



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**REKTUM TÜMÖRLERİNDE PERİNÖRAL İNVAZYONUN
SURVEYE OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. UTKU ÖZGEN

Tez Danışmanı
PROF. DR. UĞUR SUNGURTEKİN

DENİZLİ 2017



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**REKTUM TÜMÖRLERİNDE PERİNÖRAL İNVAZYONUN
SURVEYE OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. UTKU ÖZGEN

Tez Danışmanı
PROF. DR. UĞUR SUNGURTEKİN

DENİZLİ 2017

Prof. Dr. Uğur SUNGURTEKİN danışmanlığında Dr. UTKU ÖZGEN tarafından yapılan “REKTUM TÜMÖRLERİNDE PERİNÖRAL İNVAZYONUN SURVEYE OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI” başlıklı tez çalışması 03/05/2017 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA /YANDAL UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Akin Özden

ÜYE

Prof. Dr. Uğur Sungurtekin

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Halil ERBİL

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.
gün: 03/05/2017

Doç. Dr. Şehika Pinar AKYER

Dekan Yardımcısı
Prof. Dr.
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen ve tezimin başından sonuna kadar destekleyerek her aşamasında yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Uğur SUNGURTEKİN başta olmak üzere, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Akın ÖZDEN'e, Prof. Dr. Ergün ERDEM'e, Prof. Dr. Burhan KABAY'a, Prof. Dr. Hüseyin Çağatay AYDIN'a, Doç. Dr. Ali Kağan GÖKAKIN'a, Doç. Dr. Onur BİRSEN'e, Doç. Dr. Murat ÖZBAN'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma, bugünlere gelmemde büyük katkısı olan her türlü desteğini esirgemeyen babam Fuat ÖZGEN'e, annem Fatime ÖZGEN'e, abim ağrı ÖZGEN'e, eşim Cansu ÖZGEN'e ve yokluğumda büyüyen biricik kızım Umay ÖZGEN'e sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Teşekkürler

Dr. Utku ÖZGEN

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ŞEKİLLER	v
TABLolar	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 EMBRİYOLOJİ	2
2.2 ANATOMİ	2
2.2.1 Pararektal Fasya.....	4
2.2.2 Arteriyel Beslenme, Venöz ve Lenfatik Drenaj.....	5
2.2.3 İnervasyon.....	8
2.3 HİSTOLOJİ	9
2.3.1 Mukoza.....	9
2.3.2 Submukoza.....	9
2.3.3 Muskularis Propria.....	10
2.3.4 Perirektal Yağ Dokusu-Adventisya.....	10
2.4 REKTAL KANSER	10
2.4.1 Epidemiyoloji.....	10
2.4.2 Genetik ve Karsinogenez.....	11
2.4.3 Hereditör Kolorektal Kanser Sendromları.....	14
2.4.4 Kolorektal Polipler.....	16
2.4.5 Rektum Kanseri Kliniği.....	17
2.4.6 Rektum Kanserinde Neoadjuvan Tedavi.....	28
2.4.7 Rektum Kanserinde Cerrahi.....	30
3. MATERYAL VE METOT	40
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	60

6. REFERANSLAR.....	64
----------------------------	-----------

ÖZET

Kolorektal kanser gelişmiş ülkelerde akciğer ve meme karsinomlarından sonra en sık ölüme neden olan malignite grubunu oluşturmaktadır ve insidansı birçok ülkede artış göstermektedir. Rektum kanseri yönetimindeki en önemli basamaklardan birisi hastanın preoperatif olarak tam ve doğru değerlendirilmesidir. Ancak bu durumda hastaya uygun cerrahi ve adjuvan tedaviler seçilebilir. Rekürrens ve sağkalım üzerine etkisi olan birçok faktör tanımlanmış olmasına rağmen hiçbir faktör tümör evresi kadar prognostik değere sahip değildir. Hastalarda beş yıllık sağkalım oranları TNM sistemindeki evrelere göre değişmektedir. Perinöral invazyon (PNİ) kolorektal kanserlerde sağkalımla direkt olarak ilgili olabilecek parametrelerden birisidir. Bu çalışmadaki amacımız rektum tümörü nedeniyle opere edilen hastaların histopatolojik prognostik faktörlerinden başta PNİ olmak üzere diğer prognostik faktörlerin hastalıksız sağkalıma, genel sağkalıma, rekürrens oranlarına etkisinin ortaya konmasıdır.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 2008-2014 yılları arasında rektum kanseri tanısı ile opere edilen hastaların klinik kayıtları incelendi. Hastalarda hastalıksız sağkalıma, rekürrens oranlarına ve genel sağkalıma etki eden faktörleri araştırmak amacıyla başta PNİ olmak üzere hastaların serum CEA düzeyleri, cTNM evresi, pT evresi, pN evresi, metastatik LN sayıları, tümör budding durumları, histopatolojik gradeleri, lenfosit infiltrasyonu ve desmoplazi varlığı değerlendirildi.

Çalışma kapsamında toplam 124 hasta incelendi. Hastaların 42 tanesinde (%33,9) PNİ saptanırken kalan 82 hastada (%66,1) PNİ saptanmadı. Nüks saptanan 45 hastanın 26 tanesinde PNİ saptanırken 19 tanesinde saptanmamıştır. Nüks saptanmayan 79 hastanın 16 tanesinde PNİ varken 63 tanesinde PNİ saptanmamıştır. Benzer şekilde hastalığa bağlı ölümlerde PNİ anlamlı olarak daha sık görülmektedir. PNİ olan ve olmayan hastaların 3 yıllık ortalama sağkalımları sırası ile %55 ve %89 olarak saptandı ($p<0.05$). 5 yıllık sağkalımları ise sırası ile %38 ve %83 olarak saptandı ($p<0.05$). Benzer şekilde PNİ varlığı ile 3 yıllık hastalıksız sağkalım (sırası ile %46,8 ve %84,1, $p<0.05$) ve 5 yıllık hastalıksız sağkalımları (sırası ile %22,3 ve %80,4, $p<0.05$) arasında anlamlı ilişki bulundu. Diğer prognostik faktörlerin de incelendiği multivariate analizde PNİ varlığı hem genel sağkalım için (HR:3,4; 1,7-

6,7; 95%CI, $p<0.001$) hem de hastalıksız sağkalım için (HR: 2,5; 1,2-4,9; 95% CI, $p<0.001$) bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak PNI varlığı bizim çalışmamızda sağkalım için güçlü ve bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanmıştır. PNI varlığının kolorektal kanser evrelemesinde dikkate alınması ya da adjuvan tedavi seçiminde rol oynayabilmesi için geniş katılımlı mümkünse randomize prospektif olarak dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Colorectal carcinomas are the leading cause of cancer related deaths after lung and breast carcinomas in developed countries, and the incidence of colorectal cancers tend to rise in most of the countries. One of the most important step in the management of colorectal cancers is appropriate evaluation of the patient preoperatively. Only in this condition, the patients can receive a proper adjuvant therapy. Several prognostic factors on recurrence rates and survival have been defined but none of them had been found as prognostic as disease stage. Five years survival rates of the patients are dependent to the TNM stage of the disease. Perineural invasion (PNI) is one of the independent prognostic factors which is related directly to the survival in colorectal cancers. The aim of the present study is, to determine the prognostic effect of the histopathological parameters, especially PNI, on survival and recurrence rates in colorectal cancers.

Clinical records of the patients who were operated in the Department of General Surgery, Pamukkale University, Faculty of Medicine between 2008 and 2014 were retrospectively analyzed. We investigated the possible prognostic effects of plasma CEA levels, cTNM stage, pT stage, pN stage, metastatic lymph node counts, tumor budding status, histopathologic tumor grade, lymphocyte infiltration, presence of desmoplasia and PNI status of the patients on recurrence rates, recurrence free survival and overall survival.

A total of 124 patients included in the analysis. 42 patients (33.9%) had PNI, while remaining 82 patients (66.1%) had no PNI in histopathology specimens. 16 of the 79 patients without recurrence had PNI, while remaining 63 patients did not have PNI. Similarly, 26 of the 45 patients with recurrence had PNI, while remaining 19 patients had no PNI. PNI status was significantly correlated with disease specific deaths. Three years overall survival rates of the patients with and without PNI were 55% and 89%, respectively ($p < 0.05$). Five years overall survival rates were also 83% and 38%, respectively ($p < 0.05$). Similarly, three years disease free survival of the patients with and without PNI were 46.8% and 84.1, respectively ($p < 0.05$). Five years disease free survival rates were also 22.3% and 80.4%, respectively ($p < 0.05$) among patients with and without PNI. In multivariate analysis, PNI was found to be

an independent and strong prognostic factor for both overall survival (HR: 3,4; 1,7-6,7; 95% CI, $p < 0.001$) and disease free survival (HR: 2,5; 1,2-4,9; 95% CI, $p < 0.001$)

In conclusion, PNI is found to be a strong and independent prognostic factor for survival. Future randomized prospective studies with large patient numbers are needed to adopt the PNI status into the colorectal cancer staging system.

ŞEKİLLER

Şekil 1.Endopelvik fasya

Şekil 2.Rektumun arteryel beslenmesi

Şekil 3.Riolan arkı

Şekil 4.Rektumun (A) ve anal kanalın (B) lenfatik drenajı

Şekil 5.Hereditör ve sporadik kolorektal kanserde adenom-karsinom sekansı

Şekil 6.Rektum duvarının endoskopik katları.

Şekil 7.Total mezorektal eksizyon (TME). Diseksiyon noktalı plandan başlar. Tümör sıklıkla rektumun çevresindeki lenfovasküler dokuyu invaze etmiştir (mezorektum). İnkompert rezeksiyon sonucu hastalığın lokal kontrolü sağlanamaz.

Şekil 8.Total mezorektal eksizyon, nörovasküler yapılar korunurken rejyoner lenf nodlarının komplet rezeksiyonuna izin verir.

Şekil 9.Abdominopelvik rezeksiyon spesmenleri. (a) “bel” kısmı olan APR spesmeni. (b) “bel” bölgesi gözlenmeyen intakt mezorektum ile birlikte çıkarılan APR spesmeni

Şekil 10. Lenfatik invazyon

Şekil 11. Vasküler invazyon

Şekil 12. Perinöral invazyon, H&E boyama, 20X büyütme

Şekil 13. pN evresinin PNİ durumuna göre sınıflandırılması

Şekil 14. Nüks patternlerinin PNİ durumuna göre sınıflandırılması

Şekil 15. Tümör lokalizasyonunun PNİ durumuna göre sınıflandırılması

Şekil 16. cTNM evresinin PNİ durumuna göre sınıflandırılması

Şekil 17. pT evresinin PNİ durumuna göre sınıflandırılması

Şekil 18. PNİ durumuna göre hastaların genel sağkalımlarını gösteren Kaplan-Meier eğrisi (Log rank test $p<0.05$)

Şekil 19. PNİ durumuna göre hastaların hastalıksız sağkalımlarını gösteren Kaplan-Meier eğrisi (Log rank test $p<0.05$)

Şekil 20. LN metastazı olmayan hastalarda PNİ varlığı ile genel sağkalım arasındaki ilişkiyi gösteren Kaplan-Meier eğrisi (log rank $p<0.01$)

Şekil 21. LN metastazı olan hastalarda PNİ varlığı ile genel sağkalım arasındaki ilişkiyi gösteren Kaplan-Meier eğrisi (log rank $p<0.01$)

Şekil 22. LN metastazı olmayan hastalarda PNİ varlığı ile hastalısız sağkalım arasındaki ilişkiyi gösteren Kaplan-Meier eğrisi (log rank $p<0.01$)

Şekil 23. LN metastazı olan hastalarda PNİ varlığı ile hastalısız sağkalım arasındaki ilişkiyi gösteren Kaplan-Meier eğrisi (log rank $p<0.01$)

Şekil 24. Hastaların yaşlarına göre genel sağkalım eğrileri (log rank: $p<0.05$)

TABLolar

Tablo 1. Orijinal Dukes Sınıflaması

Tablo 2. Astler-Coller Sınıflaması

Tablo 3. Modifiye Astler-Coller Sınıflaması

Tablo 4. Rektum Kanseri İçin TNM Evrelemesi

Tablo 5. Mandart Regresyon Sistemi

Tablo 6. Dworak Regresyon Sistemi

Tablo 7. Ryan Regresyon Sistemi

Tablo 8. Rektum Kanserinde Lokal Eksizyon İçin Hasta Seçimi

Tablo 9. Çalışmaya katılan hastaların demografik ve klinikopatolojik zellikleri

Tablo 10. PNİ durumuna göre hastaların klinikopatolojik karakteristiklerinin karşılaştırılması

Tablo 11. Genel sağkalıma etki eden faktörlerin univariate analizi

Tablo 12. Genel sağkalıma etki eden faktörlerin multivariate analizi

Tablo 13. Hastalıksız sağkalıma etki eden faktörlerin univariate analizi

Tablo 14. Hastalıksız sağkalıma etki eden faktörlerin multivariate analizi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler gelişmiş ülkelerde akciğer ve meme karsinomlarından sonra en sık ölüme neden olan malignite grubunu oluşturmaktadır ve insidansı birçok ülkede artış göstermektedir. Kolorektal kanserlerde beş yıllık sağkalım oranı tüm hastalar için ortalama %40 kadardır. Dünyada her yıl ortalama 800.000 yeni kolorektal kanser tanısı konulmaktadır, bu da tüm kanserlerin %10'u kadardır.

Rektum kanseri yönetimindeki en önemli basamaklardan birisi hastanın preoperatif olarak tam ve doğru değerlendirilmesidir. Ancak bu durumda hastaya uygun cerrahi ve adjuvan tedaviler seçilebilir.

Rektum kanseri, rektal kanama, barsak alışkanlıklarında değişiklik, kilo kaybı, iştah azalması, halsizlik ve bazen de obstrüktif semptomlarla ortaya çıkabilir. Bu semptomlardan sadece obstrüksiyon semptomları hastalığın evresi ile ilişkilidir (20). Fizik muayenede karın içinde ele gelen kitle, hematokezya (sol kolon ve rektum kanserlerinde), melena (sağ kolon kanserlerinde) saptanabilir. Daha az derecedeki kanama ise gaytada gizli kan testi ile saptanabilir.

Rekürrens ve sağkalım üzerine etkisi olan birçok faktör tanımlanmış olmasına rağmen hiçbir faktör tümör evresi kadar prognostik değere sahip değildir. Hastalarda beş yıllık sağkalım oranları TNM sistemindeki evrelerine göre değişmektedir.

Tümör hücrelerinin lenfatik ya da kan damarlarını invaze etmiş olması metastatik süreçte önemli bir göstergedir. Perinöral invazyon (PNİ) varlığı, lenfovasküler saha invazyonunun (LVSİ) bir alt kategorisi değildir, keza perinöral mesafede lenfatik ya da vasküler damarlar bulunmamaktadır. PNİ kolorektal kanserlerde sağkalımla direkt olarak ilgili bir göstergedir. Liebig ve ark yaptıkları çalışmada 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranlarını PNİ olan ve olmayan hastalarda sırası ile %16 ve %65 olarak raporlarken genel sağkalım için bu oranlar sırası ile %25 ve %72 olarak raporlanmıştır.

Bizim çalışmadaki amacımız rektum tümörü nedeniyle opere edilen hastaların histopatolojik prognostik faktörlerinden başta perinöral invazyon (PNİ) olmak üzere diğer prognostik faktörlerin hastalıksız sağkalıma, genel sağkalıma, rekürrens oranlarına etkisinin ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 EMBRİYOLOJİ

Yolk kesesinin endodermal yaprağı primitif barsak tüpünün öncülüdür. Gelişimin üçüncü haftasında primitif barsak tüpü üç bölgeye ayrılır; ön barsak, orta barsak ve arka barsak. Gelişim basamakları fizyolojik herniasyon sürecinde devam eder, daha sonra organlar abdominal kaviteye geri döner ve fikse olur. Pasajın uzunluğu, vasküler ve lenfatik beslenme bu aşamada şekillenir.

Ön barsaktan köken alan yapılar duodenum ikinci kısmına kadardır ve çölyak sistemden beslenmesi sağlanır. Orta barsaktan köken alan yapılar duodenum ampullasından distal transvers kolona kadar olan bölümdür ve beslenmesi superior mezenterik arter (SMA) tarafından sağlanır. Transvers kolonun distal 1/3'lük kesimi, inen kolon ve rektum ise arka barsak katlantısından köken alır ve temelde inferior mezenterik arter (İMA) tarafından beslenir. Venöz ve lenfatik damarlar arteryel eşlerini takip ederek aynı embriyolojik öncülden köken alırlar. Dentat çizgi seviyesinde endoderm kökenli dokular anal girintinin devamı olan ektoderm kökenli proktodeum ile birleşir.

Distal rektal gelişim daha komplekstir. Kloaka, endoderm ve ektoderm kaynaklı dokuların oluşturduğu, primitif distal rektumdaki özelleşmiş bir bölgedir. Bu bölge erişkinde dentat çizgiyi çevreleyen anal tranzisyon bölgesini içerir. Kloaka arka barsağın devamı şeklinde gelişimini sürdürürken, yaklaşık altıncı haftada anteriorda ürogenital, posteriorda anal kanal ve anal sfinkter elementlerine şekillenmeye ve farklılaşmaya başlar. Eş zamanlı olarak ürogenital septumun kaudale migrasyonu ile ürogenital ve gastrointestinal kanallar birbirinden ayrılır. Ürogenital septumun tamamlanması ile yaklaşık onuncu haftada posterior kloakadan eksternal anal sfinkter oluşur. İnternal anal sfinkter ise onikinci haftada rektal sirküler kas tabakasının kalınlaşan bölümü tarafından oluşturulur.

2.2 ANATOMİ

Sigmoid kolon ile birlikte rektum, fekal rezervuar olarak işlev görür. Rektumun proksimal ve distal sınırları konusunda belirsizlikler mevcuttur. Bazı kaynaklarda rekto-sigmoid bileşke olarak sakral promontoryum esas alınırken, bazı

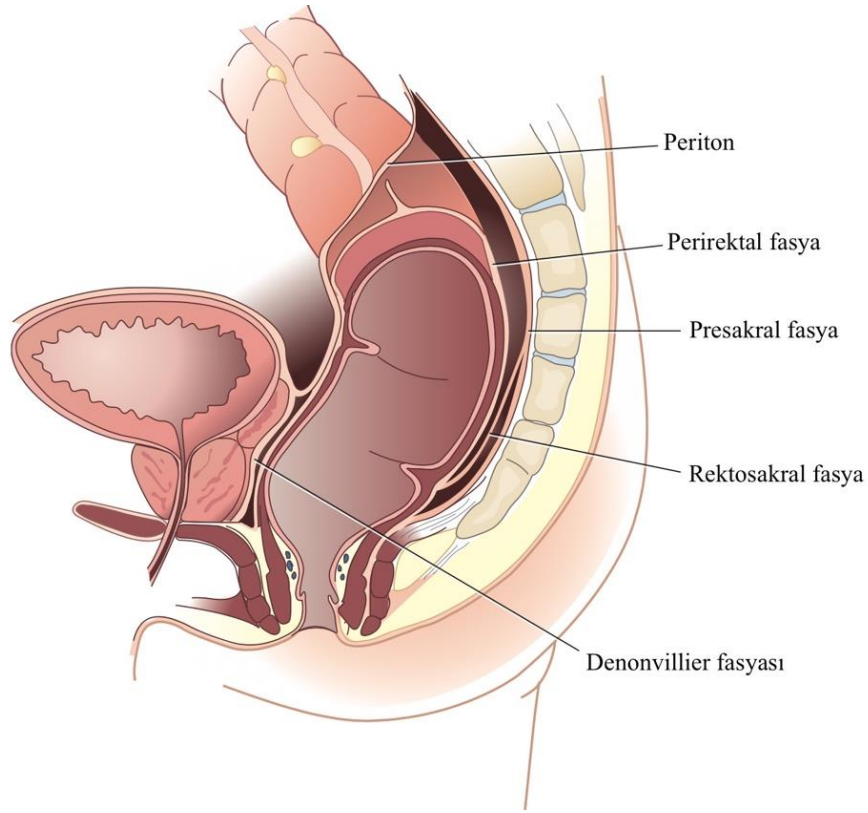
kaynaklarda tenyaların kavuştuğu yer esas alınmaktadır. Anatomistler rektumun distal sınırını dentat çizgi olarak kabul ederken, cerrahlar kolumnar epitel ile yassı epitelin birleşim noktası olan bu yerin anal kanal içerisinde yer aldığını ve rektumun alt sınırının anal sfinkter kompleksinin proksimal sınırı olduğunu kabul ederler. Rektum 12-15 cm uzunluğundadır ve tenya koli ya da appendiks epiploikası bulunmaz. Gerçek pelviste sakrumun konkavitesine uyum sağlar, posterior kesimi ekstrapitonealdır ve presakral yumuşak dokuya yapışıktır. Rektumun proksimal 1/3 anterior kesimi visseral periton ile çevrilidir. Peritoneal refleksiyon erkeklerde anal girime 7-9 cm, kadınlarda ise 5-7,5 cm mesafededir. Anterior periton katlantısı “Douglas poşu” ya da “pelvik cul de sac” olarak adlandırılır. Visseral tümörlerin bu boşluğa dökülerek burada oluşturdukları kitle (Blummer rafi) rektal dijital muayene ile tespit edilebilir(1, 2).

Rektumda üç adet “Houston valfi” adında involusyon ya da açılanma mevcuttur. Ortadaki valf sola deviyeye olurken, proksimal ve distal valfler sağa katlantı verir. Bu yapılar valften ziyade katlantı olarak isimlendirilir, zira pasajın geçişi için herhangi bir engelleri ya da fonksiyonları yoktur. Rektumun cerrahi olarak tam mobilizasyonu sonrasında rektum yaklaşık 5 cm uzar ve yukarıda bahsedilen katlantılar yok olur. Bu da özellikle derin rektal anastomozlarda cerraha büyük kolaylık sağlar.

Rektum posterioru kalınca ve kısa bir mezorektum tarafından kuşatılır. Rektum posteriorunu kuşatan fasya (fasya propria) mezorektumu sararak üzerinde bulunduğu presakral fasyadan ayrı bir doku görüntüsü verir. Rektal kanser nedeniyle yapılan proktektomilerde rektumun diseksiyonu ve mobilizasyonu presakral fasya ve fasya propria arasındaki planda yapılır. Total mezorektal eksizyon, doku planlarını kullanarak nispeten kolay ve kansız rektal ve mezorektal diseksiyon yapılmasını kolaylaştıran iyi tanımlanmış onkolojik bir tekniktir(3). Rektumun lenfatikleri mezorektum içerisinde yer almaktadır ve total mezorektal eksizyon, onkolojik prensipler dahilinde tümöral doku ile birlikte ilgili vasküler ve lenfatik yapıların da eksizyonunu sağlamaktadır. Rektumun bu tekniğe uygun olarak rezeksiyonu ve anatomiye tam bir hakimiyet ile rektal kanser cerrahisi sonrası lokal rekürrenslerin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir(2).

2.2.1 Pararektal Fasya

Paryetal peritonun pelvik duvar ve pelvik tabanı döşediği kalınlaşmış bölgesi endopelvik fasya olarak isimlendirilir. Anterior sakrum periostuna sıkıca yapışık olan bölüm ise presakral fasya olarak isimlendirilir. Fasya propria ise endopelvik fasyanın ince bir katlantısıdır, mezorektumu sararak laterallerde rektal ligamentlerin oluşmasına yardım eder. Lateral rektal ligamentler aslında orta rektal arterin dallarını mezorektuma ulaştıran anterolateral yapılardır. Bu ligamentler sempatik ve parasempatik liflerin karışık olarak bulunduğu otonomik sinirlere yakındır ve bu ligamentlerin pelvik yan duvara yakın bir bölgeden kesilmesi bu sinirlere zarar vererek impotans ve üriner inkontinansa neden olabilir(4) (Şekil 1).



