

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

**LAPAROSKOPIK YA DA AÇIK REKTUM
REZEKSİYONU YAPILAN HASTALARDA
SAPTIRICI İLEOSTOMİ AÇILMASININ BEDEN
ALGISI VE KOZMEZİS ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2020

DR HİLAL TAŞCI

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

**LAPAROSKOPIK YA DA AÇIK REKTUM
REZEKSİYONU YAPILAN HASTALARDA
SAPTIRICI İLEOSTOMİ AÇILMASININ BEDEN
ALGISI VE KOZMEZİS ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2020

DR HİLAL TAŞCI

TEZ DANIŞMANI : DOÇ. DR. MÜCAHİT ÖZBİLGİN

TEŞEKKÜR

Eğitim ve çalışma hayatım boyunca her zaman yanımda olan aileme,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tarkan ÜNEK, Prof. Dr. Seymen BORA, Prof. Dr. M. Serdar Saydam, Prof. Dr. Selman SÖKMEN, Prof. Dr. Mehmet Ali KOÇDOR, Prof. Dr. Koray ATİLA, Prof. Dr. Aras Emre CANDADA, Prof. Dr. Ali İbrahim Sevinç, Doç. Dr. Mücahit ÖZBİLGİN, Uzm. Dr. Tufan EGELİ, Uzm. Dr. Zekai Serhan DERİCİ, Uzm. Dr. Süleyman Özkan AKSOY, Uzm. Dr. Cihan AĞALAR ve Uzm. Dr. Tayfun BİŞGİN' e, meslek hayatımı şekillendiren tüm değerli hocalarıma;

Emekli olan ve kendileriyle çalışmaktan gurur duyduğum Prof. Dr. İbrahim ASTARCIOĞLU, Prof. Dr. Mehmet FÜZUN ve Prof. Dr. Cem TERZİ' ye,

Tez çalışmalarım için değerli zamanlarını bana ayıran Prof Dr. Aras Emre CANDADA, Doç. Dr. Mücahit Özbilgin ve Uzm. Dr. Zekai Serhan Derici' ye;

Beraber çalıştığım ve öğrenme sürecime katkıda bulunan tüm genel cerrahi uzmanlarına, kıdemlilerime, asistanlığım süresince genel cerrahi asistanı olmanın zorluğunu, keyfini, heyecanını ve ayrıcalığını birlikte paylaştığım asistan arkadaşlarıma, poliklinik sekreterleri ve personeline, servis ve ameliyathane hemşirelerine ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Dr Hilal TAŞCI

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
RESİM LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
ÖZET.....	1
ABSTRACT	4
GİRİŞ VE AMAÇ	6
GENEL BİLGİLER	9
1. REKTUM EMBRİYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ	9
A. Rektumun komşulukları	12
B. Rektumun peritonla ilişkisi	13
C. Rektumun kanlanması	15
D. Rektumun lenfatik drenajı	18
E. Rektumun inervasyonu	19
2. REKTUM HİSTOLOJİSİ	20
3. REKTUM KANSERİ.....	22
A. Epidemiyoloji	22
B. Etiyoloji	24
C. Karsinogenez.....	33
D. Tarama Yöntemleri	40
E. Klinik.....	44
F. Anamnez ve Fizik Muayene.....	47
G. Tanı Yöntemleri	48
H. Makroskopik Bulgular	55
İ. Mikroskopik Bulgular	55
J. Histolojik Derecelendirme	56
K. Metastaz.....	57
L. Evreleme	57
M. Prognoz	64
4. REKTUM KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	70
A. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	70
B. Endorektal Ultrasonografi (ERUS).....	72

C. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)	73
D. Endorektal MR (EMMR).....	73
E. Yüksek Rezolüsyonlu Faz Dizilimli MR.....	77
F. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)	77
5. TEDAVİ.....	78
A. Neoadjuvan Tedavi Uygulamaları.....	78
B. Cerrahi tedavi	81
1a. Aşağı anterior rezeksiyon.....	85
1b. İntersfinkterik rezeksiyon.....	89
1c. APR.....	89
1d. Stoma.....	98
1e. Lokal eksizyon.....	118
1f. Komplikasyonlar.....	122
C. Adjuvan Tedavi Uygulamaları.....	124
D. Tedavi Sonrası Takip.....	127
GEREÇ VE YÖNTEM.....	129
VERİLERİN ANALİZİ.....	130
BULGULAR.....	131
TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	146
KAYNAKLAR.....	152

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Rektum Kanseri Duke's Sınıflaması.....	58
Tablo 2. Astler Coller (Modifiye Duke) Sınıflaması	58
Tablo 3. TNM sınıflamasında zamanlama	59
Tablo 4. Primer Tümör (T) Tanımı	59
Tablo 5. Rejyonel Lenf Nodu (N) Tanımlaması.....	60
Tablo 6. Primer Metastaz (M) tanımlaması.....	61
Tablo 7. AJCC Prognostik Evre Grupları	62
Tablo 8 : Hastaların cinsiyet durumlarına göre dağılımları	130
Tablo 9 : Hastaların yaş, boy, kilo durumlarına göre dağılımları.....	130
Tablo 10 : Hastaların tümör yerleşim yerine göre dağılımları	131
Tablo 11 : Hastaların tümör evresine göre dağılımları.....	131
Tablo 12 : Hastaların neoadjuvan KT/RT alma durumlarına göre dağılımları.....	131
Tablo 13 : Hastaların adjuvan KT/RT alma durumlarına göre dağılımları.....	132
Tablo 14 : Hastaların anket puanlarına göre dağılımları.....	132
Tablo 15 : Hastaların cinsiyet durumlarına göre dağılımları.....	133
Tablo 16 : Hastaların yaş, boy, kilo durumlarına göre dağılımları.....	133
Tablo 17 : Hastaların tümör yerleşim yerine göre dağılımları	134
Tablo 18 : Hastaların tümör evresine göre dağılımları.....	134
Tablo 19: Hastaların neoadjuvan KT/RT alma durumlarına göre dağılımları.....	134
Tablo 20 : Hastaların adjuvan KT/RT alma durumlarına göre dağılımları.....	135
Tablo 21: Hastaların anket skorlarına göre dağılımları	135
Tablo 22 : Hastaların cinsiyet durumlarına göre dağılımları.....	136
Tablo 23 : Hastaların yaş, boy, kilo durumlarına göre dağılımları.....	136
Tablo 24 : Hastaların neoadjuvan KT/RT alma durumlarına göre dağılımları.....	136
Tablo 25 : Hastaların adjuvan KT/RT alma durumlarına göre dağılımları.....	137
Tablo 26 : Hastaların tümör yerleşim yerine göre dağılımları	137
Tablo 27 : Hastaların tümör evresine göre dağılımları.....	138
Tablo 28 : Hastaların anket puanlarına göre dağılımları.....	138
Tablo 29 : Hastaların cinsiyet durumlarına göre dağılımları.....	138

Tablo 30 : Hastaların yaş, boy, kilo durumlarına göre dağılımları.....	139
Tablo 31: Hastaların tümör yerleşim yerine göre dağılımları	139
Tablo 32 : Hastaların tümör evresine göre dağılımları.....	140
Tablo 33 : Hastaların neoadjuvan KT/RT alma durumlarına göre dağılımları	140
Tablo 34: Hastaların adjuvan KT/RT alma durumlarına göre dağılımları	141
Tablo 35 : Hastaların anket skorlarına göre dağılımları	141
Tablo 36 : Hastaların cinsiyet durumlarına göre dağılımları.....	141
Tablo 37 : Hastaların yaş, boy, kilo durumlarına göre dağılımları.....	142
Tablo 38 : Hastaların neoadjuvan KT/RT alma durumlarına göre dağılımları	142
Tablo 39 : Hastaların adjuvan KT/RT alma durumlarına göre dağılımları	143
Tablo 40 : Hastaların tümör yerleşim yerine göre dağılımları	143
Tablo 41 : Hastaların tümör evresine göre dağılımları.....	144
Tablo 42 : Hastaların anket skorlarına göre dağılımları	144

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Gelişim evrelerinde embriyonun kloakal bölgesinin görünümü	10
Şekil 2. Rektum anatomisi	12
Şekil 3. Rektumun komşulukları.....	13
Şekil 4a. Rektum ve periton örtüsü.	14
Şekil 4b. Rektum etrafındaki fasyalar	15
Şekil 5. Rektumun arterleri.....	16
Şekil 6. Rektumun venleri	17
Şekil 7. Rektumun lenfatik drenajı	18
Şekil 8. Rektum İnervasyonu	19
Şekil 9. Histolojik görünüm	21
Şekil 10. Kolorektal kanser gelişiminde moleküler basamaklar.....	34
Şekil 11. Kromozal instabilite yolu	36
Şekil 12. Karsinogenezde epigenetik ve genetik instabilite ve kansere dönüşüm basamakları	40
Şekil 13. Kolorektal kanserde mukoza tutulumu ve T evrelemesi.....	56
Şekil 14. Rektum kanseri T evrelemesi.....	60
Şekil 15. T4 lezyonların tasviri ve çevresel rezeksiyon sınırının önemi	65
Şekil 16. Rezeksiyon Sınırı – Staplerle Rektosigmoid anastomoz.....	88
Şekil 17. Abdominoperineal Rezeksiyon Sınırı	90
Şekil 18. Presakral Venöz Pleksus	96
Şekil 19. Pelvik sinir pleksusu.....	97
Şekil 20a. Loop ileostomi	99
Şekil 20b. Loop ileostomi	99
Şekil 21. Uç ileostomi	100
Şekil 22. Anal kanala anastomoz için kullanılan J, W ve S ileal torbaların anatomisi ..	101
Şekil 23. Koch Poşu.....	101
Şekil 24. Ostomi yapımı - cilt insizyonu	106
Şekil 25. Fasya kesisi	107
Şekil 26. Karın duvarından segment yapımı	107
Şekil 27. Uç Kolostomi	108
Şekil 28. İleostomi yapımı - karın duvarına dikiş	108

Şekil 29. Loop ileostomi - disfonksiyonel distal uzuv yapımı.....	109
Şekil 30. Loop kolostomi – Afferent ve efferent ans yapımı	109
Şekil 31. Hasta grupları	128



RESİM LİSTESİ

Resim 1. Baryumlu grafide ‘elma yeniği’ görünümü	45
Resim 1. Baryumlu grafide ‘elma yeniği’ görünümü	50
Resim 2. Rektum kanserinde kolonoskopik görünüm	51
Resim 3. BT’ de rektum kanseri	71
Resim 4. Perirektal lenf nodu (ok).....	72
Resim 5. T2 ağırlıklı görüntülerde T2 rektum tümörü.....	74
Resim 6. Erken evre T3 rektum tümörü	75
Resim 7. Muscularis propriayı 5 mm. den fazla invaze eden ileri evre T3 tümör	75
Resim 8. Pelvik taban kaslarını ve perineal yağ dokuyu invaze etmiş T4a rektum tümörü	76
Resim 9. Pelvik taban kaslarını ve perineal yağ dokuyu invaze eden T4b rektum tümörü ve eşlik eden rektovajinal fistül	76



KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AFAP	: Attenued Familial Adenomatous Polyposis
AHBS	: Aile Hekimliği Bilgi Sistemi
AHRQ	: Sağlık Araştırma ve Kalite Ajansı
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
APC	: Adenomatosis Poliposis Coli
APR	: Abdominoperineal Rezeksiyon
AR	: Anterior Rezeksiyon
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
ASA	: American Society of Anesthesiologists
ASM	: Aile Sağlığı Merkezi
BMI	: Body Mass Index
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA 19-9	: Karbonhidrat Antijen 19-9
CAP	: College of American Pathologists
CEA	: Karsinoembriyogenik Antijen
CCR	: Klinik tam yanıt
CLASICC	: Conventional vs Laparoscopic Assisted Surgery in Patients With Colorectal Cancer
COLOR	: Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection
COST	: Clinical Outcomes of Surgical Therapy
CIN	: Kromozomal İnstabilite
ÇRŞ	: Çevresel Rezeksiyon Sınırı

DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DCC	: Deleted in colorectal carsinogenesis
DEÜTF	: Dokuz Eylül Üniverstesi Tıp Fakültesi
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleid Asit
DRM	: Dijital rektal muayene
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DSS	: Düşük Sosyoekonomik Statü
EAES	: European Associaton of Endoscopic Surgeons
EMA	: Avrupa İlaç Ajansı
ERMR	: Endorektal Manyetik Rezonans Görüntüleme
ESMO	: Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği
EUS	: Endorektal Ultrasonografi
FAP	: Familial Adenomatous Polyposis
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FDG - PET	: Fluoro – 2 – D-Glucose – Pozitron Emisyon Tomografisi
FOV	: Field of View
FSS	: Flexible Sigmoidoscopy
Gy	: Gray
HNPCC	: Herediter Non-polipozis Kolorektal Kanser
IIA	: İnternal İliyak Arter
IMA	: İnterior Mezenterik Arter
IMV	: İnterior Mezenterik Ven
IRA	: İnterior Rektal Arter

İİA	: İnce İğne Aspirasyonu
İSR	: İntersfinkterik Rezeksiyon
İTH	: İzole Tümör Hücreleri
KETEM	: Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi
KRK	: Kolorektal kanser
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
LAR	: Low Anterior Rezeksiyon
LVI	: Lenf Damar İnvazyonu
LN	: Lenf Nodu
MMR	: Mismatch Repair
MRF	: Mezorektal Fasya
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSİ	: Mikrosatellit İnstabilite
MCC	: Mutated in colorectal carcinogenesis
NSAID	: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs
NOTES	: Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery
PCR	: Patolojik tam yanıt
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografi -Bilgisayarlı Tomografi
PME	: Parsiyel Mezorektal Eksizyon
PROBEL	: DEÜTF Hastanesi Veri Kayıt Sistemi
RT	: Radyoterapi
RT – PCR	: Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SEER	: The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)
SHM	: Sağlıklı Hayat Merkezleri
SKC	: Sfinkter Koruyucu Cerrahi
SRA	: Superior Rektal Arter
TABT	: Torakoabdominopelvik Bilgisayarlı Tomografi
TCGA	: Kanser Genom Atlas Ağı
TEM	: Transanal Endoskopik Mikrocerrahi
TME	: Total Mezorektal Eksizyon
TNM	: Tümör, Lenf nodu, Metastaz
TSE	: Turbo Spin Echo
TSM	: Toplum Sağlığı Merkezi
UICC	: Union Intenationale Contre le Cancer
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Factor
VCI	: Vena Cava Inferior
VLAR	: Very Low Anterior Rezeksiyon
YRMR	: Yüksek Rezolüsyonlu Manyetik Rezonans Görüntüleme

ÖZET:

Amaç: Kolorektal kanserler erkeklerde üçüncü, kadınlarda ikinci en sık görülen kanser olup her iki cinsten kansere bağlı ölümlerde 3. sırayı alır. Rektum kanserlerinin özellikle lokal nükslerinin azaltılması ve sağkalım avantajı sağlanması için ameliyat öncesi dönemde (neoadjuvant) kemoradyoterapi uygulanmaktadır. Uygulanan kemoradyoterapinin etkileri, yandaş hastalıklar, alkol ve sigara kullanımı, obezite, ameliyat öncesi beslenme bozukluğu, cerrahi teknik gibi faktörler kolon ve rektum arasında yapılacak anastomozun iyileşmesini olumsuz etkileyebilmektedir. Bu anastomozda meydana gelebilecek kaçaklardan kaçınmak amacıyla saptırıcı ileostomi açılmaktadır. Çalışmamızın birincil amacı açık ya da laparoskopik rektum rezeksiyonu ameliyatı olan hastalarda saptırıcı ileostomi açılmasının vücut algısı ve kozmezis üzerine etkisinin belirlenmesidir. İkincil amacı ise laparoskopik rektum cerrahisi yapılan hastalarda saptırıcı ileostomi açılması ve kapatılmasının laparoskopik cerrahinin vücut algısı ve kozmezis üzerindeki olumlu etkilerini ne derecede düşürdüğünü saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda DEÜTF Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kolorektal Birimi tarafından Ocak 2013 – Aralık 2017 tarihleri arasında rektum kanseri nedeniyle elektif onkolojik cerrahi uygulanan, rezeksiyon sonrası anastomoz yapıp stoma açılan/açılmayan ve bilgilerine ulaşabilen hastalara retrospektif olarak beden görünüm, kozmezis ve özgüven skorlamasından oluşan on soruluk “Beden İmaj Skor Anketi” uygulandı. Çalışmaya alınan hastalar, yapılan ameliyatın şekline göre açık (Grup 1) ve laparoskopik (Grup 2) olarak iki gruba, her grup kendi içinde ileostomi açılanlar (Grup 1b, Grup 2b) ve açılmayanlar (Grup 1a, Grup 2a) olarak ikiye ayrıldı. Çalışma esnasında ileostomi açılan hastaların hepsinin stomaları kapatılmıştı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, ameliyatın açık/laparoskopik yapılması, saptırıcı ileostomi varlığı, tümör lokalizasyonu, T ve N evresi, hastaların neoadjuvan ve/veya adjuvan kemoradyoterapi alma durumları kaydedildi.

İstatistikler SPSS 22.0 kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Ameliyat edilen 129 hastanın yaş aralığı 32-88 olup ortalama yaş aralığı 61, kadın/erkek oranı 39/63 olarak hesaplandı. Hastaların 101’ i (%78,3) açık (Grup 1) olarak, 28’ i (%21.7) laparoskopik (Grup 2) olarak ameliyat edildi.

Çalışmamızda laparoskopik cerrahi yapılan alt grup (Grup 2) incelendiğinde; saptırıcı ileostomi açılan ve açılmayan grubun anket skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark gözlenmedi. Bu bulgudan ileostomi açılıp açılmamasının beden kozmezis algısı üzerine anlamlı fark oluşturmadığı söylenebilir. Grup 2a ve 2b karşılaştırıldığında Grup 2b' de neoadjuvan KT ve RT alma oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı.

Çalışmamızda açık cerrahi yapılan alt grup incelendiğinde; saptırıcı ileostomi açılan ve açılmayan grubun anketteki beden görünüm skoru, kozmezis skoru ve özgüven skoruyla ilgili sorulara birbirinine yakın puanlar verdikleri dolayısıyla anket skorlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark içermediği gözlemlendi. İki ana grubun birbiriyle ve laparoskopik alt grupların karşılaştırılmasındakiyle benzer şekilde, Grup 1' deki hastalar kendi içlerinde karşılaştırıldığında da ileostomi açılan grupta neoadjuvan KT ve RT alma oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı. Klinik gözlemlerimizden farklı olarak açık cerrahide ileostomi açılma oranı üst rektum yerleşimli tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı.

Çalışmamızdaki tüm alt gruplar karşılaştırıldığında; beden görünüm skoru, kozmezis skoru ve özgüven skoruyla ilgili sorulara birbirinine yakın puanlar verdikleri dolayısıyla anket skorlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark içermediği gözlemlendi. Benzer şekilde dört alt grup kendi arasında karşılaştırıldığında; ileostomi açılan alt gruplarda neoadjuvan KT ve RT alma oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı. Ayrıca hem açık cerrahi hem de laparoskopik cerrahi yapılan gruplarda üst yerleşimli rektal tümörlerde ileostomi açılma oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı.

Çalışmadaki iki uç grup olarak Grup 1b ve Grup 2a karşılaştırıldığında; beden görünüm skoru, kozmezis skoru ve özgüven skoruyla ilgili sorulara birbirinine yakın puanlar verdikleri dolayısıyla anket skorlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark içermediği gözlemlendi. Benzer şekilde iki uç grup kendi arasında karşılaştırıldığında; açık cerrahi yapıp ileostomi açılan grupta neoadjuvan KT ve RT alma oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu.

Çalışmamız, literatürde laparoskopik ve açık rektum kanseri cerrahisi yapılan hastaların kozmetik algılarının nasıl olduğuna dair çok fazla çalışmanın olmaması ve literatürdeki bu boşluğu doldurması açısından önemlidir. Daha önceki çalışmalar genelde benign hastalıkları kapsayan cerrahileri içeren çalışmalardır. Bizim

Çalışmamızın farklı sonuç vermesinin nedeni; malign hastalık durumunda yaşam süresi ve kalitesinin hastalar tarafından daha ön planda tutulması olarak düşünölmüştür. Çalışmanın daha fazla sayıda hasta ile yapılması verilerin güvenilirliği açısından daha uygun olacaktır.

Anahtar Kelime: Rektum kanseri, saptırıcı ileostomi, kozmezis



ABSTRACT

Objective: Colorectal cancers are the third most common cancer in men and second in women and ranks third in cancer-related deaths in both sexes. Chemoradiotherapy is applied in the preoperative period (neoadjuvant) in order to reduce local recurrence of rectal cancers and to provide a survival advantage. The effects of chemoradiotherapy applied, comorbid diseases, alcohol and cigarette use, obesity, preoperative malnutrition, and surgical technique may adversely affect the healing of anastomosis between the colon and rectum. In order to avoid any leakages that may occur in this anastomosis, diverting ileostomy is opened. The primary purpose of our study is to determine the effect of diverting ileostomy on body perception and cosmesis in patients with open or laparoscopic rectum resection surgery. The secondary aim is to determine to what extent the opening and closing of diverting ileostomy in patients undergoing laparoscopic rectum surgery reduces the positive effects of laparoscopic surgery on body perception and cosmesis.

Materials and Methods: In our study, ten questions "Body Image Score Questionnaire", consisting of body appearance, cosmesis and self-confidence scoring were applied to the patients who underwent elective oncological surgery due to rectum cancer, which were performed by DEUTF General Surgery Department Colorectal Unit between January 2013 and December 2017. Patients included in the study were divided into two groups as open (Group 1) and laparoscopic (Group 2) according to the type of surgery performed, each group as those who underwent ileostomy (Group 1b, Group 2b) and those who did not (Group 1a, Group 2a). During the study, ileostomy of all patients with ileostomy were closed. Patients' age, gender, height, weight, open/laparoscopic surgery, presence of diverting ileostomy, tumor localization, T and N stage, patients' neoadjuvant and/or adjuvant chemoradiotherapy were recorded.

Statistics were done using SPSS 22.0.

Results: The age range of 129 patients operated was 32-88, and the mean age was 61, and the female/ male ratio was 39/63. 101 (78.3%) of the patients were operated openly (Group 1), and 28 (21.7%) were operated laparoscopically (Group 2).

When the subgroup (Group 2) undergoing laparoscopic surgery was examined; it was observed that the questionnaire scores of the group who had diverting ileostomy with and without opening did not have a statistically significant difference.

When the subgroup (Grup 1) undergoing open surgery was examined; it was observed that the questionnaire scores did not contain any statistically significant difference between the group with divergent ileostomy was opened and not opened.

When all subgroups are compared; it was observed that the scores on the body appearance , the cosmesis and the self-confidence were close to each other, so the questionnaire scores were not statistically significant.

When Group 1b and Group 2a are compared as two extreme groups in the study; it was observed that the scores on the body appearance score, the cosmesis score and the self-confidence score were close to each other, so the questionnaire scores were not statistically significant.

