategorisini de içermektedir (Amin MB et al,2016). Peritoneal metastazlı hastalar, peritoneal tutulumu olmayan hastalara kıyasla daha kısa progresyonsuz sağ kalım (PFS) ve toplam sağ kalım (OS) sürelerine sahiptirler (Franko J et al,2012).

Tablo 1. Rektum kanserinde önerilen tanısal tetkikler

Parametre	Seçilecek metod
Lokalizasyon (anal verge'den olan uzaklık)	Dijital rektal muayene/palpasyon Rijit sigmoidoskopi
Morfolojik verifikasyon	Biyopsi
cT evresi Erken Ara/İleri	ERUS, MR MR (ERUS)
Sfinkter infiltrasyonu	MR (ERUS,palpasyon,AAM)
cN evresi	MR (BT,ERUS)
cM evresi	Batın BT, MR (veya US) Toraks BT Yaygın EMVI+ ise PET-BT
Tüm hastalar için değerlendirme	MDT değerlendirme

AAM, anestezi altında muayene, BT, bilgisayarlı tomografi; DRM, dijital rektal muayene; EMVI, ektramural vasküler invazyon; ERUS, endorektal ultrason; MDT, multidisipliner takım; MR, manyetik rezonans; PET, pozitron emisyon tomografi; US, ultrason.

Şekil 1. Rektal kanser evrelemesi için gerekli tanı basamakları



CEA, carcinoembryonic antigen; BT, bilgisayarlı tomografi; DRM: dijital rektal muayene; EMVI, ektramural vasküler invazyon; ERUS, endorektal ultrason, MR, manyetik rezonans, PET-BT, pozitron emisyon tomografi bilgisayarlı tomografi; TEM, transanal endoskopik mikrocerrahi

Tablo 2. Kolon ve rektum kanserleri için UICC TNM evrelemesi (8. baskı) (Brierley JD et al, 2016)

TNM EVRELEMESİ	
T - Primer Tümör	
Tx	Primer tümör tespit edilemiyor
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Tis	Karsinoma in situ: lamina propria ^a invazyonu
T1	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör subserozaya veya non peritonize perikolik veya perirektal dokuya invaze
T4	Tümörün başka organ veya yapıların direkt invazyonu ^{b,c,d} ve/veya viseral peritona perforasyonu
T4a	Tümörün viseral peritona perforasyonu
T4b	Tümörün başka organ veya yapıların direkt invazyonu
N – Rejyonel Lenf Nodları	
Nx	Rejyonel lenf nodu tespit edilemiyor
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 adet rejyonel lenf nodu metastazı
N1a	1 adet rejyonel lenf nodu metastazı
N1b	2-3 adet rejyonel lenf nodu metastazı
N1c	Tümör depozitleri ^e , rejyonel lenf nodu metastazı olmaksızın subserozada veya non-peritonize perikolik, perirektal yumuşak dokuda
N2	4 veya daha fazla rejyonel lenf nodu metastazı
N2a	4-6 adet rejyonel lenf nodu metastazı
N2b	7 veya daha fazla lenf nodu metastazı
M – Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bir organa sınırlı metastaz (periton metastazı olmaksızın; karaciğer, akciğer, over, rejyonel olmayan lenf nodu metastazı)
M1b	Birden fazla organ metastazı
M1c	Başka bir organ tutulumu olup ya da olmadan periton metastazı

^a Tis kanser hücrelerinin mukozal lamina propria (intramukozal) ile sınırlandırılmasını ve muskularis mucoza içerisinde submukozaya hiçbir uzantı olmamasını içerir.

^b Viseral periton içerisinde yüzeyi dahil edecek şekilde invazyon.

^c T4b direkt invazyonu, diğer organ veya kolorektal segmentleri seroza yoluyla tutması ve bunun mikroskopik inceleme ile tasdik edilmesi veya retroperitoneal veya subperitoneal lokalizasyondaki tümörlerin muskularis propriadan uzantıyla diğer organ veya yapıları invaze etmesini içerir.

^d Makroskopik olarak diğer organ veya yapılara yapışık tümör cT4b olarak sınıflandırılır. Ancak, adezyonda mikroskopik olarak tümör yoksa duvar invazyonunun anatomik derinliğine göre sınıflama, pT1-3 olmalıdır.

^e Tümör depozitleri, primer karsinomun perikolorektal adipoz dokusunun lenf drenaj alanında primer tümörden bağımsız ve rezidüel lenf noduna veya saptanabilir vasküler, nöral yapılara ait histolojik kanıt olmadan, gizli makroskopik veya mikroskopik kanser nodüllerini tarifler.

Eğer bir damar duvarı H&E, elastik veya diğer boyamalarda saptanırsa, venöz invazyon (V1/2) veya lenfatik invazyon (L1) olarak sınıflandırılır.

Benzer şekilde nöral yapılar belirlenirse lezyon, perinöral invazyon (PNI) olarak sınıflandırılır.

Tümör depozitlerinin varlığı primer tümör T kategorisini değiştirmez ancak patolojik incelemede diğer reyonel lenf nodları negatif ise lenf nodu durumunu (N) pN1c olarak değiştirir.

H&E, hematoksilin ve eozin; UICC, Uluslararası Kanser Kontrol Birliği; TNM,

2.2.4. Histopatoloji

T1 tümörler eğer kanser pedinküle ise Haggitt alt sınıflamasına göre ve eğer sesil ise Kudo/Kikuchi sistemine göre sınıflandırılabilirler (Haggitt RC et al 1985, Kikuchi R 1995). Ancak her iki sistemde çakışan alanlar bulunmaktadır. Tümör sesil ise, submukozaya infiltrasyon seviyesi ve invazyon genişliği ile kanser genişliğinin mukayesesi değerlendirilmelidir (Toh EW et al, 2015). Pedinküle ise grade, lenfovasküler invazyon (LVI) ve tomurcuklanma varlığı; lenf nodu metastazı riskini tahmin eder ve ileri cerrahi gereksinimini ve eksizyon yöntemini belirleyebilmek adına risk/fayda değerlendirmesi yapar (Sigourakis G et al, 2011). Küçük tümörler/poliplerin endoskopik rezeksiyonu hem tanı hem de tedavi için faydalıdır, fakat rezeksiyon sınırında ve en derin bölgede invazyonun doğru değerlendirilmesi için en blok rezeksiyon önerilmektedir (Glynn-Jones R et al, 2017). Japonyadaki rehberler, yüksek riskli patolojik özelliklerin (kötü diferansiye ve birlikte vasküler/lenfatik invazyon varlığı ve invazyon derinliğinin >1000 mikrometre olması) varlığında radikal cerrahi ve lenf nodu diseksiyonunu önermektedir (Ikematsu H et al, 2013).

Mezorektal eksizyonlar için histopatolojik inceleme cerrahi spesimenin fotoğraf kaydını ve TME kalitesinin değerlendirilmesini de içermelidir (Hermanek P et al 2003, Quirke P et al 2009, Garcia-Granero E et al 2009). Bu çok güçlü bir kontrol ölçüsüdür (Resim 1). Sınıflama, mezorektumun ve/veya cerrahi eksizyon düzleminin çıkarılmasının bütünlüğüne göre üç kademe değerlendirilir ve lokal nüksü ve sağ kalımı etkiler. CRM değeri (<1mm) ile birlikte, TME kalitesi iyi onkolojik sonuçlar için kullanılan parametrelerdir (Kreis ME et al, 2016).

Tablo 3. Kolon ve rektum kanserleri için evre gruplaması (Brierley JD et al, 2016)

TNM patolojik evreleme*			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1-2	N0	M0
Evre 2	T3-4	N0	M0
Evre 2A	T3	N0	M0
Evre 2B	T4a	N0	M0
Evre 2C	T4b	N0	M0
Evre 3	Herhangi T	N1,2	M0
Evre 3A	T1-2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Evre 3B	T1-2	N2b	M0
	T2-3	N2a	M0
	T3-4a	N1	M0
Evre 3C	T3-4a	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4b	N1	M0
Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1
Evre 4A	Herhangi T	Herhangi N	M1a
Evre 4B	Herhangi T	Herhangi N	M1b
Evre 4C	Herhangi T	Herhangi N	M1c

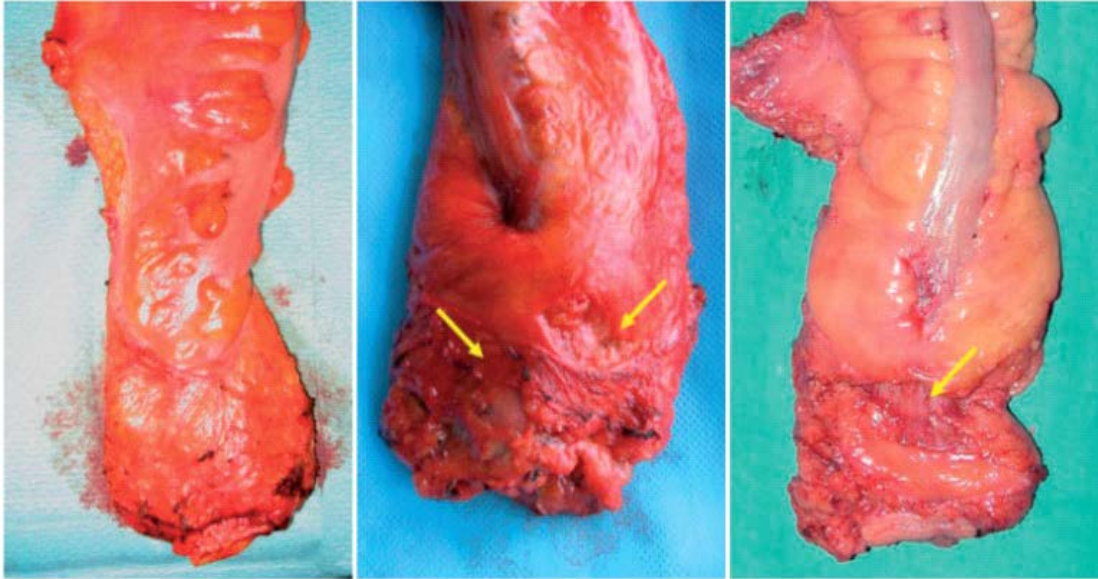
*T ve N kategorilerine karşılık gelen pT ve pN kategorileri. Rejyonel lenfadenektomi histolojik incelemesi sıklıkla 12 veya daha çok lenf nodu içermektedir. Lenf nodları negatif ise, sayı yeterli lenf nodu sayısını karşılamaz ise, pN0 olarak sınıflandırılırlar.

Daha ileri T-evresi, tümörün anal verge'den uzaklığı 8cm'den az olması, daha ileri yaş ve cerrahi spesimen hacminin az olması bağımsız olarak orta veya kötü TME kalitesi ile ilişkili bulunmuştur (Garlipp B et al,2012).

CRM, tümörün en derin penetrasyon gösterdiği yer ile rektum çevresinde rezeke edilen yumuşak dokunun uç noktası arasındaki en yakın radyal sınır olarak değerlendirilir. Pozitif CRM ise cerrahi kesit sınırında 1 mm içerisindeki tümör varlığı olarak değerlendirilir (Nagtegaal ID et al 2002, Wibe A et al 2002, Glynne-Jones R et al 2006). CRM'nin hem lokal nüksün, hem de toplam sağ kalımın kuvvetli bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (Compton CC 2006, Glynne-Jones R et al 2006, Mawdsley S 2005). Proksimal, distal ve çevresel sınırlar milimetre olarak dökümanite edilmelidir. CRM yorumlanmasındaki belirsizlikler ve rezidüel (R) tümör sınıflaması (ve pT4/R1 ayrımı) TNM versiyonuna göre karışıklığa neden olabilir. Buna karışıklığın önüne geçmek için genişletilmiş bir sınıflama öne sürülmüştür (Wittekind C et al,2009).

AJCC ve Collage of American Pathologists (CAP) erken evre rektal kanserlerde en az 12 lenf nodu incelenmesini önermektedir (Amin MB et al 2016,Compton CC 2006,Tang L 2016). Çıkarılan lenf nodu sayısı arttıkça toplam sağ kalımın arttığı saptanmıştır (Kidner TB et al,2012).

Resim 1. Mezorektal eksizyon kalitesi belirlemek için kullanılan tanımlar (Garcia-Granero E et al,2009)



A

B

C

(A) Tam mezorektal eksizyon - iyi mezorektum materyali görülüyor, pürüzsüz yüzeye sahip ve defekt yok. (B) Tama yakın mezorektal eksizyon – iyi mezorektum materyali var ancak yüzeyde bazı defekt ve düzensizlikler (ok ile işaretli) mevcut. (C) Tam olmayan mezorektal eksizyon – mezorektumda peritoneal reflenin altında muskularis proprianın görüntülenmesine izin veren derin bir defekt (ok ile işaretli) görülmekte.

Ancak neoadjuvan tedavi sonrası yapılan ameliyatlarda çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı, neoadjuvan tedavi almadan ameliyat edilen hastalara göre belirgin olarak az bulunmuştur (Baxter NN et al 2005, Han J, 2016, Wichmann MW, 2002).

Neoadjuvan tedavi sonrası daha az lenf nodunun çıkarılması daha iyi tümör yanıtı ve daha iyi prognozla ilişkilendirilmiştir (de Campos-Lobato LF et al, 2013, Kim HJ et al, 2015). Lenf nodu metastazlarının ektranodal uzantılarının (ENE), EMVI'nin, PNI'nin ve tümör tomurcuklanmasının ayrıca değerlendirilmesi önerilmektedir. Rektal 'doghnut'un ise patolojik değerlendirilmesinin gerekli olmadığı düşünülmüştür (Ng CW et al,2014).

2.2.5. Lokal/Lokal ileri hastalığın tedavisi

2.2.5.1. Orta/ ileri (daha lokal) rektal kanserler [cT3a/b (çok aşağı yerleşimli, levator kaslar temiz, MRF temiz veya orta veya yüksek rektumda cT3a/b, cN1-2 (ekstranodal olmayan), EMVI yok]

Görüntülemelerde sadece lenf nodu boyutuna göre patolojik lenf nodu tutulumu tespit edildiği (cN+) düşünülen olgularda doğruluk oranı düşüktür (Brown G et al,2013). Ayrıca preoperatif MR değerlendirme ile tespit edilen lenf nodu tutulumunun lokal nüks riski üzerindeki prognostik uyumluluğu yetersizdir. Bu nedenle bu hastalara yönelik rutin preoperatif RT, KRT veya kısa dönem preoperatif RT tedavi verilmesi tartışma konusudur. Bazı çalışmalarda bu tip hastalarda rutin olarak en blok mezorektal lenf nodlarını çıkarması ve iyi kalitede TME elde etmesi ile düşük risk lokal nüks oranları elde edilebileceğini belirtmektedir (Quirke P et al 2009,Taylor FG 2011).