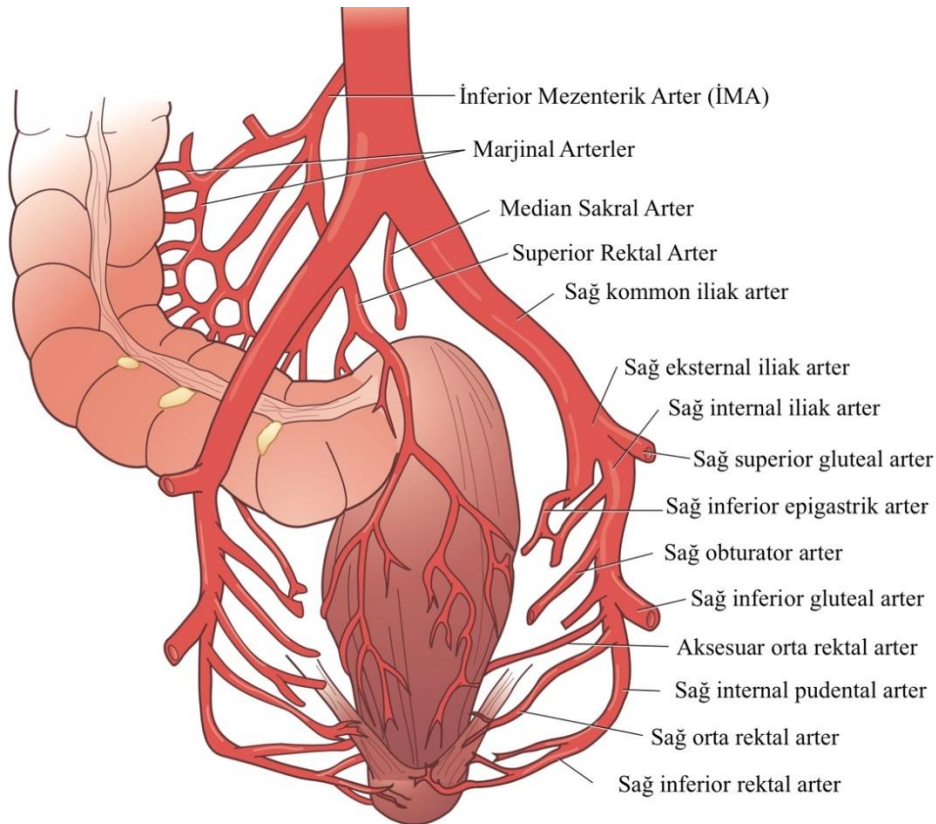
Şekil 1.Endopelvik fasya

Rektosakral fasya ya da Waldeyer Fasyası, endopelvik fasyanın kalın bir katlantısıdır ve S4 seviyesinde endopelvik fasyayı fasya propriaya bağlayarak anorektal halkaya kadar uzanır. Waldeyer fasyası cerrahi açısından önemli bir

referans noktasıdır(4). Abdominal yaklaşım ile Waldeyer fasyasının diseksiyonu ile derin retrorektal pelvise ulaşım sağlanmış olur. Fasya propria ve presakral fasya arasından yapılan diseksiyonlar, minimal vasküler ve nöral yaralanma riskiyle onkolojik prensiplere uygun bir diseksiyon yapılmasını sağlar(2). Presakral fasyanın yırtılması sonucunda vertebro-baziler venöz pleksus hasarlanırsa abondan kanamalar ile karşılaşılabilir. Rektal kanser cerrahisi sırasında fasya propria yırtılır ve mezorektum rezeksiyon spesmeninde yer almazsa bu sefer de lokal rekürrens riski önemli oranda artacaktır(2).

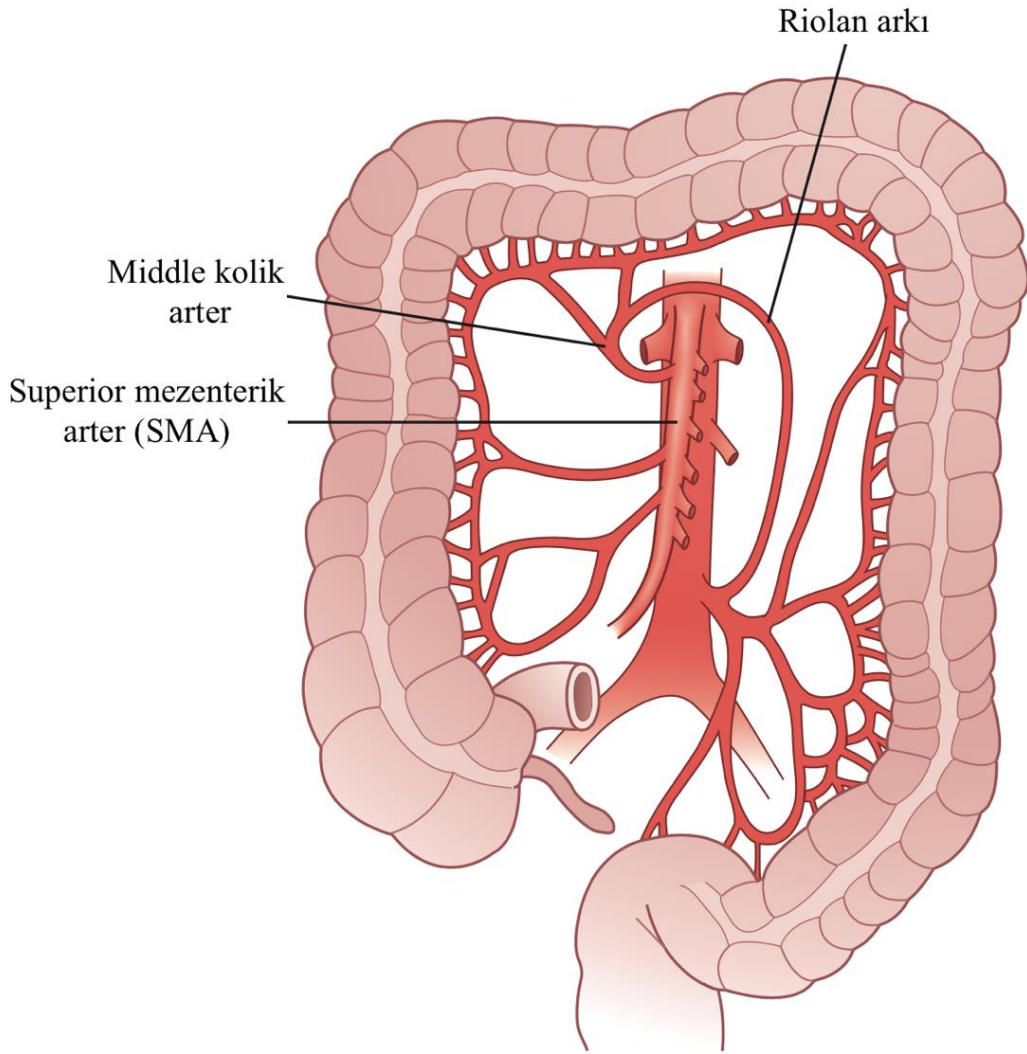
2.2.2 Arteriyel Beslenme, Venöz ve Lenfatik Drenaj

Gastrointestinal sistemin vasküler anatomisinin anlaşılmasının temelinde gastrointestinal sistemin embriyolojisinin tam olarak anlaşılması yatmaktadır. Ön barsak çölyak arter tarafından, orta barsak SMA tarafından, arka barsak ise İMA tarafından beslenmektedir. Gastrointestinal sistemdeki arteriyel beslenme zenginliği ve majör damar sistemleri arasındaki kollateraller çok iyi bilinmelidir(3) (Şekil 2).



Şekil 2. Rektumun arteriyel beslenmesi

İMA L2, L3 seviyesinde, bifurkasyondan 3-5 cm mesafede aortadan çıkar. Riolan arkı ilk defa Jean Riolan tarafından tarif edilmiştir, proksimal SMA ile proksimal İMA arasında bağlantı sağlayarak adeta yaşamsal bir sigorta görevi görmektedir. İMA stenozunda bu arktaki akım ileri doğru olurken SMA stenozunda retrograd akım oluşur. Arteriografi ile kalın ve geniş bir Riolan arkının tespiti İMA ya da SMA'dan birinin tıkalı olduğuna işaret eder(3) (Şekil 3).



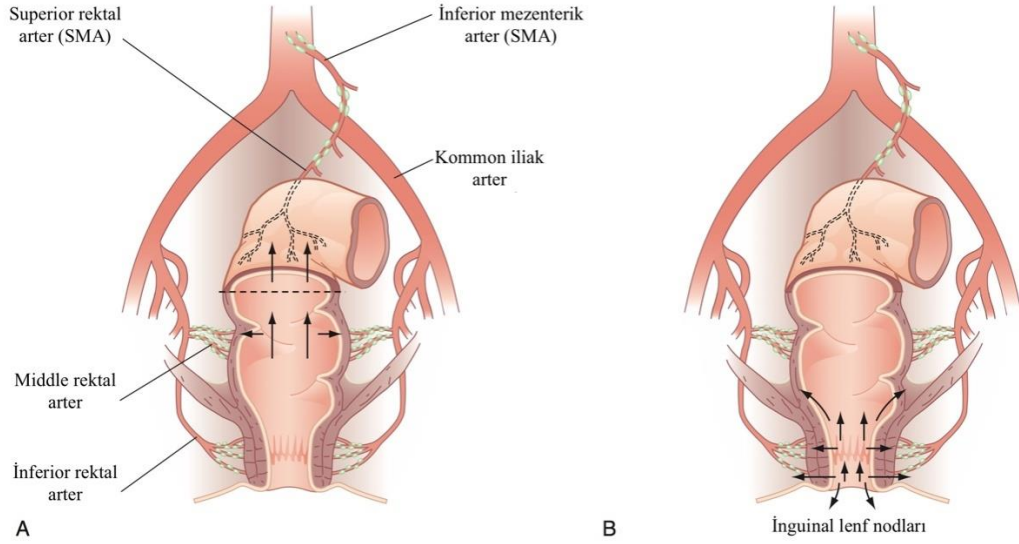
Şekil 3.Riolan arkı

İMA, rektumun arkasına dolaşıp mezorektumun içine girerek superior rektal arter (superior hemoroidal arter) olarak sonlanır, daha sonra da rektumun submukozasına girerek anal kanala kadar ulaşan submukozal pleksusu oluşturur.

Anal kanal ayrıca middle rektal (hemoroidal) ve inferior rektal (hemoroidal) arterlerden de beslenir. Middle rektal arter İnternal iliak arterin bir dalıdır. Boyut olarak değişken olmakla birlikte rektuma anterolateralden girerek lateral rektal ligamentlerin biraz anteriorunda seyreder. Spesmenlerin %40-80'inde bu arterin olmadığı bildirilmektedir(3). İnterior rektal arter ise İnternal iliak arterin en distal dallarından biri olan pudental arterin bir dalıdır. Obturator kanalın içinden geçerek, obturator fasya, iskiyorektal fasya ve eksternal anal sfinkteri katederek anal kanala ulaşır. Abdominoperineal rezeksiyonlarda perineal diseksiyon sırasında bu arterle karşılaşılır(5).

Kolon ve rektumun venöz drenajı arterleri ile aynı isimlendirmeye sahiptir. Distal transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumun büyük kısmı inferior mezenterik ven aracılığı ile aortanın solundan splenik vene drene olur. Anal kanalın venöz drenajı ise middle ve inferior rektal venler aracılığı ile İnternal ilak ven ve sonuçta inferior vena kavaya (İVK) olmaktadır. Alt rektum ve anal kanaldaki bu çift yönlü drenaj, bu bölgelerdeki tümörlerin metastaz paternlerinin gastrointestinal sistemin diğer bölgelerinden farklı olmasına neden olmaktadır.

Bölgenin lenfatik drenajı da arteryel dolaşıma uymaktadır. Kolonun ve rektumun proksimal 2/3'lük kesiminin lenfatikleri nihayetinde para-aortik lenf nodları üzerinden sisterna şili'ye açılırken, distal rektum ve anal kanal lenfatikleri hem para-aortik lenf nodlarına hem de lateralde İnternal iliak ve yüzeysel inguinal lenf nodlarına drene olabilmektedir. Dentat çizgi, lenfatik drenajın ayrıştığı seviyeyi net olarak göstermesine rağmen yapılan çalışmalarda dentat çizgiye 10 cm mesafeden bile yapılan boya enjeksiyonlarında lenfatiklerin vajen, uterin round ligamenti gibi komşu organların lenfatikleri yoluyla drene olabildikleri gösterilmiştir (Şekil 4a ve 4b).



Şekil 4. Rektumun (A) ve anal kanalın (B) lenfatik drenajı

2.2.3 İnervasyon

Sol kolon ve rektumun sempatik lifleri L1 ve L3 seviyesindeki pregangliyonik lumbal splanklik plaksustan gelir. Bu lifler aortik bifurkasyonun hemen üzerindeki preaortik pleksusta sinaps yaparak postgangliyonik lifler IMA ve superior rektal artere eşlik ederek sol kolon, sigmoid ve rektuma ulaşır. Aşağı rektum, pelvik taban ve anal kanal postgangliyonik sempatik lifleri pelvik pleksustan alır. Pelvik pleksus pelvik yan duvara bitişiktir ve lateral rektal ligamentlere komşudur. Pelvik pleksusa sempatik lifler bilateral hipogastrik pleksus tarafından oluşturulan sakral promontoryum üzerindeki sakral pleksustan gelir. Pelvise superior rektal arteri izleyerek dorsalden giren bu sempatik lifler erkekte ejakülasyonda görev almaktadır. Rektal diseksiyon sırasında her iki hipogastrik pleksusun kesilmesi durumunda ejakülatuar disfonksiyona neden olmaktadır(6).

Pelvik parasempatik lifler, diğer adıyla nervi erigentes, S2-S4'ten köken almaktadır. Sakral foramina düzeyinden sonra pregangliyonik parasempatik lifler postgangliyonik sempatik lifler ile birleşmektedir. Bu karma sinir lifleri pelvik pleksus aracılığı ile prostat, üretra, seminal vezikül, mesane ve pelvik taban kaslarının inervasyonundan sorumludur. Rektal diseksiyon sonucunda pelvik pleksus hasarlanırsa nörojenik mesane ve seksüel disfonksiyon görülebilmektedir. Rektal diseksiyon sonrası erektil disfonksiyon ve nörojenik mesane görülme ihtimali %45'e

kadar çıkmaktadır. Nörojenik defisitlerin şiddeti ve tipi sinir hasarının seviyesine göre değişmektedir. İMA'nın yüksek seviyede bağlanmasıyla sakral promontoryuma komşu hipogastrik pleksusun hasarına neden olarak retrograd ejakülasyon ve mesane disfonksiyonu gibi sempatik disfonksiyon belirtilerine neden olabilmektedir. Periprostatik miks sempatik ve parasempatik liflerin hasarı impotans ve atonik mesane ile sonuçlanabilmektedir(6).

2.3 HİSTOLOJİ

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

2.3.1 Mukoza

Epitel, destekleyici lamina propria ve ince muskularis mukoza komponentlerinden oluşur. Mukozanın esas fonksiyonu su, sodyum, vitamin ve minerallerin emilme ve potasyum ve bikarbonatın lümene sekresyonudur. Rektum mukozasında plika ve villuslar izlenmez. Goblet hücreleri ve enterositler en fazla sayıda olan hücre tipleridir. Enteroendokrin hücreler dağınık yerleşim gösterirken, ince barsakta görülen paneth hücreleri kolonun diğer kısımlarında olduğu gibi rektumda da mevcut değildir. Mukoza rektumda proksimale göre daha kalın olup, venler daha belirgin hale gelmiştir. Lieberkühn kriptaları da daha uzun olarak izlenmektedir. Lamina propriada submukozaya doğru uzanan lenfositler ve plazma hücreleri görülür(7).

2.3.2 Submukoza

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

2.3.3 Muskularis Propria

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

2.3.4 Perirektal Yağ Dokusu-Adventisya

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

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

2.4 REKTAL KANSER

2.4.1 Epidemiyoloji

Kolorektal kanserler gelişmiş ülkelerde akciğer ve meme karsinomlarından sonra en sık ölüme neden olan malignite grubunu oluşturmaktadır ve insidansı birçok ülkede artış göstermektedir. Kolorektal kanserlerde beş yıllık sağkalım oranı tüm hastalar için ortalama %40 kadardır. Dünyada her yıl ortalama 800.000 yeni kolorektal kanser tanısı konulmaktadır, bu da tüm kanserlerin % 10'u kadardır (11).

Kolorektal kanserden ölüm oranı özellikle sistemik tedavideki gelişmelere bağlı olarak, 1990'lı yıllardan beri progressif bir şekilde, yılda ortalama %3 oranında azalmaktadır. Ancak, halen kanser nedeni ile ölümlerin ikinci en sık nedeni olmaya devam etmektedir (12).

Kolorektal kanser insidansında yaşın etkisi herhangi bir demografik faktörden daha büyüktür. Sporadik kolorektal kanser bütün gruplarda 45-50 yaşın üzerinde dramatik olarak artar. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görölmektedir. Genel olarak kolorektal kanser insidansı ve mortalitesi ekonomik gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelerde daha sıktır. Bu değişim yüksek oranda yağlı ve kırmızı et tüketimi, fiziksel aktivite eksikliğine bağlı obezite ve artan ortalama yaşam süresine bağlıdır (13, 14).

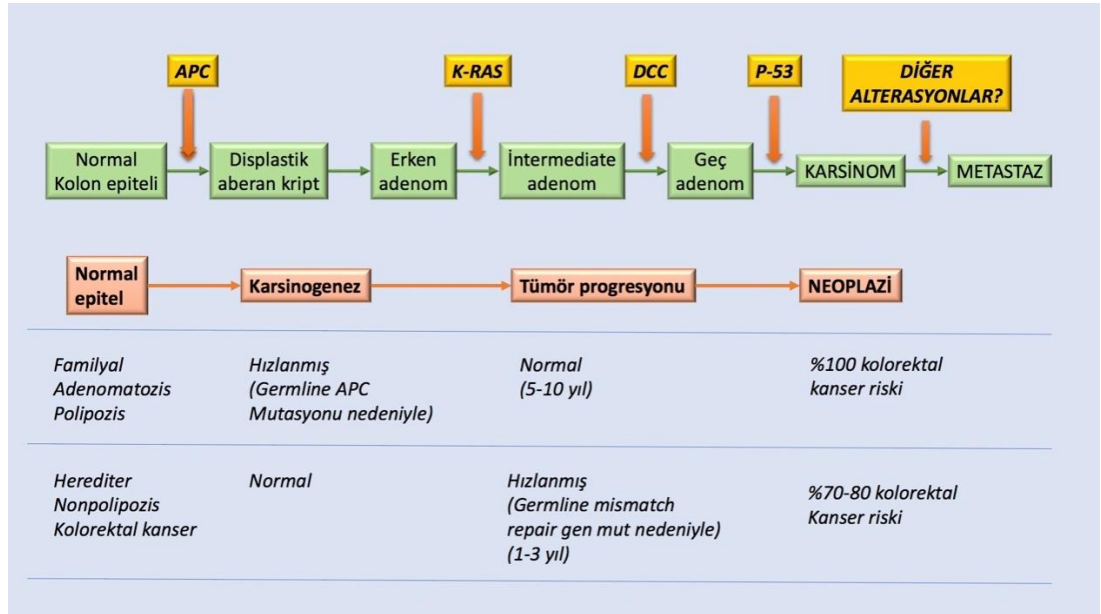
Klasik olarak kolon kanseri solda ve distalde daha sık görölse de sağ taraf ve proksimal kolon kanser insidansı da giderek artmaktadır. Bu anatomik değişiklik multifaktöriyeldir; artan yaşam süresi, kolon ve rektumun luminal prokarsinogen ve karsinogenlere verdiği farklı cevap, proksimal kolonda mismatch tamir genlerindeki defekt sonucu gelişen mikrosatellit insitabilite ve sol kolon-rektum kanserinde kromozomal insitabilite yolakları gibi genetik faktörler. Anatomik varyasyonlardaki bu gelişmeler tarama prosedürlerini, kemoprevensiyon cevabını, kemoterapi cevabını ve hastalığa bağlı yaşam süresini etkileyebilir (15, 16).

Ailesel faktörler sporadik kolorektal kanser riskine önemli oranda katkıda bulunur ve bu birinci veya ikinci derece akrabalarda ve kanserin başlangıç yaşına bağlıdır. En az birinci derece akrabalarında kolorektal kanser görölen bireylerde risk iki kat artmıştır. İki tane birinci derece akrabada veya 50 yaşın altında kolon kanseri görölen bir birinci dereceden akraba varsa risk üç kattan fazladır. İkinci derece akrabalarda görölmüşse risk iki kattan fazladır (17). Eğer kanser 60 yaşın altında görölmüş ise daha da artmış bir risk söz konusudur. Benzer şekilde kolorektal kanserli hastanın birinci derece akrabalarında premalign adenom veya kolorektal kanser görölme riski artmıştır (18).

2.4.2 Genetik ve Karsinogenez

Kolorektal kanser genetiği ile ilgili bilgiler 1988 yılında benign adenomatöz poliplerin invaziv karsinoma dönüşümü sırasında oluşan genetik değişimlerin gösterilmesi ile gelişmeye başlamıştır. Bu süreç içerisinde Kolorektal karsinogenezde rol oynayan genetik ve moleküler değişimler hakkında çok önemli bilgiler gün ışığına çıkarılmıştır. Tümör supresör genler, DNA mismatch tamir genler

(MMR), proto-onkogenler ve promoter bölgelerin hipermetilasyonu hem sporadik hem de ailesel kolorektal karsinomlarda önemli rol oynamaktadır. Bu konuda tanımlanmış en iyi bilinen karsinogenez modellerinden birisi Fearon-Vogelstein adenom-karsinom çok basamaklı karsinogenez modelidir (Şekil 5). Bu modelde neoplaziye giden yolda proto-onkogen ve tümör supresör gen hasarları rol oynamaktadır(19). Çok basamaklı karsinogenez modelinde erken dönem mutasyonların zamanla genetik hasar yükünü artırdığı ve nihayetinde neoplazi ile sonuçlandığı görülmektedir. Üzerinde en çok çalışılan spesifik genetik mutasyon Adenomatozis polipozis koli (APC) gen mutasyonudur.



Şekil 5. Hereditör ve sporadik kolorektal kanserde adenom-karsinom sekansı

2.4.2.1 Tümör Supresör Genler

Tümör supresör genler mitotik aktiviteyi inhibe ederek hücre siklusunu kontrol eden ve böylece tümör oluşumunu engelleyen proteinleri kodlayan genlerdir. Bu genlerdeki mutasyonlar hücre siklusunda kontrol kaybı ve devamında neoplastik dönüşümle sonuçlanır. Tümör supresör genlerdeki muhtemel mutasyon ve epigenetik değişiklikler nokta mutasyonları, heterozigosite kaybı, çerçeve-kayması tipi mutasyonlar ve promoter hipermetilasyonlarıdır. Bu süreçte ilk oluşan mutasyonlar

sürücü (driver) mutasyonlarıdır ve akabinde diğer mutasyon kaskatına neden olmaktadır. Tümöral gelişim için tümör supresör genlerin her iki allelinde de mutasyon ve disfonksiyon olması gerekmektedir.

APC geni 5q21'de lokalize bir tümör supresör gendir ve B-catenin proteinini kodlar. APC geni ayrıca Wnt ekspresyonunu da kontrol ederek hücre siklusuna etki eder. Wnt gen ürünleri doku gelişiminde ve farklanmasında görev alan ekstraselüler sinyal molekülleridir. Normal şartlarda intrasitoplazmik B-catenin seviyesinin azalması Wnt ekspresyonunda azalmaya neden olur. APC mutasyonunda mutant APC proteini B-catenin seviyelerinde artışa neden olarak Wnt aktivasyonuna neden olur. Wnt overekspresyonu ise siklin D1 ve MYC gibi onkogenlerin aktivasyonunu sağlar.

Adenom-karsinom kaskatında ilk mutasyona uğrayan gen APC'dir. Otozomal dominant kalıtılan familyal adenomatozis polipozis (FAP) sendromunda mutasyona uğrayan gen APC'dir. FAP vakalarının %30'unda de-novo mutasyon görülmektedir, ki bu hastalarda aile öyküsü yoktur.

2.4.2.2 Mismatch Tamir Genleri (MMR)

MMR genleri "bakıcı" gen olarak adlandırılır çünkü DNA replikasyonu sırasında oluşan spontan hataların tamir edilmesinden sorumludur. MMR genlerindeki fonksiyon kaybı tümör progresyonunu hızlandırmaktadır. MLH1, MSH2, MSH3, PMS1, PMS2 ve MSH6 gibi MMR genlerindeki mutasyonlar herediter non-polipozis Kolorektal kanser (HNPCC) sendromunun gelişmesinden sorumludur. MMR gen mutasyonları mikrosatellit instabilitesi ile birliktelik gösterir. Bu sekansların stabilitesi tüm genomun bütünlüğünü sağlamaktadır. MMR gen mutasyonları DNA sentezinin olduğu S fazında hatalara neden olmaktadır.

2.4.2.3 Onkogenler

Proto-onkogenler, hücre proliferasyonundan sorumlu proteinleri kodlayan genlerdir. Proto-onkogenlerin bir allelindeki mutasyon onkogenez için yeterlidir. Mutasyon sonrası proto-onkogenler onkogen adını almaktadır. Proto-onkogenler genellikle büyüme faktörlerini (TGF-B, EGF, IGF), büyüme faktör reseptörlerini

(erbB2), sinyal proteinlerini (src, abl, ras) ve nükleer transkripsiyon faktörlerini (myc) kodlamaktadır.