Key Words : Rectal cancer, diverting ileostomy, cosmesis

GİRİŞ ve AMAÇ

Kolorektal kanserler; kadınlarda meme ve akciğer, erkeklerde ise prostat ve akciğer kanserlerinden sonra en sık görülen kanserlerdir. Kolorektal kanserler; toplam kanser vakalarının dünyada yaklaşık %16' sını oluşturmakta olup, kanser ilişkili ölümlerde %14 oranla ikinci sıklıktadır (26). Amerika verileri her yıl yaklaşık 104.610 kolon kanseri ve 43.340 yeni tanı rektum kanseri bildirmektedir (1). Avrupa Birliği verilerine göre rektal kanser insidansı yılda 15-25/100.000 vaka olarak bildirilmiştir (2). Ülkemizdeki en son resmi rakamlar değerlendirildiğinde hem erkeklerde hem de kadınlarda kolorektal kanserler üçüncü en sık görülen kanserdir. Erkeklerde yüz binde 23,1 ve kadınlarda ise yüz binde 14,4 sıklığında görülmektedir (3). Kolon kanseri insidansı son 3 dekatta artmaktadır. Kanser gelişme riski 50 yaşından sonra artar. Hastalık daha sık 7. dekatta görülür. Rektum kanseri metastaz ve lokal rekürrens açısından diğer kolon tümörlerine göre daha kötü prognozludur (4). Hayat boyu kolorektal kanser gelişme riski ise %2,5-5 olarak bildirilmektedir.

Kolorektal kanserli hastalarda risk sınıflaması TNM evreleme sistemine dayanmaktadır. TNM evreleme sistemi hastaların sağkalımını belirlemede en güçlü prognostik faktördür. T evresi tümörün bağırsak duvarı penetrasyon derinliğini, N evresi pozitif lenf nodu varlığını ve sayısını, M evresi metastatik hastalık varlığını yansıtır. T1 ve T2 tümörler bağırsak duvarına sınırlıdır. T3' te bağırsak duvarını geçip mezorektal yağ dokuya uzanım vardır. T4' te ise peritoneal veya komşu organ invazyonu vardır. Nodal evrelemede patolojik lenf nodu tutulumu yoksa N0, 1-3 lenf nodu tutulumu N1, 4 ve üstü lenf nodu tutulumu ise N2' yi gösterir. Klinik onkolojik çalışmaların hemen hemen tümünde ısrarla kanıtlanan ve tümörün agresifliğini belirleyen bir başka güçlü prognostik faktör de metastatik lenf nodu varlığı veya yokluğudur (5).

Rektum kanserlerinin iki ana tedavi şekli vardır. Bunlar cerrahi total mezorektal eksizyon (TME) veya neoadjuvan kemoradyoterapi (NKRT) ile beraber total mezorektal eksizyondur. Rektum tümörün erken evrelerinde (T1-T2) sadece total mezorektal eksizyon uygulanırken, lokal ileri evrelerde (T3cd, T4 veya N metastaz) ve MRF tutulumunda preop neoadjuvan kemoradyoterapi de gerekmektedir. Lokal ileri evre rektum kanserinde, preoperatif neoadjuvan kemoradyoterapi standart hale

gelmiştir. Bu sayede tümör boyut ve evresinde gerileme sağlanmış, ayrıca rekürrenste azalma ve yaşam süresinde artış saptanmıştır (6,7).

Doğru evreleme ameliyat öncesinde çok önemlidir. Çünkü lokal ileri hastalıkta küratif cerrahiye karşı rekürrens yüksektir. Bu hususu azaltabilmek ve sağkalımı arttırabilmek için preoperatif ve postoperatif dönemde ek tedavilerin seçilmesinde yardımcı olan en önemli etken evredir. Klinik ve histolojik olarak kanser tanısı konulduktan sonra bölgesel yayılım ve uzak organ metastazları araştırılır. Preoperatif evrelemede klinik muayenenin yanında görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır. İlk aşamada torakoabdominal bilgisayarlı tomografi (TABT), yüksek rezolüsyonlu pelvik manyetik görüntüleme (YRMR), endorektal ultrasonografi (EUS), endorektal MR (ERMR), pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET CT) kullanılmaktadır. Tedavide birinci ana hedef tam bir iyileşme sağlanması, ikinci hedef ise anatomik ve fonksiyonel işlevlerin korunmasıdır. Onkolojik cerrahi bu hedefleri sağlayabilen ana tedavi yöntemidir. Rektum kanserinin evresi; tümör boyutu, patolojisi, tümörün pelvisteki yerleşimi ve hastanın sistemik ve lokal problemlerine bağlı gelişen bir tekniktir. Buna "Total mezorektal eksizyon (TME)" denir (7). 1982' de Heald ve arkadaşlarının TME' yi tanımlaması sonrası TME rektum kanseri tedavisinde "optimal cerrahi" tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir.

Rektum yerleşimli kanserlerin özellikle lokal nükslerinin azaltılması ve sağkalım avantajı sağlanması için ameliyat öncesi dönemde (neoadjuvant) kemoradyoterapi uygulanmaktadır (6). Uygulanan kemoradyoterapinin etkileri, kanserin varlığı, yandaş hastalıklar (diyabet, kardiyovasküler hastalık, steroid kullanımı, alkol ve sigara kullanımı, obezite, ameliyat öncesi beslenme bozukluğu), cerrahi teknik kolon ve rektum arasında yapılacak anastomozun iyileşmesini olumsuz etkileyebilmektedir (8). Bu anastomozda meydana gelebilecek kaçaklar hayatı tehdit edecek düzeyde sistemik toksisiteye neden olabileceği gibi kaçak sonrasında hastaların bir kısmında anastomoz bozularak kalıcı olarak kolostomi açılması gerekmektedir (9). Bu olumsuz durumdan kaçınmak amacıyla geçici (kolorektal anastomoz iyileşmesi tamamlanınca kapatılmak üzere) saptırıcı ileostomi açılmaktadır. Saptırıcı ileostomi ile geçici bir süre için ince bağırsağın son kısmının karın cildine ağızlaştırılarak dışkılamanın buradan dışarı alınması sağlanmaktadır. Böylece anastomoz hattından dışkı geçmeyeceği için anastomoz kaçağı gelişme olasılığı ve gelişirse de oluşabilecek komplikasyonların ciddiyeti azaltılabilmektedir.

Saptırıcı ileostomi ve ileostomi torbası kullanılmasının kişilerin vücut algısında ve kozmeziste bozulmalara yol açtığı çeşitli çalışmalarla ortaya koyulmuş, hatta bu durumun kişinin benlik saygısında bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (10). Rektum kanseri cerrahisinde vücut algısı ve kozmezisin bozulmasının tek nedeni sadece saptırıcı ileostomi oluşturulması değildir. Açık cerrahi girişimle yapılan tüm karın ameliyatlarının vücut algısı ve kozmezisi olumsuz etkilediği ve bu etkilenmenin minimal invaziv girişimlerde (laparoskopik ve robotik) daha az olduğu bilinmektedir (11-15).

Laparoskopik girişimlerin ana hedefi elbette kozmetik olarak daha kabul edilebilir ameliyat yaraları oluşturmak değildir; bu yöntem ile hastada oluşan cerrahi travma azalmakta, yara iyileşmesi ve günlük yaşam aktivitelerine dönüşü hızlanmaktadır. Ne var ki hastalar tarafından en çok ilgi küçülmüş ameliyat yara izleri üzerine yoğunlaşmıştır. Hatta bu alanda daha az izli ameliyatlar (tek delikten laparoskopik cerrahi) ve hatta izsiz ameliyatlar (NOTES) yani doğal açıklıklar kullanılarak yapılan ameliyatlar yaygınlaşmaktadır (15-17). Rektum kanseri hastalarında uygulanan laparoskopik cerrahi işlemlerin vücut algısı ve kozmezisi olumlu etkileyeceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Çalışmamızın birincil amacı açık ya da laparoskopik rektum rezeksiyonu ameliyatı olan hastalarda saptırıcı ileostomi açılmasının vücut algısı ve kozmezis üzerine etkisinin belirlenmesidir. İkincil amacı ise laparoskopik rektum cerrahisi yapılan hastalarda saptırıcı ileostomi açılması ve kapatılmasının laparoskopik cerrahinin vücut algısı ve kozmezis üzerindeki olumlu etkilerini ne derecede düşürdüğünü saptamaktır.

Çalışmanın hedefleri doğrultusunda açık cerrahi ve laparoskopik cerrahi uygulanmış ve bilgilendirilmiş onamı alınmış gönüllü hastalara beden görünüm skorlaması, kozmezis skorlaması ve özgüven skorlamasından oluşan on soruluk “Beden İmaj Skor Anketi” uygulanması planlanmaktadır.

Çalışma sonucunda, klinik gözlemlerimizin bilimsel olarak değerlendirilmesi ve bu değerlendirmenin sonuçlarını bilim dünyası ile paylaşılması hedeflenmektedir. Elde edilecek verilerle laparoskopik cerrahinin avantajları, ileostomi uygulamaları, kozmetik beklentiler gibi konuların gözden geçirilmesine katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

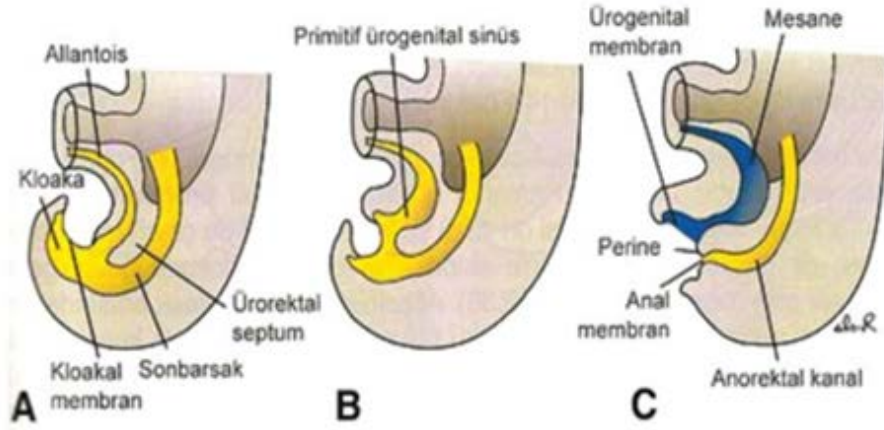
GENEL BİLGİLER

1. REKTUM EMBRİYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

Embriyoloji

Embriyonun sefalitik ve kaudal kısımlarında, primitif bağırsak, ön bağırsak (foregut) ve son bağırsak (hindgut) adı verilen kör sonlanan tüpleri oluşturur. Orta bağırsak (midgut) ise vitellin kanal veya yolk sapı ile yolk kesesiyle ilişkisini geçici olarak sürdürmeye devam eder. Hindguttan transvers kolonun distal 1/3' ü, inen kolon, sigmoid, rektum ve anal kanalın üst kısımları gelişir. Son bağırsağın endodermi aynı zamanda mesane ve üretra mukozasının da kaynağıdır.