2.2.5.2. Lokal ileri rektal kanserler (>cT3b, ve EMVI+)

Lokorejyonel rektal kanserli hastalar için optimal tedavinin belirlenmesi kompleks bir süreçtir. Tedavi kararı, hastanın normal barsak fonksiyonunu devam ettirmesi, anal kontinansı ve genitoüriner fonksiyonlarını koruma gibi tedavinin fonksiyonel sonuçlarına göre verilmelidir. Özellikle distal rektal kanserli hastalar için aynı anda hem kür sağlanması hem de hayat kalitesinde minimal etki yaratmak olmak zor olabilmektedir (Baxter and Garcia-Aguilar,2007). Lokal ileri rektal kanserli hastalarda neoadjuvan tedaviyle ilgili kararlar preoperatif MR görüntüleme ile öngörülen CRM'nin negatifliği, EMVI pozitifliği veya ileri T3 alt sınıf (T3c/T3d) lezyon tespit edilmesi kriterlerine dayanır. Bu kriterler hem lokal nüksü hem de senkron veya sonradan ortaya çıkan metastatik hastalık riskini belirlerler (Hunter CJ et al 2012,Taylor FG et al 2014).

MR görüntüleme, gerekli cerrahi kapsamı ve temiz CRM (>1mm) başarısını tahmin ederek risk değerlendirmesi yapar (Ge´rard JP et al,2008). MR görüntülemelerde rezektabl olduğu düşünülen rektal kanserler için, TME küratif rezeksiyon sağlar ve bunun için cerrahi öncesinde downstaging (evre küçültme) / downsizing (boyut küçültme) yapmak gerekli değildir.

KRT veya kısa dönem preoperatif RT'nin amacı ise lokal nüksü azaltmaktır. cT3/T4 veya cN+ evre rektal kanser hastalarında preoperatif tedavi ile ilgili bildirilen iki farklı prospektif çalışmada, KRT ve kısa dönem preoperatif RT'nin sağladığı onkolojik sonuçlar arasında fark olmadığı saptanmıştır (Bujko K et al 2006,Ngan SY et al 2012). Konu ile ilgili bir diğer

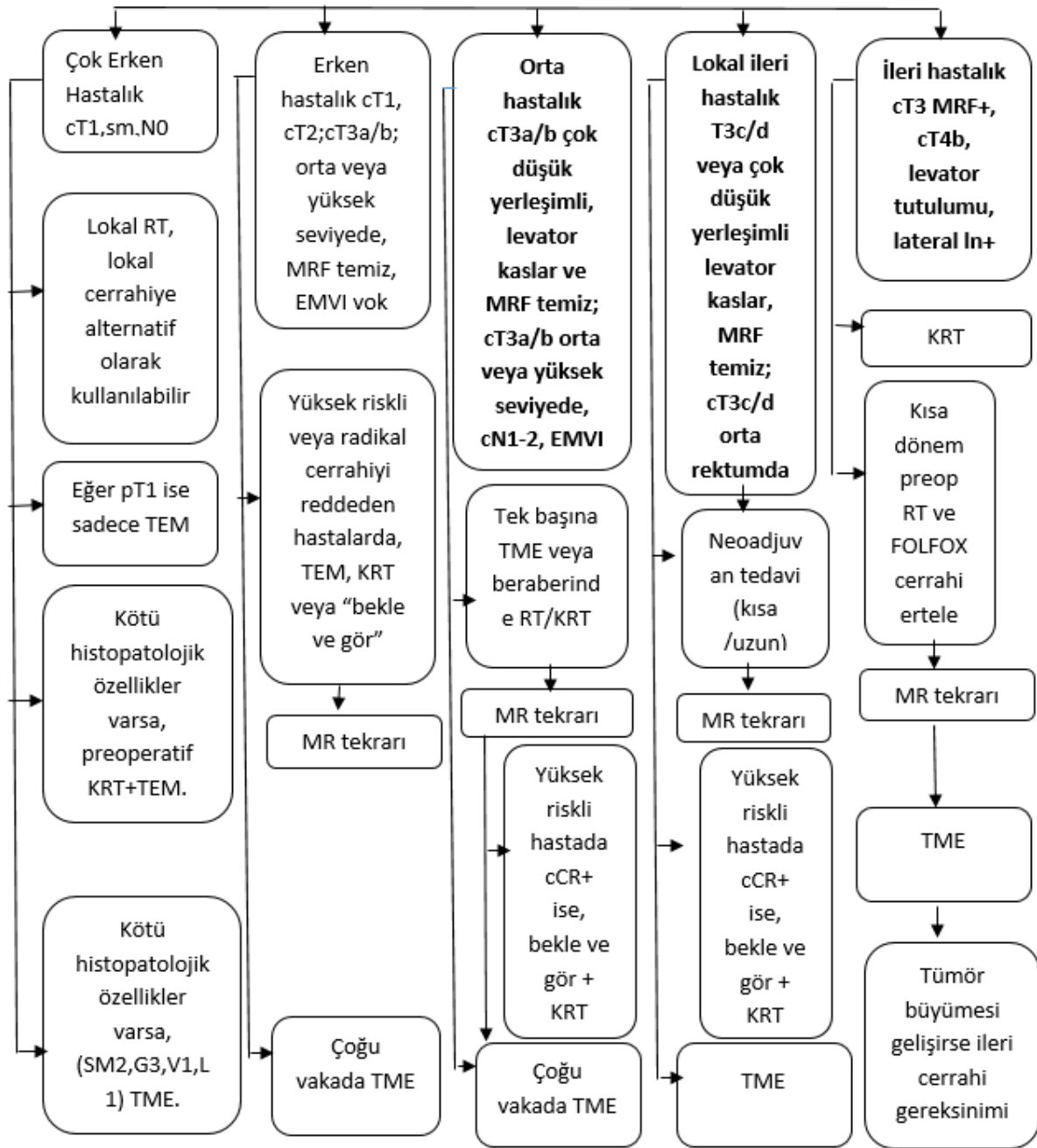
çalışmada KRT'nin, kısa dönem preoperatif RT ile kıyaslandığında belirgin olarak daha fazla yan etki profiline sahip olduğu gösterilmiş, öte yandan postoperatif komplikasyon oranlarında istatistiksel olarak belirgin farklılık olmadığı ortaya konmuştur (Ansari N et al,2017). İki farklı faz 3 çalışmada kısa dönem preoperatif RT'nin gecikmiş cerrahi ile birlikte yapıldığında, belirgin olarak daha düşük postoperatif komplikasyon oranlarıyla, geleneksel kısa dönem RT ve hemen ardından yapılan cerrahiye iyi bir alternatif olduğunu göstermiştir (Erlandsson J 2017,Bujko K 2016).

Tüm bu avantaj ve dezavantaj değerlendirilmesi sonucunda NCCN guidelines (Version 3.2017,Rectal Cancer) evre II (T3-4,lenf nodu negatif hastalık) veya evre III (uzak metastaz olmadan lenf nodu pozitifliği) rektal kanserli hastalardaki yüksek lokorejyonel nüks riski nedeniyle preoperatif KRT almasını önermektedir. Bu riskin, rektumun pelvik organ ve yapılara olan yakınlığı, rektumu saran serozanın olmayışı ve geniş cerrahi rezeksiyon sağlamada yaşanan teknik zorluklar nedeniyle, yüksek olduğu düşünülmektedir. Postoperatif KRT'nin ise sadece evre I rektal kanser nedeniyle opere edilen ancak cerrahi spesimende patolojik evre II veya III hastalık tespit edilen olgularda kullanılmasını önermektedir.

2.2.5.3. Tehdit altında rezeksiyon sınırları olan tümörler

Anrezektabl / borderline (sınırdan) kanser (rezeksiyon sınırları risk altında olan cT4 tümörler, MRF veya CRM pozitifliği) tanımlamalarının kesinliği net değildir. Ancak MR görüntüleme sayesinde tümörün MRF ile ilişkisi veya lateral kompartmana (pelvik yan duvara ve sakruma) lokal uzanımı değerlendirilerek, küratif rezeksiyon yapıp yapılamayacağını kararı verilebilir. Böylesi bir durumda, tümörü küçülterek MRF/CRM sınırından uzaklaştırmak amacıyla preoperatif tedavi verilmesi gereklidir. Preoperatif tedavi verilmediği veya bu tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda, cerrahi tedavinin R1 veya R2 rezeksiyonla sonuçlanması muhtemeldir. Bu tip hastalarda KRT tedavisi ile R0 rezeksiyon yapılabilme şansı sadece RT alan hastalara oranla oldukça fazladır (Braendengen M et al,2008). Rektal kanserler için tedavi algoritması Şekil 2'de özetlenmiştir.

Şekil 2. Rektal kanser için tedavi algoritması



(Glynne-Jones R ve ark (2017)'dan alınarak modifiye edilmiştir.) CCR: tam klinik yanıt, KRT: kemoradyoterapi, EMVI: ektramural vasküler invazyon, FOLFOX: lökoverin/fluorosil/oksaliplatin, MRT: mezorektal fasya; MR: manyetik rezonans, RT: radyoterapi, TEM: transanal endoskopik mikrocerrahi, TME: total mezorektal eksizyon.

2.2.5.4. Postoperatif histolojiye göre nüks riski

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki TME sonrası postoperatif patolojik TNM evresi, CRM durumu, metastatik lenf nodu sayısı / oranı, ekstrakapsüler uzanım, ektranodal depozitler, tümör diferansiasyonu, LVI, EMVI, PNI gibi histopatolojik özellikler lokal nüksü etkilerler. Bu

nedenledir ki, patoloğların EMVI durumunu değerlendirirken aynı zamanda MR görüntülemeye ait raporları da değerlendirmesi önerilmektedir (Chand M et al,2016).

Histopatolojik değerlendirmede metastatik lenf nodları saptanması artmış lokal nüks ile ilişkili bulunmuştur. Buna karşın ameliyatla iyi kalitede mezorektal eksizyon yapılması (tam, defekt ve konileşme olmayan mezorektum), tüm mezorektal lenf nodlarının çıkartılmasını sağlarken lokal nüks riskini azaltır.

2.2.5.5. Preoperatif RT ile eşzamanlı KT

Preoperatif veya postoperatif RT tedavisine eş zamanlı KT eklenmesinin faydası, lokal RT sensitizasyonu ve mikrometastaz eradikasyonu ile hastalığın sistemik kontrolünün sağlamayı amaçlar. Preoperatif KRT ayrıca patolojik tam yanıt ve sfinkter koruma oranlarını artırma potansiyeline sahiptir. Preoperatif KRT alan hastalarda yüksek PCR oranları ve daha düşük lokal nüks oranları rapor edilmiştir (Gerard JP et al,2006).

Buna karşın bir Cochrane inceleme ve 5 randomize kontrollü çalışmayı içeren metaanalide preoperatif KRT patolojik yanıtta ve lokal kontrolde iyileşme sağlarken hastalığa bağlı ve toplam sağ kalım üzerine katkısı olmadığı rapor edilmiştir (Rahbari NN et al 2013,De Caluwe L et al 2013).

Neoadjuvan tedavide infüzyon şeklinde 5-FU/LV-RT, FOLFOX-RT veya sadece FOLFOX alan lokal ileri rektal kanserli randomize hastaların faz III açık uçlu çok merkezli çalışma sonuçlarına göre, kıyaslanan diğer tedavilere göre en yüksek patolojik tam yanıt ve evre düşürme oranlarına FOLFOX-RT ile ulaşılmıştır (Deng Y et al,2016).

2.2.5.6. Tek başına preoperatif KT

CRM'nin negatif olduğu cT3 ve üst veya orta yerleşimli cT3 rektum tümörlerinde potansiyel mikrometastazları tedavi etmek ve tedavi seçeneklerini bireyselleştirmek için, preoperatif KRT yerine sadece fluoropirimidin ve oksaliplatin veya hedeflenmiş ajanlarla kombine şekilde neoadjuvan KT verilmesi önerilmiştir. (Deng Y et al,2016) Bu alışma ile tek başına KT tedavisi sonrası erken evre bazı vakalarda %25 PCR oranları elde edilmiştir. Ancak ileri evre hastalıkta bu uygulamaya ait uzun dönem onkoloji sonuçlar kısıtlı olduğundan, özellikle CRM pozitif olgularda, sadece neoadjuvan KT uygulaması önerilmemektedir (Glynn-Jones R et al,2017).

2.2.5.7. Preoperatif kemoradyoterapi sonrası yeniden değerlendirme / tedavi değerlendirilmesi

Hastaları neoadjuvan tedavi sonrasında klinik olarak tekrar değerlendirirken kullanılan standart yöntemler dijital rektal muayene, proktoskopi ve MR ile tekrar görüntülemeyi içermektedir. Burada bulunan bulgular cerrahi stratejiyi, yapılması planlanan ameliyat tipini değiştirebilir ve 'bekle ve gör' stratejisine yönlendirebilir (Glynne-Jones R et al,2017).

Kısa dönem veya uzun dönem neoadjuvan tedavisinin başlangıcından 12 haftalık süre sonrasında hastaların %10-40'ında klinik tam yanıt (CCR) sağlanabilir. CCR elde edebilme ihtimali, hastalığın evresine ve bilinmeyen bazı moleküler faktörlere bağlıdır. CCR'nin, PCR ile sadece parsiyel uyuşması bulunmaktadır (Glynne-Jones R and Hughes R,2012). Evrensel olarak kabul edilmese bile, CCR; dijital rektal muayenede palpabl tümör veya düzensizlik olmaması, rektoskopide düz skar, telenjektazi veya mukoza beyazlaşması haricinde görünebilir lezyon olmaması olarak tariflenebilir. Bu kriterler, MR görüntüleme veya ERUS'ta tümör primer bölgesinde ve drene eden lenf nodlarında rezidüel tümör olmaması ve skar dokusundan yapılan biyopsinin negatif gelmesi gibi minimal kriterlerle tamamlanabilir. Yüksek CEA seviyesinin KRT tedavisi sonrası normale dönmesi (<5 ng/ml), artmış CCR ve PCR oranları ile ilişkilidir (Glynne-Jones R et al,2017). Bu tarz sonuçların 'bekle ve gör' yaklaşımı ile tedaviye devam kararı verebilmek için European Registry of Cancer Care (EURECCA) 'International Watch & Wait Database' gibi halen devam eden çalışmalardan gelecek geniş veri tabanları sonuçlarına ihtiyaç vardır (Van de Valk M et al,2017).