2.4.2.4 Adenom-Karsinom Sekansı

Kolorektal karsinomların büyük bölümü bu sürece uygun şekilde gelişmektedir. Kolorektal kanserlerin genetik ve moleküler altyapısı hakkındaki bilgilerin kısıtlı olduğu zamanlarda Kolorektal kanserlerin de-novo olarak mı geliştiği yoksa benign bir adenomatöz öncül lezyondaki bir dizi değişiklik sonucu mu geliştiği tartışmalı bir konu idi. Günümüzde artık kolorektal kanserlerin adenom-karsinom sekansı neticesinde geliştiği birçok otorite tarafından kabul görmesine rağmen hala vaka raporları şeklinde de-novo karsinogenez süreci sonucu gelişen kolorektal kanserler rapor edilmektedir. Adenom-karsinom hipotezini destekleyen bulgular şunlardır:

- Adenom/polip boyutu arttıkça karsinom gelişme riski de artmaktadır. 1 cm altındaki tübüler adenomlarda kanser riski <%5 iken 2 cm'den büyük tübüler adenomlarda bu risk %35'tir. Benzer şekilde 2 cm'den büyük villöz adenomlarda kanser gelişme riski %50'dir.
- İnvaziv kolorektal kanserlerin çoğunda histolojik olarak rezidüel adenom alanları gösterilmektedir.
- Benign poliplerin izlemleri sonucu invaziv kanser gelişimi gösterilmiştir.
- Kolorektal adenom saptanan kişilerde yaşam boyu kolorektal kanser gelişme riski artmıştır.
- Polipleri eksize edilen hastalarda yaşam boyu kolorektal kanser riski polipleri eksize edilmeyen hastalara göre artmıştır.
- Benign kolorektal polipler 50 yaşında pik yaparken, invaziv kolorektal kanser 60 yaşında pik yapmaktadır. Bu da yaklaşık 10 yıllık bir neoplastik dönüşüm sürecini göstermektedir.

2.4.3 Herediter Kolorektal Kanser Sendromları

FAP tüm kolorektal kanserlerin %1'ini oluşturur. 13-19 yaş arası çocuklardan 30 yaşına kadar olan hastalarda, yüzlüsayıllardan başlayıp binlerce olabilen kolonik polip olmasıdır ve şayet kolon cerrahiolarak çıkarılmazsa hastaların %100'ünde kanser gelişecektir. Kolon dışı tutulumlar benign olabileceği gibi (retinal pigment

epitelyal konjenital hipertrofi, mandibuleroosteoma, fazla diş, epidermal kistler, adrenal kortikal adenomlar, desmoid tümör)malign durumlar da (tiroid tümörleri, %5-10 oranında duedonal ve ampuller adenokarsinom riski taşıyan gastrik ve ince barsak polipleri, beyin tümörleri) görülebilir (20).

Beyin tümörleri glioblastoma multiforme ve medulloblastoma olmak üzere iki türde olabilir ve beyin tümörleri ile kolonik poliplerin birlikte görülmesine Turcot Sendromu adı verilir. Turcot Sendromundaki kolonik polipler klasik FAP'agöre sayıca daha az ama daha büyüktürler (21). Kolorektal kanser gelişimi için predispoze olan kolonik poliplerin sayısı 100'ü aşmıyorsa bu azaltılmış FAP olarak adlandırılır (22).

HNPCC (Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser) tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık %3'ünü oluşturur. Göze çarpan özellikleri, polip sayısının 100'den fazla olmaması ve tercihen sağ veya poksimal kolonda yerleşmesidir. Kolorektal kansere dönüşme oranında minimal bir artış vardır ve kansere dönüşme ortalama yaşı 43'tür. Tip 2 HNPCC ekstrakolonik tümörlerin (mide, ince barsak, safra yolları, renal pelvis, üreter, mesane, uterus, over, deri ve belki de pankreas köken alan) eşliketmesi ile tip 1'den ayrılır. HNPCC sendromunda yaşam boyu kolorektal kanser gelişim riski %80, endometrial kanser gelişim riski %40 ve diğör bütün tümörlerin görülme riski %10'dan azdır. Hereditör nonpolipozis sendromunun deri tümörlerini içeren formu Muir-Torre sendromu olarak adlandırılır (23).

HNPCC yaklaşık %80 oranında otozomal dominant bir hastalıktır. Mismatch tamir genlerindeki mutasyonlar bu hastalığa neden olur. Bakterilerde ve mayalarda saptanan mismatch tamir genlerinde, DNA replikasyonu sırasında spontan veya eksojen ajanlara bağılı (ultraviyole ışınları, kimyasal karsinogenler) bu genler kodlayan enzimlerde hata oluşabilir. Bu mismatch tamir genlerindeki mutasyonların mikrosatellit instabilitesi (MSI) ile sonuçlanır ve böylece hedef bölgelerinde (TGF β 2 reseptör, bax, IGF-1 reseptörü ve diğörleri) somatik mutasyonlara ortam yaratır. Germline mutasyonların yaklaşık %60'ında hem hMLH1 hem de hMSH2 gen mutasyonları bulunmuştur (23).

Bilinen sendromlardan bağımsız olarak, kolorektal kanserlerin yaklaşık %20-30'nun da kalıtsal yatkınlık nedeni ile oluştuğı düşünölmektedir. Bu diğör sorumluların belirlenmesi ile büyük bir klinik etki oluşacaktır (24).

2.4.4 Kolorektal Polipler

İntestinal mukozadan köken alan polipler görünüşlerine göre ikiye ayrılır: sapsız ve sessil polipler. Histolojik olarak da tübüler adenom, villöz adenom ve tübülovillöz adenom olarak sınıflanır. Poliplerin %65-80'i tübüler adenomdur. Poliplerin %10-25'i tübülovillöz, %5-10'u villöz adenomdur. Tübüler adenomlar genellikle sapsız olurken villöz adenomlar genellikle sessil yapıda olurlar. Tübüler adenomlarda atipi daha nadir görülürken villöz adenomlarda daha sıklıkla atipi görülmektedir. Poliplerde eş zamanlı olarak invaziv karsinom saptanma oranı polibin histolojik tipine ve boyutuna göre değişmektedir. 1 cm altındaki tübüler adenomlarda kanser riski <%5 iken 2 cm'den büyük tübüler adenomlarda bu risk %35'tir. Benzer şekilde 2 cm'den büyük villöz adenomlarda kanser gelişme riski %50'dir.

Poliplerde tercih edilen tedavi yöntemi kolonoskopik rezeksiyondur. Kolonoskopide görülen tüm poliplerde eksizyon endikasyonu vardır. Sapsız poliplerde snare tekniği ile eksizyon hızlı ve kolay olmasına rağmen sessil poliplerde bu tekniğin kullanılması daha zordur ve perforasyon riski vardır. Bu nedenle sessil poliplerin tabanına submukozal salin enjekte edilerek polibin lümenine protrüde olması sağlanabilir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda histopatolojik inceleme için segmental kolektomi endikasyonu mevcuttur.

Haggitt ve arkadaşları polip zemininde gelişen karsinomları sınıflamak için geliştirdikleri sisteme göre:

- Seviye 0: Karsinom muskularis mukozayı invaze etmemiş (karsinoma insitu ya da intramukozal karsinom)
- Seviye 1: Karsinom muskularis mukozayı submukozaya doğru invaze etmiş ancak karsinom hala polip tepesinde sınırlı
- Seviye 2: Karsinom polip boynunu invaze etmiş (polip tepesi ile sapsız arasındaki bölge)
- Seviye 3: Karsinom polip sapsızını herhangi bir derecede invaze etmiş
- Seviye 4: Karsinom polip sapsızındaki submukozayı invaze etmiş ancak muskularis propria intakt.

Bu sınıflamaya göre invaziv karsinom içeren tüm sessil polipler seviye 4 olarak sınıflanmaktadır.

Eğer bir polipte kötü diferansiye karsinom hücreleri varsa ya da lenfovasküler saha invazyonu (LVSI) varsa nodal metastaz riski %10'dur ve agresif olarak tedavi edilmelidir(25). İnvazyon seviyesi 1-3 arasında olan saplı poliplerde yukarıda bahsedilen kötü prognostik faktörler yoksa uzak metastaz riski çok düşüktür ve cerrahi sınırlar negatif olmak şartı ile kolonoskopik polip rezeksiyonu yeterlidir.

Hiperplastik polipler en sık görülen kolorektal poliplerdir. Büyük bölümünde karsinom riski düşüktür.

2.4.5 Rektum Kanseri Kliniği

Rektum kanseri yönetimindeki en önemli basamaklardan birisi hastanın preoperatif olarak tam ve doğru değerlendirilmesidir. Ancak bu durumda hastaya uygun cerrahi ve adjuvan tedaviler seçilebilir.

Preoperatif hastalar klinik TNM (cTNM) sistemi kullanılarak evrelendirilir. Bu sistemde tümörün rektum duvarına invazyonu (cT), lenf nodu metastaz durumu (cN) ve uzak organ metastazları (cM) değerlendirilir. Tedavinin planlanmasında ayrıca anal sfinkter tutulumu, pelvik taban kaslarının tutulumu, komşu pelvik organlara yayılım ve pelvik yan duvar invazyonu önemli noktalardır. Hastalığın klinik olarak evrenmesi klinisyene tahmini, ancak iyi bir preoperatif değerlendirme yapılmışsa tutarlı bilgiler vermektedir. Tedavinin klinik evrelemeye göre planlanmasında olası evrelemedeki olası hata payları göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin hastanın klinik olarak olduğundan düşük evrede saptanması sonucunda preoperatif kemo/radyoterapi verilmeyebileceğinden cerrahi sonrası lokal rekürrens riski artmış olacaktır. Tam tersi klinik olarak ileri evrede saptanan bir hasta gereksiz yere fazla tedavi ve bunun getireceği olası komplikasyonlarla karşılaşabilecektir.

2.4.5.1 Semptom ve Bulgular

Rektal kanama, barsak alışkanlıklarında değişiklik, kilo kaybı, iştah azalması, halsizlik ve bazen de obstrüktif semptomlarla ortaya çıkabilir. Bu semptomlardan sadece obstrüksiyon semptomları hastalığın evresi ile ilişkilidir (26). Fizik muayenede karın içinde palpable kitle, hematokezya (sol kolon verektum kanserlerinde), melena(sağ kolon kanserlerinde) saptanabilir. Daha az derecedeki kanama ise gaytada gizli kan testi ile saptanabilir. Palpe edilebilen lenf bezleri,

hepatomegali, sarılık veya pulmoner semptomlar metastatik hastalığa işaret edebilir. Obstrüksiyon genellikle sol kolonda ve sigmoidde olur ve abdominal distansiyon ve konstipasyon ile belirlir. Sağ kolon semptomları ise daha sinsi seyredir. Kolorektal kansere bağlı komplikasyonlar akut gastrointestinal kanama, akut obstrüksiyon, perforasyon ve metastazlara bağlı uzak organ fonksiyon bozukluğudur.

Laboratuvar değerlerinde demir eksikliği anemisi, elektrolit dengesizliği ve karaciğer fonksiyon değerlerinde anormallik saptanabilir. Karsino embriyonik antijen (CEA) yükselmiş olabilir ve post operatif monitörizasyonu hastalığın nüksünü takip etmede oldukça yararlı olabilir (27).

Rektum kanserleri, lenfatik, hematojen, komşuluk ve transperitoneal yollarla yayılır. En sık görülen metastaz bölgeleri, bölgesel lenf nodları, karaciğer, akciğer ve peritondur. Metastatik hastalarda belirti ve bulgular metastaz alanına göre değişir. Sindirim sisteminin venöz drenajı portal sistem aracılığı ile olduğu için hematojen yayılım en çok karaciğere sonrasında ise sırasıyla akciğere, kemiklere ve beyine olur. Bu konuda distal rektum kanserleri ayrıcalık gösterir; inferior rektal venler, vena kava inferiora drene oldukları için ilk metastaz bölgesi doğrudan akciğer olabilir.

2.4.5.2 Evreleme

1930 yılında İskoç patolojist Cuthbert Dukes tarafından rektal kanserin sınıflama şeması çalışılmış ve geliştirilen bu sistem onun adıyla anılmıştır (Tablo 1). Bu sistem üzerinde hem Dukes hem de diğerleri tarafından modifikasyonlar yapılmıştır (Tablo 2 ve Tablo 3).

Tablo 1. Orijinal Dukes Sınıflaması

ORİJİNAL DUKES SINIFLAMASI

Evre A: Tümör barsak duvarı ile sınırlı
Evre B: Tümör barsak duvarının tümünü tutmuş
Evre C: LN pozitif
C1: Lokal LN tutulumu
C2: Uzak LN tutulumu

LN: lenf nodu

Tablo 2. Astler-Coller Sınıflaması

ASTLER-COLLER SINIFLAMASI

Evre A: Lezyon mukozaya sınırlı

Evre B1: Lezyon muskularis propriyaya invaze

Evre B2: Lezyon muskularis propriyayı aşar

Evre C1: LN tutulumu var ancak tümör barsak duvarında sınırlı

Evre C2: LN tutulumu ile birlikte tümör barsak duvarını aşmış

LN: Lenf nodu

Tablo 3. Modifiye Astler-Coller Sınıflaması

MODİFİYE ASTLER-COLLER SINIFLAMASI

Evre A: Tümör mukoza ve submukozada sınırlı

Evre B:

B1: Muskularis propriya tutulumu var, LN negatif

B2m: Tüm duvar mikroskopik olarak tutulu, LN negatif

B2g: Tüm duvar makroskopik olarak tutulu, LN negatif

B3: Tümör komşu yapılara invaze, LN negatif

Evre C:

C1: Muskularis propriya invaze, LN pozitif

C2m: Mikroskopik olarak tüm duvar tutulumu var, LN pozitif

C2g: Makroskopik olarak tüm duvar tutulumu var, LN pozitif

C3: Komşu organ invazyonu ve LN pozitif

Evre D: Uzak metastaz

LN: Lenf nodu

Güncel AJCC/UICC evreleme sistemi şu an kullanılan tek sistemdir. TNM sisteminde primer tümörün boyutu değil invazyon derecesi T, metastatik lokorejyonel lenf nodlarının sayısı N ve metastazların varlığı veya yokluğu M olarak tanımlanır (28) (Tablo 4).

T= Primer tümör

TX: Primer tümörü bilinmeyen

T0: Primer tümörü yönünde bulgu yok

Tis: Karsinoma in situ

T1: Tümör submukozaya invaze

T2: Tümör muskularis propria'ya invaze

T3: Tümör muskularis propria'yı subserozaya ya da non-peritonealize perikolik dokuya kadar invaze ediyor

pT3a: Muskularis propria sınırından <1 mm öteye invazyon

pT3b: Muskularis propria sınırından 1-5 mm öteye invazyon

pT3c: Muskularis propria sınırından 5-15 mm öteye invazyon

pT3d: Muskularis propria sınırından >15 mm öteye invazyon

T4: Tümör komşu organ ya da yapılara invazyon göstermekte (pT4a) ve/veya visseral peritonu perforasyon etmektedir (pT4b).

N= Bölgesel lenf nodları

NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte N0: Lenf nodu metastazı yok

N1: 1-3 lenf nodu metastazı mevcut

N2: 4 ya da daha fazla lenf nodu metastazı mevcut

M= Uzak metastaz

MX: Uzak metastaz değerlendirilememekte

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz mevcut

Tablo 4. Rektum Kanseri İçin TNM Evrelemesi

EVRE	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	N0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1-N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1-N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	T (her)	N (her)	M1a
IVB	T (her)	N (her)	M1b

İn situ adenokarsinom (Tis) glanduler bazal membran veya lamina propria ile sınırlı kanserleri içerir. Yüksek dereceli ve ciddi displazi in situ karsinom ile eş anlamlıdır ve Tis olarak sınıflandırılır. T1 tümör submukoza tutulumu ile sınırlıdır. T2 tümör muskularis propria tutulumu içerir ve T3 tümör subseroza tutulumunu veya nonperitoneal perikolik ve perirektal doku invazyonunu içerir. T4 tümör diğer organlara ve yapılara invazyonu (T4a) ve perfore visseral peritonumu (T4b) içerir. Tümörün diğer kolorektal segmentlere seroza yoluyla invazyonu (çekum tümörünün sigmoide invazyonu gibi) T4a olarak evrenir. Tümör diğer organlara makroskopik olarak bitişik ise klinik T4a, ancak mikroskopik değerlendirmede adezyon saptanmazsa patolojik T3 olarak sınıflanır.

Lenf nodu sayısının prognostik öneminden dolayı, güncel TNM sınıflamasında en az 12 lenf nodunun değerlendirilmiş olması ve hem değerlendirilen total lenf nodu sayısının hem de tümör saptanan lenf nodu sayısının belirtilmesi gerekmektedir. Lenf

nodu değerlendirmesinde yetersiz bilgi varsa Nx, değerlendirilen bütün lenf nodlarında tümör saptanmamışsa N0, bölgesel bir lenf nodu tutulumu varsa N1a, 2-3 lenf nodu tutulumu varsa N1b, 4-6 lenf nodu tutulumu varsa N2a, 7 ve daha fazla lenf nodu tutulumu varsa N2b olarak tanımlanır. Perikolik, perirektal ve bitişik mezenterde rezidüel lenf nodu kanıtı yokken saptanan metastatik nodül ve odaklar rejyonel lenf nodu metastazı gibi kabul edilmelidir.

Evre 1 hastalık T1-2N0M0, Evre 2 hastalık T3-4N0M0 olarak tanımlanır. T evresi Evre 2 hastalık için prognostik anlam taşır. Bu nedenle T3N0 Evre-2a, T4aN0 Evre-2b, T4BN0 Evre-2c olarak tanımlanır.

Uzak metastaz kanıtı olmayanlar M0 kabul edilir. Uzak metastaz saptanmışsa M1 olarak sınıflanır. Eksternal iliak, common iliak, paraaortik, supraklavikuler ve diğer nonrejyonel lenf nodları uzak metastaz (M1) gibi kabul edilir. M1 evresi ikiye ayrılır; bir uzak organda metastaz veya bir uzak lenf nodu tutulmuşsa M1a, birden fazla uzak organ veya lenf nodu tutulmuşsa veya peritona yayılım varsa M1b olarak kabul edilir.

Tümör tümüyle çıkarılmış ve histolojik olarak sınır negatif ise R0, tam olarak çıkarılmış ama mikroskopik sınır pozitif ise R1, yetersiz rezeksiyon yapılmış ve makroskopik olarak tümör var ise R2 olarak sınıflanır. R0, R1 ve R2 rezeksiyonların üçü de güçlü prognostik önem taşırlar.

Proksimal, distal ve circumferential radial sınırlar (CRM) prognostik anlam taşırlar ve bir patoloji raporunda açık şekilde belirtilmelidirler. CRM, cerrahi olarak disseke edilen retroperitoneal bölüm veya tümörün en derin penetrasyonuna en yakın perineal yumuşak doku kısmıdır. Çıkan ve inen kolon ve üst rektum periton tarafından kısmen örtülüdür. CRM, barsağın retroperitoneal yüzünün disseksiyonu ile oluşturulur. Periton tarafından örtülmeyen alt rektum tümörlü vakalarda CRM'yi mezorektumun keskin disseksiyonu oluşturur. Bir tümörün perikolonik veya perirektal yağ dokusuna penetre olması CRM'nin pozitif olması anlamına gelmez. Bu daha ziyade T3 tümör olarak adlandırılır. Tümör barsağın peritoneal yüzeyine yayılmış ama cerrahi kat değilse pozitif CRM sayılmaz, basitçe T4 tümör olarak adlandırılır. Ancak yüzey kısmının en derin penetrasyonunda tümör varsa pozitif CRM olarak kabul edilir ve R1 veya R2 rezeksiyon olarak tanımlanır.

2.4.5.3 Lokal İleri Evre Rektum Kanseri

Rektum kanserinde anrezektabilite kriterleri değişkendir ve maalesef tam olarak açıklığa kavuşturulmamış bir konudur. Buna rağmen lokal ileri evre rektum kanseri (LİERK), cerrah, radyolog, radyasyon onkoloğu, medikal onkolog ve gastroenterologtan oluşan bir ekibin multidisipliner yaklaşımıyla, tımörün lokal invazyonu veya diğer organlara fiksasyonu nedeniyle geride mikroskobik veya makroskobik hastalık bırakmadan rezeke edilememe olasılığı olan durum olarak tanımlamak mümkündür.

Yayınlardaki LİERK tanımları değişkendir: kısmi fikse (“tethered”) ya da sınırdaki rezektabl tımörlerden, komşu organları doğrudan invaze etmiş fikse tımörlere kadar aynı başlık altında tanımlanabilmektedirler. Bazıları LİERK tanımı için endorektal ultrasonografi (ERUS) ya da MRG bulgularını kullanarak T3/4 veya N1 rektum tımörleri ve / veya klinik olarak büyük (“bulky”) tımörleri bu kategoriye sokarlar (29).

LİERK tanımı preoperatif dönemde fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile yapılabileceği gibi histopatoloji raporu da temel alınarak yapılabilir. Fizik muayenede LİERK tanımı, klasik olarak rektal tuşede fikse ya da komşu organlara invazyon bulgusu veren tımörlerdir.

Radyolojik olarak, MRG’de mezorektal fasyaya en az 5 mm ilerlemiş tımörler ya da MRG’de çevresel sınır pozitifliği riski taşıyan tımörler (primer tımör mezorektal fasyayı aşmış ya da 1-2 mm yaklaşmış) LİERK olarak tanımlanırlar. Histopatolojik olarak ise rektum duvarını penetre eden (T3 ve T4) tımörler LİERK’dir.

2.4.5.4 Klinik Prognostik Faktörler

Rekürrens ve sağkalım üzerine etkisi olan birçok faktör tanımlanmış olmasına rağmen hiçbir faktör tımör evresi kadar prognostik değere sahip değildir. Hastalarda beş yıllık sağkalım oranları TNM sistemindeki evrelerine göre değişmektedir. Evreye göre 5 yıllık sağkalım oranları rektum ile kıyaslandığında kolon kanserinde daha iyidir. Kolon kanserinde 5 yıllık sağkalım oranları Evre-1’de %93, Evre-2’de %72-

85, Evre-3'de %44-83 ve Evre-4'te %8 iken, bu oranlar rektum kanserinde sırası ile %72, 52, 37 ve 4'tür (30).

Prognozu etkileyen parametreler arasında tümörün lokal uzanımı özellikle önemlidir. Serozayı invaze eden T4 tümörlerin prognozu daha kötüdür. Bölgesel lenf nodlarının metastatik olması da kötü prognostik faktördür; adjuvan tedavi endikasyonudur. Bölgesel lenf nodu metastazı insidansı tümörün transmural invazyon derinliği ve grade'i ile ilişkilidir. Metastatik lenf nodu sayısı da prognozla ilişkili bulunmuştur. Lenf nodu metastatik olmasa da çıkarılan lenf nodu sayısı nüks ve genel sağkalımla ilişkilidir. Yeterli sayıda lenf nodu çıkarılması hastanın doğru evrelenmesini ve optimum tedavi almasını sağlar. Spesmende yeterli lenf nodu bulunması uygulanmış cerrahinin kalitesi hakkında da (mezenterik pedikülün komplet rezeksiyonu) bir göstergedir. Kolorektal kanserlerde en az 12 lenf nodu çıkarılması istenir. Neoadjuvan tedavi almış rektum kanserli hastalarda ise bu sayıda lenf nodu genellikle çıkarılamaz ve bu durumdan sonuçlar olumsuz etkilenmez. Perikolik ve mezenterik satellit tümör depozitleri, lenf nodu metastazları kadar önemlidir. Bölgesel lenf nodlarında tutulum olmasa da tümör depoziti varsa, hasta N1c olarak evrelendirilir. İzole tümör metastazlarının (tek tek tümör hücreleri ya da minik kümelenmeler; nodal mikrometastazlar) prognostik önemi belirsizdir. Saptandıklarında pN0(i+) olarak raporlanır.

Vasküler ve lenfatik invazyon (VLI) kötü prognostik faktördür. Lokal nüks ve uzak metastaz riskini artırır. Rezidü tümör kalması (R1 mikroskobik, R2 makroskobik) ya da çevresel rezeksiyon sınırı (ÇRS)'nin pozitif (<1 mm) olması kötü prognostik faktördür.

Karsinoembryonik antijen (CEA)'nin 5 ng/mL'nin üstünde olması evreden bağımsız kötü prognoza işaret eder. Subjektif biçimde belirlenmesine rağmen yüksek grade'li tümörlerde prognoz daha kötüdür.

Neoadjuvan tedaviye yanıtı gösteren tümör regresyon derecesi de prognoz hakkında bilgi verir. Bu nedenle patoloji raporunda belirtilmelidir.