Son bağırsağın terminal parçası kloakanın posterior kısmına, yani primitif anorektal kanala, allantois de kloakanın anterior kısmına, primitif ürogenital sinüse açılır. Kloakanın kendisi ventral sınırı yüzey ektodermiyle çevrili içi endodermle döşeli bir boşluktur. Endodermle ektodermin sınırında kloakal membran vardır. Allantois ve son bağırsağı birbirinden ürorektal septum denilen mezenşimal bir doku ayırır. Bu septum yolk kesesi ve allantois etrafındaki mezenşimden köken alır. Embriyo büyüdükçe ve kaudal katlanma ilerledikçe ürorektal septumun en uç noktası kloakal membranın çok yakınına gelir. Yedinci hafta sonunda kloakal membran yırtılır ve arkada son bağırsak için bir anal açıklık, önde de ürogenital sinüs için ventral bir açıklık oluşur. Bu iki açıklığın arasında da ürorektal septumun ucu perineal cismi oluşturur. Anal kanalın üst 2/3' lük parçası son bağırsağın endoderminden, alt 1/3' lük parçası proktodeum çevresindeki ektodermden gelişir. Kloakanın yüzeyi üzerinde bulunan proktodeum bölgesinin ektodermi prolifer ve invajine olarak anal çukuru yapar. Dokuzuncu haftada kloakal membranın dejenere olmasıyla anal kanalın üst ve alt kısımları birleşir. Anal kanalın kaudal parçası ektoderm kökenli olduğundan internal pudental arterlerin dallarından inferior rektal arterle (IRA) beslenir. Anal kanalın endodermal kökenli parçası ise son bağırsağın arteri olan inferior mezenter arterin (IMA) devamı özelliğindeki superior rektal arter (SRA) ile beslenir. Anal kanalın endodermal ve ektodermal birleşim hattı anal kolonların hemen altındaki pektinat çizgi tarafından belirlenmiştir. Buradan itibaren epitelyum yapısı silindirikten çok katlı yassı epitelyuma dönüşür (1).



Şekil 1. Gelişim evrelerinde embriyonun kloakal bölgesinin görünümü (18)

A: Son barsak kloakanın posterior parçasına (gelecekteki anorektal kanal), allantois de kloakanın anterior parçasına (gelecekteki ürogenital sinüs) açılır. **B:** Embriyonun kaudal yönde katlanması ürorektal septumun kloakal membrana yaklaşmasını sağlar ama septum hiçbir zaman kloakal membrana temas etmez. **C:** Genital tüberkülün uzaması kloakanın ürogenital parçasının öne doğru çekilmesine neden olur; kloakal membranın yırtılmasıyla son barsak ve ürogenital sinüsün önünde birer açıklık oluşur. Ürorektal septumun en uç noktası perineal cismi meydana getirir

Anatomi

Rektum yaklaşık 12 cm. uzunluğunda olup 3. sakral vertebra hizasında başlar, koksiksin 3–4 cm. aşağısında sonlanır. Rektumun üst kısmı boş olduğu zaman, sigmoid kolonun çapı kadardır (4 cm), geniş olan alt kısmına ampulla recti denilir. Sigmoid kolonda görülen haustra coli, epiploik apandiksler ve mezenter rektumda bulunmaz. Sigmoid kolondaki tenya koliler ise sigmoid kolonun üzerindeyken ve rektuma 5 cm kala önde ve arkada iki bant şekline dönüşür ve rektumda devam eder (19).

Rektumun üst ve alt sınırlarının kesin açıklaması anatomistler ve cerrahlar arasında değişse de, genellikle rektumun üst (proksimal) sınırının rektosigmoid bileşke olduğu kabul edilir. Rektumun alt (distal) sınırı, anorektal halkanın ortasında bulunan dentat çizgidedir. Dentat çizgi ayrıca rektumdaki kolumnar mukozanın anüsteki skuamöz mukozaya dönüştüğü geçiş noktasıdır.

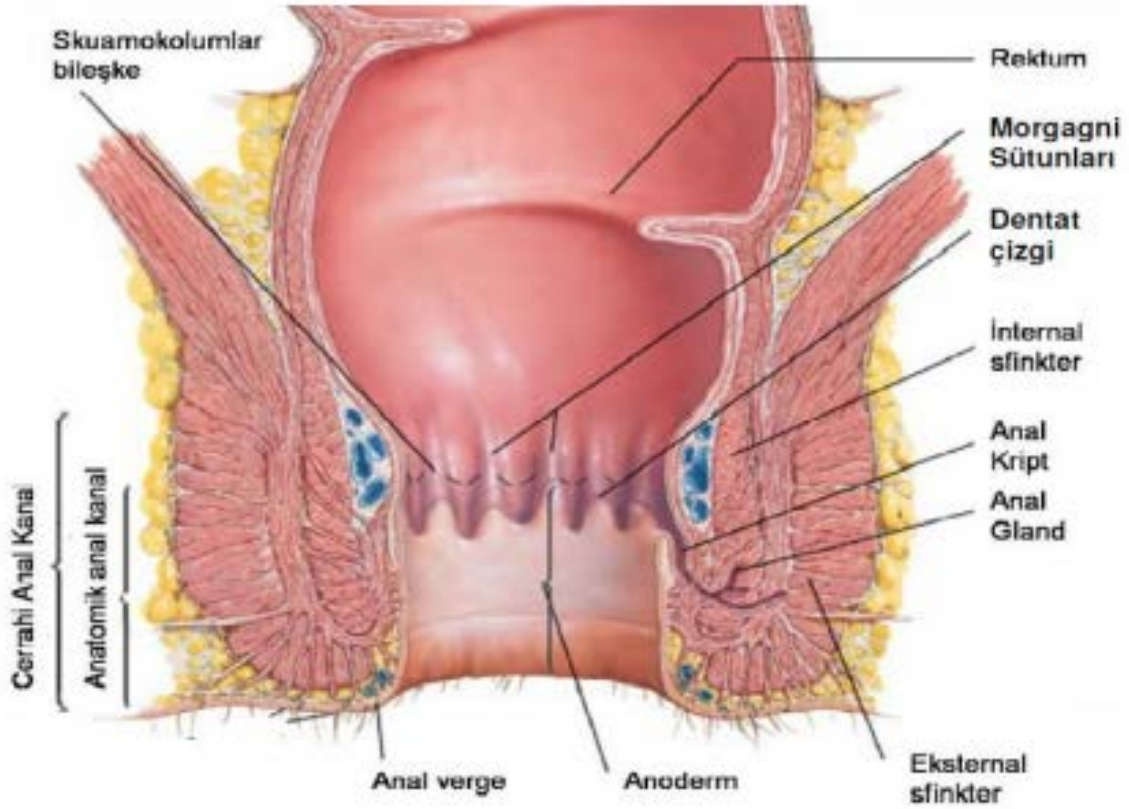
Rektum üst sınırı, cerrahi olarak sigmoid kolondaki taeniae colilerin genişleyerek kaybolduğu yer olarak tanımlanır. Radyografik olarak sakral

promontorium, endoskopik olarak ise üst sınır rijit proktoskopik muayenede anal sınırdan 15 cm. yukarıda olarak tanımlanır (20).

Rektum kanserinin yeri, dentat çizgiden ziyade anal çıkıma (anal verge) olan uzaklığı ile tanımlanır. Distal rektal kanserler anal çıkıma 4 ile 8 cm, orta rektal kanserler 8 ile 12 cm ve üst (proksimal) rektal kanserler 12 ile 15 cm arasında bulunur (21). Anal kanal, anal vergeden hemen sonraki ilk 4 cm. dir. Bununla birlikte, cerrahide sfinkter korunması açısından karar verirken, çoğunlukla anal çıkımdan ziyade tümörün alt sınırı ile anorektal halka üstündeki mesafe dikkate alınır.

Rektum, Houston valflerine (kıvrımlarına) karşılık gelen üç yan eğriye sahiptir (22). Üst ve alt eğriler sağa dışbükey, orta sola dışbükeydir. Rektum mobilize edildiğinde, bu valfler kaybolur ve cerrahi diseksiyon sırasında kazanılan uzunluk artışından sorumludur.

Rektum aşağıya doğru inerken sakrum ve koksiksin kavislerine uyacak şekilde kavisler yapar. Sakrumun önünde konkavitesi öne doğru bakan flexura sacralisi oluşturur. Önce aşağı ve arkaya doğru seyrederek diaphragma pelvisten geçerek anal kanal olarak uzanır. Rektum ile anal kanalın birleşme yeri, koksiksin tepesinin 3-4 cm. aşağısında ve 2-3 cm. önünde bulunur. Bu hiza erkeklerde aynı zamanda prostatın tepe hizasıdır. Buradan itibaren anal kanal aşağı-arkaya doğru seyrederek. Rektum ile anal kanalın birleşme yerindeki arkaya doğru olan konkavlığa ise flexura perinealis denilir. Ön-arka yöndeki bu eğriliklerden başka, yan taraflara da 3 yerde kayma gösterir. Üstteki sağ tarafa, en belirgin olan ortadaki sol tarafa, aşağıdaki ise sağa doğru konvekslik gösterir. Rektumun başlangıç ve son kısımları orta hatta bulunur (19).

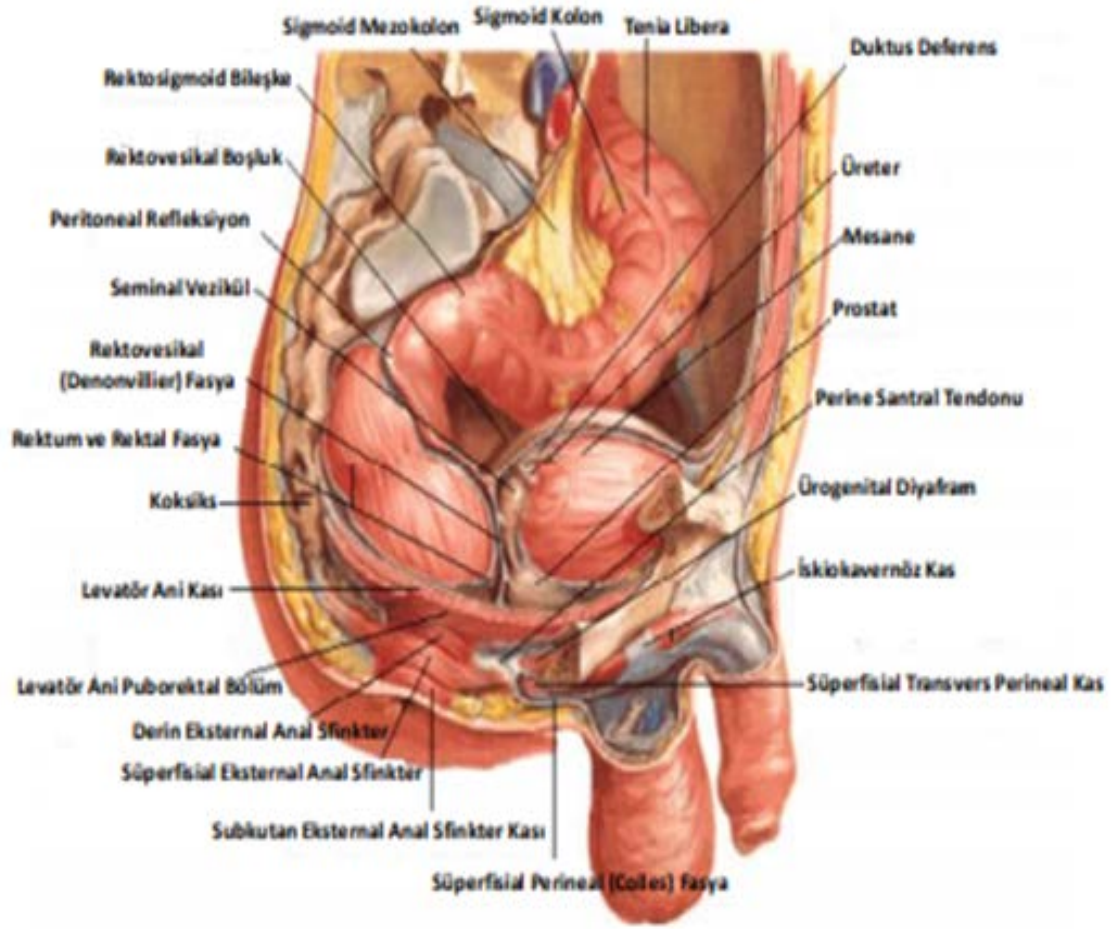


Şekil 2. Rektum anatomisi

A. Rektumun Komşulukları

Rektum arkada ve orta planda, alt 3 sakral vertebra, koksiks, median sakral arter ve venler, impar gangliyon ve superior rektal arter ve venlerin dalları ile komşuluk yapar. Orta hattın her iki yanında piriform kas, alt 3 sakral ve koksigeal spinal sinirlerin ön dalları, levator ani kası ve koksiks kası ile komşudur. Sol taraftakilerle daha yakın komşuluk yapar. Rektum, gevşek bir bağ dokusu ile foramina sacralia pelvina boyunca sakruma tutunur. Bu bağ sakral sinirleri sarar. 2., 3. ve bazen 4. sakral sinirlerin ön dallarından gelen splanknik sinirler rektum duvarında birleşerek pelvik pleksusu oluştururlar. Rektumun arka tarafında superior rektal arterin dalları, lenf damarları, lenf nodülleri ve gevşek perirektal yağ dokusu bulunur. Rektumun ön yüzünün peritonla örtülü üst bölümü, erkeklerde mesanenin üst kısmı, veziküler bez, excavatio rectovesicalis' te bulunan ileumun alt bölümü ve sigmoid kolonla komşudur. Peritonsuz alt bölüm ise mesanenin alt kısmı, ductus deferens, üreterlerin son kısımları ve prostat ile komşuluk yapar. Kadınlarda, peritonla kaplı üst bölüm uterus, vagina, excavatio rectouterina içindeki ileumun son bölümü ve sigmoid kolonla komşudur. Yan yüzleri ise excavatio rectouterina' nın

aşağısında inferior hipogastrik pleksus, koksiks kası, levator ani kası ve superior rektal arter ve venlerin dallarıyla komşuluk yapar (19).