Neoadjuvan tedavi sonrası restaging (yeniden evreleme) için en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemleri MR, BT ve EUS'tur. Ancak bu görüntüleme yöntemlerinin T ve N evresini saptamadaki duyarlılıkları kısıtlıdır (de Jong EA et al 2016,Dickman R et al 2013,Guillem JG et al 2013,Hanly AM et al 2014,Kuo LJ et al 2012,Memon S et al 2015,Ryan JE et al 2015,van der Paardt MP et al 2013,Zhao RS et al 2014).

Dinamik kontrastlı veya difüzyon ağırlıklı MR gibi ileri fonksiyone MR yöntemleri, mikrosirkülasyon, vasküler permabilite ve doku selüleritesini ölçerek, rektal kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi sonrası yanıtın değerlendirilmesinde faydalı olabilir (Hotker AM et al 2014,Lambregts DM et al 2015,van der Paardt MP et al 2013). FDG-PET/BT görüntüleme neoadjuvan tedavinin değerlendirilmesindeki kabiliyeti ise halen araştırılmaktadır (Lambregts DM et al 2015,Joye I et al 2014).

Her ne kadar KRT sonrasında restaging yapılırken MR görüntüleme, rezidüel tümör ile radyasyon tarafından indüklenen fibrozis arasında kötü ayırım yaparak düşük tahminde bulunur ve tümör ayrışmasına bağlı patolojik yanıt ve T downstaging (evre düşürme)'de ise yüksek tahminde bulunursa da, lokal ileri rektal kanserlerde genel öneri, KRT sonrasında primer tümör/CRM değerlendirilmesi ve rezeksiyon öncesinde temiz sınırlar elde etmek için MR görüntüleme yapılması yönündedir (Battersby NJ et al 2016,van der Paardt MP 2013). Ardışık çekilen MR görüntülemeler sayesinde MR tümör regresyon evrelemesi (mriTRG) elde edilir. Ancak mriTRG, histopatolojik TRG ile iyi korele değildir ve RECIST(solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriteri) ile yapılan tümör ölçümlerinde uyumsuzluk saptanmıştır (Siddiqui MR et al,2016).

Lokal yanıt değerlendirilmesinde BT'nin değeri göreceli olarak düşük bildirilmektedir. PET, uptake değeri ölçülebilir olsa da yanıt değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmamalıdır. Difüzyon MR, HRCT'nin sağladığı ek değer veya ADC (belirgin difüzyon sabiti) ölçümlerinin geçerliliği henüz kabul edilmemiştir (Glynne-Jones R et al,2017). KRT sonrası görüntülemelerde inatçı CRM pozitifliği olan hastalar hakkında genel kabul gören görüş, bu hastalarda deneme diseksiyonuna gidilmemesi ve en blok tümör rezeksiyonu yapılabilmesi için multiviseral rezeksiyon yapılabilen MDT'ye yönlendirilmesi yönündedir (Beyond TME Collaborative,Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes,Br J Surg 2013). Bu hastalara ek KT verilmesi yardımcı olabilir ancak etkinliği şu an için kanıtlanmamıştır (Sclafani F et al,2017). Nihai karar MDT tarafından verilmelidir. MR görüntüleme ile restaging (yeniden evreleme) değerlendirmesinde, tümör dokusu ve fibrozis ayırımında yaşanan zorluk, görüntüleme ve ameliyattaki klinik bulgular arasında uyumsuzluğa neden olabilir (Glynne-Jones R et al,2017).

Neoadjuvan KRT sonrası toraks ve abdomenin metastatik hastalık açısından yeniden değerlendirilmesi önerilmez. Fakat ileri cT4 kanserli, CRM veya EMVI pozitifliği şüphesi olan durumlarda metastatik hastalığı dışlamak için ilk evrelemeden 3 ay içerisinde, preoperatif dönemde yeniden evreleme yapılmalıdır. Metastatik hastalık saptanırsa hasta uygun tedavi kararının verilmesi için MDT tarafından tekrar değerlendirilmelidir. Erken evre tümörlerde, metastaza bağlı olabilecek yeni semptom varlığı veya serum CEA yükselmesi gibi klinik progresyon bulguları olmadığı sürece, bu değerlendirilmenin yapılmasının önemi yoktur (Glynne-Jones R et al,2017).

KRT sonrası PCR elde edilmesi düşük lokal ve uzak rekürrensle ilişkilidir. Öte yandan PCR tanımının standardizasyonuna ihtiyaç vardır (Loughrey MB et al,2014). Günümüzde birçok tümör regresyon seviyesi kullanımdadır ancak bunların gözlemciler arası uyum düzeyi düşüktür. PCR yanıt, Mandard (1994) tarafınca TRG1 olarak sınıflandırılken, Dworak (1997) tarafından TRG5 olarak değerlendirilmektedir. En güncel CAP rehberleri patoloji raporunda neoadjuvan tedavinin etkilerinin belirtilmesi gerektiğini belirtmektedir (Tang L et al,2016). Buna göre tümör yanıtı bir skalada 0'dan (tam yanıt), 3'e kadar (minimal yanıt veya yanıtızsız) olarak derecelendirilmelidir (Tang L et al 2016,Gavioli M 2005,Rodel C 2005,Ryan R 2005). Ayrıca nekrozun boyutu, EMVI'nın regresyonu, T veya N evresinde downstaging (evre düşürme) gibi diğer dinamik histopatolojik özellikler de sonuçları tayin edilmesinde önemlidir.

Lokal ileri rektal kanserlerde neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi rezeksiyonun yapılacağı optimum zaman ise hala tartışmalıdır. Bu tartışmalara konu ile ilgili yapılan çalışmalar adres gösterilebilir (Pettersson D et al 2012,Evans J et al 2016,Lefevre JH et al 2016,van den Broek CB et al 2013,Sauer R et al 2004,Sebag-Montefiore et al D 2009,Quasar Collaborative Group et al 2007). Doğru zaman aralığının belirlenmesi için, RT'nin tam etkisinin ortaya çıkması ve güvenli cerrahinin yapılabilmesi için RT'ye bağlı akut reaksiyonun soğuması için gereken zaman ile tümör repopülasyonunun oluşmaması için gereken zaman aralığı arasında denge kurulmalıdır.

Rezektabl kanserler için kısa dönem preoperatif RT verildiğinde evre düşürme gerekli değildir ve neoadjuvan tedavinin bitiminden 7 gün içerisinde (ilk radyasyon dozundan <10 gün içerisinde), hasta yaşı >75 ise ideal olarak ilk 3 gün içerisinde ameliyat yapılması önerilmektedir (Pettersson D 2012,van den Broek CB 2013). Neoadjuvan tedavi sonrasında ameliyata kadar geçen daha uzun zaman aralığı ile PCR oranlarını artırabilir, fakat bu uzun zaman aralığında tümör repopülasyonu ve gecikmiş sistemik adjuvan tedavi ile hastalığa bağlı metastaz riski artar. Pratikte cerrahi zamanlaması; hasta / cerrah seçimi, neoadjuvan tedaviden toparlanma, randevu listesi gibi sorunlara bağlı olarak yaşanan gecikmeler nedeniyle geniş bir varyasyon gösterir (4-12 hafta). Konu ile ilgili yapılan iki prospektif randomize çalışmada, birinde KRT sonrası 6 ile 12 hafta arasında ve diğerinde ise 7 ile 11 hafta arasında yapılan ameliyat sonuçlarına dair kıyaslamalar yapılmış ve her iki çalışma sonucunda da, daha uzun zaman aralıklarının CCR oranlarını artırmadığı, ayrıca bu uzun zaman aralığına bağlı cerrahi morbiditede artış yaşandığı saptanmıştır (Evans J et al,2016). Başka bir çalışmada ise uzamış zaman aralığının, PCR oranlarında artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Lefevre JH et al,2016).

Günümüzde preoperatif RT, T3-T4/lenf nodu pozitif lokal ileri rektal tümörlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Burada amaç tümörde, evre düşürme (downstaging), çap küçültme (downsizing) ile artmış rezektabilite ve artmış lokal kontrol oranları sağlayarak lokal nüks oranlarını azaltırken, SKC oranlarını artırmaktır (Sauer R et al 2004, Swedish rectal cancer trial 1997, Kapiteijn E et al 2001). KT'nin RT'ye eklenmesinin sebebi ise, tümörü radyosensitif hale getirilmesi ve RT boyunca meydana gelen yüksek hastalık disseminasyonunu önlenmesi amacıyla yapılmaktadır (Rich TA et al 1995, Hyams DM et al 1997, Minsky BD 1997, Meta-analysis Group In Cancer J Clin Oncol 1998).

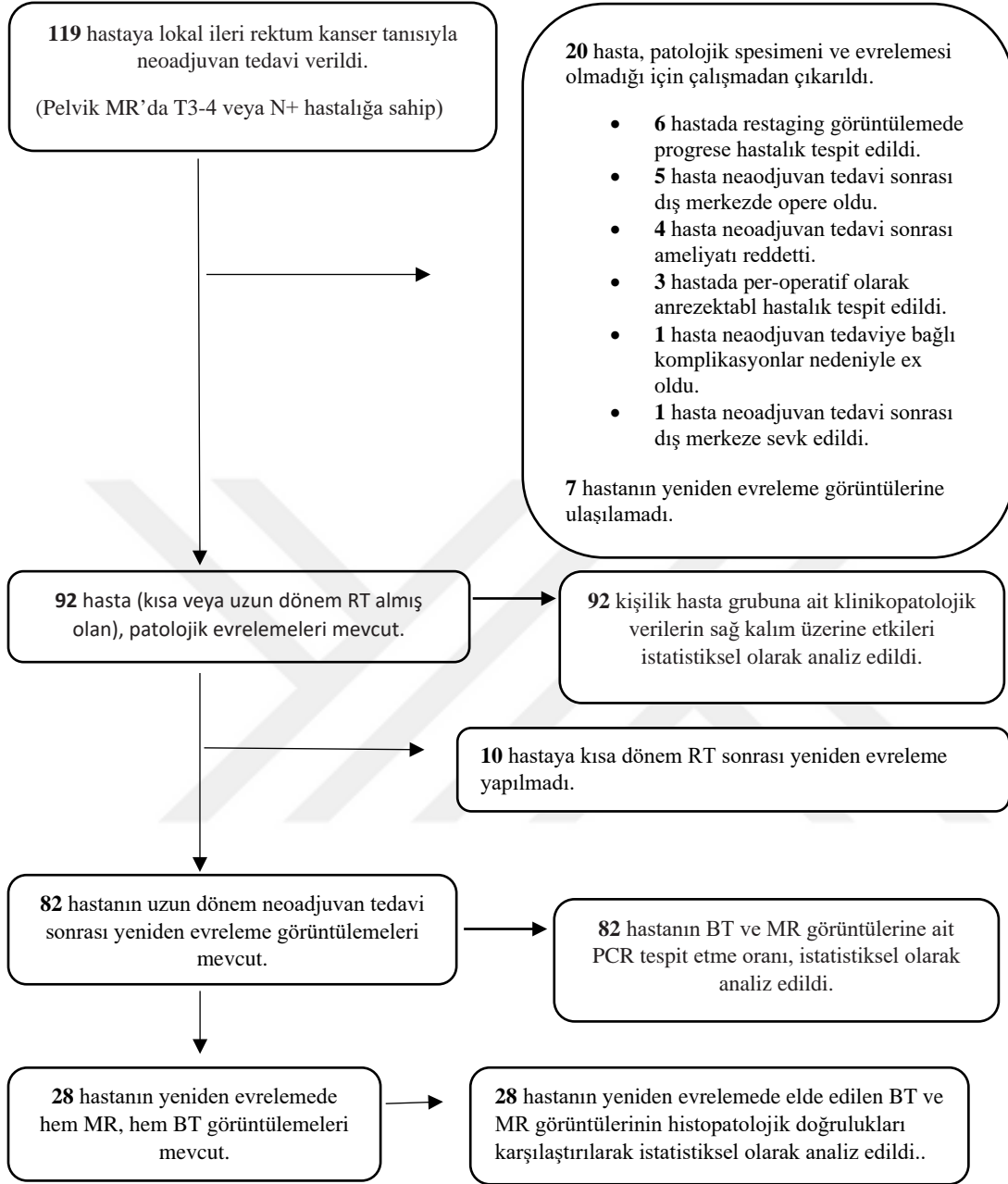


3. MATERYAL METOD

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde 2011-2017 yılları arasında lokal ileri rektum kanseri (MR görüntülemesinde T3-4 veya herhangi T, LN pozitifliğinin olması) nedeniyle neoadjuvan tedavi alan ve sonrasında ameliyat edilen 119 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan 27'si değişik nedenlerden dolayı çalışma dışında tutuldu (Şekil 3). Çalışmaya dahil edilen 92 hastanın 82'sine uzun dönemli 28 fx 50,4 Gy dozunda RT ile birlikte KT (oral kapesitabin /IV 5-FU), 10'una ise kısa dönemli 5 fx 25 Gy dozunda radyoterapi uygulandı. Uzun dönemli KRT'nin bitiminden 4-6 hafta sonra hastalar BT ve/veya MR ile klinik olarak yeniden evrelendirildiler. Standart olarak hastalara kemoradyoterapinin bitiminde 6-8 hafta sonra cerrahi işlem uygulandı. İleri yaş ve komorbid hastalıkları nedeniyle uzun dönemli KRT alması riskli olan 10 hastaya ise kısa dönemli RT uygulandı. RT sonrası hastalar 3 gün sonra ameliyat edildi.

Çalışmada hastaların neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen (BT, MR ve PET-CT) görüntülemeleri uzman bir radyolog tarafından "NCCN Guidelines 8th edition" 'ın TNM sınıflamasına göre tekrar gözden geçirilerek değerlendirildi. Hastalar yaş, cinsiyet, preoperatif CEA, tümör yerleşim yeri, tümörün anal verge'ye olan uzaklığı ve histopatolojik sonuçlar, neoadjuvan tedavi öncesi MR ve BT ile klinik evreleme sonuçları, uzun dönemli neoadjuvan tedavi sonrası MR ve BT ile yapılan klinik evrelemede sonuçları, ameliyatın biçimi (AR, LAR, İSR, APR) ve ameliyat yapılış yöntemleri (açık cerrahi/ laparoskopik cerrahi / robotik cerrahi), R0 rezeksiyon oranları, diverting stoma oranları, peroperatif ve postoperatif komplikasyonlar, uzun dönemli neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi spesmenlerin histopatolojik inceleme sonuçları, neoadjuvan tedavi sonrası BT ve MR'la klinik evrelemenin cerrahi spesmenlerdeki patolojik evrelemeye göre doğruluk, overstaging ve understaging oranları, klinikopatolojik verilerin patolojik tam tümör yanıtı (PCR) üzerine etkisi, BT veya MR'la PCR saptama oranları, neoadjuvan tedavi sonrası BT+MR'la saptanan klinik T ve N evrelerinin patolojik spesmen tümör T ve N evreleri ile korelasyonu, lokal nüks, uzak metastaz, erken dönem mortalite ve toplam mortalite oranları ve klinikopatolojik parametrelerin hastaliksız sağ kalım üzerine etkisi açısından araştırıldı.