2.4.5.5 Fizik Muayene

Rektal kanser tanısı alan hastanın genel fizik muayenesinin yanında rektal tuşe muayenesi de değerli bilgiler sağlamaktadır. Tümörün anal sfinktere uzaklığı ve

pelvik tabanın tümörle ilişkisi cerrahinin tipini belirleyen bulgulardır. Rektum ön duvarında bulunan tümörlerde üro-genital organ invazyonu akılda bulundurulmalıdır. Rektum ön duvarda tümörü olan bir kadında vajen duvar tutulumunun varlığı cerrahinin şeklini değiştirecektir. Rektum arka duvarında lokalize tümörlerde ise pelvik yan duvar tutulumu akılda bulundurulmalıdır. Tuşede tümörün kıvamı da önemlidir. Benign adenomlar genelde yumuşak ve küçük olduklarından rektal tuşede ele gelmeyebilir, ancak rektum duvarını invaze etmiş bir tümörde desmoplazi ve çevre dokuda fibrozis gelişeceğinden daha sert kıvamlı olarak palpe edilir. Ayrıca kitlenin mobil olması çevre dokuları invaze etmiş olma ihtimalini azaltacaktır. Bu konuda Mason klinik evreleme sistemi öne sürmüştür (CS-I ile CS-IV arası evreler) ve cerrahi tedavinin bu evreye göre şekillendirilmesini önermiştir (31). Rektal tuşe ile yalnızca distal rektumda lokalize tümörler hakkında bilgi sahibi olunabilirken cerrahın bu konudaki tecrübesi arttıkça tümöral invazyon ve tümör boyutunun doğru tespit şansı da artmaktadır (32).

Rektum kanseri tanısı alan tüm hastalarda eş zamanlı başka bir lezyonu atlama için tam bir kolonoskopi endikasyonu vardır. Obstrüksiyona bağlı kolon temizliği yapılamayan hastalarda ise operasyon sonrası 6 ay içerisinde proksimal pasajın değerlendirilmesi önerilmektedir.

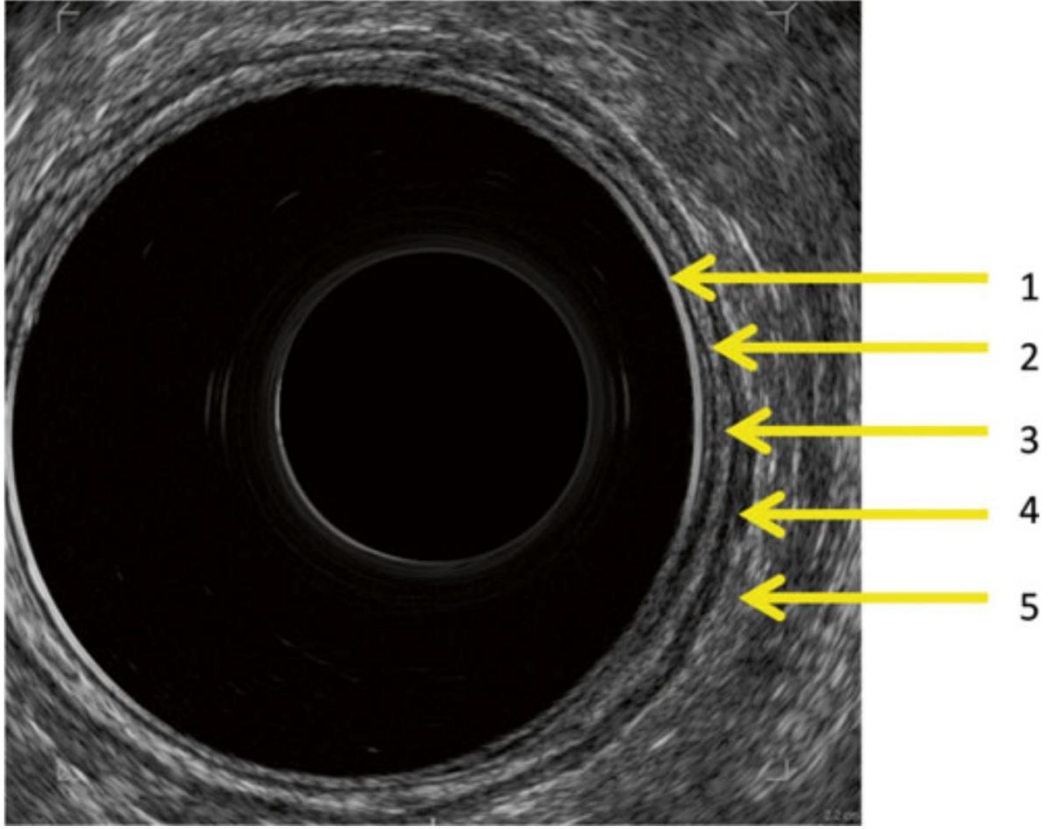
2.4.5.6 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Rektum kanserinin preoperatif değerlendirilmesinde en çok başvurulan görüntüleme yöntemlerinden birisidir. Üç kontrastlı BT (oral, intravenöz ve rektal) ile tanı doğruluğu artmaktadır. İnce kesit BT görüntüleri ile elde aksiyal kesitlere ek olarak edilen koronal ve sagittal kesitlerle klinik evrelemede daha doğru sonuçlar alınabilmektedir (33). BT'nin en önemli eksikliği rektum duvar yapılarının görülebilmesi ve böylece tümörün invazyon derecesi hakkında bilgi vermemesidir. Ayrıca BT'nin yumuşak doku çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle çevre organ invazyonu konusunda da kısıtlı bilgiler verebilmektedir.

2.4.5.7 Endorektal Ultrason (ERUS)

ERUS ile rektum duvarı birbirinden ayrılan beş tabaka şeklinde görülür (34) (Şekil 6).

1. Ultrason probu ile mukoza arasındaki boşluk
2. Mukoza ve muskularis mukoza arasındaki geçiş
3. Submukoza
4. Muskularis propria
5. Seroza ve perirektal yağ



Şekil 6. Rektum duvarının endoskopik katları.

- (1) endoskopik balon ile mukoza geçişi
- (2) mukoza-submukoza geçişi
- (3) submukoza
- (4) muskularis propria
- (5) seroza ve perirektal yağ

Erus'un BT ve manyetik rezonans (MR) tetkiklerine göre en büyük avantajı kolay uygulanabilir ve ucuz olmasıdır. Teknik olarak ultrason probunun lezyonun proksimaline geçirilmesi gerekmektedir, bu nedenle lümeni tıkayan lezyonlarda ERUS uygulaması mümkün olmayabilir.

ERUS için klinik tümör evreleme (cT) doğruluğu yaklaşık %84 olarak rapor edilmiştir (%63-96). Bu yönüyle BT (%65-75) ve MR (%75-85) tetkiklerinden üstündür (35). ERUS ile yapılan cT evrelemesini patolojik T evrelemesi ile karşılaştıran bir meta-analizde ERUS'un sensitivitesi %81-96, spesifisitesi ise %91-98 olarak raporlanmıştır (36). Ayrıca ERUS'un duyarlılığının lokal ileri evre hastalıkta daha da yükseldiği belirtilmektedir. 7096 rektum kanserinin değerlendirildiği bir çalışmada ise uT'nin tanısal doğruluğu %65 olarak raporlanmıştır. Aynı çalışmada uT ile hastaların %18'i olduklarından düşük evrelenirken, %17'si olduklarından daha ileri evrelenmiştir (37). Bunun yanında ERUS'un kullanıcı bağımlı bir teknik olduğu ve uygulayan kişinin deneyimi ile doğru orantılı sonuçlar verdiği de unutulmamalıdır.

ERUS ile nodal evrelemenin (uN) doğruluğu daha düşüktür. Çeşitli çalışmalarda %63 ile %85 arasında raporlanmıştır (35, 38). uN evrelemesinin doğruluğunu araştıran bir meta-analizde ERUS'un sensitivitesi %73, spesifisitesi ise %76 olarak raporlanmıştır (39).

2.4.5.8 Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme

MR görüntülemenin doku çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle tümörün infiltrasyon derecesi hakkında daha tutarlı bilgiler verebilmektedir (40). Sirkumferensiyal rezeksiyon marjini (CRM) tanımlamak için en başarılı yöntem MR görüntülemedir. MR görüntülemenin CRM tespiti açısından doğruluğunu araştıran 21 çalışmalık bir meta-analizde MR görüntülemenin doğruluğu %94 olarak raporlanmıştır (41). Ayrıca MR görüntülemenin nodal evreleme için kullanımını araştıran bir çalışmada pN ile karşılaştırıldığında MR görüntülemenin doğruluğu %91 olarak raporlanmıştır (42).

2.4.5.9 Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET/BT tetkiki lokal hastalığın değerlendirilmesinden ziyade tüm vücut taraması amacı ile kullanılmaktadır (43). Bununla birlikte teknik olarak birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. Uzaysal çözünürlüğü ERUS, MR görüntüleme ve ince kesit BT ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğundan 1 cm altındaki lezyonlarda tanısal değeri düşmektedir. Bu nedenle özellikle nodal evrelemede zorluklar yaratmaktadır. Bunun yanında müsinöz tümörlerde FDG uptake'i düşük olduğundan bu histolojik tiplerde PET/BT'nin tanısal doğruluğu azalmaktadır (43). PET/BT tetkikinin en faydalı olduğu durumlar uzak organ metastazlarının araştırılması ve proktectomi yapılmış hastalarda skar dokusu ile lokal rekürrens ayırımının yapılması gerektiği durumlardır. PET/BT'nin preoperatif dönemde doğru kullanılması ile uzak metastazlar tüm vücut BT tetkikinden daha yüksek oranda tespit edilebilmektedir. Böylece hastaların tedavi planları daha doğru olarak uygulanabilmektedir (44, 45).

2.4.6 Rektum Kanseri Neoadjuvan Tedavi

Neoadjuvan tedavikemoterapi(KT),radyoterapi (RT) ya da kemoradyoterapi (KRT) şeklinde olabilir ve rektum kanserinde neoadjuvan tedavinin amacı lokal ileri evre rektum kanserinde cerrahi sonrası lokal rekürrens oranlarını düşürmektir. Neoadjuvan tedavinin bir avantajı da tümörün tedaviye yanıtı hakkında erkenden bilgi sağlamasıdır (46-48). Bunun yanında neoadjuvan tedavi ile lokal kontrol sağlanması neticesinde daha az radikal organ koruyucu cerrahilerin yapılabilmesi mümkün olabilmektedir.

1990'lı yıllarda proktectomi sonrası adjuvan radyoterapinin toksik olduğu ve hastaların önemli bölümünün tedaviyi tolere edemediğinin gözlenmesiyle preoperatif dönemde radyoterapi konusu araştırılmış ve başarılı onkolojik sonuçlarla birlikteliği gösterildikten sonra lokal ileri evre rektum kanseri için rutin uygulamaya geçilmiştir (49). Radyoterapinin morbiditesinden kaçınmak için bazı merkezlerde proktectomi öncesi yalnızca kemoterapi de verilebilmektedir.

İsveç Rektal Kanseri çalışmasında preoperatif dönemde 5 fraksiyon halinde verilen 25 Gy neoadjuvan RT'nin hem lokal kontrol hem de genel sağkalım avantajı

sağladığı gösterilmiştir (50). Daha sonra yapılan Hollanda Rektal Kanser çalışmasında da benzer sonuçlar rapor edilmiştir (49).

Neoadjuvan RT'nin etkinliğini artırmak için çeşitli radyo-sensitizan ajanlar denenmiştir. Bunlar arasında randomize prospektif çalışmalar sonucu etkinliği gösterilebilen tek ajan 5-Floro urasil (5-FU)'dir(51, 52). Üzerinde çalışılan 5-FU'ya alternatif diğer radyo sensitizan ajanlar oxaliplatin (53), irinotekan (54) ve epitelyal growth faktör reseptörü (EGFR) inhibitörleridir (55).

Neoadjuvan RT uzun protokol (1.8-2 Gy/gün, 5 gün/5 hafta) ya da kısa protokol (5 Gy/gün, 5 gün) şeklinde verilebilmektedir. Uzun protokolde tümör yanıtının daha iyi olduğu savunulmakla birlikte kısa protokolde ise hasta uyumu daha iyi, toksisite daha düşük, cerrahi ve sonrasında planlanacak adjuvan tedaviler daha çabuk olmaktadır. Bujko ve arkadaşlarının lokal ileri evre (T3-T4) tümörü olan 316 hastayı uzun protokol neoadjuvan KRT ve kısa protokol neoadjuvan RT olacak şekilde randomize ettikleri çalışmalarında uzun protokol uygulanan hastalarda pozitif radyal marjın oranlarının önemli derecede düşük olduğu (%4.4 ve %12.9, P=0.017) ancak buna rağmen pelvik kontrol oranlarının, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarının farklı olmadığını belirtmişlerdir (56). Ayrıca uzun protokol uygulanan grupta tedaviye bağlı toksisite oranlarının arttığını ve hasta uyumunun kısa protokole göre daha kötü olduğunu belirtmişlerdir. Trans Tasman Radyasyon Onkolojisi Grubu tarafından yayınlanan benzer dizayna sahip daha güncel bir çalışmada da yine benzer sonuçlar elde edilmiştir (57).

Neoadjuvan KT ve RT rejimlerinin yaygınlaşması regresyon skora sistemlerinin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Günümüzde farklı skorlama sistemleri mevcuttur. İlk olarak 1994 yılında Mandart ve arkadaşları tarafından yayınlanan 5 dereceli sınıflama sistemi mevcuttu (Tablo 5). Daha sonra Dworak ve arkadaşlarının 1997'de (Tablo 6), Scott ve arkadaşlarının 1998'de ve güncel kolorektal kanser cerrahisi pratiğinde kullanılan Ryan ve arkadaşlarının 2005'te yayınladıkları regresyon sistemleri mevcuttur (Tablo 7).

Tablo 5. Mandart Regresyon Sistemi

MANDART REGRESYON SİSTEMİ

Derece 1: Tam yanıt, tümör hücresi yok

Derece 2: Fibröz yapılar içerisinde ender tümör hücreleri var

Derece 3: Tümör hücreleri daha fazla fakat fibrozis daha baskın

Derece 4: Rezidüel kanser mevcut, fibrozis daha az

Derece 5: Regresyon yok

Tablo 6. Dworak Regresyon Sistemi

DWORAK REGRESYON SİSTEMİ

Derece 0: Regresyon yok

Derece 1: Fibrozis ve veya vaskülopati ile birlikte baskın tümör

Derece 2: Dominant fibrotik değişiklikler ile birlikte az sayıda tümör hücresi veya grubu (kolayca bulunabilen)

Derece 3: Fibrotik bir doku içerisinde mikroskopik olarak bulması oldukça zor, çok az sayıda tümör hücresi ve/veya müköz madde

Derece 4: Tümör hücresi yok, sadece fibrotik kitle mevcut (tam regresyon)

Tablo 7. Ryan Regresyon Sistemi

RYAN REGRESYON SİSTEMİ

Derece 1: Tümör yok ya da çok az. Tüm duvarda fibrozis var

Derece 2: Fibrozis tümörden daha fazla

Derece 3: Fibrozis tümörden daha az

2.4.7 Rektum Kanseri Cerrahi

20. yy başlarında rektum kanseri tanısı konan hastaların büyük bölümüne perineal proktotomi yapılmaktaydı. 1908 yılında İngiliz cerrah William Ernest Miles, bu operasyondan sonra hastaların büyük bölümünün rekürrensle kaybedildiğini gözlemlemiştir. Kaybedilen hastalarına yaptığı otopsiler sonucunda

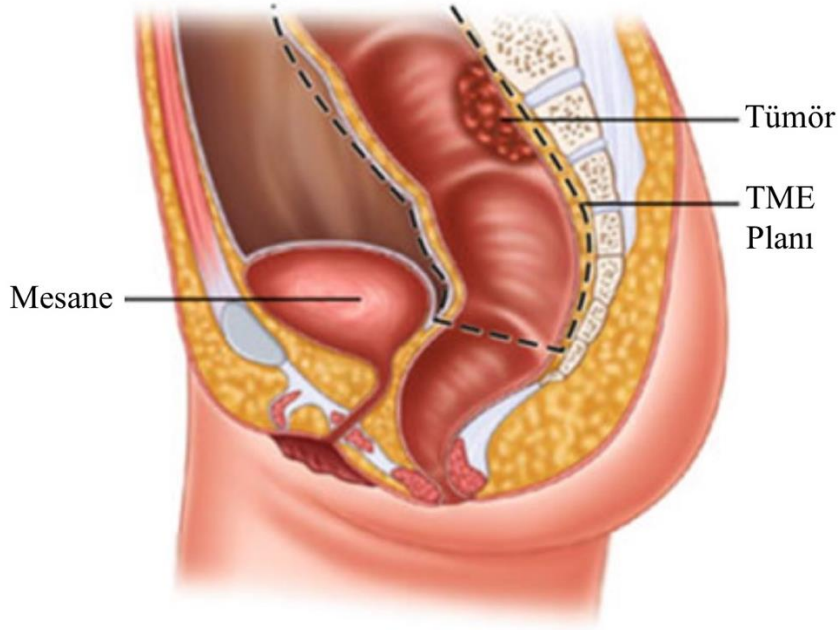
nükslerin büyük bölümünün mezorektum ya da sol common iliak lenf nodlarında olduğunu keşfetmiştir. Günümüzde ise rektum kanserleri için Miles'in 1910 yılında ilk defa tanımladığı abdominoperineal rezeksiyon (APR) standartlaşmış cerrahi girişimdir. APR temelde iki aşamadan oluşmaktadır; abdominal ve perineal aşama. Abdominal aşamada rektum, mezorektum ile birlikte diseke edilir, kolostomi oluşturulur. Perineal aşamada ise diseke edilen rektum anüs ve levator ile birlikte ürogenital organlardan ve iskiyorektal yağ tabakasından diseke edilir. Miles'in o yıllarda tanımladığı teknik, günümüzde rektum kanseri cerrahisinin altın standardını oluşturan total mezorektal eksizyon (TME) tekniği için ilham kaynağı olmuştur. TME tekniğinin hedefi rektum ve etrafındaki mezorektumu, Pararektal lenf nodlarını ve kan damarlarını da içine alacak şekilde fasya kılıfı içerisinde en-blok olarak eksize ederek temiz cerrahi sınırlar elde etmektir.

İki kritik komponente dikkat edilmelidir. Birincisi radyal cerrahi sınır, ikincisi ise distal mezorektal cerrahi sınırdır. CRM ilk defa Quirke ve arkadaşları tarafından 1985 yılında tanımlanmıştır (58). O yıldan sonra yapılan sayısız çalışmalar göztermiştir ki CRM pozitifliği lokal rekürrens, uzak metastaz ve düşük sağkalım ile ilişkilidir (59). TME'nin ikinci komponenti olan distal mezorektal cerrahi sınırı ilk olarak Healdt ve arkadaşları tanımlamış ve tümörün distalindeki tüm mezorektumun çıkarılmasını önermişlerdir. Ancak mezorektumun tümörden 4-5 cm'den daha ilerisine kadar çıkarılmasının onkolojik avantajı yapılan çalışmalarda gösterilememiştir (60). Ayrıca mezorektumun 4-5 cm den daha fazla çıkarılmasının anastomoz kaçağı riskini artırdığı gösterilmiştir(61).

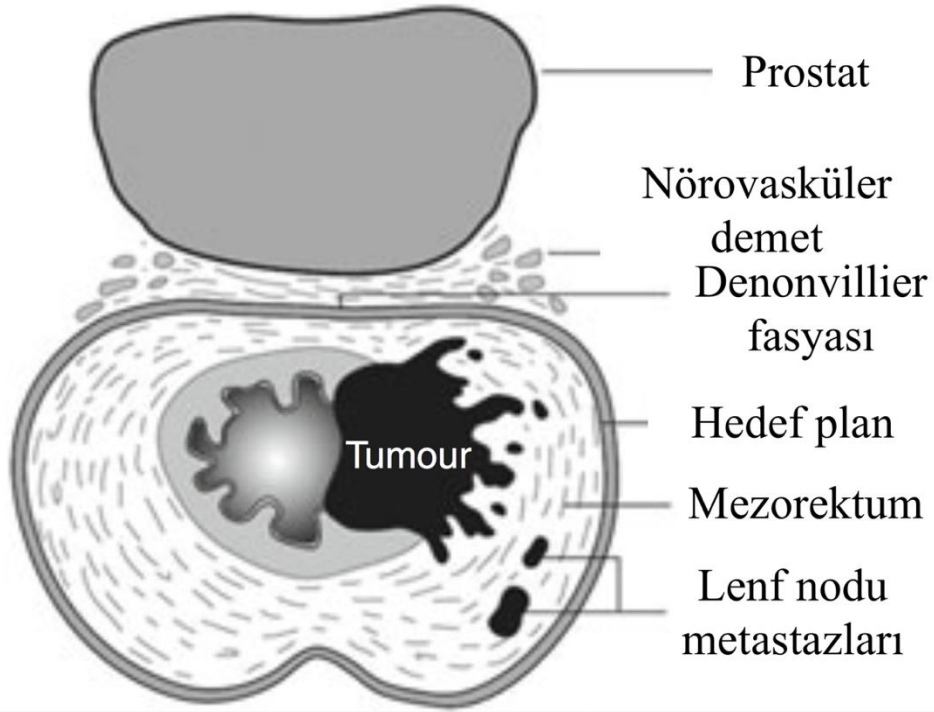
2.4.7.1 Cerrahi Prensipler

1. Endopelvik fasyanın visseral ve paryetal yaprakları arasındaki avasküler areolar planda mezorektum çepeçevre olarak keskin diseksiyon ile ayrılır (Şekil 7)
2. Mesane ve seksüel fonksiyonlarda görevli otonomik liflerin görülmesi ve korunması (Şekil 8)
3. Makroskopik ve mikroskopik olarak tümörsüz çevresel rezeksiyon sınırı elde etmek

4. Uygun olduğu muddetçe anal sfinkter ve pelvik taban korunarak ileride gastrointestinal bütünlüğün ve kontinansın sağlanabileceği akılda tutulmalıdır.



Şekil 7. Total mezorektal eksizyon (TME). Diseksiyon noktalı plandan başlar. Tümör sıklıkla rektumun çevresindeki lenfovasküler dokuyu invaze etmiştir (mezorektum). İnkomplet rezeksiyon sonucu hastalığın lokal kontrolü sağlanamaz.



Şekil 8.Total mezorektal eksizyon, nörovasküler yapılar korunurken rejyoner lenf nodlarının komplet rezeksiyonuna izin verir.

2.4.7.2 Lokal Eksizyon

T1 ve T2 erken distal rektum kanserleri anal yoldan (trans anal) lokal eksizyonla tedavi edilebilirler. Trans anal yol dışında, anal sfinkter kesilerek (transsfinkterik) ya da posterior parasakral yaklaşımla (Kraske rezeksiyonu) lokal eksizyon mümkündür (62). Bu son iki yaklaşım transanal yola kıyasla daha morbid girişimlerdir (63).

Transanal lokal eksizyon, major abdominal operasyon için ciddi eşlik eden hastalığı olan kişilerde, abdominoperineal rezeksiyon ameliyatını red eden hastalarda, yaygın uzak metastaz nedeniyle kısa yaşam beklentisi olanlarda uygulanabilecek düşük morbiditesi olan bir girişimdir (Tablo 8).

Tablo 8.Rektum Kanserinde Lokal Eksizyon İçin Hasta Seçimi

4 cm'den küçük tümörler
Anal verge en fazla 8 cm uzaklıktaki tümörler
İyi ya da orta diferansiye tümörler

Mobil ya da ülsere olmayan tümörler

ERUS ya da MRG'de prerektal ya da presakral LN tutulumu olmayan tümörler

Rektum duvarında tümör tutulumu 1/3'ten az olan tümörler

≤T2 tümörler

ERUS: endorektal ultrason, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, LN: lenf nodu

Üç tip lokal eksizyon yöntemi de (transanal, transfinkterik eksizyon ve orta hat posterior proktotomi yolu ile) tümörün komşu rektum ile birlikte tek bir parça halinde çıkarılmasına olanak verir. Spesmenin sınırları boyanarak incelenir, histolojik diferensiasyonu, vasküler tutulum ve tümör invazyon derinliği saptanır.

Transanal yol en çok kullanılan yöntemdir. Bu yaklaşımda amaç, tam kat eksizyon tekniği ile rektum kanserinin minimum 1 cm. lateral sınırlarla ve posteriora posterior rektal yağ dokusuna kadar uzanan bir derinlikte temiz ve derin posterior sınırla çıkarılmasıdır. Geride kalan defekt primer kapatılır. Rezeksiyon marjinleri temiz gelmezse radikal rezeksiyon düşünülür.

2.4.7.3 Low Anterior Rezeksiyon (LAR)

Hasta modifiye litotomi pozisyonuna alınır. Muhtemel stoma yerini de hesaba katarak orta hat kesisi ile batına girilir. Metastatik hastalık varlığında ileostomi ya da anastomoz, sistemik kemoterapiyi geciktirebileceğinden tercih edilmez. Sonuç olarak metastatik, anrezektabl orta- distal rektal tümörlerde Hartman rezeksiyonu uygun seçenektir. Proksimal rektal tümörlerde, anastomoz kaçağı riskinin düşük olduğu ve fekal diversiyonun gerek olmadığı vakalarda metastatik hastalık varlığında bile anterior rezeksiyon ve anastomoz gerçekleştirilebilir.