Şekil 3. Rektumun komşulukları

B. Rektumun Periton ile İlişkisi

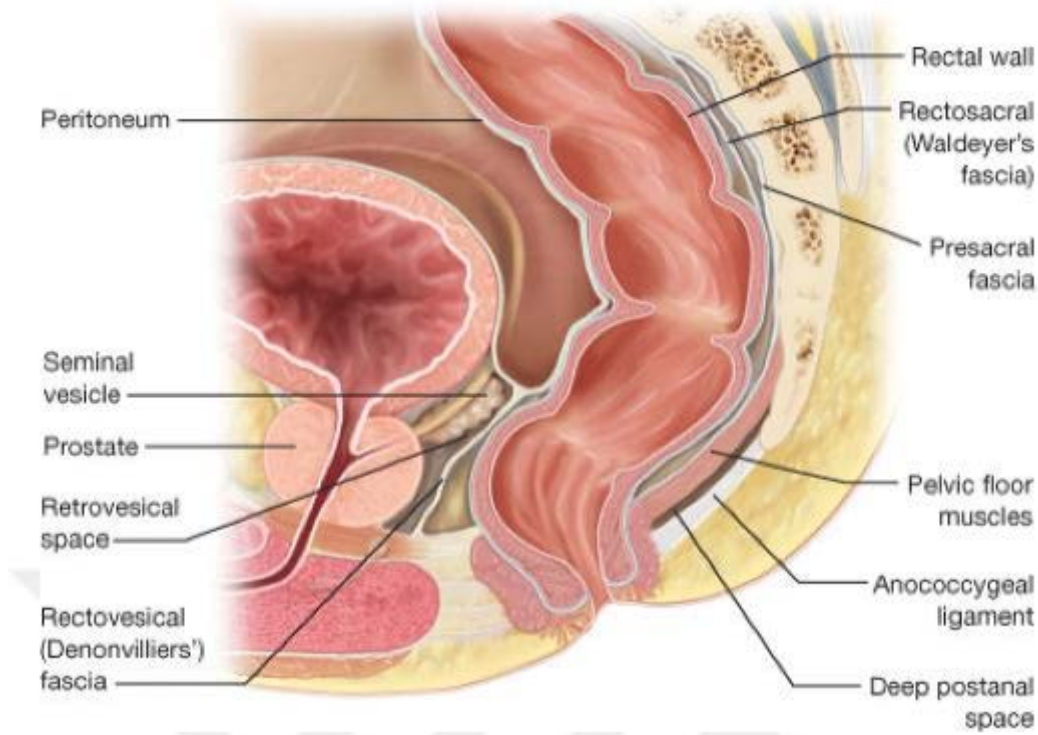
Rektum, gerçek bir mezenter tarafından askıya alınmaz. Rektumun sadece üst 2/3' ü peritonla örtülüdür. Bu bölümün de üst yarısının ön ve yan tarafları, alt yarısının ise sadece ön tarafı peritonla örtülüdür. Erkeklerde periton, rektumun ön yüzünden mesaneye atlar ve iki organ arasında excavatio rectovesicalis denilen çıkmaz oluşur. Kadınlarda ise, uterusun üzerine atlayarak excavatio rectouterina (Douglas çıkmazı) denilen çıkmaz oluşur. Excavatio rectovesicalis anüsten yaklaşık 5 cm. yukarıda bulunur. Rektal muayenede bu seviyeye erişilebilir. Oysaki kadınlarda excavatio rectouterina daha aşağıda, anüsten yaklaşık 5,5 cm. yukarıdadır. Diğer

bağırsak bölümlerinde olduğu gibi rektumda periton kas dokusuna yapışık değildir. Rektumu saran perirektal fasya endopelvik fasyanın viseral yaprağından kaynaklanır ve rektumu sarar. Rektumun arkasında ve yanlarında yer alan yağ doku, damarlar, lenf nodları ve damarları bu kılıfla sarılıdır ve mezorektumu oluşturur. "Mezorektum" posterior olarak daha kalın olan ve alt mezenterik arterin terminal dallarını içeren perirektal areolar dokudur.

Preksakral fasya (Waldeyer fasyası), endopelvik fasyanın parietal yaprağının kalınlaşmasından oluşur. Sakrumu, koksiksi, sinirleri ve presakral venleri örter. Bu iki fasya arasında bol miktarda yağ ve bağ dokusu bulunur ve avasküler bir plan vardır. Bu nedenle rektum genişleyebilmekte ve az da olsa hareket edebilmektedir. Rektum kanseri cerrahisindeki diseksiyon planı "kutsal plan" (holly plane) olarak adlandırılır. Diseksiyonunun bu planda yapılması, ameliyat sırasında oluşabilecek komplikasyonları önlemek ve onkolojik açıdan yeterli diseksiyon yapmak için önemlidir. Waldeyer fasyasından ayrılan bazı yapraklar 4. sakral vertebra hizasında aşağı ve öne doğru ilerleyerek anorektal halkanın hemen üzerinde perirektal fasya ile karışır. Bu yapıya rektosakral fasya (sakrorektal ligament) denilir. Rektum ve perirektal fasyanın önünde yer alan ve peritoneal refleksiyondan ürogenital diafragma doğru uzanan Denonvilier fasyası, erkekte rektum ile prostat ve vezikula seminalisler arasında, kadında rektum ile vajen arasında yer alır (19).



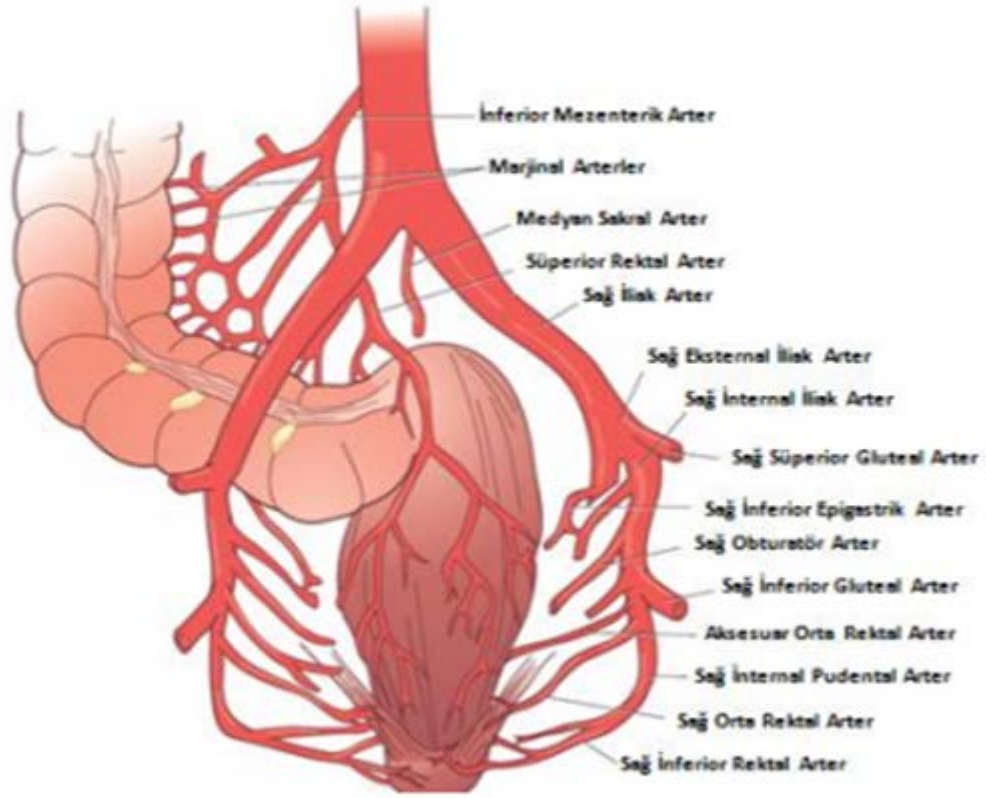
Şekil 4a. Rektum ve periton örtüsü.