Şekil 3. Hasta akış şeması



3.1. Verilerin Analizi

Neoadjuvan tedavi sonrası yeniden evreleme (restaging) için elde edilen değişkenlerin analizinde SPSS 24.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile

karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanılırken Mann-Whitney U testi, Monte Carlo sonuçlarıyla birlikte kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square, Fisher Exact ve Fisher-Freeman-Holton testleri Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edildi ve sütun oranların birbiri ile karşılaştırılıp Benjamini-Hochberg düzeltmeli p değeri sonuçlarına göre ifade edildi. Nicel değişkenler tablolarda ortalama \pm std. (standart sapma) ve medyan range (maksimum-minimum) ile, kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup, p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

Hastalısız sağ kalım üzerine olan etkili değişkenlerin analizinde SPSS 22.0 programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare testi, ki-kare testi koşulları sağlanmadığında fischer testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Neoadjuvan tedavi alan 92 hastanın yaş ortalaması $62,62 \pm 11,67$ (33-84 yıl) olup, hastaların %60,9'u erkek, %39,1'i kadın idi. Hastaların %83,7'si 50 yaş üstündeydi. Hastaların %41,3'ünde preoperatif olarak CEA düzeyi yüksek olarak saptandı. Ortalama preoperatif CEA düzeyi $15,40 \pm 37,51$ ng/ml (0,5-229 ng/ml) idi.

Tümör yerleşimi hastaların 39 (%42,4) 'unda distal rektumda, 25 (%27,2)'inde orta rektumda ve 28 (%30,4)'inde proksimal rektumda idi (Tablo 4). Tümörün anal verge'ye olan ortalama uzaklığı $6,37 \pm 4,34$ cm (1-15 cm) olarak saptandı.

Yapılan endoskopik biopsilerde hastaların 91 (%98,9)'inde tümör patolojisi adenokarsinom olarak saptandı ve bunların 6 (%5,4)'sı kötü diferansiye tipteydi (Tablo 4). Bir hastada K-RAS, N-RAS wild tip (yaban tip) genomik dizi tespit edildi. Bir hastada ise patolojik incelemede skuamöz hücreli karsinoma saptandı.

Tablo 4. Tümör yerleşimi ve histopatolojik sonuçlar

Tümör yerleşimi	Sayı (n=92)	Yüzde (%)
Alt Rektum	39	%42,4
Orta Rektum	25	%27,2
Üst Rektum	28	%30,4
Endoskopik histopatoloji	Sayı (n=92)	Yüzde (%)
Adenokarsinom	91	%98,9
İntramukozal adenokarsinom	6	%68,5
Müsinöz adenokarsinom	2	%2,2
İyi-orta diferansiye tip	78	%84,8
Kötü diferansiye tip	5	%5,5
Skvamöz Hücreli Karsinom	1	%1,1

Hastaların %15,2'si ileus tanısı ile acil polikliniğinden yatırıldı. Bu hastaların hepsine fekal saptırıcı stoma yapıldı. Hastalar daha sonradan tümör konseyinde değerlendirildi ve neoadjuvan tedavileri karara bağlandı.

Neoadjuvan tedavi öncesi 92 hastanın klinik evrelemede 77 (%83,7)'sinde BT'den, 69 (%75)'unda MR'dan ve 29 (%31,5)'unda ise PET-CT'den yararlanıldı (Tablo 5).

Tablo 5. Neoadjuvan tedavi öncesi klinik evrelemede yararlanılan görüntüleme yöntemleri

Görüntüleme yöntemi	Sayı (n=92)	Yüzde (%)
BT	77	%83,7
MR	69	%75
PET-CT	29	%31,5

Neoadjuvan tedavi öncesinde MR ile görüntüleme yapılan 69 hastanın 5 (%7.2)'inin evre 1 ve 64 (%92.8)'ünün evre 3 olduğu saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Neoadjuvan tedavi öncesi MR ile yapılan klinik evreleme sonuçları

MR ile Evreler	Sayı (n=69)	Yüzde (%)
Evre 2	5	%7,2
Evre 2A		
T3,N0,M0	5	
Evre 3	64	%92,8
Evre 3A		
T2,N1,M0	2	
Evre 3B		
T2,N2,M0	2	
T3,N1,M0	17	
T3,N2,M0	8	
T4a,N1,M0	4	
Evre 3C		
T3,N2b,M0	19	
T4a,N2,M0	4	
T4b,N1,M0	2	
T4b,N2,M0	6	

BT ile neoadjuvan tedavi öncesinde görüntüleme yapılan 77 hastanın 4(%5.3)'ünün evre 1, 14(%18.2)'ünün evre 2, 56 (%72.7)'sının evre 3 ve 3(%3.8)'ünün evre 4 olduğu görülmektedir (Tablo 7).

Tablo 7. Neoadjuvan tedavi öncesi BT ile yapılan klinik evreleme sonuçları

BT ile Evreler	Sayı (n=77)	Yüzde (%)
Evre 1	4	%5,3
T2,N0,M0		
Evre 2	14	%18,2
Evre 2A		
T3,N0,M0	10	
Evre 2B		
T4a,N0,M0	2	
Evre 2C		
T4b,N0,M0	2	
Evre 3	56	%72,7
Evre 3A		
T2,N1,M0	2	
Evre 3B		
T3,N1,M0	30	
T3,N2a,M0	5	
T4a,N1,M0	3	
Evre 3C		
T3,N2b,M0	9	
T4a,N2a,M0	3	
T4a,N2b,M0	2	
T4b,N1,M0	2	
Evre 4	3	%3,8
Evre 4A		
Herhangi T,N,M1a	3	

Uzun dönemli neoadjuvan tedavi sonrasında yapılan evrelemede 37 (%45,1) hastada BT'den, 73 (%89) hastada MR'dan ve 28 (%34,1) hastada ise hem MR hem de BT'den yararlanıldı (Tablo 8).

Tablo 8. Uzun dönemli neoadjuvan tedavi sonrası yapılan evrelemede yararlanılan görüntüleme yöntemleri

Uzun dönemli neoadjuvan tedavi sonrası evreleme yöntemi	Sayı (n=82)	Yüzde (%)
BT	37	%45,1
MR	73	%89
BT ve MR	28	%34,1

MR ile görüntüleme yapılan 73 hastanın 7 (%9,6)'si evre-0, 9 (%12,3)'u evre 1, 7 (%9,6)'si evre 2 ve 50 (%68,5)'si de evre 3 olarak saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Uzun dönemli neoadjuvan tedavi sonrası MR ile yapılan klinik evreleme sonuçları

MR ile Evreler	Sayı (n=73)	Yüzde (%)
Evre 0	7	%9,6
Evre 1	9	%12,3
T2,N0,M0		
Evre 2	7	%9,6
Evre 2B		
T3,N0,M0	5	
Evre 2C		
T4a,N0,M0	1	
T4b,N0,M0	1	
Evre 3	50	%68,5
Evre 3A		
T1,N1,M0	2	
T2,N1,M0	9	
Evre 3B		
T2,N2,M0	3	
T3,N1,M0	15	
T3,N2a,M0	12	
Evre 3C		
T3,N2b,M0	5	
T4a,N2,M0	2	
T4b,N1,M0	2	

BT ile görüntüleme yapılan 37 hastanın 8 (%21.6)'i evre 0, 9 (%2.3)'u evre 1, 3 (%8.1)'ü evre 2, 13 (%35.1)'i evre 3 ve 4 (%10.8)'i evre 4 olarak saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Uzun dönemli neoadjuvan tedavi sonrası BT ile yapılan klinik evreleme sonuçları

BT ile Evreler	Sayı (n=37)	Yüzde (%)
Evre 0	8	%21,6
Evre 1	9	%24,3
T2,N0,M0	9	
Evre 2	3	%8,1
Evre 2A		
T3,N0,M0	2	
Evre 2C		
T4b,N0,M0	1	
Evre 3	13	%35,1
Evre 3A		
T2,N1,M0	2	
Evre 3B		
T3,N1,M0	6	
T3,N2a,M0	3	
Evre 3C		
T3,N2b,M0	2	
Evre 4	4	%10,8
Evre 4A		
T3,N0,M1a	1	
T3,N1b,M1a	1	
T4a,N0,M1a	2	

Çalışmaya alınan hastaların 14 (%15.2)'üne ileus nedeniyle acil diversiyon yapılmış ve daha sonra tümör konseyinde görüşülerek neoadjuvan tedaviye alındı. Diğer 78 (%84.8) hasta ise neoadjuvan tedavi sonrasında elektif koşullarda ameliyata alındı. Hastalara yapılan cerrahi işlemlerin türü, yapılış yöntemini ve koruyucu stoma oranları tablo 11'de görülmektedir.

Anastomozun güvenliği için LAR veya İSR yapılan 59 hastanın 41(%69,5)'ine loop ileostomi, 4 (%6.8)'ine ise loop kolostomi yapıldı (Tablo 11). Diverting stoma açılan hastaların büyük bölümünde tümör alt rektum (%79,5) yerleşimliydi.

Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan ameliyatlarda R0 rezeksiyon oranı %98,9 (91/92) olarak saptandı. Bir hastanın patolojik spesimende distal cerrahi sınır pozitifliği (R1) saptandı. Bu

hastanın ayrıca primer akciğer kanserine bağlı multipl beyin metastazları olduğu vardı. Hastaların 8(%8.6)'ine karaciğerden metastazektomi yapıldı. Metastazektomi yapılan 6 hastada çıkarılan lezyonların karaciğer metastazı olduğu patolojik olarak kanıtlandı.

Tablo 11. Ameliyat yöntemleri

Ameliyat Prosedürü	Sayı (n=92)	Yüzde (%)
LAR	57	%62
Açık	40	
Laparoskopik	11	
Robotik	6	
İntersfinkterik Rezeksiyon (İSR)	2	%2,1
Laparoskopik	2	
APR	31	%33,7
Açık	27	
Laparoskopik	3	
Robotik	1	
Anterior Rezeksiyon	2	%2,1
R0/R1 Rezeksiyon	Sayı (n=92)	Yüzde (%)
R0 Rezeksiyon	91	%98,9
R1 Rezeksiyon	1	%1,1
LAR / İSR İle Fekal Diversiyonlar	Sayı (n=45)	Yüzde (%)
Saptırıcı İleostomi	41	%44,6
Kolostomi	4	%4,3

Peroperatif ve postoperatif komplikasyonlar tablo 12’de gösterilmiştir. Erken postoperatif dönemde en sık görülen komplikasyonlar anastomoz kaçağı (%3.2) ve ileus (%3.2) olarak belirlenmiştir (Tablo 12). Geç dönemde ise daha sıklıkla ostomi komplikasyonlarının (%3.2) olduğu olduğu gözlenmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Peroperatif ve postoperatif komplikasyonlar

Perop Komplikasyonlar	Sayı (n=5)	Yüzde (%5,4)
Vajen Açılması (Primer tamir)	1	
Dalak Laserasyonu (Splenektomi)	1	
Mesane Perforasyonu (Primer tamir)	1	
İnce Bağırsak Perforasyonu (Primer tamir)	1	
Rektum Perforasyonu (Stoma açılması)	1	
Postoperatif Komplikasyonlar Erken Dönem (<30 gün)	Sayı (n=13)	Yüzde (%14,1)
Anastomoz Kaçağı	3	
Brid ileus	3	
Kolostomi Retraksiyonu	2	
Alt Gastrointestinal Sistem (GİS) Kanaması	2	
İnce bağırsak iskemisi	1	
Stoma iskemisi	1	
Plevral Effüzyon	1	
Postoperatif Komplikasyon Geç Dönem (>30 gün)	Sayı (n=5)	Yüzde (%5,4)
Brid İleus	2	
Kolostomi Prolapsusu	1	
İnkarsere Parastomal Herni	1	
Kolostomi Yerinde Daralma	1	

Uzun dönemli neoadjuvan KRT alan hastaların cerrahi spesmenlerinin histopatolojik incelenmesinde patolojik tam yanıt (PCR) oranının %15,8 (13/82) olduğu görüldü (Tablo 13).

Tablo 13. Uzun dönemli neoadjuvan tedavi sonrasında cerrahi spesmenlerin histopatolojik inceleme sonuçları

BT ile Evreler	Sayı (n=82)
ypT0 (PCR)	13(% 15,8)
ypT1	5(% 6,0)
ypT2	13(% 15,8)
ypT3	39(% 47,5)
ypT4	12(% 14,6)
ypN0	56(% 68,2)
ypN1	15(% 18,2)
ypN2	11(% 13,4)

Neoadjuvan tedaviden sonra elde edilen klinik yanıtla (radyolojik yanıtla) cerrahi sonrasında çıkarılan spesmenlerdeki patolojik yanıtlar karşılaştırıldığında BT ile T evresinin %59,4 oranında, N evresinin ise %64,8 oranında doğru olarak saptandığı görülmüştür. MR ile yapılan incelemede ise T evresinin %56,1 oranında, N evresinin ise %56,1 oranında doğru olarak saptandığı tespit edilmiştir. Ayrıca T ve N evrelerine ait overstaging oranının MR’da yüksek olduğu öte yandan T ve N evrelerine ait understage oranlarının BT’de yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 14).