İnce barsaklar paketlenip sağ boşluğa toplanır. Sigmoid ve sol kolon Toldt's White line boyunca keskin diseksiyon ile lateralden mediale retrakte edilir. Sigmoid kolon ise mediale devrilir. Gevşek areolar diseksiyon planı içerisinde önce gonadal damarlar, daha medialde ise sol üreter görülür. Diseksiyona devam edilerek sol kolon Gerota Fasyasından tamamen uzaklaştırılır. Sigmoid mezokolon tabanında retrorektal avasküler alana girilir. Sigmoid kolon sol laterale eleve edilirken gonadal

damarlar, sol üreter ve hipogastrik sinirler embriyolojik avasküler planda korunarak mezorektal diseksiyon planına ulaşılır. Daha sonra sigmoid kolon sağ tarafa devrilerek pelvik girim seviyesinde sigmoid mezokolona pencere açılır. Bu aşamada İMA'nın çıkışa yakın yerden bağlanmasının birtakım avantajları vardır. İMA köküne yakın lenf adenopati varlığında ya da kolo-anal anastomoz için maksimum sol kolon gerekliliğinde avantaj sağlamaktadır. İMA, aortadan çıktığı yere yakın bağlandığı takdirde Drummond'un marjinal arteri korunarak middle kolik arter sol kolonu ve anastomoz hattını beslemeye devam edecektir. İnférieur mezenterik ven ise Treitz seviyesinde ligate edilir. Splenik fleksura mobilizasyonu için çıkan kolon diseksiyonu superiora doğru ilerletilir. En son omental bağlantılar da ligate edildikten sonra transvers kolon mobilize edilir.

Sigmoid kolon mezenterinden ayrıldıktan sonra stapler ile kapatılır ve yukarı asılır. Mezorektal plan boyunca görerek keskin diseksiyona devam edilir. Diseksiyonun bu safhasında inferior hipogastrik plexus mezorektum etrafında dolanır ve keskin diseksiyon neticesinde hasar görme riski vardır. Lateral diseksiyon devam ettikçe karşılaşılan birkaç tane rektal arter rahatlıkla bağlanıp kesilir. Uygun bir distal marjin elde edilene kadar tümör palpe edilerek diseksiyona distale doğru devam edilir. Rektum pelvik tabandan tamamen eleve edildikten sonra lineer stapler ile kapatılır ve kesilir. Kolon ile rektum güdüğü anastomozu sirküler stapler ile tamamlanır. Anastomoz sonrası seroza ve mukoza beslenme noksanlığı açısından kontrol edildikten sonra pelvis steril salin ile doldurulup rektum hava ile insulfle edildikten sonra kabarcık testi ile anastomoz kontrol edilir.

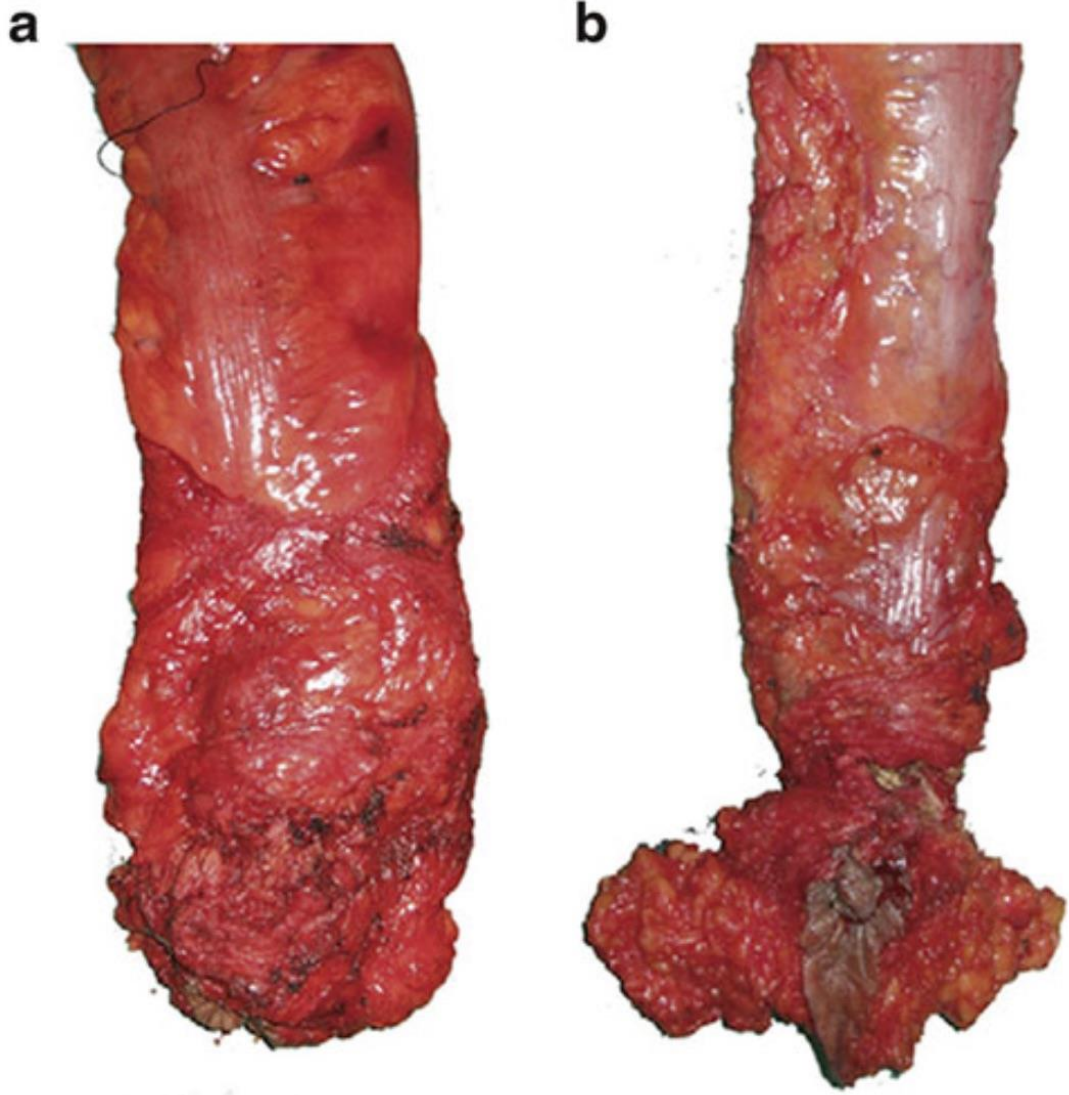
Açık cerrahide takip edilen aşamalar idantik olarak laparoskopik ya da robotik olarak da tekrarlanabilir.

2.4.7.4 Abdominoperineal Rezeksiyon (APR)

Çok aşağı yerleşimli rektal tümörlerde ya da eksternal anal sfinkter ve/veya levator tutulumu varlığında APR endikasyonu mevcuttur. Hastanın preoperatif olarak sınırda barsak fonksiyonu olması ve Hartman prosedürünü tolere edemeyecek olması da APR için relatif bir endikasyondur. Aşağı yerleşimli bulky tümörlerde ve özellikle neoadjuvan tedaviye yanıt vermeyen hastalarda da distal cerrahi sınırı sağlamak zorsa yine APR tercih edilebilir.

APR için sol kolonun ve splenik fleksuranın mobilizasyonuna gerek yoktur. Pelvik tabana kadar diseksiyon ilerletildikten sonra perineal aşamaya geçilir. Perineal aşamaya geçilirken anüs kontaminasyonu azaltmak için sütüre edilir. Sfinkter kompleksini içine alacak şekilde geniş eliptik bir insizyondan sonra diseksiyon iskiyorektal boşluğa doğru ilerletilir. Diseksiyon koksiksin hemen superioruna kadar devam edilir, lateralde pelvik kaslar genişçe ayrılır ve anterior diseksiyon sırasında vajen ve membranöz üretra yaralanması olmamasına dikkat edilir. Spesmen çıkarıldıktan sonra perineal defekt ölü boşluk kalmayacak şekilde katlar halinde kapatılır. Kontamine pelviste sıvı lokülasyonunu engellemek için drenler yerleştirilir.

Distal rektumda rektumu saran bir mezorektum olmadığı, bu nedenle muskularis propriyayı aşan tümörlerin çevre dokuları rahatlıkla invaze ederek standart APR sonrası pozitif CRM ile sonuçlanabileceği akılda tutulmalıdır(64). Pozitif CRM oranlarını ve istemsiz lümen perforasyonlarını azaltmak için Stokholm Karolinska Enstitüsü tarafından ekstralevator ya da “silindirik APR” tekniği tanımlanmıştır. Bu teknikte levator kasları geniş olarak sfinkter kompleksi, anal kanal ve mezorektumla birlikte en-blok rezeke edilmektedir. Prosedürün abdominal komponenti pelvisin daha üst noktalarında sonlandırılmakta ve levator kası pelvik yan duvar seviyesinden diseke edilerek spesimde “bel” oluşması engellenmektedir (Şekil 9a ve 9b). Bu teknikte CRM pozitifliği ve perforasyon daha az görülmekle birlikte perineal defektin kapatılması için sıklıkla flap çevirmek gerekmektedir(65).



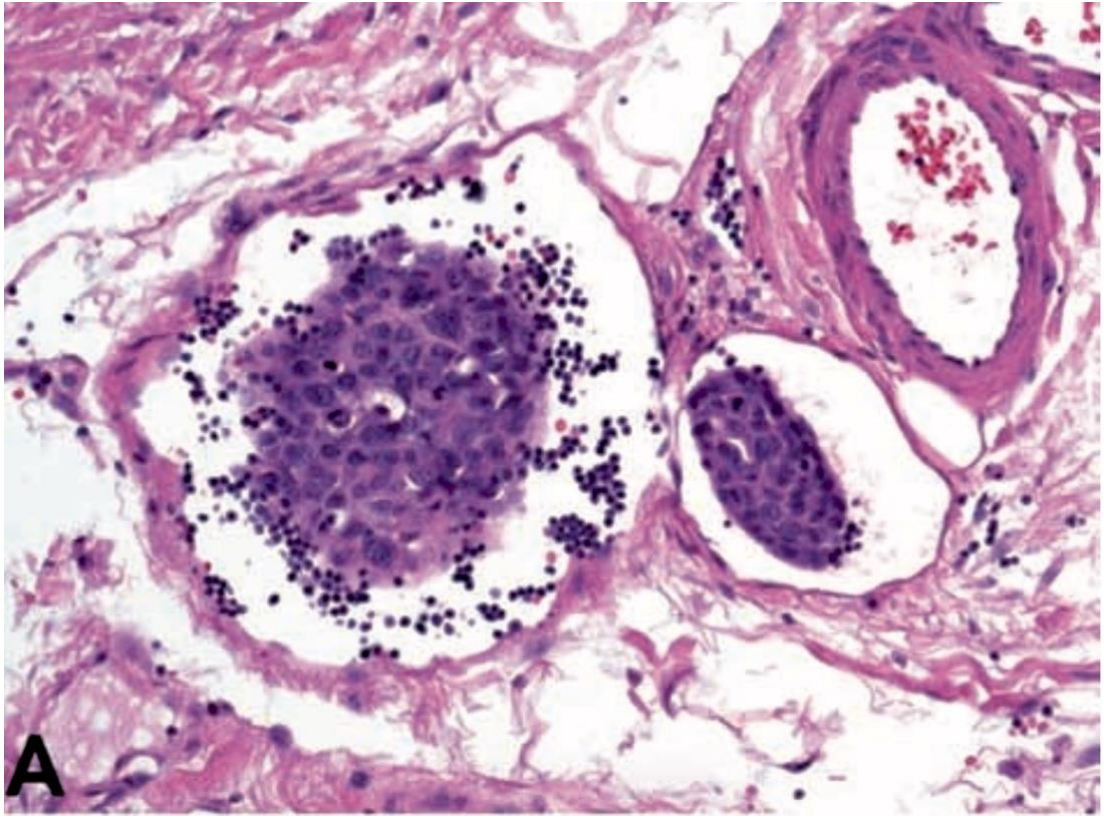
Şekil 9.Abdominopelvik rezeksiyon spesmenleri. **(a)** “bel” kısmı olan APR spesmeni. **(b)** “bel” bölgesi gözlenmeyen intakt mezorektum ile birlikte çıkarılan APR spesmeni

2.4.7.5 Patolojik Prognostik Faktörler

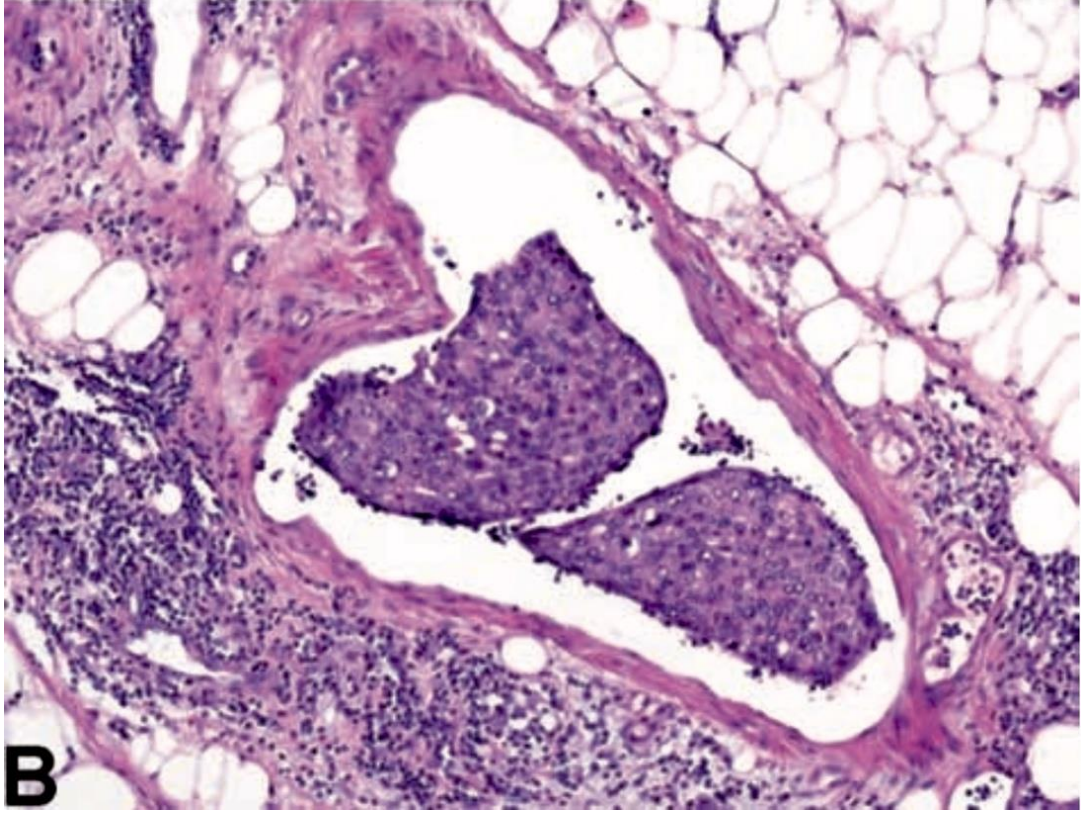
Kolorektal kanser cerrahisi sonrası temelde iki sonuç klinisyeni beklemektedir; hastada ya kür gerçekleşecektir ya da hastalık nedeniyle ölüm. Hastaların prognozunu belirleyen en önemli değişken hastalığın evresi olmasının yanında birtakım histopatolojik değişkenler de prognoza etki etmektedir.

Tümör hücrelerinin lenfatik ya da kan damarlarını invaze etmiş olması metastatik süreçte önemli bir göstergedir. Eğer tümör hücreleri kuşkusuz bir şekilde

endotel ile dşeli bir alanda izleniyorsa ve bu endotelin dşinde kalın bir msküler duvar yoksa lenfatik invazyondan, endotelin dşinde msküler tabaka izleniyorsa vasküler alan invazyonundan bahsedilir (ekil 10 ve 11) (66, 67). Ancak çoğu zaman invaze edilen yapının bir lenfatik mi yoksa küçük bir venül m olduğu anlaılamamaktadır. Bu nedenle daha basit bir terim lenfovasküler saha invazyonu (LVSI) kullanılmaktadır. LVSI gösterilen vakalarda uzak metastaz (68) ve rejyoner lenf nodu metastazı (69) daha sık grlmektedir. Ayrıca LVSI hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım için bağımsız bir prognostik faktördür (70).

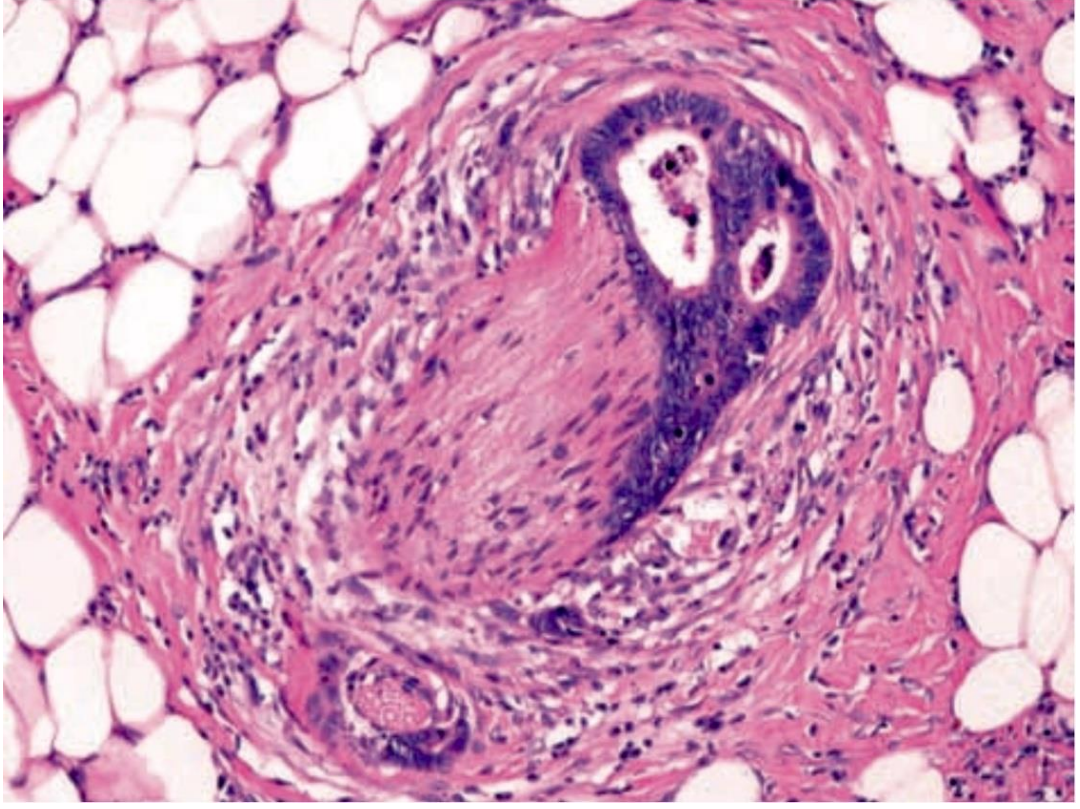


Şekil 10. Lenfatik invazyon



Şekil 11. Vasküler invazyon

Neoplastik invazyon potansiyelinin son zamanlarda tanımlanmış bir göstergesi de perinöral invazyondur (PNİ). Tanım olarak tümöral invazyonun sinir dokusunun içinde, etrafında ya da boylu boyunca olması olarak tanımlanır (71)(Şekil 12). PNİ ilk defa baş boyun tümörlerinde tanımlanmıştır. Daha sonra prostat, pankreas, safra yolları, mide ve kolorektal kanserlerde prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (72). PNİ olayı, LVSİ'nun bir alt kategorisi değildir, keza perinöral mesafede lenfatik ya da vasküler damarlar bulunmamaktadır (73). PNİ kolorektal kanserlerde sağkalımla direkt olarak ilgili bir göstergedir. Liebig ve ark yaptıkları çalışmada 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranlarını PNİ olan ve olmayan hastalarda sırası ile %16 ve %65 olarak raporlarken genel sağkalımda bu oranlar sırası ile %25 ve %72 olarak raporlanmıştır (74).



Şekil 12. Perinöral invazyon, H&E boyama, 20X büyütme

3. MATERYAL VE METOT

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 2008-2014 yılları arasında rektum kanseri tanısı ile opere edilen hastaların klinik kayıtları prospektif olarak oluşturulan hasta veri tabanından retrospektif olarak çıkarılıp incelendi. Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.03.2017 tarih ve 04 sayılı kurul kararı ile onay alındı. Tüm hastaların biyopsi ile konfirme edilmiş rektum adenokanseri tanısı mevcuttu. Hastaların demografik özellikleri, neoadjuvan tedavi şekilleri, operasyon şekilleri, klinikopatolojik verileri ve sağkalım süreleri hasta kayıtlarından ve hastalarla birebir görüşülerek elde edildi. Hastalarda hastaliksız sağkalıma, rekürrens oranlarına ve genel sağkalımlarına etki eden faktörleri araştırmak amacıyla başta PNI olmak üzere hastaların serum CEA düzeyleri, cTNM evresi, pT evresi, pN evresi, metastatik LN sayıları, tümör budding durumları, histopatolojik gradeleri, lenfosit infiltrasyonu ve desmoplazi varlığı değerlendirildi. Aşağıdaki kriterlerin herhangi birisinin varlığında hastalar çalışma dışı bırakıldı:

- Uzak organ metastazı bulunması
- Eş zamanlı başka sistemde senkron malignite bulunması
- Daha önce rektum kanseri nedeniyle opere edilmiş nüks hastalar
- APC sendromu olan hastalar

Sonuç olarak kriterlere uyan 124 hasta çalışmaya dahil edildi. Tümör lokalizasyonu alt rektum (anal kanaldan 5 cm distale kadar olan tümörler), orta rektum (anal kanaldan 5-10 cm arasında olan tümörler) ve üst rektum (anal kanaldan 10 cm'den daha uzak tümörler) olarak sınıflandırıldı. Orta ve alt rektum tümörlerinde standart cerrahi total mezorektal eksizyon prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi. Hastaların evrelemede Uluslararası Kanser Birliği ve Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer) ve Kansere Karşı Uluslararası Birlik (Union Internationale Contre Le Cancer) çalışma gruplarının belirlediği TNM evreleme sistemi kullanıldı.

Hastaların bir bölümüne preoperatif klinik değerlendirme ve görüntüleme yöntemleri sonuçlarına göre neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi ya da kemoradyoterapi kararı verildi. Çalışma grubundaki hastaların 87 tanesi neoadjuvan tedavi alırken kalan 37 hastaya neoadjuvan tedavi verilmedi. Neoadjuvan

tedavilerinden sonra küratif operasyonları gerçekleştirildi. Evre 2-3 hastalara standart olarak ilk basamak kemoterapi rejimleri verildi. Adjuvan kemoterapi kararı hastaların genel durumu ve tedaviyi kabul etmeleri göz önünde bulundurularak verildi. Toplamda 99 hastaya adjuvan kemoterapi verilirken kalan 25 hastaya adjuvan kemoterapi verilmedi. Çalışmaya katılan hastaların 7 tanesine adjuvan radyoterapi verilirken 117 hastaya adjuvan radyoterapi verilmedi.

Hastalar cerrahiden sonraki ilk 2 yıl boyunca 3 ayda bir, sonraki 3 yıl boyunca 6 ayda bir ve daha sonra yıllık olarak kontrole çağırıldı. Planlanan en son kontrol zamanında gelmeyen hastalara telefon ile ulaşılarak klinik bilgi alındı. Hastalara her kontrollerinde semptomları ile ilgili sorgulamanın dışında fizik muayene, serum CEA düzeyi, akciğer grafisi ve klinik şüphe halinde bilgisayarlı tomografi ve pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) tetkikleri istendi. Nüks tanısı klinik bulgulara, görüntüleme yöntemlerine ve mümkün olan vakalarda histopatolojik sonuçlara göre verildi. Nüks tipleri lokal nüks, uzak nüks ve hem lokal hem uzak nüks olarak üç grupta incelendi.

Hastaların operasyon spesmenlerine ait standart histopatolojik inceleme üniversitemiz bünyesindeki gastrointestinal sistem konusunda deneyimli patologlar tarafından gerçekleştirildi. Operasyon spesmenleri formalin solüsyonunda tespit edildikten sonra parafin bloklara gömüldü. Rezeksiyon spesmenleri invazyon derinliği, LN tutulumu ve sayısı, histolojik tip ve grade, LVSI, PNI, lenfosit infiltrasyonu ve desmoplastik reaksiyon varlığı açısından raporlandı. Endotel dōşeli boşluklarda tümöral hücrelerin varlığı ya da lenfovasküler duvarın tümör hücreleri tarafından invazyonu varlığı LVSI pozitif olarak kabul edildi(75). Nöral dokuların çevresinde, nöral dokunun en az 1/3'ünü çevreleyen ancak epinöryumu invaze etmeyen ya da sinir kılıfının 3 tabakasından herhangi birini (epinöryum, perinöryum, endonöryum) invaze eden tümör hücrelerinin gösterilmesi ise PNI olarak kabul edildi (76). Rezeksiyon sınırında tek tek ya da beş taneden az tümör hücresinden oluşan tümör hücre kümelerinin varlığı tümör budding olarak kabul edildi (77). Parafin bloklardan alınan kesitler standart hematoksilen eosin boyası ile boyanıp ışık mikroskopunda incelendi.