Şekil 4b. Rektum etrafındaki fasyalar

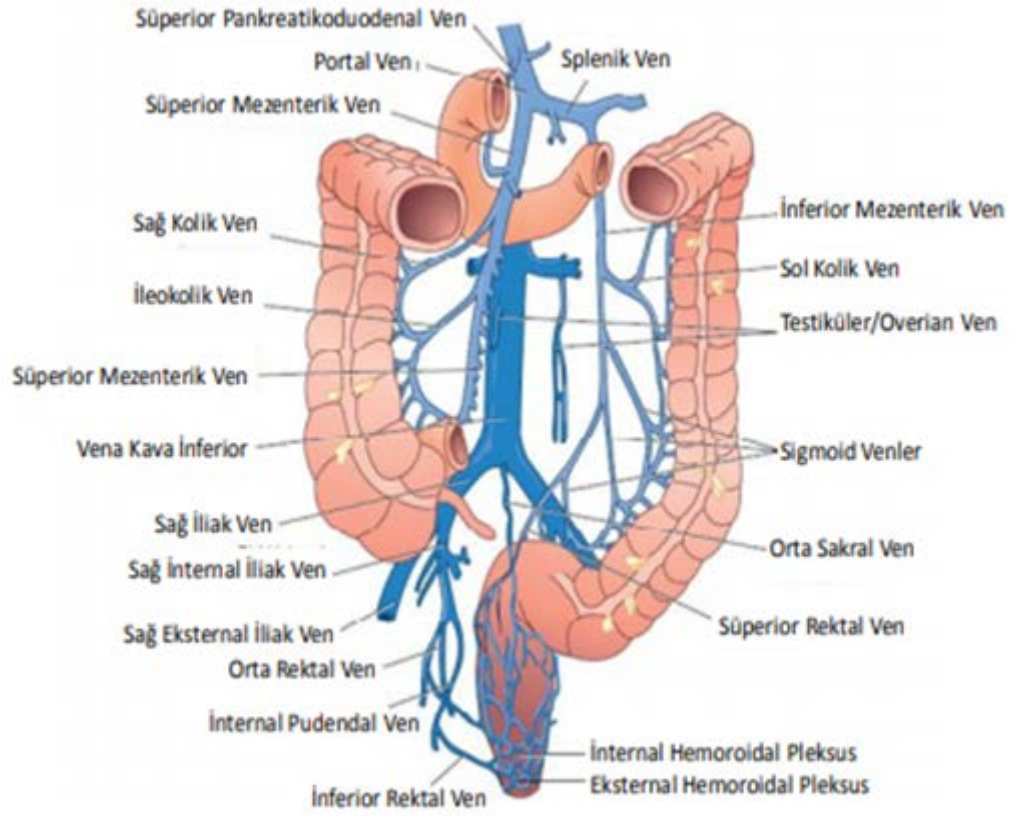
C. Rektumun Kanlanması

Inferior mezenterik arter (IMA), 2.-3. lumbal vertebra seviyesinde, aort bifurkasyonunun 3.-5. cm üzerinde, aortun ön yüzünden çıkar. Parietal peritonun arkasında ilk olarak sol kolik arteri, sigmoid kolon mezosu içinde sigmoid arterleri verir. Üst rektal arter IMA' nın uç dalıdır ve sigmoid kolon mezosu içinde üst rektuma ulaşır, iki yan dala ayrılır ve küçük dallar halinde üst rektum duvarına girer. Orta rektal arter internal iliak arterin (IIA) dalıdır. 1/3 alt rektum ve anal kanalın üst kısmını kanlandırır. Alt rektal arter, IIA' nın dalı olan pudental arterden çıkar. İskiorektal fossayı geçerek anal sfinktere ulaşır. Orta sakral arter, aort bifurkasyonunun 1 cm üzerinden çıkar. Terminal dalları anal kanala ulaşır. Cerrahi esnasında IMA bağlanılarak inen kolon ile birleştiği yerden sigmoid kolon kesilirse, inen kolonun beslenmesi SMA ve IMA arasındaki anastomozlar sayesinde olmaktadır. Bu anastomoza Riolan arkı denir (19).



Şekil 5. Rektumun arterleri

Rektumun venleri seyri boyunca arterlere eşlik eder. Üst rektal ven, inferior mezenterik ven (IMV) aracılığıyla portal sisteme dökülür. Orta ve alt rektal ven, internal iliak ven aracılığı ile vena cava inferiora (VCI) dökülür. Bu nedenle rektumun alt 2/3' lük kısmında yerleşen kanserlerin karaciğerden önce iliak venler aracılığıyla akciğere metastaz yapma potansiyelleri bulunur (19).

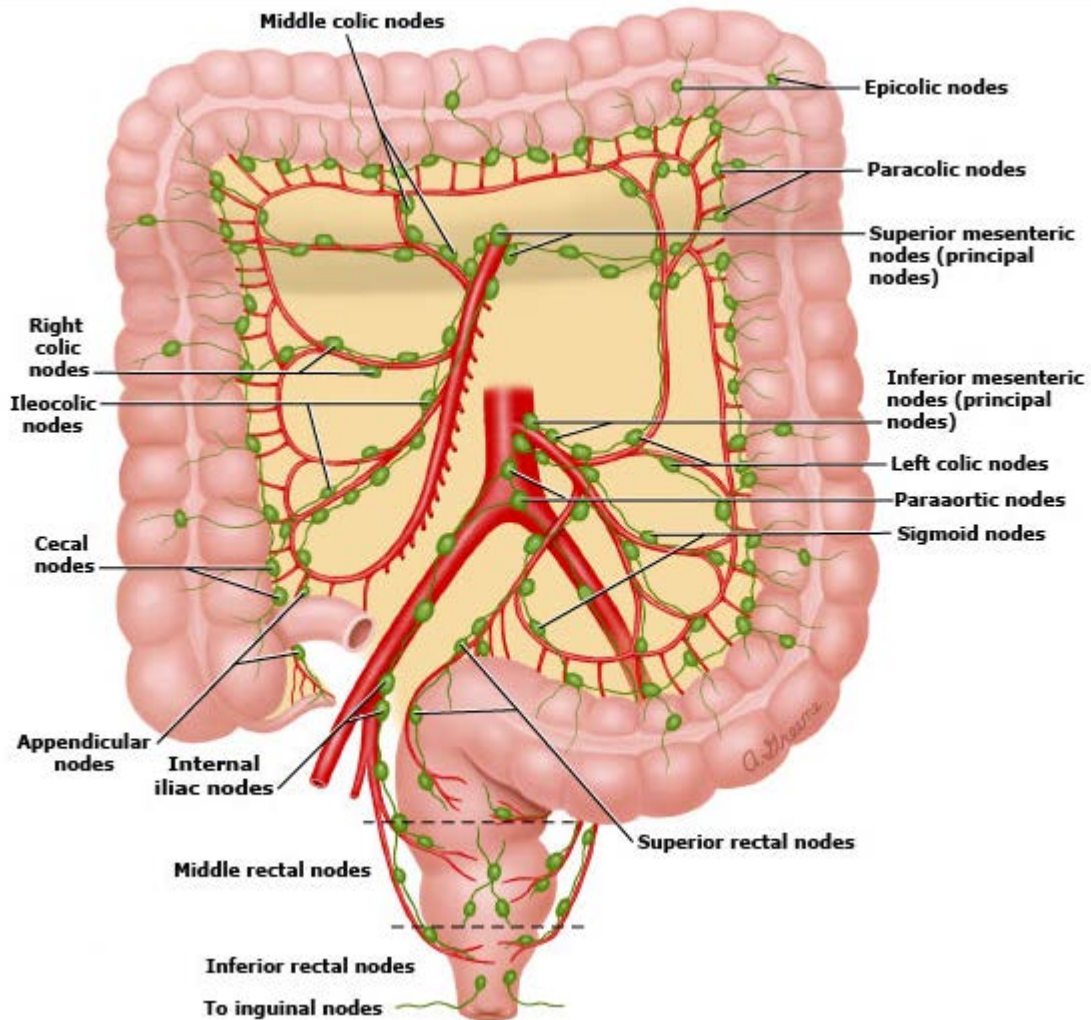


Şekil 6. Rektumun venleri

D. Rektumun Lenfatik Drenajı

Rektumun üst yarısının lenfatikleri superior rektal arteri takip eder ve sırasıyla superior rektal lenf nodları, sigmoid lenf nodları, inferior mezenterik lenf nodları ve preaortik lenf nodlarına açılırlar. Rektumun alt yarısından gelen lenfatikler ise, medial rektal arteri takip ederek yukarı çıkar ve internal iliak lenf nodlarına açılır. Dentat çizgi altındaki anal kanal bölümünün lenf drenajı ise perianal lenfatik pleksusa, oradan da inguinal lenf nodlarına olur.

Inferior mezenterik ve internal iliak lenfatikler arasında iletişim yoktur. Kadınlarda, dentat çizginin üzerindeki lenfatik drenaj, vajinanın ve üreme organlarının arka duvarını da içerir (19).

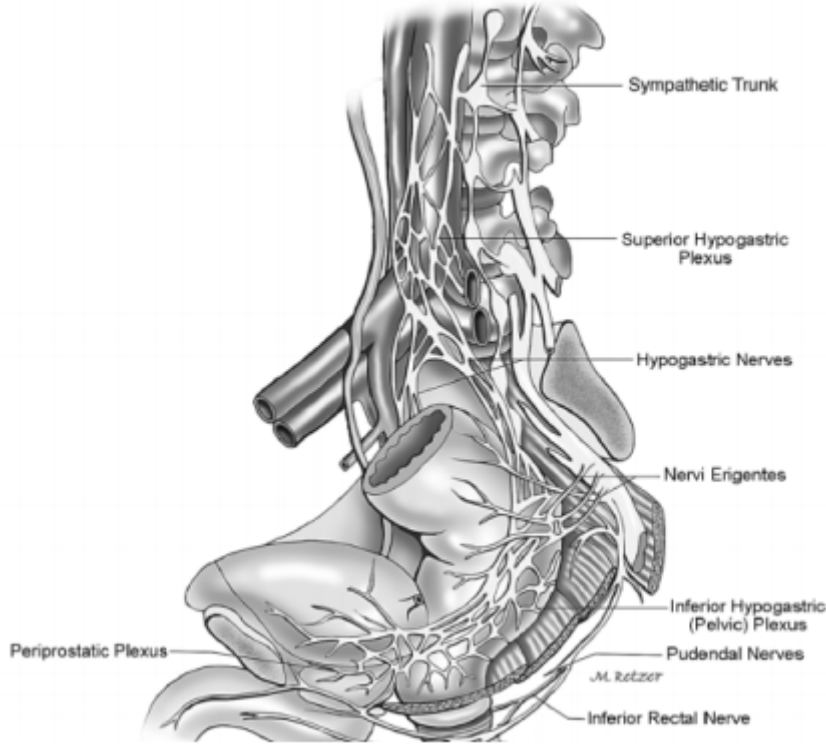


Şekil 7. Rektumun lenfatik drenajı

E. Rektumun İnervasyonu

Tüm pelvik sinirler periton ve endopelvik fasya arasındaki düzlemde bulunur ve rektal diseksiyon sırasında yaralanabilir veya kesilebilir.

Rektum ve anal kanalın üst yarısının sinirleri, arterleri çevresinde gelen superior, medial ve inferior rektal pleksuslar aracılığıyla gelir. Parasempatikleri pelvik splanknik sinirler aracılığı ile sakral parasempatikus'tan (S2-4), sempatikleri ise inferior hipogastrik pleksusla lumbal splanknik sinirden (L1-2) gelir. Sempatikler vasomotor, parasempatikler ise sekretomotor ve visseromotor etki gösterirler. Rektumdan kaynaklanan doluluk hissi gibi fizyolojik impulslar parasempatik liflerle, ağrı duyusuyla ilgili impulslar hem sempatik hem de parasempatik liflerle birlikte seyreder (19).



Şekil 8. Rektum İnervasyonu

2. REKTUM HİSTOLOJİSİ

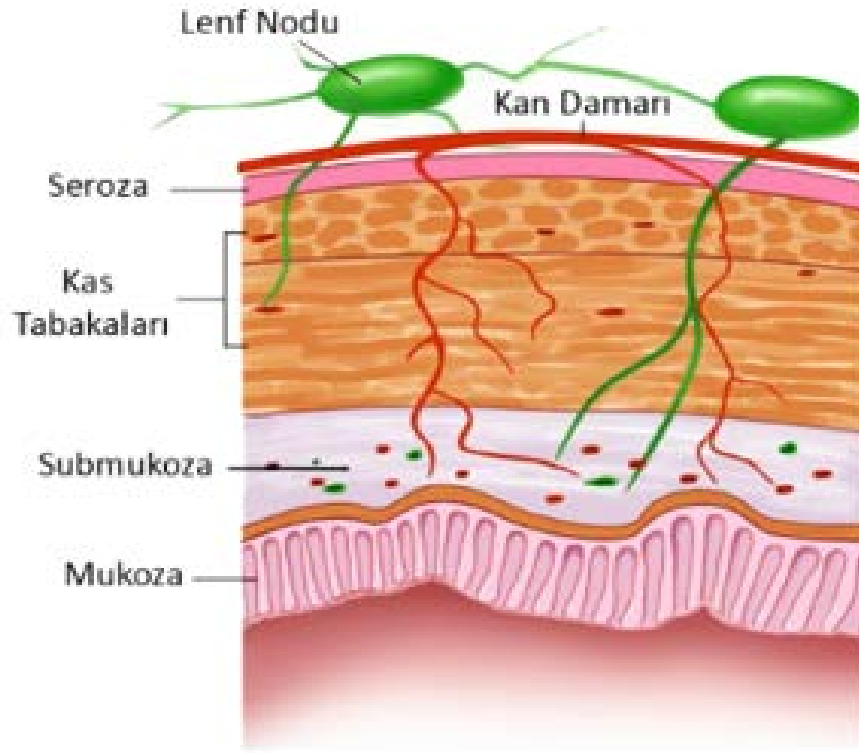
Rektumun içten dışarıya dört tabakası bulunmaktadır:

1. Mukoza; yüzey epiteli, prizmatik hücreler ve Goblet ücreleri ile döşelidir. Ayrıca lamina propria ve ince muskularis mukoza ile desteklenmektedir. Mukozanın esas fonksiyonu su, sodyum, vitamin ve minerallerin emilmesi, potasyum ve bikarbonatın lümeneye sekresyonudur. Rektum mukozasında plika ve villuslar izlenmez. İnce bağırsakta görülen Paneth hücreleri kolonun diğer kısımlarında olduğu gibi rektumda da mevcut değildir. Mukoza rektumda proksimale göre daha kalın olup, venler daha belirgin hale gelmiştir. Mukoza altında submukoza tabakası yer alır.