Tablo 14. Neoadjuvan tedavi sonrasında BT ve MR yapılan klinik evrelemelerin cerrahi spesmenlerdeki patolojik evrelemelerle doğruluk, overstaging ve understaging açısından karşılaştırılması

Değişken	Doğruluk(%)	Overstaging	Understaging
BT ile T evresi	59,4%	13,5%	27%
BT ile N evresi	64,8%	17,8%	21,4%
MR ile T evresi	56,1%	27,3%	16,4%
MR ile N evresi	56,1%	39,7%	4,1%

Hastaların klinikopatolojik verileriyle yapılan korelasyon analiz testinde, hastalara ait cinsiyet, yaş, ek hastalığı, preoperatif CEA düzeyi, tümörün anal verge olan uzaklığı, aldığı neoadjuvan RT veya KT rejimi, ilk başvuru prezentasyonu (acil/elektif), yapılan ameliyat türü ile cerrahi spesimende tespit edilen PCR oranları ile herhangi bir istatistiksel ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 15). Ayrıca bu analizle hastanın neoadjuvan tedavi öncesi endoskopik biyopsi materyalinden elde edilen tümörün histopatolojik türü ile neoadjuvan tedavisi sonrası cerrahi spesimenin histopatolojik tam yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 15). Buna göre neoadjuvan tedavi öncesi endoskopik materyalin histopatolojik incelemesinde az diferansiye adenokarsinom saptanıp, neoadjuvan tedavi sonrası PCR elde edilen grup (%23,1) ile neoadjuvan tedavi öncesi endoskopik materyalin histopatolojik incelemesinde iyi-orta diferansiye adenokarsinom saptanıp, neoadjuvan tedavi sonrası tam yanıt alınamayan grup (%88,6) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,009$, $\pi=0,418$), (Tablo 15).

Tablo 15. Klinikopatolojik verilerin histopatolojik tümör yanıtı üzerine etkisi

	Histopatolojik Tümör Yanıtı		P Değeri
	Tam Yanıt Yok	Tam Yanıt	
	n (%)	n (%)	
CEA (ng/ml)			
<5	46 (58,2)	8 (61,5)	1
>5	33 (41,8)	5 (38,5)	
Anal Verge'e Uzaklık (cm)			
<5	31 (39,2)	8 (61,5)	0,187
[5-10)	22 (27,8)	3 (23,1)	
10≤	26 (33)	2 (15,4)	
Endoskopik Histopatoloji			
İntramukozal Adenokarsinom	5 (6,3)	1 (7,7)	0,009
Adenokarsinom	70 (88,6) ^B	8 (61,5)	π=0,418
Müsinöz Adenokarsinom	2 (2,5)	0 (0,0)	
Az Diferansiye Adenokarsinom	2 (2,5)	3 (23,1) ^A	
Skvamöz Hücreli Karsinom	0 (0,0)	1 (7,7)	
Neoadjuvan RT			
Kısa Dönem RT	9 (11,4)	1 (7,7)	0,776
Uzun Dönem RT	70 (88,6)	12 (92,3)	
Neoadjuvan KT			
Yok	10 (12,7)	0 (0,0)	0,069
5-FU	40 (50,6)	4 (30,8)	
Kapesitabin	29 (36,7)	9 (69,2)	
İlk Ameliyat Şekli			
Acil	12 (15,2)	2 (15,4)	1
Elektif	67 (84,8)	11 (84,6)	
Ameliyat Prosedürü			
AR	2 (2,5)	0 (0,0)	0,194
LAR	48 (60,8)	9 (38,5)	
İSR	2 (2,5)	0 (0,0)	
APR	27 (34,2)	4 (30,8)	
Uzun Dönem Takip Sonuçları			
Hastaliksız Sağ kalım	66 (74,1)	9 (92,3)	0,695
Lokal Rekkürens	5 (5,6)	0 (0,0)	
Uzak Metastaz	7 (7,8)	2 (0,0)	
Mortalite	11 (12,3)	2 (7,7)	

Pearson Chi-Square Test(Monte Carlo) / Fisher Exact Test (Exact) / Fisher Freeman Halton (Monte Carlo) / A: Yanıt olmayan gruba göre anlamlı - B: Tam yanıt grubuna göre anlamlı

BT'nin PCR saptayabilme duyarlılığı %57,1 saptanırken, özgüllüğü %86,7 tespit edildi. MR'ın PCR saptayabilme duyarlılığı %27,3 saptanırken, özgüllüğü %95,2 tespit edildi. Burada BT'nin PCR saptayabilme duyarlılığı ile MR'ın PCR saptayabilme duyarlılığı arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir (p=0,027, π=0,417), (Tablo 16).

Tablo 16. BT ve MR'la PCR saptama oranları

		Histopatolojik Tümör Yanıtı		P Değeri
		Tam Yanıt Yok	Tam Yanıt	
		n (%)	n (%)	
BT PCR	Yanıt Yok	26 (86,7)	3 (42,9)	0,027
	Tam Yanıt	4 (13,3)	4 (57,1)	
MR PCR	Yanıt Yok	59 (95,2)	8 (72,7)	0,703
	Tam Yanıt	3 (4,8)	3 (27,3)	$\pi=-0,053$

Fisher Exact Test (Exact) π =Phi korelasyon katsayısı

BT ve MR ile eş zamanlı yeniden evreleme yapılan hastalarında BT ile %57,1 oranında PCR saptanırken MR ile bu oran %36,4 olarak saptandı. Aynı hastalarda doğru N0 lenf nodu, BT ile %79,2; MR ile %43,8 hassasiyetle saptandı. T evresi ile ilgili toplu sonuçlar Tablo 17 de; N evresi ile ilgili toplu sonuçlar tablo 18'de görülmektedir.

Tablo 17. BT+MR'la saptanan klinik T evresinin, patoloji spesmeni T evresi ile korelasyonu

	Patolojik T Evresi					Korelasyonlar	P Değeri
	0	1	2	3	4		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
BT ile N Evresi							
0	4 (57,1)	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (11,8)	0 (0,0)	Somers' d=0,484	<0,001
1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Gamma=0,632	<0,001
2	2 (28,6)	1 (100,0)	2 (33,3)	4 (23,5)	2 (33,3)	Spearman	<0,001
3	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (33,3)	11 (64,7)	1 (16,7)	Correlation= 0,589	
4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (50,0)		
MR ile N Evresi							
0	4 (36,4)	0 (0,0)	2 (18,2)	1 (2,7)	0 (0,0)	Somers' d=0,531	0,001
1	1 (9,1)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Gamma=0,683	0,001
2	5 (45,5)	3 (60,0)	6 (54,5)	5 (13,5)	2 (22,2)	Spearman	0,001
3	1 (9,1)	1 (20,0)	2 (18,2)	28 (75,7)	5 (55,6)	Correlation= 0,543	
4	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	3 (8,1)	2 (22,2)		

Somers'd, Gamma ve Spearman : Korelasyon Katsayıları

Tablo 18. BT+MR'la saptanan klinik T evresinin, patoloji spesmeni N evresi ile korelasyonu

	Patolojik N Evresi			Korelasyonlar	P Değeri
	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)		
BT ile N Evresi					
0	19 (79,2)	4 (50,0)	0 (0,0)	Somers' d=0,466	0,002
1	3 (12,5)	3 (37,5)	3 (60,0)	Gamma=0,710	0,012
2	2 (8,3)	1 (12,5)	2 (40,0)	Spearman Correlation= 0,510	0,002
MR ile N Evresi					
0	21 (43,8)	1 (7,1)	1 (9,1)	Somers' d=0,344	<0,001
1	17 (35,4)	10 (71,4)	1 (9,1)	Gamma=0,628	<0,001
2	10 (20,8)	3 (21,4)	9 (81,8)	Spearman Correlation= 0,417	<0,001

Somers'd, Gamma ve Spearman : Korelasyon Katsayıları

Neoadjuvan tedavisi sonrası ortalama takip süresi 136,9±72,0 (2-267) olarak saptanmıştır. Takip sürecinde 5 (%5,4) hastada lokal nüks tespit edilmiştir (Tablo 19). Bu hastalardan dördüne pelvik kitle eksizyonu yapıldı. Diğer hasta ise uzak metastazları nedeniyle medikal onkolojiye refere edildi. Takip sürecinde 7 (%7,6) uzak metastaz tespit edildi. En sık gözlenen metastaz organı akciğerdi (%4,3).

Tablo 19. Lokal nüks, uzak metastaz, erken dönem mortalite ve toplam mortalite oranları

Ameliyat Sonrası Takip	Sayı (n)	Yüzde (%)
Lokal Nüks	5	5,4%
Yeni Metastaz	7	7,6%
Akciğer ve Beyin	3	
Kemik	2	
Karaciğer	1	
İzole Akciğer	1	
Postoperatif Mortalite	13	14,1%
Erken Dönem (<30 gün)	3	
Geç Dönem (>30 gün)	10	

Postoperatif erken dönem mortalite oranı %3,2 (3/92) olarak tespit edildi. Erken dönem mortalite nedeni bir hastada primer ameliyat sonrası gelişen akciğer ödemi idi. Diğer iki hastada ise neden, postoperatif komplikasyonlara sekonder yapılan cerrahi girişim sonrasında gelişen respiratuar ve kardiyak arrest olarak belirlendi. Ameliyat ile çalışmaya kadar olan dönem

arasında toplam mortalite oranı %14,1 (13/92) olarak belirlendi. Hastaliksız sağ kalım oranı %81,5 (75/92), toplam sağ kalım oranı %85,9 (79/92) olarak tespit edildi.

Klinikopatolojik parametrelerin hastaliksız sağ kalım üzerine etkisi tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Klinikopatolojik parametrelerin hastaliksız sağ kalım üzerine etkisi

Parametreler		Hastaliksız Sağ Kalım(+)		P değeri
		n	%	
Ek Hastalık	Yok	38	50,7	0,480 ^{X2}
	Var	37	49,3	
Tümör Yerleşimi	Distal	32	42,7	0,911 ^{X2}
	Orta	22	29,3	0,328 ^{X2}
	Proksimal	21	28,0	0,236 ^{X2}
Sfinkter Durumu	SKC	7	25,0	1,000 ^{X2}
	Kalıcı Kolostomi	21	75,0	0,907 ^{X2}
Ameliyat Prosedürü	AR	4	2,7	1,000 ^{X2}
	LAR	46	61,3	0,796 ^{X2}
	İSR	2	2,7	1,000 ^{X2}
	APR	25	33,3	0,877 ^{X2}
Ameliyat Türü	Acil+Elektif	12	16,0	0,661 ^{X2}
	Elektif	63	84,0	
Rezeksiyon	R0	75	100,0	0,185 ^{X2}
	R1	0	0,0	
Komplikasyon	Yok	62	82,7	0,002 ^{X2}
	Var	13	17,3	
Endoskopik Patoloji	İntramukozal Adenokarsinom	4	5,3	0,306 ^{X2}
	İyi-Orta Diferansiye Adenokarsinom	65	86,7	0,291 ^{X2}
	Müsinöz Adenokarsinom	1	1,3	0,337 ^{X2}
	Kötü Diferansiye Adenokarsinom	4	5,3	1,000 ^{X2}
	Skuamöz Hücreli Karsinom	1	1,3	1,000 ^{X2}
Neoadjuvan RT	Kısa	6	8,0	0,103 ^{X2}
	Uzun	69	92,0	
Neoadjuvan KT	Yok	7	9,3	0,386 ^{X2}
	5-FU	38	50,7	
	Kapesitabin	30	40,0	
MR’da Tümör Yanıtı	Değişim Yok	13	28,3	0,948 ^{X2}
	Downstaging	30	65,2	
	Progrese	0	0,0	
Patolojik LN	LN Negatif	54	72,0	0,127 ^{X2}
	LN Pozitif	21	28,0	
PCR	PCR Yok	64	85,3	0,756 ^{X2}
	PCR Var	11	14,7	
Takip Süresi		145,5+-68,3		0,023 ^m

^{X2} Ki-kare test (Fischer test) / ^m Mann-whitney u test

Yapılan analize göre ek hastalık durumu, tümör yerleşimi, tümörün histopatolojisi, neoadjuvan RT veya KT türü, MR'da tümör yanıtı değerlendirilmesi, cerrahi prosedür, sfinkter koruyucu yöntem, R0 rezeksiyon oranları, patolojik lenf nodu durumu, PCR durumu ile hastaliksız sağ kalım oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$), (Tablo 20). Ancak daha uzun hastaliksız sağ kalım saptanan grupta ameliyata bağlı komplikasyon oranı anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşük bulundu (Tablo 20).



5. TARTIŞMA

Tüm gelişmelere rağmen diğer kanserlerde olduğu gibi rektum kanserlerinde de küratif tedavide birçok problem hala çözüm beklemektedir. Gelecekte kolorektal kanserlerin insidansında artış beklentisi yanında özellikle 20 ile 30 yaş arası popülasyonda bu oranların 2030 yılı itibari ile %90.0 ve %124.2 oranında artacağı tahmin edilmektedir (NCCN Guidelines Version 3.2017,Rectal Cancer).

Tedavi arayışlarında elde edilen ilerlemeler sonucunda rektum kanserlerinin kolon kanserinden farklı bir seyir gösterdiği anlaşılmış ve tedavi yaklaşımında buna göre şekillendirilmeye başlanmıştır. Son 20 yıl içerisinde özellikle lokal ileri rektum kanserinin tedavisi, neoadjuvan tedavideki gelişmeler, daha iyi görüntüleme ve cerrahi (TME) yöntemlerinin tanımlanması ile birlikte şekil değiştirmiştir (Arnoletti JP and Bland KI,2006). Lokal ileri rektum kanserinde neoadjuvan tedavi verilmesinin, lokal nüks oranlarında azalma ile sonuçlandığı birçok çalışmada rapor edilmiştir. Neoadjuvan tedavinin diğer avantajları, tümörde downstaging yaparak aşırı özellikle distal rektal lezyonlarda SKC'ye olanak sağlaması ve çevre dokuya yayılım gösteren lokal invazif tümörlerde multi-organ rezeksiyonunu önlemesidir (Gerard A et al 1988,Frykholm GJ et al 1993,Pshlman L et al 1990,Stockholm Rectal Cancer Study Group 1990). Neoadjuvan tedavi alan 117 hastayı içeren başka bir çalışmada da tümör downstaging oranı %62, tümör progresyon oranı ise %3 olarak tespit edilmiştir (Janjan NA et al,1999). Tüm bu nedenlere neoadjuvan tedavi günümüzde, lokal ileri rektum kanserinin tedavisinde standart bir tedavi protokolü haline gelmiştir (Sauer R et al 2004, Janjan NA et al 2000). Genel cerrahi ekibimizde bu yenilik ve ilerlemeleri yakından takip etmektedir.

Diğer kanser türlerinde olduğu gibi rektum kanserinde de klinik evreleme tedavi planının düzenlenmesi açısından hayati bir öneme sahiptir. Preoperatif değerlendirme ve cerrahinin kapsamını belirlemek amacıyla, öncelikli olarak MR görüntülemenin yapılması önerilmektedir (Glynn-Jones R et al,2017). Pelvik MR görüntüleme EMVI, T evresi ve CRM'na olan uzaklığı ve lokal nüks riskini saptayabilir. Bununla birlikte klinik evrelemede hangi radyolojik yöntemin kullanılacağı hala tartışma konusudur. Öte yandan yanadan alışkanlıklar, radyolojik imkânlar ve deneyimler de radyolojik yöntemin seçiminde önemlidir. Çalışma verileri bu anlamda ele alındığında her üç faktörün de etkili olduğunu gördük.