Hastaliksız sağkalım süresi ilk cerrahi ile klinik ya da histopatolojik olarak nüksün gösterildiği tarihe kadar geçen süre olarak kabul edildi. Genel sağkalım

süresi ise ilk cerrahi ile hastanın son olarak görüldüğü, telefon ile görüşüldüğü ya da ex olduğu tarih olarak kabul edildi. Çalışmada elde edilen verilerin analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) versiyon 22 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik verileri ortalama, ortanca ve standart sapma olarak sunuldu. Devamlı değişkenlerin normal dağılıma uyumları Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin ortalamasının karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılıma uymayan devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier eğrileri ile gösterildi. Sağkalım eğrilerinin karşılaştırılmasında Log-rank testi kullanıldı. Sağkalıma etki eden değişkenlerin incelenmesi için önce univariate analiz yapıldı, univariate analizde istatistiksel olarak anlamlı çıkan ($p<0.05$) değişkenlerin multivariate analizinde Cox regresyonu kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında rektum kanseri tanısı ile cerrahi yapılan toplam 124 hasta değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 62 (26-93 yaş arası) ve hastaların 42 tanesi kadınsa (%33.9), 82 tanesi erkekti (%66.1). 87 hasta (%70.2) neoadjuvan tedavi aldı. 99 hasta (%79.8) adjuvan kemoterapi alırken yalnızca 7 hastaya (%5.6) adjuvan radyoterapi verildi. Toplamda 45 hastada (%36.3) nüks izlendi. Bunların 3 tanesi lokal, 31 tanesi uzak metastaz şeklinde olurken 11 tanesi hem lokal hem de uzak nüks şeklinde prezente oldu. Toplamda 47 hastada (%37.9) hastalığa bağlı ölüm meydana geldi. Tümör lokalizasyonu 31 hastada (%25) alt rektum, 35 hastada (%28.2) orta rektum, 58 hastada (%46.8) üst rektum olarak kaydedildi. Hastaların 123 tanesinde serum CEA ölçümüne ulaşıldı ve bunların 9 tanesinde CEA yüksekliği mevcuttu. Histopatolojik spesmenlerdeki prognostik faktörlere bakıldığında ise hastaların 42 tanesinde (%33.9) PNI saptanırken kalan 82 hastada (%66.1) PNI saptanmadı. Hastalara ait diğer klinik ve histopatolojik özellikler Tablo 9'da gösterilmiştir.

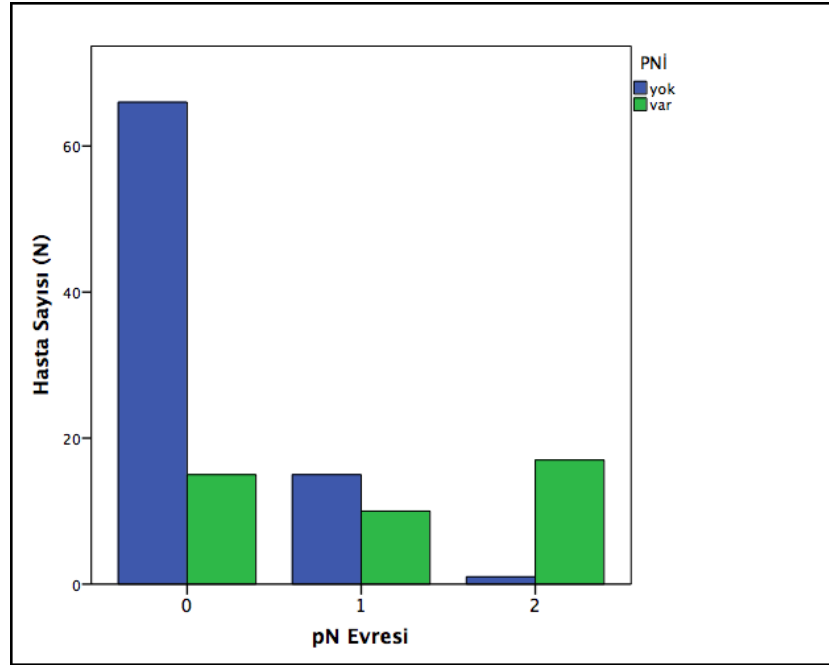
Tablo 9. Çalışmaya katılan hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri

	N	%
Cinsiyet	124	
Kadın	42	33.9
Erkek	82	66.1
Yaş (ortalama=62)		
<62	65	52.4
≥62	59	47.6
Neoadjuvan tedavi		
Aldı	87	70.2
Almadı	37	29.8
Adjuvan tedavi		
Kemoterapi	99	79.8
Radyoterapi	7	5.6
Nüks		
Var	45	36.3
Yok	79	63.7
Nüks lokalizasyonu	(N=45)	
Lokal nüks	3	6.7
Uzak metastaz	31	68.9
Lokal + uzak nüks	11	24.4
Hastalığa bağlı ölüm		

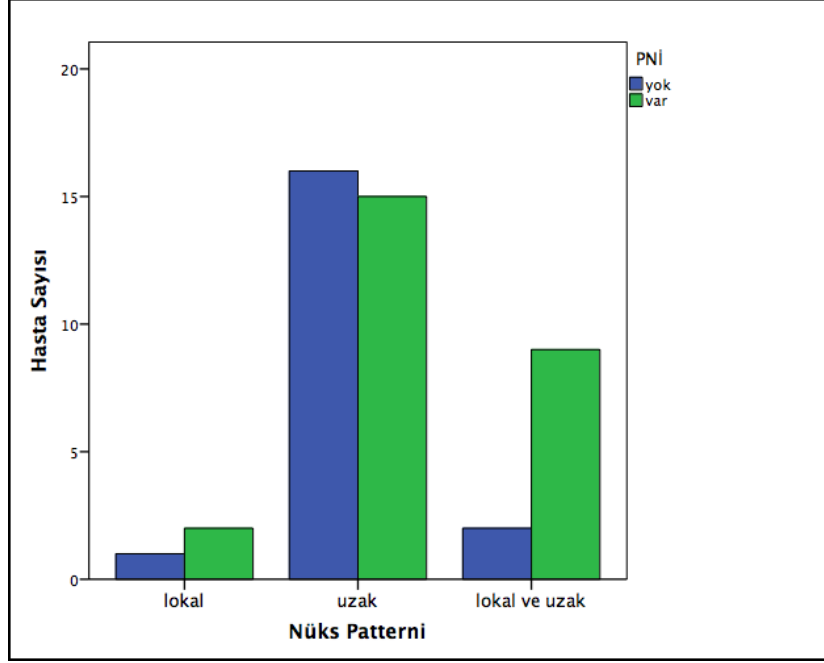
Var	47	37.9
Yok	77	62.1
Tümör lokalizasyonu		
Alt rektum	31	25.0
Orta rektum	35	28.2
Üst rektum	58	46.8
CEA yüksekliği (N=123)		
Var	9	7.3
Yok	114	92.7
cTNM evresi		
0	11	8.9
1	0	0
2	1	0.8
3	97	78.2
4	15	12.1
pT evresi		
0	38	30.6
1	8	6.5
2	21	16.9
3	46	37.1
4	11	8.9
pN evresi		
0	81	65.3
1	25	20.2
2	18	14.5
Histopatoloji		
Rezidü tümör yok	7	5.6
Adenokarsinom, BBT	24	19.4
İyi diferansiye adenokarsinom	5	4.0
Orta diferansiye adenokarsinom	60	48.4
Az diferansiye adenokarsinom	12	9.7
Taşlyüzük hücreli	1	0.8
Müsinöz adenokarsinom	15	12.1
Tümör budding		
Var	39	31.5
Yok	85	68.5
LVSİ		
Var	47	37.9
Yok	77	62.1
Lenfosit infiltrasyonu		
Var	56	45.2
Yok	68	54.8
Desmoplazi		
Var	55	44.4
Yok	69	55.6
PNİ		
Var	42	33.9
Yok	82	66.1

CEA: karsinoembriyonik antijen, LVSİ: lenfovasküler saha invazyonu, PNI: perinöral invazyon

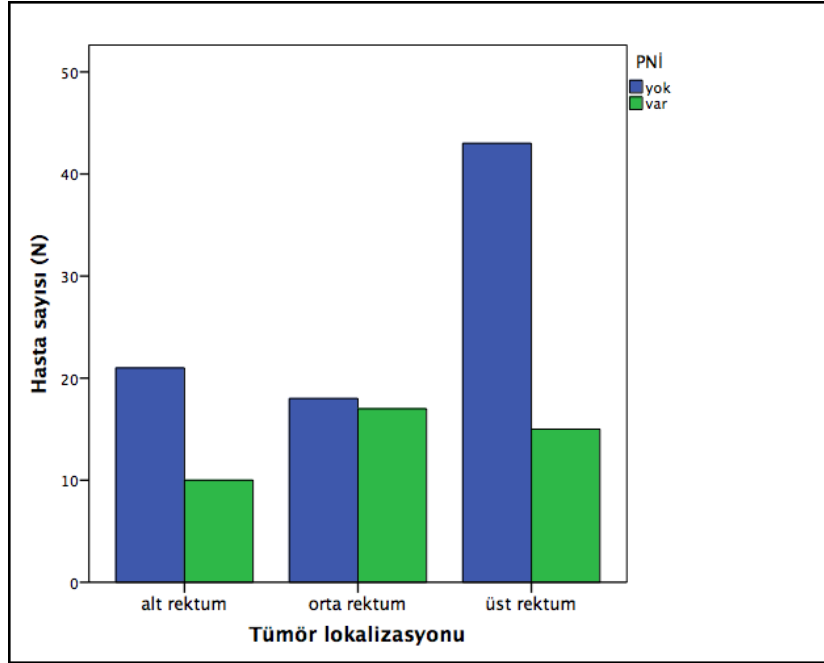
PNI varlığına göre hastaların klinikopatolojik özelliklerinin sınıflandırılması tablo 10'da görülmektedir. Bu tabloya göre nüks saptanan 45 hastanın 26 tanesinde PNI saptanırken 19 tanesinde saptanmamıştır. Nüks saptanmayan 79 hastanın 16 tanesinde PNI varken 63 tanesinde PNI saptanmamıştır. Benzer şekilde hastalığa bağlı ölümlerde PNI anlamlı olarak daha sık görülmektedir. pN evresi (Şekil 13), tümör budding, LVSİ ve metastatik lenf nodu sayısı PNI olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla görülürken lenfosit infiltrasyonu ve desmoplazi PNI saptanan hastalarda anlamlı olarak daha az görülmekteydi. Bunun yanında PNI saptanan ve saptanmayan hastalar arasında cinsiyet, yaş, neoadjuvan tedavi, nüks paternleri (şekil 14), primer tümörün lokalizasyonu (Şekil 15), CEA yüksekliği, cTNM evresi (Şekil 16), pT evresi (Şekil 17), histopatolojik subtipleri ve çıkarılan ortalama lenf nodu sayıları arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 10).



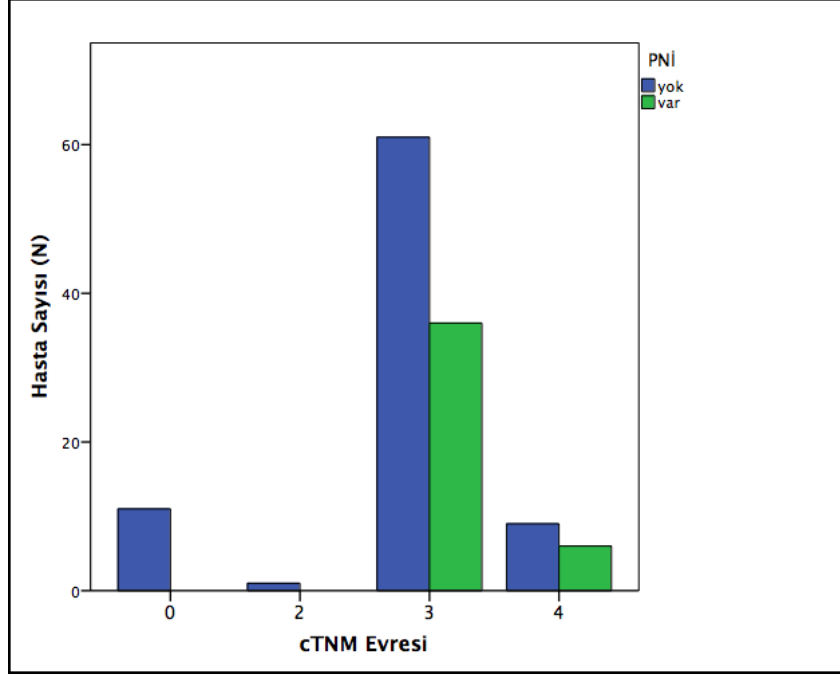
Şekil 13. pN evresinin PNI durumuna göre sınıflandırılması



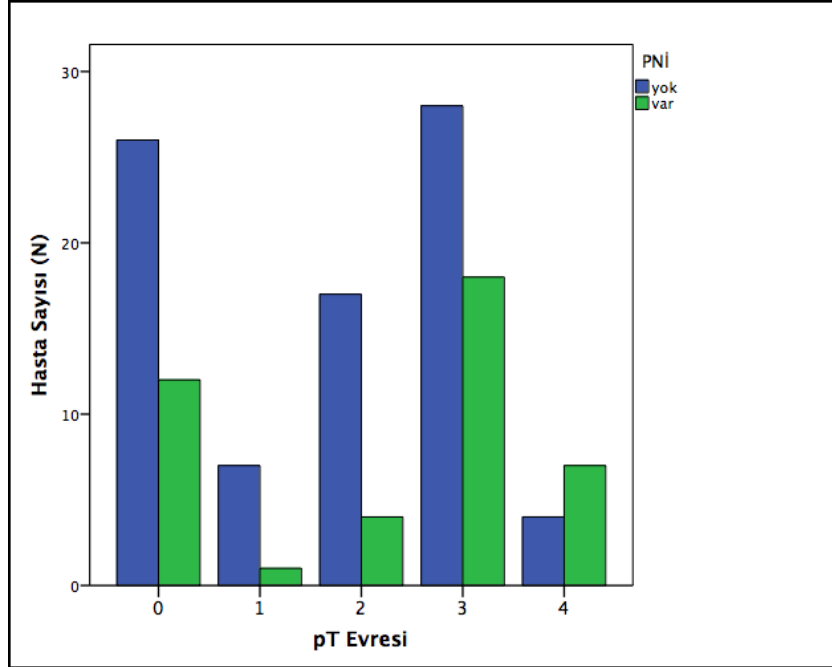
Şekil 14. Nüks patternlerinin PNI durumuna göre sınıflandırılması



Şekil 15. Tümör lokalizasyonunun PNI durumuna göre sınıflandırılması



Şekil 16. cTNM evresinin PNI durumuna göre sınıflandırılması



Şekil 17. pT evresinin PNI durumuna göre sınıflandırılması

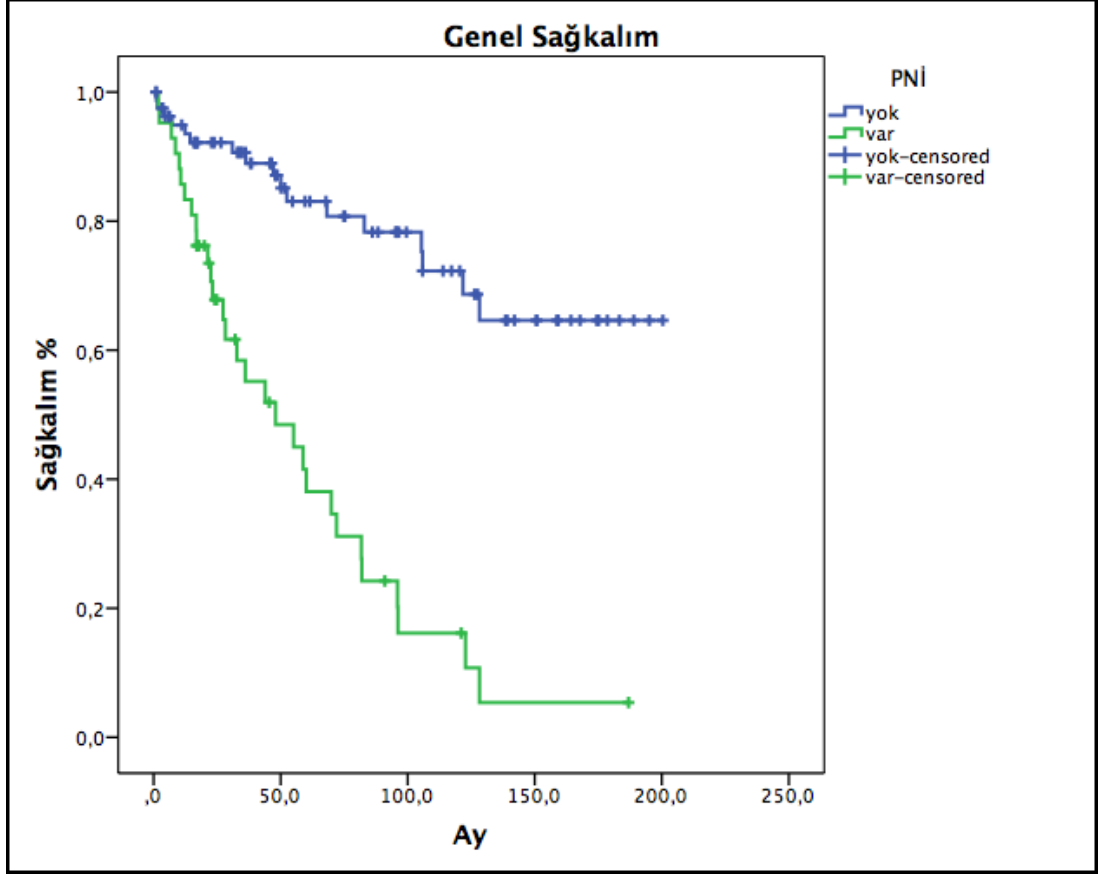
Tablo 10. PNİ durumuna göre hastaların klinikopatolojik karakteristiklerinin karşılaştırılması

	N (%)		P
	PNİ var (N=42)	PNİ yok (N=82)	
Cinsiyet			>0.05
Kadın	15 (35.7)	27 (32.9)	
Erkek	27 (64.3)	55 (67.1)	
Yaş (ortalama=62)	61	62	>0.05
<62			
≥62			
Neoadjuvan tedavi			>0.05
Aldı	30 (71.4)	57 (69.5)	
Almadı	12 (28.6)	25 (30.5)	
Nüks (yüzdeler sütuna ait)			<0.001
Var	26 (61.9)	19 (23.2)	
Yok	16 (38.1)	63 (76.8)	
Nüks lokalizasyonu (N=45)			>0.05
Lokal nüks	2 (7.7)	1 (5.3)	
Uzak metastaz	15 (57.7)	16 (84.2)	
Lokal + uzak nüks	9 (34.6)	2.4 (10.5)	
Hastalığa bağlı ölüm			<0.001
Var	30 (71.4)	17 (20.7)	
Yok	12 (28.6)	65 (79.3)	
Tümör lokalizasyonu			>0.05
Alt rektum	10 (23.8)	21 (25.6)	
Orta rektum	17 (40.5)	18 (22.0)	
Üst rektum	15 (35.7)	43 (52.4)	
CEA yüksekliği			>0.05
Var	4 (9.5)	5 (6.1)	
Yok	38 (90.5)	76 (92.7)	
cTNM evresi			>0.05
0	0	11 (13.4)	
1	0	0	
2	0	1 (1.2)	
3	36 (85.7)	61 (74.4)	
4	6 (14.3)	9 (11)	
pT evresi			>0.05
0	12 (28.6)	26 (31.7)	
1	1 (2.4)	7 (8.5)	
2	4 (9.5)	17 (20.7)	
3	18 (42.9)	28 (34.1)	
4	7 (16.7)	4 (4.9)	
pN evresi			<0.001
0	15 (35.7)	66 (80.5)	
1	10 (23.8)	15 (18.3)	
2	17 (40.5)	1 (1.2)	

Histopatoloji			>0.05
Rezidü tümör yok	0	7 (8.5)	
Adenokarsinom, BBT	5 (11.9)	19 (23.2)	
İyi diferansiye adenokarsinom	1 (2.4)	4 (4.9)	
Orta diferansiye adenokarsinom	22 (52.4)	38 (46.3)	
Az diferansiye adenokarsinom	5 (11.9)	7 (8.5)	
Taşhyüzük hücreli	1 (2.4)	0	
Müsinöz adenokarsinom	8 (19)	7 (8.5)	
Tümör budding			<0.001
Var	26 (61.9)	13 (15.9)	
Yok	16 (38.1)	69 (84.1)	
LVSİ			<0.001
Var	29 (69.0)	18 (22.0)	
Yok	13 (31.0)	64 (78.0)	
Lenfosit infiltrasyonu			<0.05
Var	13 (31.0)	43 (47.6)	
Yok	29 (69.0)	39 (52.4)	
Desmoplazi			<0.05
Var	13 (31.0)	42 (51.2)	
Yok	29 (69.0)	40 (48.8)	
Çıkarılan ortalama LN sayısı	10.3	7.9	>0.05
Metastatik LN sayısı	3.4	0.5	<0.001

CEA: karsinoembriyonik antijen, LVSİ: lenfovasküler saha invazyonu, PNİ: perinöral invazyon

PNİ olmayan hastaların 3 yıllık ortalama sağkalımı %89, PNİ olan hastaların 3 yıllık ortalama sağkalımı %55 olarak saptandı ($p<0.05$). 5 yıllık sağkalımları ise sırası ile %83 ve %38 olarak saptandı ($p<0.05$). Tüm hastalar için ortalama sağkalım 118,6 ay ($102-135 \pm 8,4$) olarak saptandı. PNİ olmayan hastaların ortalama sağkalımı 153,6 ay ($134,8-172,4 \pm 9,6$) olarak saptanırken PNİ olan hastalar için ortalama sağkalım 59,2 aydı ($42,6-75,9 \pm 8,5$) ($p<0.05$). PNİ olan hastaların ortanca sağkalımı 48 ay olarak saptanırken, PNİ olmayan hastaların %50'sinden azı kaybedildiği için ortanca sağkalım hesaplanamamıştır. PNİ durumuna göre hastaların genel sağkalım Kaplan-Meier eğrileri şekil 18'de gösterilmiştir.