2. Submukoza; mukozayı destekler, vasküler elemanlar, lenfatikler ve sinirleri bulundurur. Meissner pleksusu bu tabakadadır, mukozal glandlara ve muskularis mukozaya dallar gönderir.

3. Muskularis propria: İçte sirküler tabaka, dışta 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.

4. Seroza: En dışta ise seroza yer alır. Bu tabaka, mezotelyum olarak adlandırılan tek katlı yassı epitel ile döşeli olup, kan, lenf damarları ve yağ dokusundan zengin bir tabakadır. (23-25).



Şekil 9. Histolojik görünüm

3. REKTUM KANSERİ

A. Epidemiyoloji

Kolorektal kanserler; kadınlarda meme ve akciğer, erkeklerde ise prostat ve akciğer kanserlerinden sonra en sık görülen kanserlerdir. Kolorektal kanserler; toplam kanser vakalarının dünyada yaklaşık %16' sını oluşturmakta olup, kanser ilişkili ölümlerde %14 oranla ikinci sıklıktadır (26). Yeni tanı kanser vakalarının en sık üçüncü nedeni olan kolorektal kanserler, her iki cinsten de kanserle ilişkili ikinci en sık ölüm nedenidir. 2018 yılında her 100 yeni tanı kolorektal kanserin 44' ü rektumda yer almaktadır (27). Amerika verileri her yıl yaklaşık 104.610 kolon kanseri ve 43.340 yeni tanı rektum kanseri bildirmektedir (1). Avrupa Birliği verilerine göre rektal kanser insidansı yılda 15-25/100.000 vaka olarak bildirilmiştir (2,27). Rektum kanserlerine bağlı mortalite ise yılda 4-10/100.000 civarındadır (3,28). Ülkemizdeki en son resmi rakamlar değerlendirildiğinde hem erkeklerde hem de kadınlarda kolorektal kanserler üçüncü en sık görülen kanserdir (5). Erkeklerde yüz binde 23,1 ve kadınlarda ise yüz binde 14,4 sıklığında görülmektedir (3).

İnsidans - KRK insidans ve mortalitesi dünya çapında belirgin değişiklik göstermektedir. En yüksek insidanslar Kuzey Amerika, Avustralya, Kuzey ve Batı Avrupa' da iken gelişmekte olan ülkelerde özellikle Asya ve Afrika' da düşük oranlar vardır. Bu coğrafi farklılık diyete, çevresel maruziyete ve genetik yatkınlığa bağlı gibi gözükmemektedir.

Yaş sporadik KRK için önemli bir risk faktörüdür. Kolon kanseri 40 yaşından önce nadirdir; görülme sıklığı 40-50 yaşları arasında anlamlı olarak artmaya başlar ve ondan sonraki her on yılda yaşa özgü insidans oranları artar. KRK vakalarının %90' ı 50 yaş üzerinde iken; 80 yaş üzerinde bu oran erkekler için %10' a, kadınlar için %15' e kadar yükselmektedir. KRK' nin yaşam boyu görülme sıklığı %2,4 ile 5 civarındadır.

Çevresel ve genetik faktörler KRK' nin gelişme olasılığını arttırmaktadır. En yüksek risk artışı genetik temelli olsa da, KRK' lerin çoğunluğunu ailesel kanserden çok sporadik vakalar oluşturur. Ailesel Adenomatöz Polipozis Koli (FAP) ve Herediter Non-polipozis Kolorektal Kanseri (HNPCC) ailesel kolon kanserleri içinde en yaygın görülenler olmalarına karşılık, bunlar KRK vakalarının %5' ten azını oluşturur.

Kendisinde KRK veya adenomatöz polip öyküsü olan bireylerde, ileride KRK gelişme riski artmıştır.

Ölüm Oranı - KRK' den ölüm oranları, ABD ve diğer birçok batı ülkesinde 1980' lerin ortalarından bu yana giderek azalmıştır (42-44). Sonuçtaki bu gelişme kısmen de olsa, kolonik poliplerin saptanması ve çıkarılması, KRK' lerin daha erken bir aşamada saptanması ve daha etkili birincil ve adjuvan tedavilere bağlanabilir. Bununla birlikte, en azından ABD' de, KRK mortalitesindeki düşüş, KRK taramasının ve etkili adjuvan tedavinin yaygın olarak kullanılmasından çok önce başlamıştır (45).

B. Etiyoloji

Çevresel ve genetik faktörler, KRK gelişme olasılığını artırabilir (46). Kalıtsal yatkınlık, riskteki en çarpıcı artışlara neden olsa da, KRK' lerin çoğu ailesel olmaktan ziyade sporadiktir.

İrk ve Cinsiyet - Afrika kökenli Amerikalılar ABD' deki tüm etnik grupların en yüksek KRK oranlarına sahiptir. KRK mortalitesi Afrikalı Amerikalılarda beyazlardakinden yaklaşık %20 daha yüksektir (35). KRK mortalitesi erkeklerde kadınlardan yaklaşık %25 daha yüksektir ve hem kolonik adenomların hem de KRK' lerin kadınlarda, özellikle postmenopozal dönemde daha proksimal dağılım gösterdiği görülmektedir (47).

Obezite - Obezite, KRK için bir risk faktörüdür (49-50). 13 çalışmadan elde edilen verilerin sistematik olarak gözden geçirilmesi ve meta-analizi, erken yetişkinlik ile orta yaş arasındaki kilo alımının KRK riskinde ılımlı fakat anlamlı bir artışla ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Diabetes Mellitus ve İnsülin Direnci - Diabetes mellitus (DM), yüksek KRK riski ile ilişkilidir (51-61). DM' yi KRK ile ilişkilendiren olası bir açıklama hiperinsülinemidir, çünkü insülin kolon mukozal hücreleri için önemli bir büyüme faktörüdür ve kolon tümör hücrelerini uyarır (62-64).

Kırmızı ve İşlenmiş Et - Veriler tamamen tutarlı olmasa da, uzun süre kırmızı et veya işlenmiş et tüketimi, özellikle sol kolon tümörleri için artmış risk ile ilişkili

görülmektedir (65-53). Yüksek sıcaklıkta pişirmenin (örneğin barbekü, tavada kızartma), belki de kömürleşme işleminde proteinlerden üretilen poliaromatik hidrokarbonların ve diğer karsinogenlerin riske katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Tütün - Sigara kullanımı, KRK kaynaklı insidans ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Sigara içenler arasında KRK' den ölme riski de artmıştır.

Kolesistektomi - Kolesistektomi ile sağ taraflı kolon kanseri arasındaki ilişki bazı raporlarda tanımlanmıştır. Mekanizmanın kolesistektomi sonrası kolondaki safra asidi kompozisyonundaki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (88-90).

Enflamatuvar Bağırsak Hastalığı

Ülseratif Kolit - Kronik ülseratif kolit ve kolon neoplazisi arasında, hastalığın birincil belirleyicileri olan süresi, genişliği ve aktivitesi ile iyi belgelenmiş bir ilişki vardır. Pankolit, genel popülasyonda beklenen insidansa kıyasla 5-15 kat risk artışı sağlarken, kolonun sol tarafı ile sınırlı olan hastalık yaklaşık üç kat görece bir riskle ilişkilidir. Pankolit ile kıyaslandığında ise riskin sadece proktit veya proktosigmoidit ile belirgin bir şekilde arttığı görülmemektedir (96).

Crohn Hastalığı - Çok daha az ve tutarlı veri olmasına rağmen, Crohn hastalığına bağlı pankolit, ülseratif kolit ile benzer riski olduğu görülmektedir. Uzman grupların önerileri, kolonik tutulumun daha az olduğu Crohn hastalığı için farklılık gösterir, ancak çoğu kılavuzda kolonik mukozanın üçte biri veya daha fazlası söz konusu olduğunda sürveyans önerilir.

Kalıtsal KRK Sendromları - Birçoğu otozomal dominant bir şekilde kalıtsal olan birkaç spesifik genetik bozuklukta, kolon kanseri gelişme riski çok yüksektir. Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) ve Lynch sendromu (HNPCC), ailesel kolon kanseri sendromlarının en sık görülenidir, ancak bu iki durum birlikte, çoğu Lynch sendromu olan KRK vakalarının sadece yaklaşık %5' ini oluşturur.

Adenomatöz polipozis sendromları

FAP - Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) ve varyantları (Gardner sendromu, Turcot sendromu ve atenué ailesel adenomatöz polipozis [AFAP]) KRK' lerin % 1' inden daha azını oluşturur. Tipik FAP' de çocukluk döneminde çok sayıda kolonik adenom görülür. Semptomlar ortalama 16 yaş civarında görülür ve 45 yaşına kadar

tedavi edilmeyen bireylerin % 90' ında kolon kanseri ortaya çıkar. AFAP yüksek bir kolon kanseri riski taşır, daha az adenom ve daha ileri yaşta (ortalama 54) kanser teşhisi ile karakterizedir.

Lynch Sendromu - Lynch sendromu veya HNPCC, FAP' den daha yaygın olan ve tüm kolon adenokarsinomlarının yaklaşık % 3' ünü oluşturan otozomal dominant bir sendromdur. Güçlü bir aile öyküsü ola Lynch sendromunda KRK, endometriyal ve diğer kanserlerden şüphelenilebilir.

Lynch sendromu terimi, DNA uyuşmazlığı onarımı (MMR) genlerinden birinde, en yaygın olarak hMLH1, hMSH2, hMSH6 veya hPMS2' de genetik olarak hastalığa neden olan bir kusura sahip olduğu belirlenen aileler için kullanılmaktadır. Genel bir kural olarak, Lynch sendromlu hastalarda MMR geninin bir alelinde germ hattı mutasyonu vardır ve ikinci alel, KRK' lerde mutasyon, heterozigotluk kaybı veya promotör hipermetilasyonu ile epigenetik susturma mekanizmasıyla somut olarak inaktive edilir. Sonuç olarak, Lynch sendromunda DNA bozulmuştur, hipermetilasyonludur ve mikrosatellit bakımından kararsızdır.

Lynch sendromlu hastalarda gelişen kolorektal tümörler, erken başlangıç 00 yaşı ve sağ taraflı lezyonların baskınlığı ile karakterizedir. İlk kanser tanısında ortalama yaş yaklaşık 48 yıldır ve bazı hastalar yirmili yaşlarında başvurmaktadır. İlk lezyonların yaklaşık %70' i splenik flexura proksimalinde ortaya çıkar ve yaklaşık %10' unda senkron veya metakron kanserler vardır. Segment rezeksiyonu olanlarda metakron KRK gelişme şansı yüksektir: 382 gen taşıyıcısı üzerinde yapılan bir çalışmada, 10 yılda %16, primer rezeksiyon sonrası 30 yılda %62' ye yükselmiştir (103).