Klinik evrelemede kullanılan diğerk bir görüntüleme yöntemi olan endoskopik rektal ultrason (ERUS) erken evre rektum tümörün tanı ve tedavisin planlamasına önemli katkılar sağlamaktadır. ERUS ile lezyonun mukoza veya submukozaya sınırlı olup olmadığının görülmesi sayesinde transanal endoskopik mikrocerrahi (TEM) için uygun T1 tümörleri seçebilir (Burdan F et al, 2015). Ancak ERUS'un lokal ileri rektal kanserlerdeki değeri daha düşüktür. ERUS, MR ve BT'nin preoperatif evrelemedeki doğruluklarını ele alan bir meta analiz de ERUS ve MR'la görüntülemenin tümör penetrasyonunu göstermede yüksek bir hassasiyete sahip olduğu görülmüş öte yandan BT'nin tümör penetrasyonunun (T evresi) evrelendirilmesinde optimal bir yöntem olmadığı belirtilmiştir (Bipat S et al 2004, Klessen C et al 2007). Buna karşı lenf nodu değerlendirilmesindeki (N evresi) sonuçları kıyaslanabilir düzeyde bulunmuştur (Bipat S et al, 2004). Başka bir meta analizde ise bu yöntemlerin tümör N evresinin değerlendirilmesinde birbirlerine üstünlükleri olmadığı rapor edilmiştir (Lahaye MJ et al, 2005). MERCURY çalışması MR'ın preoperatif dönemde CRM'nin doğru değerlendirmesini sağladığı ve düşük-yüksek riskli hastalığı ayırt edebildiğini göstermiştir. Çalışmamızda, neoadjuvan tedavi öncesi klinik evrelemede vakaların %83,7'sinde BT, %75'inde MR, %31,5'inde PET-CT tetkiki yapılmıştır. Tümör konseylerinde yapılan hasta değerlendirmelerinde lokal evreleme için daha çok MR bulguları dikkate alınırken, uzak metastaz taramasında BT, metastaz şüphesi durumunda ise PET-CT'ye baş vurulmuştur.

Günümüzde lokal ileri rektum kanserinde neoadjuvan tedavisi sonrasında yapılan yeniden evrelemede elde edilen "yaygın tümör yanıtı" durumunda lokal eksizyon (Issa N et al, 2012) ve "patolojik tam yanıt" durumunda ise "bekle ve gör" yaklaşımları tedavide yeni trend haline gelmiştir (Habr-Gama A et al 2004, Habr-Gama A et al 2010, Habr-Gama A, Perez RO 2009, Habr-Gama A, Perez RO 2012). Bunun aksine neoadjuvan sonrası yeniden evrelemede tedaviye yanıt vermediği veya progrese olduğu saptanan vakalarda daha agresif cerrahi tedavi endike olabilmektedir. Bu durumda verilecek karar görüntüleme yönteminin güvenilirliğine ve radyolog ve cerrah arasındaki uyumluluğa bağlıdır. Doğru klinik evreleme ile, invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı durumu belirlenerek, lokal ileri rektum kanserlerinde rezektabilite tespit edilebilmelidir.

Neoadjuvan tedavi sonrasında yeniden evreleme yaparken karşılaşılan en önemli sorun radyasyonun neden olduğu aşırı fibroze bağlı olarak oluşan enflamatuvar dokunun kanseröz kitleden ayırımıdır (Du C et al, 2012). KRT ye bağlı tümör dokusu değişimleri tedavi sonrası 6-8 hafta içerisinde devam eder ve derin stromal değişikliklere neden olabilir. Meydana gelen

fibrozis, kolonik dokuyu baskı altına alarak duvar kalınlığını artırabilir, kas ayrışmasına neden olabilir. RT tarafından indüklenen diğer değişiklikler ise tümör nekrozu, kalsifikasyon ve enflamatuar lenfosit ve makrofaj infiltrasyonlarıdır (Lee CT et,2012). Çalışmamızda uzun dönemli neoadjuvan tedavi alan hastaların ameliyatları tedavilerinin bitiminden 6-8 hafta sonra yapılmıştır.

KRT sonrası rektal kanserde yeniden evreleme için birçok görüntüleme tekniği tanımlanmıştır. Bunlar arasında en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri BT ve MR olmuştur. BT görüntüleme, diğer tanı yöntemleriyle kıyaslandığında daha kolay ulaşılır, daha ucuz ve daha az operatör bağımlıdır. Ayrıca BT'nin eşsiz avantajı, tek çekim ile hem lokorejyonel, hem de uzak metastazlar için evrelemeye olanak sağlamasıdır. Buna rağmen neoadjuvan tedavi sonrası BT görüntülemenin değeri tartışılmaktadır. Bildirilen sonuçlar çoğu zaman biribiri ile tutarsız ve uyumsuzdur (Lee CT et al 2012,Huh JW et al 2008,Pomerri F et al 2011). Bir çalışmada lokal ileri rektal kanserli hastalarda radyoterapi sonrası patolojik T yanıtını tahmin etmede BT'nin duyarlılığı oldukça düşük (%37) bulunmuştur (Pomerri F et al,2011). Öte yandan diğer bir çalışmada, neoadjuvan tedavi sonrası BT ile yapılan yeniden evrelemede, T evresi için %61 doğruluk elde edilmiş ve histopatolojik değerlendirme ile yüksek pozitif korelasyon saptanmıştır (Lee CT et al,2012). Buna rağmen fibrozis ve kas ayrışmasına bağlı değişiklikler tespit edilen olgularda sıklıkla overstaging saptanmıştır (Lee CT et al,2012). Neoadjuvan KRT'den sonra yeniden evreleme yapılan başka bir çalışmada ise rektal duvar invazyonunun derinliğinin değerlendirmesinde BT'nin doğruluğunun düşük (%46,3) olduğu saptanmıştır (Huh JW et al,2008). Bu çalışmada BT ile görüntülemelerde T3 tümörlerde sıklıkla overstage olduğu görülürken, BT ile hiçbir hastada PCR oranının doğru olarak saptanamadığı görülmüştür. Bu bilgiler ışığında BT, yeniden evrelemede PCR'yi tahmin etmede yetersiz kalabileceği yönündedir (Lee CT et al 2012,Maretto I et al 2007).

Bizim çalışmamızda neoadjuvan sonrası BT ile evrelemede kaydedilen T ve N evreleri cerrahi spesmenlerin incelenmesiyle elde edilen T ve N evreleri ile %59,4-%64,8 oranında uyumlu idi. Bu sonuçlar literatürle uyumluluk göstermektedir.

MR ile yeniden evrelemenin güvenilirliği başka bir tartışma konusudur. Birçok yazar MR görüntülemenin, neoadjuvan tedavi sonrasında yapıldığında, doğruluk oranının azaldığını bildirmiştir (Kuo LJ et al 2005,Chen CC et al 2005,Maretto I et al 2007). Rektal duvar invazyonunun değerlendirilmesindeki doğruluk oranı %50 ve lenf nodu yayılımını tespit

etmedeki doğruluğu ise %65 olduğu gösterilmiştir. (Kim DJ et al, 2010). MR görüntülemenin yeniden evrelemede hayal kırıklığı yaratmasının nedeni yüksek overstaging ve understaging sonuçlarıdır (Kim DJ et al,2010).

Nodal yayılım, özellikle neoadjuvan tedavi sonrası yaygın tümör yanıtı tespit edilmiş, lokal eksizyon adayı olan hastalarda kritik önem taşımaktadır. Çünkü lokal eksizyonda, rezidüel nodal hastalık varlığı nüksle sonuçlanabilir. Lenf nodunun çapının ölçülmesi tek başına nodal hastalığın saptanmasında yeterli değildir. Bu nedenle lenf nodunun yapısı, dizilimi ve profili de malignensi açısından prognostik faktörler olarak bildirilmiştir (Brown G et al 2003, Kim JH et al 2004). Radyoterapinin lenf nodlarının şeklini, çapını ve dokusunu değiştirmekte ve yeniden evrelemeyi daha kompleks bir hale getirmektedir. Lenf nodu değerlendirmesinde doğruluk oranları çalışmalarda %56 ile %82 arasında bildirilmiştir (Pomerri F et al 2011, Maretto I et al 2007, Huh JW et al 2008).

Çalışmamızda neoadjuvan tedavi sonrasında MR ile saptanan T ve N evreleri cerrahi spesmenlerdeki T ve N evreleriyle %56,1 oranında uyumlu idi. Bu sonuçlara göre yeniden evrelemede N evresinin değerlendirmesinde BT ve MR benzer sonuçlar vermektedir, ancak şu söylenebilir, yeniden evrelemede N evresi değerlendirmesi için BT ve MR ile benzer sonuçlar elde edilebilir.

RT'nin indüklediği fibrozis, enflamasyon ve vasküler proliferasyon ile karakterize desmoplastik reaksiyon sonucunda meydana gelir (Valentini V et al 1998, Kim DJ et al, 2010). Bu durum yeniden evrelemede overstaginge yol açar. Overstaging sıklıkla T1 ve T2 tümörlerde ortaya çıkar (Kuo LJ et al 2005, Chen CC et al 2005), çünkü bu tümörler diffüz hipointens doku infiltrasyonu ile çevrilidir (Kim DJ et al,2010) ve fibrozisin neden olduğu kalınlık artışı MR ile olduğundan fazla değerlendirilir. Overstaging'in bir başka nedeni de radyasyon tarafından indüklenen ülserasyon ve proktittir (Kim DJ et al,2010). Understaging ise sıklıkla fibrozis altında ezilmiş küçük bir rezidüel tümörün gözden kaçması sonucu meydana gelir (Kuo LJ et al 2005, Chen CC et al 2005).

Çalışmamızda T evresinde overstaging oranı, BT'de %13,5 iken MR'da %27,3 olarak saptanmıştır. N evresine ait overstaging oranları ise BT'de %17,8, MR'da %39,7'dir. T ve N evresi için yapılan restaging'de saptanan overstaging oranları MR'da BT'ye göre yüksek bulunmuştur. Bu sonuca göre MR sonrası yüksek oranda saptanan overstaging oranları

yapılacak olan yapılacak olan ameliyat planlamasında olumsuz değişiklikler yapılmasına yol açabilir. Öte yandan çalışmamızda MR+BT'nin yeniden evrelemede beraber kullanıldığı 28 kişilik hasta grubunda T ve N evrelerini saptamada bu yöntemlerin ayrı ayrı kullanılmasına göre önemli bir avantaj görülmemiştir.

Yayınlarda neoadjuvan KRT alan hastaların %10-30'unda rezeke edilen cerrahi spesimende tümöre dair kanıt (PCR) rastlanmadığı rapor edilmiştir (Janjan NA et al 1999, Pucciarelli S et al 2004). Neoadjuvan tedaviye bağlı gelişen sitoredüksiyon hastalarda %30'lara varan CCR veya PCR oluşturabilir (Hiotis SP et al 2002, Habr-Gama A et al 1998, Medich D et al 2001, Grann A et al 1997). Rektal rezeksiyonun belirgin morbiditesi nedeni ile birçok yazar restaging ile tam yanıt (CCR) saptanan olgularda 'bekle ve gör stratejisi'ni önermektedirler (Das P, Minsky BD 2013, Habr-Gama A et al 2011, Habr-Gama A, Oliva Perez R 2009, Perez RO et al 2012). Biz tam yanıt aldığımız hastaların hepsine cerrahi tedavi uyguladık. Çalışmamızda neoadjuvan tedavi sonrasında BT'de %21.6, MR'da %9.5 CCR saptanırken, %15.8 oranında PCR tespit edildi. Literatürde bildirilen CCR, PCR oranları arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklara tümöre bağlı değişken histopatolojik paternler, hastalara ait diğer klinik faktörler, neoadjuvan tedavi esnasında uygulanan radyoterapi dozu, RT beraberinde kullanılan kemoterapi ajanı, hastalardaki neoadjuvan tedaviye olan uyumsuzluklar; görüntüleme ve ameliyata kadar olan bekleme süreleri neden olarak gösterilebilir. Bizim vakalara bunların birçoğu eşlik etmekteydi.

Güncel bir çalışmada KRT sonrası yapılan MR görüntüleme için PCR saptayabilme sensitivitesi %22,7, spesifitesi ise %77.3 olarak bildirilmiştir (Nahas SC et al, 2016). Bir başka güncel çalışma ise MR görüntüleme ile PCR saptayabilme sensitivitesi %38.5, spesifitesi %58.1 olarak rapor edilmiştir (Huh JW et al, 2015). İki ayrı çalışma da ise BT'de PCR tespit oranları %0 olarak bildirilmiştir (Huh JW et al 2008, Maretto I et al 2007). Çalışmamızda MR'ın PCR saptayabilme sensitivitesi %27.3, spesifitesi %95.2 tespit edildi. Literatür verilerinden farklı olarak BT için PCR saptayabilme sensitivitesi %57.1, spesifitesi %86.7 tespit edildi. BT'nin PCR saptayabilme duyarlılığı ile MR'ın PCR saptayabilme duyarlılığı arasında ise anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir (Tablo 13; p=0,027, $\pi=0,417$). Literatür verilerinin aksine olan BT'nin PCR saptayabilme oranlarının, MR üzerindeki üstünlüğü konusu daha kapsamlı araştırılması ve doğrulanması gerekmektedir.