Şekil 18. PNI durumuna göre hastaların genel sağkalımlarını gösteren Kaplan-Meier eğrisi. (Log rank test $p < 0.05$)

Genel sağkalıma etki eden faktörler incelendiğinde; neoadjuvan tedavi, tümör lokalizasyonu, CEA yüksekliği, cTNM evresi, pT evresi, pN evresi, tümör budding, LVSİ varlığı, PNI varlığı, lenfosit infiltrasyonu varlığı ve desmoplazi varlığı univariate analizde incelendi. Bu değişkenlerden pN evresi, tümör budding, LVSİ, PNI, lenfosit infiltrasyonu ve desmoplazi varlığı genel sağkalıma etkili bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. Genel sağkalıma etki eden faktörlerin univariate analizi

Faktör	P
Neoadjuvan tedavi	>0.05
Tümör lokalizasyonu	>0.05
CEA yüksekliği	>0.05
cTNM evresi	>0.05
pT evresi	>0.05
pN evresi	<0.01
Tümör budding	<0.01
LVSİ	<0.01
PNİ	<0.01
Lenfosit infiltrasyonu	<0.05
Desmoplazi varlığı	<0.05

CEA: karsinoembriyonik antijen, LVSİ: lenfovasküler saha invazyonu, PNİ: perinöral invazyon

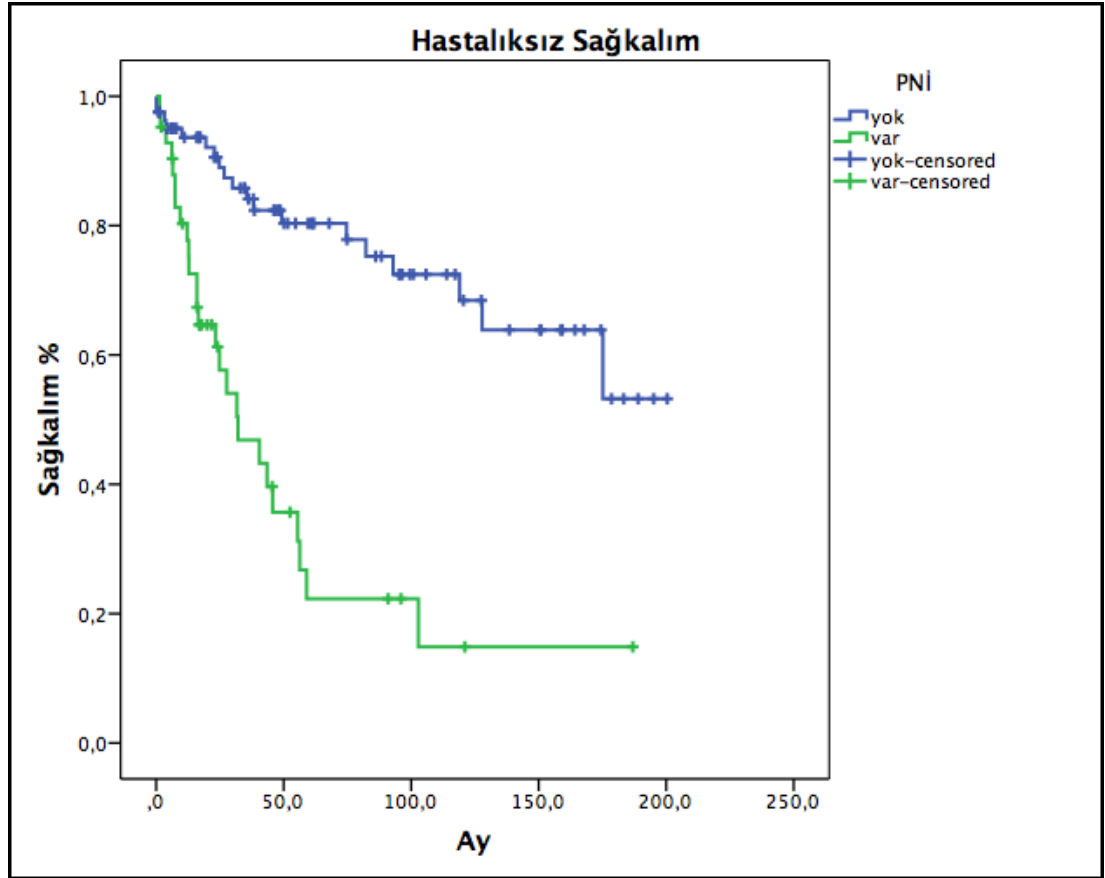
Daha sonra univariate analizde genel sağkalıma etki eden faktörler multivariate analizde cox regresyonu kullanılarak analiz edildi. Multivariate analizde PNİ (HR 3.4; 1.7-6.7; 95% CI), lenfosit infiltrasyonu (HR 0.41; 0.21-0.80; 95% CI) ve desmoplazi varlığı (HR: 0.47; 0.23-0.94; 95% CI) genel sağkalıma etki eden bağımsız değişkenler olarak saptanmıştır. PNİ varlığı genel sağkalıma negatif yönde etki eden bağımsız bir faktörken lenfosit infiltrasyonu ve desmoplazi varlığı genel sağkalıma katkı sağlayan bağımsız değişkenler olarak tespit edildi (Tablo 12).

Tablo 12. Genel sağkalıma etki eden faktörlerin multivariate analizi

Faktör	P	HR	%95 CI
pN evresi	>0.05		
Tümör budding	>0.05		
LVSİ	>0.05		
PNİ	<0.001	3.4	1.7-6.7
Lenfosit infiltrasyonu	<0.05	0.4	0.2-0.8
Desmoplazi varlığı	<0.05	0.5	0.2-0.9

LVSİ: lenfovasküler saha invazyonu, PNİ: perinöral invazyon

PNİ olmayan hastaların 3 yıllık ortalama hastaliksız sağkalımı %84.1, PNİ olan hastaların 3 yıllık ortalama hastaliksız sağkalımı %46.8 olarak saptandı ($p<0.05$). 5 yıllık hastaliksız sağkalımları ise sırası ile %80.4 ve %22.3 olarak saptandı ($p<0.05$). Tüm hastalar için ortalama hastaliksız sağkalım 117.5 ay ($99.8-135.3 \pm 9$) olarak saptandı. PNİ olmayan hastaların ortalama hastaliksız sağkalımı 146.9 ay ($127.1-166.7 \pm 10$) olarak saptanırken PNİ olan hastalar için ortalama hastaliksız sağkalım 56.2 aydı ($33.0-79.3 \pm 11,8$) ($p<0.05$). PNİ olan hastaların ortanca hastaliksız sağkalımı 32 ay olarak saptanırken, PNİ olmayan hastaların %50'sinden azı nüksettiği için ortanca hastaliksız sağkalım hesaplanamamıştır. PNİ durumuna göre hastaların hastaliksız sağkalım Kaplan-Meier eğrileri şekil 19'da gösterilmiştir.



Şekil 19. PNİ durumuna göre hastaların hastaliksız sağkalımlarını gösteren Kaplan-Meier eğrisi. (Log rank test $p<0.05$)

Hastaliksız sağkalıma etki eden faktörler incelendiğinde; neoadjuvan tedavi, tümör lokalizasyonu, CEA yüksekliği, cTNM evresi, pT evresi, pN evresi, tümör

budding, LVSİ varlığı, PNİ varlığı, lenfosit infiltrasyonu varlığı ve desmoplazi varlığı univariate analizde incelendi. Bu değişkenlerden pT evresi, pN evresi, tümör budding, LVSİ, PNİ, ve desmoplazi varlığı hastalıksız sağkalıma etkili bulundu (Tablo 13).

Tablo 13. Hastalıksız sağkalıma etki eden faktörlerin univariate analizi

Faktör	P
Neoadjuvan tedavi	>0.05
Tümör lokalizasyonu	>0.05
CEA yüksekliği	>0.05
cTNM evresi	>0.05
pT evresi	<0.05
pN evresi	<0.01
Tümör budding	<0.01
LVSİ	<0.01
PNİ	<0.01
Lenfosit infiltrasyonu	>0.05
Desmoplazi varlığı	<0.05

CEA: karsinoembriyonik antijen, LVSİ: lenfovasküler saha invazyonu, PNİ: perinöral invazyon

Daha sonra univariate analizde hastalıksız sağkalıma etki eden faktörler multivariate analizde cox regresyonu kullanılarak analiz edildi. Multivariate analizde PNİ (HR 2.5; 1.2-4.9; 95% CI), LVSİ (HR 3.2; 1.6-6.4; 95% CI) ve desmoplazi varlığı (HR: 0.48; 0.24-0.93; 95% CI) hastalıksız sağkalıma etki eden bağımsız değişkenler olarak saptanmıştır. PNİ ve LVSİ varlığı hastalıksız sağkalıma negatif yönde etki eden bağımsız birer faktörken desmoplazi varlığı genel sağkalıma katkı sağlayan bağımsız değişkenler olarak tespit edildi (Tablo 14).

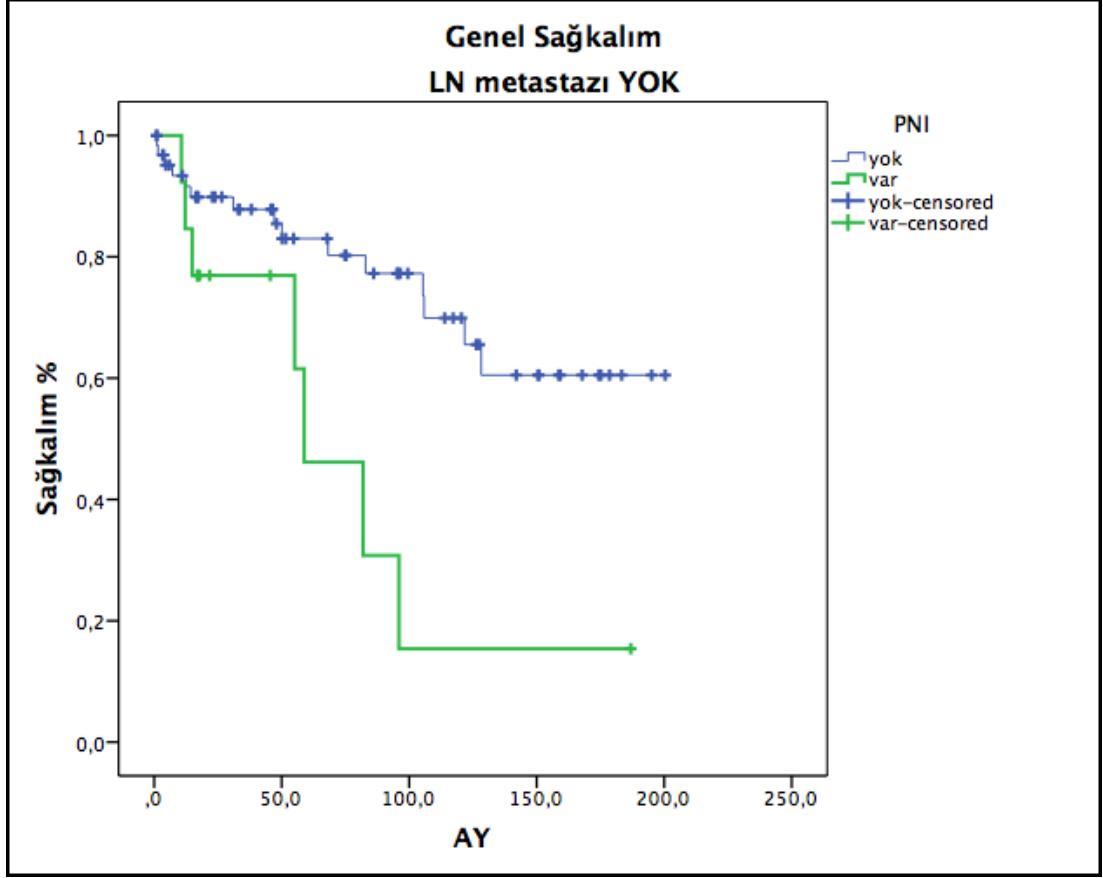
Tablo 14. Hastaliksız sağkalıma etki eden faktörlerin multivariate analizi

Faktör	P	HR	%95 CI
pT evresi	>0.05		
pN evresi	>0.05		
Tümör budding	>0.05		
LVSİ	<0.001	3.2	1.6-6.4
PNİ	<0.001	2.5	1.2-4.9
Desmoplazi varlığı	<0.05	0.48	0.24-0.93

LVSİ: lenfovasküler saha invazyonu, PNİ: perinöral invazyon

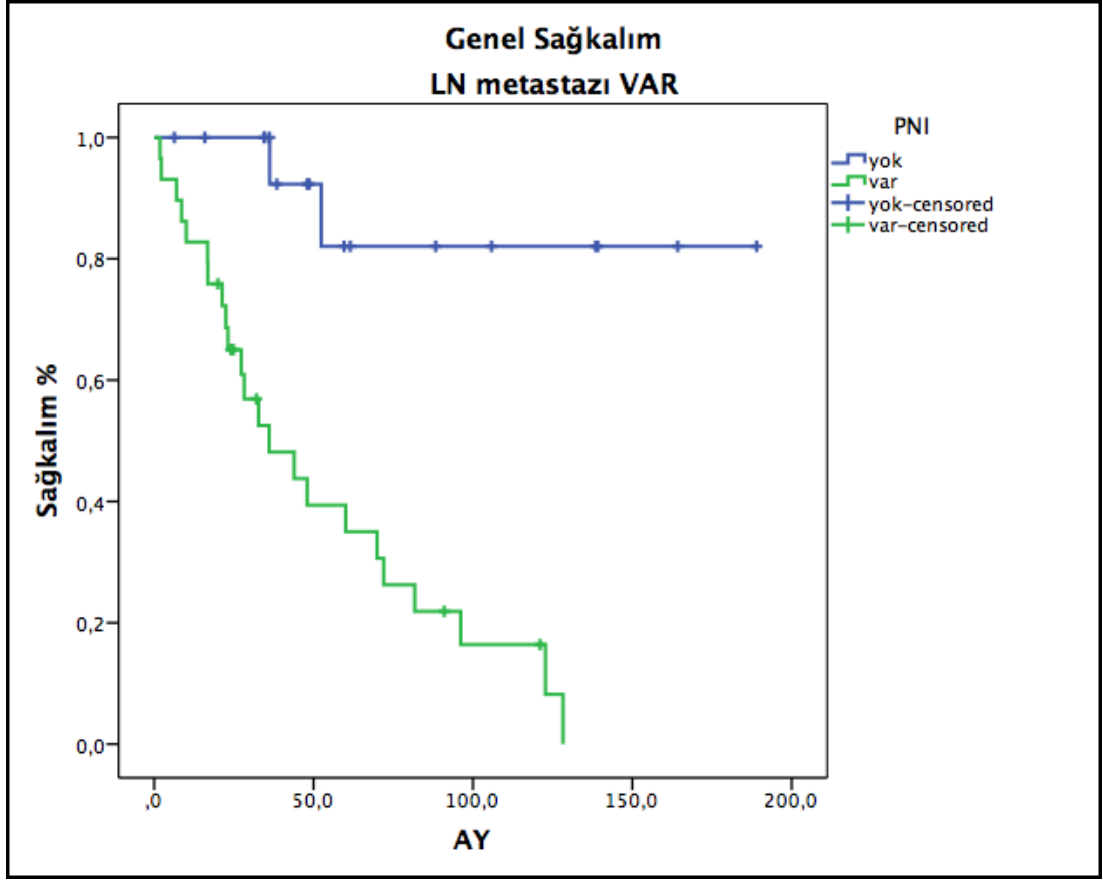
Seksenbir hastada LN metastazı saptanmazken kalan 43 hastada LN metastazı mevcuttur. PNİ pozitifliğinin artmış LN metastaz riski ile birlikteliği yukarıda gösterilmişti. LN metastazı olan ve olmayan hastalarda PNİ varlığının sağkalıma etkisi de araştırılmıştır.

). LN metastazı olmayan hastalarda PNİ varlığı ile genel sağkalım arasındaki ilişki Şekil 20'de gösterilmiştir.



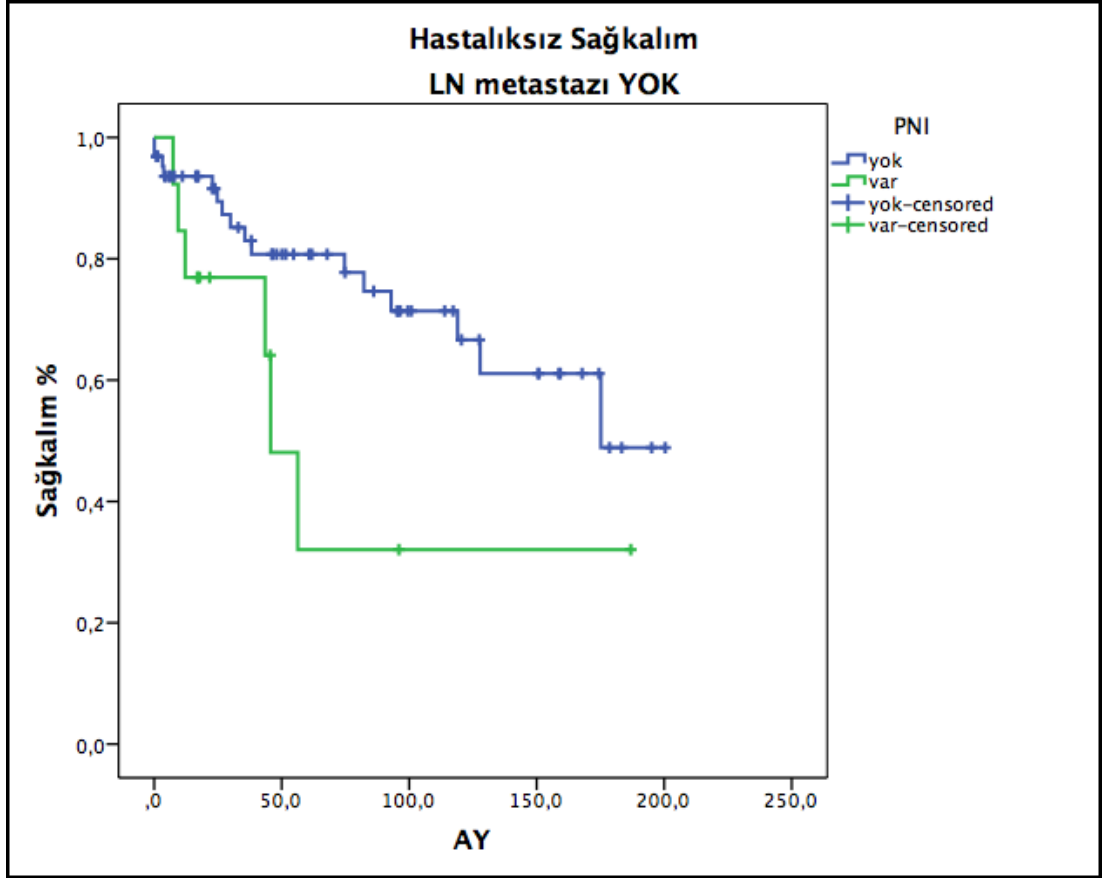
Şekil 20. LN metastazı olmayan hastalarda PNI varlığı ile genel sağkalım arasındaki ilişkiyi gösteren Kaplan-Meier eğrisi. (log rank $p < 0,01$)

LN metastazı olan hastalarda PNI yoksa 3 yıllık ortalama sağkalım %92,3, ortalama sağkalım ise 163 ay ($130-195 \pm 16$ ay) olarak bulunmuştur. Bu gruptaki hastaların yarısından azı öldüğü için ortanca sağkalım değeri verilemedi. LN metastazı olan hastalarda PNI varlığında ise 3 yıllık ortalama sağkalım %48, ortanca sağkalım ise 36 ay olarak bulunmuştur. PNI varlığı LN metastazı olan hastalarda da genel sağkalımı anlamlı olarak azaltmaktadır ($p < 0,01$). LN metastazı olan hastalarda PNI varlığı ile genel sağkalım arasındaki ilişki Şekil 21'de gösterilmiştir.



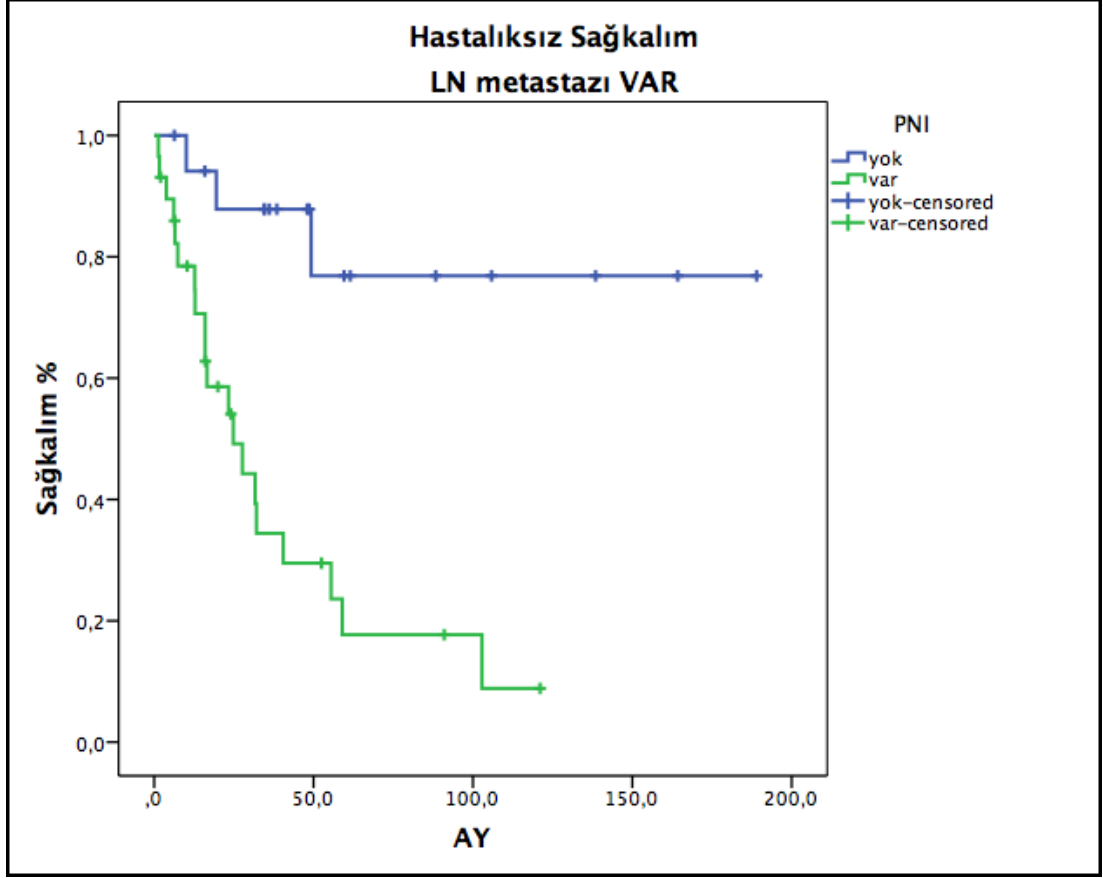
Şekil 21. LN metastazı olan hastalarda PNI varlığı ile genel sağkalım arasındaki ilişkiyi gösteren Kaplan-Meier eğrisi. (log rank $p < 0.01$)

LN metastazı olmayan hastalarda PNI yoksa 3 yıllık ortalama hastaliksız sağkalım %83, ortalama sağkalım ise 143 ay (121-166±11 ay) olarak bulunmuştur. Bu gruptaki hastaların yarısından azı öldüğü için ortanca sağkalım değeri verilemedi. LN metastazı olmayan hastalarda PNI varlığında ise 3 yıllık ortalama hastaliksız sağkalım %77, ortanca sağkalım ise 45 ay olarak bulunmuştur. PNI varlığı LN metastazı olmayan hastalarda da hastaliksız sağkalımı anlamlı olarak azaltmaktadır ($p < 0.01$). LN metastazı olmayan hastalarda PNI varlığı ile genel sağkalım arasındaki ilişki Şekil 22’de gösterilmiştir.



Şekil 22. LN metastazı olmayan hastalarda PNİ varlığı ile hastaliksız sağkalım arasındaki ilişkiyi gösteren Kaplan-Meier eğrisi. (log rank $p < 0.01$)

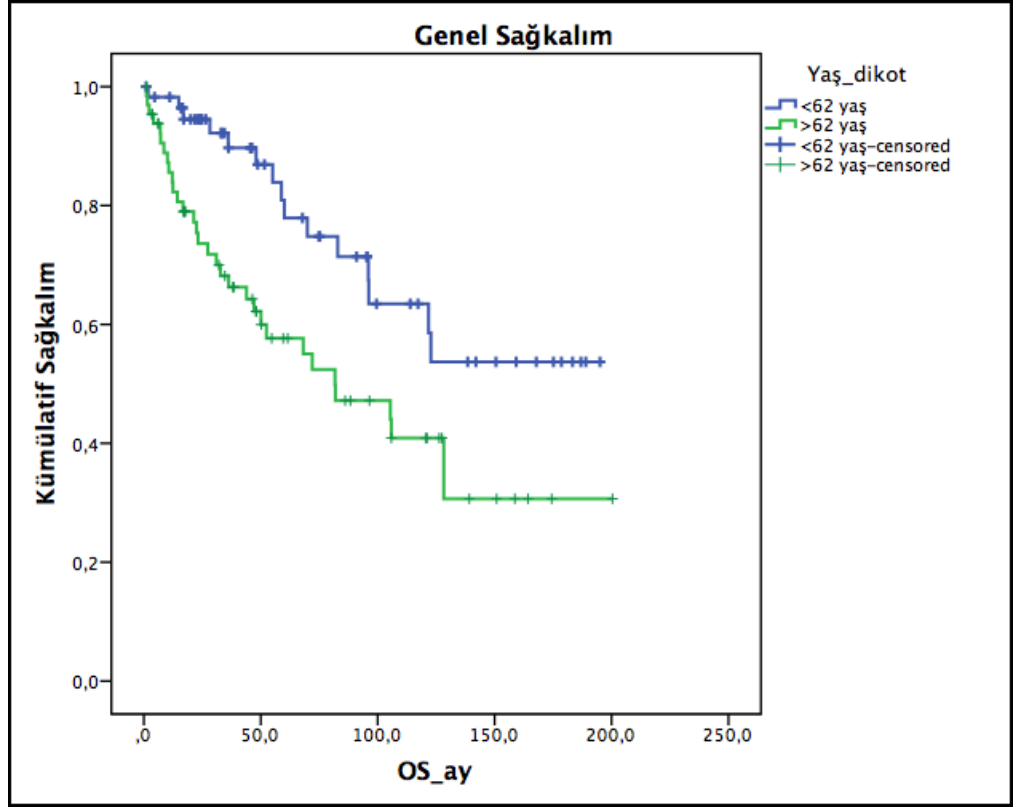
LN metastazı olan hastalarda PNİ yoksa 3 yıllık ortalama hastaliksız sağkalım %87, ortalama sağkalım ise 152 ay (115-189±19 ay) olarak bulunmuştur. Bu gruptaki hastaların yarısından azı öldüğü için ortanca hastaliksız sağkalım değeri verilemedi. LN metastazı olan hastalarda PNİ varlığında ise 3 yıllık ortalama hastaliksız sağkalım %34, ortanca hastaliksız sağkalım ise 24 ay olarak bulunmuştur. PNİ varlığı LN metastazı olan hastalarda da hastaliksız sağkalımı anlamlı olarak azaltmaktadır ($p < 0.01$). LN metastazı olan hastalarda PNİ varlığı ile genel sağkalım arasındaki ilişki Şekil 23'te gösterilmiştir.