Tümör histopatolojisinde farklılıklar da neoadjuvan tedavi yanıtında ve restaging'de değişiklikler meydana gelebilmektedir. Adenokarsinomun bazı histolojik tipleri KRT tedavisine farklı yanıt verirken, MR görüntüleme de farklı bir görünüme sahiptir. Örneğin müsinöz adenokarsinom sıradan adenokarsinom tipine göre daha agresiftir ve müsin üretimi ile karakterizedir. Bu histolojik tip neoadjuvan tedaviye kötü yanıt verir ve bu tümörün neden olduğu aşırı müsin üretimi T2 imajlarda yüksek dansite meydana getirerek (Kim DJ et al 2010, Oberholzer K et al 2012) MR görüntülemenin yanlış yorumlanmasına neden olabilir (Hussain SM et al, 1999). Ancak başka bir çalışmada ise bu tedavi ve bekleme süresi içinde kötü diferansiye tümörlerin 2/3'sinin progrese olduğu gösterilmiştir (Singhal N et al, 2016). Çalışmamızda ise endoskopik materyalin histopatolojik incelemesinde az diferansiye adenokarsinom saptanan olguların, neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi spesmenin histopatolojik incelemesinde PCR elde edilen grup (%23,1) ile endoskopik materyalin histopatolojik incelemesinde iyi-orta diferansiye adenokarsinom saptanan olguların, neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi spesmenin histopatolojik incelemesinde tam yanıt alınamamış grup (%88,6) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,009, \pi=0,418$). Buna göre çalışmamızda kötü (az) diferansiye adenokarsinomların neoadjuvan tedaviye verdiği (PCR) tam yanıt verme oranları ile iyi-orta diferansiye adenokarsinomların yanıt vermeme oranları istatistiksel olarak yüksek düzeyde fark yaratacak seviyede tespit edilmiştir. Bu sonuç literatürde yapılan bir çalışmaya ait sonuçlara ters düşmektedir. Bu çalışmada bizim verilerin aksine kötü diferansiye rektum tümörünün neoadjuvan tedaviye yanıt oranları, iyi-orta diferansiye rektum tümörüne göre daha kötü bulunmuştur (Singhal N et al, 2016).

Neoadjuvan KRT almış ve daha sonra cerrahi tedavisi yapılmış hastalarda postoperatif komplikasyonlar %25-%36 oranlarında bildirilmiştir (Roh MS et al 2009, Sauer R et al 2004). Biz de ise (erken dönemde %14,1 ve geç dönemde %5,4) postoperatif komplikasyon oranımız %19,5 (18/92) idi. Bu düşük oran hasta tedavisinde ve bakımındaki gelişmeler yanında cerrahi ekibin deneyimli olması ile açıklanabilir.

Preoperatif neoadjuvan KRT sonrası ameliyat edilip 5 yıl izlenen NSABP R-03 çalışmasında lokal nüks oranını %10,7 (Roh MS et al, 2009) ve German Rectal Cancer Study Group çalışmasında ise %6 (Sauer R et al MD, 2004) olarak rapor etmişlerdir. Öte yandan Dutch Colorectal Cancer Group tarafından yapılan bir çalışmada, 2 yıllık takip sonucunda elde edilen lokal nüks %2,4 olarak bildirilmiştir (Kapiteijn E et al, 2001). Çalışmamızda 2 yıllık takipte

lokal nüks oranımız %5.4'dür. Lokal nüks oranımızın kabul edilebilir düzeyde olduğu görülmektedir.

Kapiteijn E ve arkadaşları (2001), neoadjuvan tedavi ile ameliyat sonrasında 5 yıllık takip sonucunda %24,4 (99/405) oranında uzak metastaz oranları tespit etmiştir. Çalışmamızda ameliyat sonrası yeni gelişen metastaz oranı %7,6 (7/92) idi. Bu oran düşük olmakla birlikte vaka sayısının azlığı ve takip süresinin kısalığı zayıf yönünü oluşturmaktadır.

Benzer hasta grupları ile yapılan çalışmalarda erken mortalite oranı %0.7 (3/415) olarak bildirilmiştir (Kapiteijn E ve arkadaşları 2001). Çalışmamızda postoperatif erken dönem mortalite oranı %3,2 olarak tespit edildi. Mortalite nedenleri bir hastada ameliyat sonrası gelişen akciğer ödemi, diğer iki hastada ise postoperatif komplikasyonlardır.

Hastaların sağ kalım verilerini yansıtan NSABP R-03 çalışması neoadjuvan tedavi alan hastalarda 5 yıllık takip sonucunda %64,7 DFS, %74,5 OS oranları rapor edilmiştir. (Roh MS et al,2009). Çalışmamızda uzun sayılamıyacak bir takip süresi mevcuttur. Yine de bu süre içerisinde hastalarda %81,5 (75/92) hastaliksız sağ kalım, %85,8 (79/92) toplam sağ kalım oranları tespit edildi. Ameliyata bağlı gelişen komplikasyonların hastaliksız sağ kalım oranları üzerinde negatif etki gösterdiği saptanmıştır. Bu verileri yorumlayabilmek için daha uzun takip süresi gereklidir.

Yapılabilen cerrahi işlemleri irdeleyen Janjan NA ve ark'larının (1999) çalışmasında neoadjuvan tüm rektum kanserli hastalara %59 oranında sfinkter koruyucu cerrahi yapıldığını, bu oranın 6 cm'nin altındaki rektum tümörleri için ise %42 olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada neoadjuvan tedavi alan tüm rektum kanserli hastalardaki sfinkter koruyucu oran %75 olarak rapor edilmiştir (Grann A et al,1997). Bu çalışmada kaç hastanın distal rektum yerleşimli tümöre sahip olduğu ise bildirilmemiştir. Sfinkter koruyucu cerrahi oranlarının, alt rektum yerleşimli tümörlerin sayısı ile ters orantılı olacağı aşikârdır. Ayrıca distal yerleşimli rektum tümöründe her 1 cm için sfinkter koruyucu oranları değişebilmektedir. Bizim olgularımızın %42,3'ü (39/92) alt rektum (<5cm) yerleşimli tümörlerden oluşmaktaydı. Alt rektum yerleşimli tümörlerdeki sfinkter koruyucu oranımızı %34 (16/47) olarak saptadık. Tüm hastalar göz önüne alındığında hastalara %33.7 oranında kalıcı stoma, %66.3 (61/92) oranında sfinkter koruyucu cerrahi işlem yapılmıştır. Sfinkteri koruyucu cerrahi işlemlerimiz az olmakla birlikte kabul edilebilir bir oranda olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda neoadjuvan tedaviden sonra elde edilen klinik yanıtlarla, cerrahi sonrasında çıkarılan spesmenlerdeki patolojik yanıtları karşılaştırdığımızda overstaging oranlarının MR'da yüksek olduğunu, ayrıca BT'nin patolojik tam yanıt saptayabilme duyarlılığının MR'a göre daha iyi olduğu gözlemledik. Bu da bize neoadjuvan tedavi sonrasında yapılan yeni evrelemede BT'nin MR'a göre daha duyarlı bir görüntüleme yöntemi olabileceğini göstermektedir. Öte yandan patolojik tam yanıt oranımızın ve R0 rezeksiyon oranımızın yüksek olması, ayrıca lokal nüks oranımızın da düşük olması, lokal ileri rektum kanserlerinde neoadjuvan tedavinin ve sonrasında yeterli düzeyde yapılan cerrahi işlemlerin etkinliklerinin bir göstergesidir.

Çalışmamıza göre; kötü diferansiye adenokarsinomlar neoadjuvan tedaviye daha iyi yanıt vermektedir. Bu durum ayrıca bir araştırma konusu olabilir. Diğer yandan, ameliyata bağlı gelişen komplikasyonlar hastalıksız sağ kalım üzerinde olumsuz bir etki yapmaktadır. Bu durum hem komplikasyonlara bağlı mortalite hem de komplikasyonlara bağlı olarak gelişen tümör disseminasyonu ile ilişkili olabilir.

KAYNAKLAR

- Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M et al. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC Med* 2014; 12: 168.
- Amin MB, Greene FL, Edge S, et al. (Eds.) *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 8th Edition). New York: Springer; 2016.
- Ansari N, Solomon MJ, Fisher RJ et al. Acute adverse events and postoperative complications in a randomized trial of preoperative shortcourse radiotherapy versus long-course chemoradiotherapy for T3 adenocarcinoma of the rectum: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial (TROG 01.04). *Ann Surg* 2017; 265: 882–888.
- Arnoletti JP, Bland KI. Neoadjuvant and adjuvant therapy for rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 147-157 [PMID: 16389155 DOI: 10.1016/j.soc.2005.08.001]
- Bach SP, Hill J, Monson JR et al. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 280–290.
- Bailey CE, Hu CY, You YN, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg* 2014;1–6.
- Balmana J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi73–vi80.
- 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* 2016; 263: 751–760.
- Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, Tepper JE. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:426-431.
- Beyond TME Collaborative. Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes. *Br J Surg* 2013; 100: E1–E33.
- Bipat S, Glas AS, Slors FJM, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology* 2004;232:773-783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15273331>.
- Braendengen M, Tveit KM, Berglund A et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3687–3694.

- Brierley JD, Gospodarowicz MK and Wittekind C. (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th edition. Oxford: John Wiley & Sons, Inc. 2016.
- Brown G, Richards CJ, Bourne MW et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2003; 227: 371–377.
- Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215–1223.
- Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 _ 5Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* 2016; 27: 834–842.
- Burdan F, Sudol-Szopinska I, Staroslawska E et al. Magnetic resonance imaging and endorectal ultrasound for diagnosis of rectal lesions. *Eur J Med Res* 2015; 20: 4.
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012; 487: 330–337.
- Chand M, Siddiqui MR, Swift I, Brown G. Systematic review of prognostic importance of extramural venous invasion in rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1721–1726.
- Chen CC, Lee RC, Lin JK, Wang LW, Yang SH. How accurate is magnetic resonance imaging in restaging rectal cancer in patients receiving preoperative combined chemoradiotherapy? *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 722-728 [PMID: 15747073 DOI: 10.1007/s10350-004-0851-1]
- Compton CC. Key issues in reporting common cancer specimens: problems in pathologic staging of colon cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:318-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16519558>.
- Das P, Minsky BD (2013) A watch-and-wait approach to the management of rectal cancer. *Oncology* 27:962–968
- De Caluwe L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD006041. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450565>.
- de Campos-Lobato LF, Stocchi L, de Sousa JB, et al. Less than 12 nodes in the surgical specimen after total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiation: it means more than you think! *Ann Surg Oncol* 2013;20:3398-3406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812804>.

- de Jong EA, Ten Berge JC, Dwarkasing RS, et al. The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: a metaanalysis. *Surgery* 2016;159:688-699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26619929>.
- Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial. *J Clin Oncol* 2016;34:3300-3307. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27480145>.
- Dickman R, Kundel Y, Levy-Drummer R, et al. Restaging locally advanced rectal cancer by different imaging modalities after preoperative chemoradiation: a comparative study. *Radiat Oncol* 2013;8:278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24286200>.
- Du C, Xue W, Li J, Cai Y, Gu J. Morphology and prognostic value of tumor budding in rectal cancer after neoadjuvant radiotherapy. *Hum Pathol* 2012; 43: 1061-1067 [PMID: 22204710 DOI: 10.1016/j.humpath.2011.07.026]
- Erlandsson J, Holm T, Pettersson D et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, noninferiority trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 336–346.
- Evans J, Bhoday J, Sizer B et al. Results of a prospective randomised control 6 vs 12 trial: is greater tumour downstaging observed on post treatment MRI if surgery is delayed to 12-weeks versus 6-weeks after completion of neoadjuvant chemoradiotherapy?. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 6): vi149 (abstract 4520).
- Franko J, Shi Q, Goldman CD, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of North central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol* 2012;30:263-267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162570>.
- Fry RD, Mahmoud NN, Marron DJ, In: Sabiston Textbook of Surgery. The biological basis of modern surgical practice.(2012) Townsend, Beauchamp, Evers, Mattox (Eds), 19th ed, International ed, Elsevier Saunders, Canada. p1296-1302.
- Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L (1993) Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 36:564–572

- Garcia-Granero E, Faiz O, Muñoz E et al. Macroscopic assessment of mesorectal excision in rectal cancer: a useful tool for improving quality control in a multidisciplinary team. *Cancer* 2009; 115: 3400–3411.
- Garlipp B, Ptok H, Schmidt U et al. Factors influencing the quality of total mesorectal excision. *Br J Surg* 2012; 99: 714–720.
- Gavioli M, Luppi G, Losi L, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1851-1857. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16132481>.
- Ge´rard JP, Ortholan C, Benezery K et al. Contact X-ray therapy for rectal cancer: experience in Centre Antoine-Lacassagne, Nice, 2002–2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 665–670.
- Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, et al. (1988) Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer: final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 208:606–614
- Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFC09203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-4625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008704>.
- Glynne-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the ‘wait and see’ approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg* 2012; 99: 897–909.
- Glynne-Jones R, Mawdsley S, Novell JR. The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemo-radiotherapy in rectal cancer: why we need a common language. *Colorectal Dis* 2006;8:800-807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17032329>.
- Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C del, Cervantes A, Arnold D, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): iv22–iv40, 2017. doi:10.1093/annonc/mdx224.
- Grann A, Minsky BD, Cohen AM, et al. Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 515-522 [PMID: 9152176]
- Guillem JG, Ruby JA, Leibold T, et al. Neither FDG-PET Nor CT can distinguish between a pathological complete response and an incomplete response after neoadjuvant

- chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a prospective study. *Ann Surg* 2013;258:289- 295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23187748>.
- Guinney J, Dienstmann R, Wang X et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015; 21: 1350–1356.
- Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U, Nadalin W, Gansl R, Sousa AH, Campos FG, Gama-Rodrigues J. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1087-1096 [PMID: 9749491]
- Habr-Gama A, Oliva Perez R. [The strategy “wait and watch” in patients with a cancer of bottom stocking rectum with a complete clinical answer after neoadjuvant radiochemotherapy]. *J Chir (Paris)* 2009; 146: 237-239 [PMID: 19682685]
- Habr-Gama A, Perez R, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2010; 19: 829-845 [PMID: 20883957 DOI: 10.1016/j.soc.2010.08.001]
- Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Silva e Sousa AH, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004; 240: 711-717; discussion 711-717 [PMID: 15383798]
- Habr-Gama A, Perez RO, São Julião GP, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. Nonoperative approaches to rectal cancer: a critical evaluation. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21: 234-239 [PMID: 21645869]
- Habr-Gama A, Perez RO. Non-operative management of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Br J Surg* 2009; 96: 125-127 [PMID: 19160360 DOI: 10.1002/bjs.6470]
- Habr-Gama A, Perez RO. The surgical significance of residual mucosal abnormalities in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy (*Br J Surg* 2012; 99: 993-1001). *Br J Surg* 2012; 99: 1601; author reply 1601-1602 [PMID: 23027080 DOI: 10.1002/bjs.8946]
- Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89: 328–336.
- Han J, Noh GT, Yeo SA, et al. The number of retrieved lymph nodes needed for accurate staging differs based on the presence of preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4891. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27661032>.

- Hanly AM, Ryan EM, Rogers AC, et al. Multicenter Evaluation of Rectal cancer ReImaging pOst Neoadjuvant (MERRION) therapy. *Ann Surg* 2014;259:723-727. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23744576>.
- Henley SJ, Singh S, King J, et al. Invasive cancer incidence - United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:253–259.
- Hermanek P, Hermanek P, Hohenberger W et al. The pathological assessment of mesorectal excision: implications for further treatment and quality management. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 335–341.
- Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, Minsky BD, Paty PB, Guillem JG, Wagman R, Saltz LB, Wong WD. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 131-135; discussion 131-135 [PMID: 11848629]
- Hotker AM, Garcia-Aguilar J, Gollub MJ. Multiparametric MRI of rectal cancer in the assessment of response to therapy: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2014;57:790-799. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24807605>.
- Huh JW, Park YA, Jung EJ, Lee KY, Sohn SK. Accuracy of endorectal ultrasonography and computed tomography for restaging rectal cancer after preoperative chemoradiation. *J Am Coll Surg* 2008; 207: 7-12 [PMID: 18589355]
- Huh JW, Kwon SY, Lee JH, Kim HR. Comparison of restaging accuracy of repeat FDG-PET/CT with pelvic MRI after preoperative chemoradiation in patients with rectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Feb;141(2):353-9. doi: 10.1007/s00432-014-1815-z. Epub 2014 Sep 3.
- Hunter CJ, Garant A, Vuong T et al. Adverse features on rectal MRI identify a high-risk group that may benefit from more intensive preoperative staging and treatment. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1199–1205.
- Hussain SM, Outwater EK, Siegelman ES. Mucinous versus nonmucinous rectal carcinomas: differentiation with MR imaging. *Radiology* 1999; 213: 79-85 [PMID: 10540644]
- Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, Rockette H, Jones J, Wieand HS, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(2):131e9.
- Ikematsu H, Yoda Y, Matsuda T et al. Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers. *Gastroenterology* 2013; 144: 551–559.

- Issa N, Murninkas A, Powsner E, Dreznick Z. Long-term outcome of local excision after complete pathological response to neoadjuvant chemoradiation therapy for rectal cancer. *World J Surg* 2012; 36: 2481-2487 [PMID: 22736345 DOI: 10.1007/s00268-012-1697-7]
- Janjan NA, Crane CN, Feig BW, et al. Prospective trial of preoperative concomitant boost radiotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil for locally advanced rectal cancer: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 713-718 [PMID: 10837955 DOI: 10.1016/S0360-3016(00)00418-1]
- Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, et al. (1999) Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:1027–1038
- Joye I, Deroose CM, Vandecaveye V, Haustermans K. The role of diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT in the prediction of pathologic complete response after radiochemotherapy for rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2014;113:158-165. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25483833>.
- Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345(9):638e46.
- Kidner TB, Ozao-Choy JJ, Yoon J, Bilchik AJ. Should quality measures for lymph node dissection in colon cancer be extrapolated to rectal cancer? *Am J Surg* 2012;204:843-847; discussion 847-848. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22981183>.
- Kikuchi R, Takano M, Takagi K et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1286–1295.
- Kim DJ, Kim JH, Lim JS, et al. Restaging of Rectal Cancer with MR Imaging after Concurrent Chemotherapy and Radiation Therapy. *Radiographics* 2010; 30: 503-516 [PMID: 20228331]
- Kim HJ, Jo JS, Lee SY, et al. Low lymph node retrieval after preoperative chemoradiation for rectal cancer is associated with improved prognosis in patients with a good tumor response. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2075-2081. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25395150>.
- Kirkegaard H, Johnsen NF, Christensen J et al. Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study. *BMJ* 2010; 341: c5504.

- Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur Radiol* 2007;17:379-389. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008990>.
- Kreis ME, Ruppert R, Ptok H et al. Preoperative magnetic resonance imaging to select patients with rectal cancer for neoadjuvant chemoradiation--interim analysis of the German OCUM Trial (NCT01325649). *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 25-32.
- Kuo LJ, Chern MC, Tsou MH, et al. Interpretation of magnetic resonance imaging for locally advanced rectal carcinoma after preoperative chemoradiation therapy. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 23-28 [PMID: 15690653]
- Kuo LJ, Chiou JF, Tai CJ, et al. Can we predict pathologic complete response before surgery for locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy? *Int J Colorectal Dis* 2012;27:613-621. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22080392>.
- Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, et al. Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR* 2005;26:259-268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16152740>.
- Lambregts DM, Rao SX, Sassen S, et al. MRI and diffusionweighted MRI volumetry for identification of complete tumor responders after preoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: a bi-institutional validation study. *Ann Surg* 2015;262:1034-1039. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25211270>.
- Lee CT, Chow NH, Liu YS, et al. Computed tomography with histological correlation for evaluating tumor regression of rectal carcinoma after preoperative chemoradiation therapy. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 2484-2489 [PMID: 22497951 DOI: 10.5754/hge12165]
- Lefevre JH, Mineur L, Kotti S et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016; 34: 3773-3780.
- Liu Y, Wang R, Ding Y et al. A predictive nomogram improved diagnostic accuracy and interobserver agreement of perirectal lymph nodes metastases in rectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 14755-14764.
- Loughrey MB, Quirke P, Shepherd NA, Royal College of Pathologists. Standards and Datasets for Reporting Cancers. Dataset for Colorectal Cancer Histopathology Reports July

- 2014, 3rd edition. <https://www.rcpath.org/asset/E94CE4A2-D722-44A7-84B9D6829413CFC/> (28 May 2017, date last accessed).
- Maretto I, Pomerri F, Pucciarelli S, et al. (2007) The potential of restaging in the prediction of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 14:455–461
- Mawdsley S, Glynne-Jones R, Grainger J, et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:745-752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16199310>.
- Medich D, McGinty J, Parda D, et al. Preoperative chemoradiotherapy and radical surgery for locally advanced distal rectal adenocarcinoma: pathologic findings and clinical implications. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1123-1128 [PMID: 11535851]
- Memon S, Lynch AC, Bressel M, et al. Systematic review and meta-analysis of the accuracy of MRI and endorectal ultrasound in the restaging and response assessment of rectal cancer following neoadjuvant therapy. *Colorectal Dis* 2015;17:748-761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891148>.
- Meta-analysis Group In Cancer J Clin Oncol. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. 1998;16(1):301e8
- Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Saltz L, Guillem JG, Paty PB, et al. Preoperative 5-FU, low-dose leucovorin, and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(2). 289-95.
- Munro A, Brown M, Niblock P et al. Do multidisciplinary team (MDT) processes influence survival in patients with colorectal cancer? A population-based experience. *BMC Cancer* 2015; 15: 686.
- Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, et al. 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;26:350-357. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11859207>.
- Nahas SC, Rizkallah Nahas CS, Sparapan Marques CF et al. Pathologic Complete Response in Rectal Cancer: Can We Detect It? Lessons Learned From a Proposed Randomized Trial of Watch-and-Wait Treatment of Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2016 Apr;59(4):255-63. doi: 10.1097/DCR.0000000000000558.

- National Cancer Action Team. The characteristics of an effective multidisciplinary team (MDT), 2010. www.ncin.org.uk/view?rid=136 (28 May 2017, date last accessed).
- NCCN Guidelines Version 3.2017, Rectal Cancer.
- Ng CW, Lieske B, Tan KK. Routine histological sampling of doughnuts post oncologic anterior resection is not necessary. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 843–845.
- Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans- Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012; 31: 3827–3833.
- Oberholzer K, Menig M, Kreft A, et al. Rectal cancer: mucinous carcinoma on magnetic resonance imaging indicates poor response to neoadjuvant chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 842-848 [PMID: 21236593]
- Perez RO, Habr-Gama A, São Julião GP et al. Optimal timing for assessment of tumor response to neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer: do all patients benefit from waiting longer than 6 weeks? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 1159-1165 [PMID: 22580120]
- Pettersson D, Holm T, Iversen H et al. Preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery in primary rectal cancer. *Br J Surg* 2012; 99: 577–583.
- Pomerri F, Pucciarelli S, Maretto I, Zandonà M, Del Bianco P, Amadio L, Ruge M, Nitti D, Muzzio PC. Prospective assessment of imaging after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Surgery* 2011; 149: 56-64 [PMID: 20452636 DOI: 10.1016/j.surg.2010.03.025]
- Pshlman L, Glimelius B (1990) Pre or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. *Ann Surg* 211:187–195
- Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, et al. (2004) Complete pathologic response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome. *Dis Colon Rectum* 47:1798–1807
- Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020–2029.
- Quirke P, Steele R, Monson J et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009; 373: 821–828.

- Rahbari NN, Elbers H, Askoxylakis V, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg Oncol* 2013;20:4169-4182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002536>.
- Rajput A, Bullard Dunn K. Surgical management of rectal cancer. *Semin Oncol* 2007;34:241-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560986>.
- Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, Buchholz DJ, Cleary KR, Dubrow RA, et al. Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(4):1025e9.
- Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688-8696. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16246976>.
- Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative Multimodality Therapy Improves Disease-Free Survival in Patients With Carcinoma of the Rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009;27:5124-5130. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2773471/pdf/zlj5124.pdf>.
- Ryan JE, Warrier SK, Lynch AC, Heriot AG. Assessing pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis* 2015;17:849-861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26260213>.
- Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005;47:141-146.
- Sadanandam A, Wang X, de Sousa E Melo F et al. Reconciliation of classification systems defining molecular subtypes of colorectal cancer. *Cell Cycle* 2014; 13: 353–357.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496622>.
- Sclafani F, Brown G, Cunningham D et al. Systemic chemotherapy (CT) as salvage treatment for locally advanced rectal cancer (LARC) patients (pts) who fail to respond to neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT). *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl 4S): abstr 709.
- Siddiqui MR, Bhoday J, Battersby NJ et al. Defining response to radiotherapy in rectal cancer using magnetic resonance imaging and histopathological scales. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8414–8434.

- Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:104–117.
- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9–29.
- Sigourakis G, Lanitis S, Gockel I et al. Transanal endoscopic microsurgery for T1 and T2 rectal cancers: a meta-analysis and meta-regression analysis of outcomes. *Am Surg* 2011; 77: 761–772.
- Singhal N, Vallam K, Engineer R, Ostwal V, Arya S, and Saklani A. Restaging after neoadjuvant chemoradiation in rectal cancers: is histology the key in patient selection? *J Gastrointest Oncol*. 2016 Jun; 7(3): 360–364. doi: [HYPERLINK "https://dx.doi.org/10.21037%2Fjgo.2016.01.08"10.21037/jgo.2016.01.08](https://dx.doi.org/10.21037/jgo.2016.01.08)
- Song N, Pogue-Geile KL, Gavin PG et al. Clinical outcome from oxaliplatin treatment in stage II/III colon cancer according to intrinsic subtypes: secondary analysis of NSABP C-07/NRG oncology randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016; 2: 1162–1169.
- Standring S (Ed), (2008). *Gray's Anatomy. The anatomical basis of clinical practice*, 40th ed, 150 years anniversary ed, Elsevier, Churchill Livingstone, Spain. p1151-1154
- Stockholm Rectal Cancer Study Group (1990) Preoperative shortterm radiation therapy in operable rectal carcinoma: a prospective randomized trial. *Cancer* 66:49-55
- Swedish rectal cancer trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336(14):980e7.
- Tang L, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. College of American Pathologists 2016. Available at: <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-colon-16protocol-3400.pdf>.
- Taylor FG, Quirke P, Heald RJ et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study that recruited consecutive patients with rectal cancer. *Ann Surg* 2011; 253: 711–719.
- Taylor FG, Quirke P, Heald RJ et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 34–43.
- Toh EW, Brown P, Morris E et al. Area of submucosal invasion and width of invasion predicts lymph node metastasis in pT1 colorectal cancers. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 393–400.

- Valentini V, Coco C, Cellini N, et al. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 1067-1075 [PMID: 9539561 DOI: 10.1016/S0360-3016(97)00918-8]
- Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386–1422.
- Van de Valk M. The International Watch and Wait database (IWWD) for rectal cancer: an update. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl 4S): abstr 521.
- van den Broek CB, Vermeer TA, Bastiaannet E et al. Impact of the interval between short-course radiotherapy and surgery on outcomes of rectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3131–3139.
- van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, et al. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013;269:101-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23801777>.
- Wei EK, Giovannucci E, Wu K et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer* 2004; 108: 433–442.
- Weiser MR, Landmann RG, Wong WD, et al. Surgical salvage of recurrent rectal cancer after transanal excision. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1169-1175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15793645>.
- 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872058>.
- Wichmann MW, Muller C, Meyer G, et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg* 2002;137:206-210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11822961>.
- Wiig JN, Larsen SG, Giercksky KE. Operative treatment of locally recurrent rectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 2005;165:136-147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15865028>.
- 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: 3483–3488.

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report Summary. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer 2011.

Zhao RS, Wang H, Zhou ZY, et al. Restaging of locally advanced rectal cancer with magnetic resonance imaging and endoluminal ultrasound after preoperative chemoradiotherapy: a systemic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2014;57:388-395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24509465>.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Ahmet ÇELİK
Doğum Yeri/Tarihi: Bornova/ 29.03.1984
Uyruğu: T.C.
Medeni Durumu: Bekar
Askerlik Durumu: Muaf
İletişim Adresi ve Telefonu: Bahçelievler Mah. Mali Müşavir sok. No.8 D.1 Serdivan, Sakarya, 05059995450
Görev Yeri: Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Yabancı Dil: İngilizce
E-Posta Adresi: dr_ahmetcelik@hotmail.com

Tarih	Eğitim
1998-2001	İstanbul Kabataş Erkek Lisesi
2001-2008	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Akademik Ünvanları

2012-Devam Ediyor	Araştırma Görevlisi (Asistan Doktor)
-------------------	--------------------------------------

Mesleki Deneyimi

2009-2010	Erzurum Pasinler Toplum Sağlığı Merkezi
2012-2015	Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı
2015-Devam Ediyor	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

Yayınları

- 2015 Cıkman Ö, Kiraz HA, Özkan OF, Adam G, Çelik A, Karaayvaz M. An extremely rare complication of Meckel's diverticulum: enterocutaneous fistulization of umbilical hernia, [Arq Bras Cir Dig](#). 2015 Apr-Jun; 28(2): 152–153.
- 2015 Uzunoğlu MY, Dikicier E, Yalkın Ö, Çelik A, Altıntoprak F. Splenektomi Sonrası Portal Ven Trombozu. 10. Ulusal Acil ve Travma Kongresi, 2015, Poster.
- 2017 Demir H, Çelik A, Özdemir K, Muhtaroglu A, Kamburoğlu B, Karaman K, Ercan M, Aksoy YE. Primary (Idiopathic) Retroperitoneal Abscesses: A Report of 2 Cases. *Med Sci Case Rep* 2017; 4:110-112.