Şekil 23. LN metastazı olan hastalarda PNI varlığı ile hastaliksız sağkalım arasındaki ilişkiyi gösteren Kaplan-Meier eğrisi. (log rank $p < 0.01$)

Yukarıdaki şekillerde görüldüğü üzere LN metastazı olmayıp PNI olan hastaların 3 ve 5 yıllık sağkalımları (%76 ve %46, sırası ile) LN metastazı olup da PNI olmayan hastaların 3 ve 5 yıllık sağkalımlarından (%92 ve %82, sırası ile) daha düşüktür. Bu bağlamda PNI varlığı hastaların sağkalımları için LN metastazından daha anlamlı bir prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Benzer sonuçların hastaliksız sağkalım süreleri için de geçerli olduğu görülmektedir.

Hasta kohortumuzdaki hastaların 65 tanesi (%52.4) 62 yaşın altında iken, 59 hasta (%47.6) 62 yaş ve üzerindedir. Hastaların yaş gruplarına göre sağkalımlarını incelediğimizde genç hastaların 3 yıllık sağkalımı %74.8 olarak bulunurken, takip süresince ortalanca sağkalıma ulaşamadığından ortalanca sağkalım hesaplanamadı. 62 yaş ve üzerindeki hastaların 3 yıllık sağkalımları ise %62.2 olarak hesaplanırken, ortalanca sağkalım 81.7 ay olarak hesaplanmıştır. (log rank $p < 0.05$) (Şekil 24)



Şekil 24. Hastaların yaşlarına göre genel sağkalım eğrileri (log rank: $p < 0,05$)

5. TARTIŞMA

Rektum kanseri erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 1,5 kat fazla görülmektedir ve insidansı yaşla birlikte artmakla birlikte hastalar en sık 6. Ve 7. dekatlarda tanı almaktadır (78). Bizim hasta kohortumuzun %33.9'u kadınlardan oluşurken, %66.1'i erkek hastalardı, ayrıca hastaların ortalama yaşı 62 olarak saptandı. Literatürdeki hasta serilerinde 60 yaşın altındaki kolorektal karsinomlarda tümörün lokal ileri evre olma ihtimali ve tümör marjınlarında vasküler ve nöral invazyonun daha sık olduğu gösterilmiştir. Ayrıca genç hastaların daha sık olarak T4 ve N2/3 tümöre sahip oldukları belirtilmiştir (79). Bu bilgi ile çelişen bir şekilde bizim hasta grubumuzda genç hastaların sağkalımları yaşlı hastalara oranla anlamlı olarak daha iyiydi.

PNİ ilk defa baş boyun tümörlerinde tümöral yayılımın sinirler boyunca intrakraniyal fossalara doğru gösterilmesiyle tanımlanmıştır (80). Son zamanlarda prostat kanserinde de prognostik önemi üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır (81). Pankreas kanserinde intrapankreatik tümörde PNİ gösterilmesi ekstrapankreatik tümör yayılımını ve ekstrapankreatik nöral doku invazyonunu göstermektedir (82, 83). Kolorektal kanserler gelişmiş ülkelerde kansere bağlı ölümlerin üçüncü en sık sebebinin oluşturduğu için biz de çalışmamızda PNİ durumunun hastalığın prognozu üzerindeki etkilerini araştırmak için bu çalışmayı gerçekleştirdik.

Rektum kanserleri, kolon kanserlerine oranla daha fazla PNİ gösterme eğilimindedirler (74). Bunun muhtemel nedeni de kolona oranla rektum etrafında zengin otonomik sinir pleksuslarının bulunmasıdır. Rektum kanserlerinde PNİ oranlarının daha fazla olması belki de rektum kanserlerinin prognozunun neden aynı evredeki kolon kanserlerinden daha kötü olduğunu açıklayabilir.

AJCC kanser evreleme kılavuzunda (7. Baskı) PNİ'un kolorektal kanser için spesifik bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (84). Ancak PNİ tanımlamasındaki pratik uygulamada karşılaşılan birtakım sorunların çözülmesi gerekmektedir. Özellikle PNİ'un kolorektal kanserlerdeki patolojik tanımlamasında tam bir standardize kriter bulunmamaktadır (85). PNİ tanımlamasında patologlar arasındaki uyum düzeyi ve PNİ tanısının tekrarlanabilirliği henüz çalışılmamış bir konudur.

Literatürde kolorektal kanserlerde PNİ görülme insidansı %10-35 arasında değişmektedir (74, 76, 86). Bizim serimizde ise bu oran %33.9 olarak bulunmuştur ve

literatür ile uyumludur. Literatürde verilen bu farklı insidansların en önemli nedeni PNİ tanımlamasındaki farklılıktan ileri gelmektedir. Batsakis'in tanımlamasında sinir dokusunun çevresinde ve içinde tümöral invazyonun olması PNİ olarak kabul edilirken (71), Seefeld ve Bargen'in tanımlamasına göre PNİ tanısının konabilmesi için perinöral ve endonöral boşlukların tümör ile infiltre olması gerekmektedir (87). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise ektranöral tümöral invazyonun bulunması da PNİ tanısı için yeterli kabul edilmiştir (88). Bunun yanında PNİ tanımı konusunda daha sıkı tanımlamalar da öne sürülmüştür. Buna göre tümöral hücrelerin yalnızca perinöryum içerisinde görülmesi durumunda PNİ tanısının konması önerilmiştir (89). Ancak Glut1 ile yapılan immünohistokimya çalışmalarda hematoksilen eosin boyama ile perinöryumun genellikle görülemeyişi ve bu kriterler kullanılarak PNİ tanısı konan tümörlerin yeniden incelenmesiyle bunların önemli bir bölümünde tümöral invazyonun aslında perinöryumun dışında olduğu gösterilmiştir (90). Bazı araştırmacılar PNİ'un evreleme sistemine dahil edilmesi gerektiğini ve trikotom olarak raporlanmasının prognoz ile körele olduğunu savunmaktadır. Bu görüŖe göre PNİ olmayan olgular Pn0, yalnızca intramural PNİ olan olgular Pn1a, ektramural PNİ olan olgular ise Pn1b olarak derecelendirildiğinde klinik prognoz ile koreasyon sağlanabileceği vurgulanmaktadır (91). Böylece PNİ tanımlamasındaki gözlemciler arası varyasyonun da azaltılabileceği vurgulanmaktadır.

Bizim serimizde PNİ olan ve olmayan hastalarda cTNM evresi ve pT evresi arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen her iki grup arasında prognoz açısından anlamlı fark görüldü. Aslında PNİ varlığı ile primer tümör büyüklüğünün ve agresifliğinin birlikteliği beklense de bizim serimizde gruplar arasında bu ağıdan istatistiksel bir fark izlenmedi. PNİ pozitif olgularda LN metastaz oranı daha fazla idi. Bunun yanında LN metastazından bağımsız olarak hem LN metastazı gösteren hem de göstermeyen hastalarda PNİ bulunması bağımsız bir Ŗekilde kötü prognozla iliŖkiliydi. Hatta, LN metastazı olup da PNİ olmayan hastaların hem genel hem de hastalısız sağkalımları LN metastazı olmayıp da PNİ olan hastalardan daha iyiydi. Bu da PNİ varlığının rektum kanserinde en önemli histopatolojik prognostik belirteç olduğunu göstermektedir. Benzer Ŗekilde literatürde yayınlanan multivariate analizlerde PNİ varlığının hastalığın evresinden bağımsız olarak kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (29, 92, 93).

Önceki çalışmalarda kolorektal kanserlerde PNİ varlığı ile lokorejnoner nüks riskinde artış, 5 yıllık sağkalımda azalma ve metastatik hastalık riskinde artış yapılan univariate analizlerde ortaya konmuştur (94, 95). Bizim çalışmamızda PNİ olan olgularda nüks riskinin arttığı gösterilmiş fakat nüks patternleri PNİ durumuna göre değişiklik göstermemiştir.

Yaptığımız multivariate analiz sonucunda PNİ pozitif olan hastaların, aynı evredeki PNİ negatif olan hastalara nazaran ölüm riski 3,4 kat artmıştır. Ülkemizde yapılan rektum kanseri küratif cerrahi sonrası postoperatif sağkalıma etki eden faktörlerin araştırıldığı 80 hastalık bir çalışmada PNİ olan hastalarda ortanca sağkalım 26.12 ay olarak bulunurken PNİ saptanmayan hastalarda ortanca sağkalım 46.76 ay olarak saptanmıştır (96).

Aslında NCCN rehberlerinde de belirtildiği gibi PNİ varlığı özellikle evre 2 kolorektal kanserlerde adjuvan kemoterapi seçimi için belirleyici olmalıdır. Bizim çalışmamızda bulduğumuz ilginç sonuçlardan birisi de lenf nodu metastazı olmayan ancak PNİ görülen hastaların 3 yıllık sağkalımlarının lenf nodu metastazı olan ancak PNİ görülmeyen hastalardan anlamlı olarak kötü olmasıydı (sırasıyla %76 ve %92, $p < 0.05$). Bu durum da PNİ olan ancak operasyon sırasında erken evre olan hastaların nüksetme ihtimalinin ve hastalığa bağlı ölüm ihtimalinin yüksek olduğunu göstermektedir. Bu nedenle erken evre olmasına rağmen PNİ invazyon olan hastaların postoperatif adjuvan tedaviden fayda görebileceği düşünülebilir, ancak bu konuya açıklık getirecek bir çalışma henüz yoktur. Bu konuda Huh ve ark yaptığı çalışmada bizim sonuçlarımızı destekler nitelikte lenf nodu metastazı olmayan erken evre kolorektal karsinomlu hastalarda PNİ varlığının kötü prognostik anlamını göstermişlerdir (76).

Japonya Kolon ve Rektum Kanseri Cemiyeti (JSCCR) tarafından son yıllarda yapılan bir çalışmada PNİ oranı %17,7 olarak bulunurken, PNİ varlığı T ve N evreleri ile korele olmasının yanında tümör diferansiasyonu ve LVSİ ile de ilişkili bulunmuştur (97). 2485 hastanın incelendiği bu geniş katılımlı çok merkezli çalışmada yapılan multivariate analizde PNİ varlığının hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım için kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak tümöral dokuların boyanması için başta s100, sinaptofizin ve CD56 gibi immünohistokimyasal boyamalar kullanılmıştır.

Yalnızca T1 ve T2 kolorektal kanserli hastaların incelendiği bir çalışmada, erken evre hastalıkta PNI varlığı lenf nodu metastazı ile korele bulunmuştur(98). Erken evre kolorektal kanserlerde LVSİ varlığının lenf nodu metastazı ile korelasyonu bilinmesine rağmen PNI'un erken evre kolorektal kanserlerdeki önemine dair literatürde daha az çalışma vardır (99).

Sonuç olarak, çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre rektum kanserinde PNI varlığı LVSİ, LN metastazı, ileri evre hastalık gibi diğer kötü prognostik faktörlerle birlikte olmasının yanında tek başına da hem genel sağkalım hem de hastalısız sağkalım için bağımsız bir prognostik faktördür.

6. REFERANSLAR

1. Coffey JC, Dillon M, Sehgal R, Dockery P, Quondamatteo F, Walsh D, et al. Mesenteric-Based Surgery Exploits Gastrointestinal, Peritoneal, Mesenteric and Fascial Continuity from Duodenojejunal Flexure to the Anorectal Junction--A Review. *Dig Surg.* 2015;32(4):291-300.
2. Faucheron JL. Pelvic anatomy for colorectal surgeons. *Acta Chir Belg.* 2005;105(5):471-4.
3. Sakorafas GH, Zouros E, Peros G. Applied vascular anatomy of the colon and rectum: clinical implications for the surgical oncologist. *Surg Oncol.* 2006;15(4):243-55.
4. Lindsey I, Guy RJ, Warren BF, Mortensen NJ. Anatomy of Denonvilliers' fascia and pelvic nerves, impotence, and implications for the colorectal surgeon. *Br J Surg.* 2000;87(10):1288-99.
5. Mike M, Kano N. Reappraisal of the vascular anatomy of the colon and consequences for the definition of surgical resection. *Dig Surg.* 2013;30(4-6):383-92.
6. Brookes SJ, Dinning PG, Gladman MA. Neuroanatomy and physiology of colorectal function and defaecation: from basic science to human clinical studies. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21 Suppl 2:9-19.
7. Young B., Heath J.W. "Weather's Functional Histology: A Text and Color Atlas", 4th Edition, Churchill-Livingstone, 2000; 268-271.
8. Junqueiro C., Corneiro J., Kewey R., "Basic Histology", 7th Edition, Appleton& Lange, 1992; 306-311.
9. Kierszenbaum A.L., "Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology", Mosby, 2002; 438-442.
10. Crawford JM, Kumar V:Robbins Temel Patoloji. In Çevikbağ U. Ağız Boğluğu Gastrointestinal Sistem. 7. ed, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi,2003: 563-590.
11. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 1999;49(1):33-64, 1.
12. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(8):1893-907.

13. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin.* 1998;48(1):6-29.
14. Wilmink AB. Overview of the epidemiology of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1997;40(4):483-93.
15. Nelson RL, Dollear T, Freels S, Persky V. The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. *Cancer.* 1997;80(2):193-7.
16. Obrand DI, Gordon PH. Continued change in the distribution of colorectal carcinoma. *Br J Surg.* 1998;85(2):246-8.
17. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1994;331(25):1669-74.
18. Pariente A, Milan C, Lafon J, Faivre J. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with 'sporadic' colorectal cancer: a case-control study. The Association Nationale des Gastroenterologues des Hopitaux and Registre Bourguignon des Cancers Digestifs (INSERM CRI 9505). *Gastroenterology.* 1998;115(1):7-12.
19. Gatenby RA, Vincent TL. An evolutionary model of carcinogenesis. *Cancer Res.* 2003;63(19):6212-20.
20. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med.* 1994;331(25):1694-702.
21. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med.* 1995;332(13):839-47.
22. Spirio L, Olschwang S, Groden J, Robertson M, Samowitz W, Joslyn G, et al. Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell.* 1993;75(5):951-7.
23. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med.* 2003;138(7):560-70.
24. Burt RW. Familial risk and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 1996;25(4):793-803.
25. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(2):200-6.

26. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(10):3039-45.
27. Rocklin MS, Senagore AJ, Talbott TM. Role of carcinoembryonic antigen and liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 1991;34(9):794-7.
28. Hari DM, Leung AM, Lee JH, Sim MS, Vuong B, Chiu CG, et al. AJCC Cancer Staging Manual 7th edition criteria for colon cancer: do the complex modifications improve prognostic assessment? *J Am Coll Surg.* 2013;217(2):181-90.
29. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, Shia J, Mazumdar M, Enker W, et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg.* 2005;241(5):829-36; discussion 36-8.
30. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009;22(4):191-7.
31. Mason AY. President's address. Rectal cancer: the spectrum of selective surgery. *Proc R Soc Med.* 1976;69(4):237-44.
32. Nicholls RJ, Mason AY, Morson BC, Dixon AK, Fry IK. The clinical staging of rectal cancer. *Br J Surg.* 1982;69(7):404-9.
33. Sinha R, Verma R, Rajesh A, Richards CJ. Diagnostic value of multidetector row CT in rectal cancer staging: comparison of multiplanar and axial images with histopathology. *Clin Radiol.* 2006;61(11):924-31.
34. Kumar A, Scholefield JH. Endosonography of the anal canal and rectum. *World J Surg.* 2000;24(2):208-15.
35. Marone P, de Bellis M, D'Angelo V, Delrio P, Passananti V, Di Girolamo E, et al. Role of endoscopic ultrasonography in the loco-regional staging of patients with rectal cancer. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(7):688-701.
36. Puli SR, Bechtold ML, Reddy JB, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR. How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(2):254-65.

37. Marusch F, Ptok H, Sahn M, Schmidt U, Ridwelski K, Gastinger I, et al. Endorectal ultrasound in rectal carcinoma--do the literature results really correspond to the realities of routine clinical care? *Endoscopy*. 2011;43(5):425-31.
38. Hildebrandt U, Klein T, Feifel G, Schwarz HP, Koch B, Schmitt RM. Endosonography of pararectal lymph nodes. In vitro and in vivo evaluation. *Dis Colon Rectum*. 1990;33(10):863-8.
39. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR. Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(5):1255-65.
40. Beets-Tan RG, Lambregts DM, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Caseiro-Alves F, et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol*. 2013;23(9):2522-31.
41. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmockler S, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(7):2212-23.
42. Park JS, Jang YJ, Choi GS, Park SY, Kim HJ, Kang H, et al. Accuracy of preoperative MRI in predicting pathology stage in rectal cancers: node-for-node matched histopathology validation of MRI features. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(1):32-8.
43. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(6):759-67; discussion 67-70.
44. Llamas-Elvira JM, Rodriguez-Fernandez A, Gutierrez-Sainz J, Gomez-Rio M, Bellon-Guardia M, Ramos-Font C, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(6):859-67.

45. Gearhart SL, Frassica D, Rosen R, Choti M, Schulick R, Wahl R. Improved staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(3):397-404.
46. de Campos-Lobato LF, Stocchi L, da Luz Moreira A, Geisler D, Dietz DW, Lavery IC, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer decreases distant recurrence and could eradicate local recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1590-8.
47. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rodel C, Kuo LJ, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2010;11(9):835-44.
48. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg*. 2012;99(7):918-28.
49. 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):638-46.
50. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med*. 1997;336(14):980-7.
51. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA*. 2000;284(8):1008-15.
52. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):575-82.
53. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, Petrelli NJ, Allegra CJ, Sharif S, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1927-34.
54. Willeke F, Horisberger K, Kraus-Tiefenbacher U, Wenz F, Leitner A, Hochhaus A, et al. A phase II study of capecitabine and irinotecan in combination

with concurrent pelvic radiotherapy (CapIri-RT) as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer*. 2007;96(6):912-7.

55. Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, Capdevila J, Glimelius B, Cervantes A, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1620-7.

56. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. 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(10):1215-23.

57. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, 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;30(31):3827-33.

58. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet*. 1986;2(8514):996-9.

59. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol*. 2008;26(2):303-12.

60. Scott N, Jackson P, al-Jaberi T, Dixon MF, Quirke P, Finan PJ. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg*. 1995;82(8):1031-3.

61. Hainsworth PJ, Egan MJ, Cunliffe WJ. Evaluation of a policy of total mesorectal excision for rectal and rectosigmoid cancers. *Br J Surg*. 1997;84(5):652-6.

62. Onaitis M, Ludwig K, Perez-Tamayo A, Gottfried M, Russell L, Shadduck P, et al. The Kraske procedure: a critical analysis of a surgical approach for mid-rectal lesions. *J Surg Oncol*. 2006;94(3):194-202.

63. Gimbel MI, Paty PB. A current perspective on local excision of rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2004;4(1):26-35; discussion 6-7.

64. den Dulk M, Putter H, Collette L, Marijnen CA, Folkesson J, Bosset JF, et al. The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: the European experience based on a pooled analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer. *Eur J Cancer*. 2009;45(7):1175-83.
65. Holm T, Ljung A, Haggmark T, Jurell G, Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg*. 2007;94(2):232-8.
66. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A. Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor for survival in colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;17(2):311-8.
67. Talbot IC, Ritchie S, Leighton M, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. *Histopathology*. 1981;5(2):141-63.
68. Ouchi K, Sugawara T, Ono H, Fujiya T, Kamiyama Y, Kakugawa Y, et al. Histologic features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastasis. *Cancer*. 1996;78(11):2313-7.
69. Suzuki A, Togashi K, Nokubi M, Koinuma K, Miyakura Y, Horie H, et al. Evaluation of venous invasion by Elastica van Gieson stain and tumor budding predicts local and distant metastases in patients with T1 stage colorectal cancer. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(11):1601-7.
70. Burton S, Norman AR, Brown G, Abulafi AM, Swift RI. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surg Oncol*. 2006;15(2):71-8.
71. Batsakis JG. Nerves and neurotropic carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1985;94(4 Pt 1):426-7.
72. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer*. 2009;115(15):3379-91.
73. Hassan MO, Maksem J. The prostatic perineural space and its relation to tumor spread: an ultrastructural study. *Am J Surg Pathol*. 1980;4(2):143-8.
74. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(31):5131-7.

75. Lim SB, Yu CS, Jang SJ, Kim TW, Kim JH, Kim JC. Prognostic significance of lymphovascular invasion in sporadic colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(4):377-84.
76. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Prognostic value of perineural invasion in patients with stage II colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(8):2066-72.
77. Ueno H, Murphy J, Jass JR, Mochizuki H, Talbot IC. Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology*. 2002;40(2):127-32.
78. Hill MJ. Aetiology of colorectal cancer: current concepts. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1989;3(3):567-92.
79. Ghazi S, Lindfors U, Lindberg G, Berg E, Lindblom A, Papadogiannakis N, et al. Analysis of colorectal cancer morphology in relation to sex, age, location, and family history. *J Gastroenterol*. 2012;47(6):619-34.
80. Panizza B, Warren T. Perineural invasion of head and neck skin cancer: diagnostic and therapeutic implications. *Curr Oncol Rep*. 2013;15(2):128-33.
81. Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, Tyndale-Biscoe RS, Naylor B, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review. *Cancer*. 2007;109(1):13-24.
82. Takahashi T, Ishikura H, Motohara T, Okushiba S, Dohke M, Katoh H. Perineural invasion by ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Surg Oncol*. 1997;65(3):164-70.
83. Nakao A, Harada A, Nonami T, Kaneko T, Takagi H. Clinical significance of carcinoma invasion of the extrapancreatic nerve plexus in pancreatic cancer. *Pancreas*. 1996;12(4):357-61.
84. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471-4.
85. Huh JW, Lee JH, Kim HR, Kim YJ. Prognostic significance of lymphovascular or perineural invasion in patients with locally advanced colorectal cancer. *Am J Surg*. 2013;206(5):758-63.

86. Bognel C, Rekacewicz C, Mankarios H, Pignon JP, Elias D, Duvillard P, et al. Prognostic value of neural invasion in rectal carcinoma: a multivariate analysis on 339 patients with curative resection. *Eur J Cancer*. 1995;31A(6):894-8.
87. Seefeld PH, Bargen JA. The Spread of Carcinoma of the Rectum: Invasion of Lymphatics, Veins and Nerves. *Ann Surg*. 1943;118(1):76-90.
88. Tsai HL, Cheng KI, Lu CY, Kuo CH, Ma CJ, Wu JY, et al. Prognostic significance of depth of invasion, vascular invasion and numbers of lymph node retrievals in combination for patients with stage II colorectal cancer undergoing radical resection. *J Surg Oncol*. 2008;97(5):383-7.
89. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol*. 2003;84(3):127-31.
90. Hirose T, Tani T, Shimada T, Ishizawa K, Shimada S, Sano T. Immunohistochemical demonstration of EMA/Glut1-positive perineurial cells and CD34-positive fibroblastic cells in peripheral nerve sheath tumors. *Mod Pathol*. 2003;16(4):293-8.
91. Ueno H, Shirouzu K, Eishi Y, Yamada K, Kusumi T, Kushima R, et al. Characterization of perineural invasion as a component of colorectal cancer staging. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(10):1542-9.
92. Stewart D, Yan Y, Mutch M, Kodner I, Hunt S, Lowney J, et al. Predictors of disease-free survival in rectal cancer patients undergoing curative proctectomy. *Colorectal Dis*. 2008;10(9):879-86.
93. Uehara K, Nakanishi Y, Shimoda T, Taniguchi H, Akasu T, Moriya Y. Clinicopathological significance of microscopic abscess formation at the invasive margin of advanced low rectal cancer. *Br J Surg*. 2007;94(2):239-43.
94. Ross A, Rusnak C, Weinerman B, Kuechler P, Hayashi A, MacLachlan G, et al. Recurrence and survival after surgical management of rectal cancer. *Am J Surg*. 1999;177(5):392-5.
95. Stor Z, Frkovic GS, Bracko M, Repse S. Prognostic value of clinical, pathological and immunohistochemical markers in stage II colon cancer patients. *Acta Chir Iugosl*. 2008;55(3):39-44.

96. Medeni Şermet FC, Adil Baykan. Küratif rezeksiyon yapılan rektum kanseri olgularında ameliyat sonrası sağkalıma etki eden prognostik faktörlerin analizi. *The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital*. 2013;47(3):138-46.
97. Ueno H, Shirouzu K, Shimazaki H, Kawachi H, Eishi Y, Ajioka Y, et al. Histogenesis and prognostic value of myenteric spread in colorectal cancer: a Japanese multi-institutional study. *J Gastroenterol*. 2014;49(3):400-7.
98. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Lymphovascular or perineural invasion may predict lymph node metastasis in patients with T1 and T2 colorectal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(7):1074-80.
99. Chok KS, Law WL. Prognostic factors affecting survival and recurrence of patients with pT1 and pT2 colorectal cancer. *World J Surg*. 2007;31(7):1485-90.