Ekstrakolonik kanserler Lynch sendromunda, özellikle bazı ailelerde kadın mutasyon taşıyıcılarının %60' ında meydana gelebilen endometriyal karsinomda çok yaygındır. Neoplazm oluşumu riski yüksek olan diğer bölgeler arasında yumurtalık, mide, ince bağırsak, hepatobiliyer sistem, beyin ve renal pelvis veya üreter ve muhtemelen meme ve prostat bulunur.

Abdominopelvik Radyasyon - Abdominopelvik radyasyon tedavisi alan ve kanserden kurtulanlar, daha sonraki gastrointestinal neoplazmlar açısından önemli ölçüde artmış risk altındadır ve bunların çoğunluğu KRK' dir (116-117).

Yukarıdaki riskler dışında tanımlanan ve üzerinde çalışılmaya devam edilen pek çok etken vardır. Örneğin koroner kalp hastalığı varlığı, artmış KRK ve ileri adenom riski ile ilişkilendirilmiştir (125). Bu beraberliğin altında yatan mekanizmalar belirsizdir ancak paylaşılan risk faktörleriyle ilişkili olabilir. Geniş mesane cerrahisi sonrası üreterokolik anastomozu olan hastalarda neoplazi riski ile artmıştır (126).

Birkaç bakteriyel ve viral ajan (*Streptococcus bovis*, *Helicobacter pylori*, JC virüsü, insan papilloma virüsü (HPV), *Fusobacterium*), bağırsağın patojenik *E. coli* suşları tarafından kolonizasyonu ve bağırsak bakteriyel mikrobiyomun çeşitliliğinin azalması KRK için risk faktörleri olarak gösterilmiştir (127-137). Bazı veriler bağırsak mikrobiyotasının diyet ve kolorektal neoplazi arasındaki ilişkiye aracılık etmede potansiyel bir rol oynadığını göstermektedir (122).

Koruyucu Etkenler

Bazı çalışmalarda azalmış KRK riski ile ilişkili olduğu bildirilen çok sayıda faktör vardır (138). Bunlar düzenli fiziksel aktivite, çeşitli diyet faktörleri, aspirin veya nonsteroidal antienflamatuar ilaçların (NSAID) düzenli kullanımı ve postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisini içerir.

Fiziksel Aktivite - Bazı gözlemsel veriler, mesleki veya boş zamanlarda yapılan düzenli fiziksel aktivitenin KRK' den korunma ile ilişkili olduğunu göstermektedir (139-143) ancak fiziksel aktivitenin koruyucu ilişkisinin altında yatan mekanizma bilinmemektedir.

Diyet - Birçok epidemiyolojik çalışma, meyve ve sebzelerden zengin beslenme ile KRK' den korunma arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (144-146). Ancak uyumsuz veriler de yayınlanmıştır (147).

Lif - Bir dizi laboratuvar ve epidemiyolojik çalışma, KRK patogenezinde diyetteki lifin koruyucu bir rol oynadığını belirlemiştir (148).

Folik Asit ve Folat - Folat, gıdalarda meydana gelen vitaminin doğal formudur ve folik asit, gıda takviyesi ve takviyelerinde kullanılan sentetik formudur. Biyokimyasal yollara bağlı olarak, ikisi eşdeğer olmayabilir ve farklı in vitro etkileri olabilir.

Kalsiyum ve Süt Ürünleri - Bir başka olası koruyucu faktör, diyet veya tamamlayıcı kalsiyum alımının artmasıdır (155-162). En az üç kontrollü çalışma, kolorektal

adenomların tekrarının önlenmesinde kalsiyum takviyesinin etkinliğini değerlendirmiştir. Bu verilerin meta-analizi, kalsiyum desteği alan hastalarda nüks riskinin anlamlı derecede düşük olduğu sonucuna varmıştır (163). Diğer taraftan kalsiyumun geleneksel adenomlar üzerindeki koruyucu etkisi, bireyin D vitamini reseptörü (160) ve/veya normal D vitamini seviyelerine (164) sahip olmasına bağlı olabilir. Amerikan Gastroenteroloji Koleji tarafından kolon adenomlarının primer veya sekonder önlenmesi için kalsiyum takviyesi önerilmiştir (158).

D vitamini - D vitamini ve metabolitleri KRK başlangıcı ve ilerlemesinde inhibitör olarak hareket eder (165). Gözlemsel çalışmalar zayıf D vitamini ile KRK dahil birçok kanser riski arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur (166).

Magnezyum - Hayvan çalışmaları, diyet magnezyumunun KRK gelişimini etkileyebileceğini düşündürmektedir. İsveç' te yapılan bir çalışmada, magnezyum alımı ile kadınlarda KRK riski arasında ters bir ilişki bulunmuştur (167). Magnezyum alım seviyesi en yüksek olan kadınlarda risk yaklaşık %40 azaldı. Hem kolon hem de rektal kanser için ters ilişki gözlemlendi.

Balık tüketimi - Omega 3 yağ asitlerinin (balık yağı olarak) tüketimi bazı gözlemsel çalışmalarda kolorektal neoplazi insidansında azalma ile ilişkilendirilmiştir, ancak veriler çelişkilidir (168-170).

İlaçlar

Birkaç ajanın özellikle NSAID' lerin ortalama ve yüksek riskli popülasyonlarda orta derecede kemopreventif etkileri olduğu gösterilmiştir.

Aspirin ve NSAID' ler - Aspirin ve diğer NSAID' lerin düzenli kullanımı, ortalama risk altındaki bireylerde kolonik adenom ve KRK riskinde %20 ile 40 arasında azalma ile ilişkilidir (171-179). Uzun süreli aspirin kullanımı veya NSAID tedavisi KRK' ye karşı koruyabilir. Koruyucu etkiyi elde etmek için minimum aspirin dozu ve süresi hala belirsizdir.

Kadınlarda Hormon Tedavisi - Postmenopozal hormon tedavisi (hem kombine östrojen ve progestin hem de karşılanmamış östrojen), KRK riskinin azalmasıyla bağlantılıdır (180-188), ancak veriler kombine östrojen kullanımında daha tutarlıdır (180-189).

Statinler - Bazı gözlemsel veriler, statinlerin kolon kanseri de dahil olmak üzere birçok kansere karşı koruyucu bir etki ile ilişkili olduğunu gösterir, ancak genel olarak, veriler çelişkilidir. Pravastatin ve simvastatinin koroner arter hastalığı için yararını değerlendiren iki büyük klinik çalışmada kolon kanseri insidansında ılımlı bir azalma gözlenmiştir (190-191). Diğer vaka kontrol çalışmaları, kolon kanserine karşı statin kullanımının koruyucu bir yararını belgelememiştir (192-195).

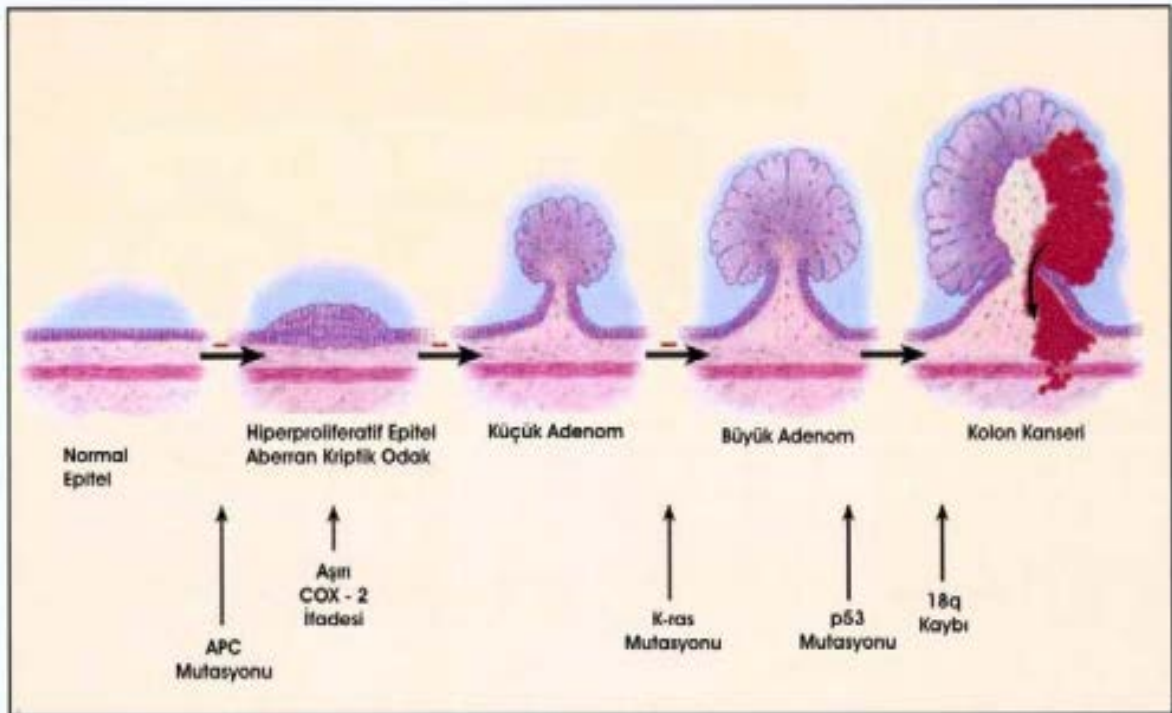
Antioksidanlar - Birkaç girişimsel çalışma, antioksidanların kolorektal adenomların önlenmesindeki etkinliğini değerlendirmiştir. Sekiz kontrollü çalışmanın meta-analizi, antioksidan takviyelerinin kolorektal adenomların primer veya sekonder önlenmesi üzerinde önemli bir yararlı etkisi olduğuna dair ikna edici bir kanıt bulamamıştır (184).

C. Rektum Kanseri Karsinogenez

KRK oluşumunda spesifik genetik değişikliklerin normal kolon epitelinden invaziv kansere dönüşümü sağladığı düşünülmektedir. Genetik mutasyonlar kalıtsal veya edinsel olabilir. Ovumun fertilizasyonunda veya öncesinde oluşan herhangi bir genetik mutasyon germline mutasyonu olarak adlandırılır ve kalıtsal bir defekt ebeveynlerden yavrulara aktarılır. Mutasyon sperm, ovum veya zigotta kendiliğinden ortaya çıkarsa, etkilenen kişinin ebeveynleri kanser fenotipini göstermez, ancak

gelecekteki dölde de novo mutasyonunu devralabilir. Daha yaygın olarak, belirli bir doku veya organın büyümesi ve/veya gelişimi sırasında bir hücrede kendiliğinden bir mutasyon ortaya çıkar; buna somatik mutasyon denir. Bu mutasyonlar genellikle seçici bir büyüme avantajı sağladığından, mutasyona uğramış genetik materyali içeren hücrenin tercihli çoğalmasına neden olurlar (197).

Adenom - Karsinom Sekansı - Çoğu KRK' nin displastik hale gelen adenomlardan (adenomatöz polipler) kaynaklandığı düşünülmektedir. Epitelyal yenilenmeyi düzenleyen normal mekanizmalar bozulduğunda kolonda adenomatöz polipler oluşur. Hücrelerin dökülmesi nedeniyle bağırsak lümenine sürekli olarak hücre kaybı olur. Tipik olarak, proliferasyon sadece kript tabanında meydana gelir. Hücreler lümen yüzeyine doğru ilerledikçe çoğalmayı ve terminal olarak farklılaşmayı bırakırlar. Adenomların büyüklüğü arttıkça, displastik hale geldikçe ve nihayetinde invaziv potansiyele ulaştıkça, bu düzenli süreç gittikçe bozulur.



Şekil 10. Kolorektal kanser gelişiminde moleküler basamaklar

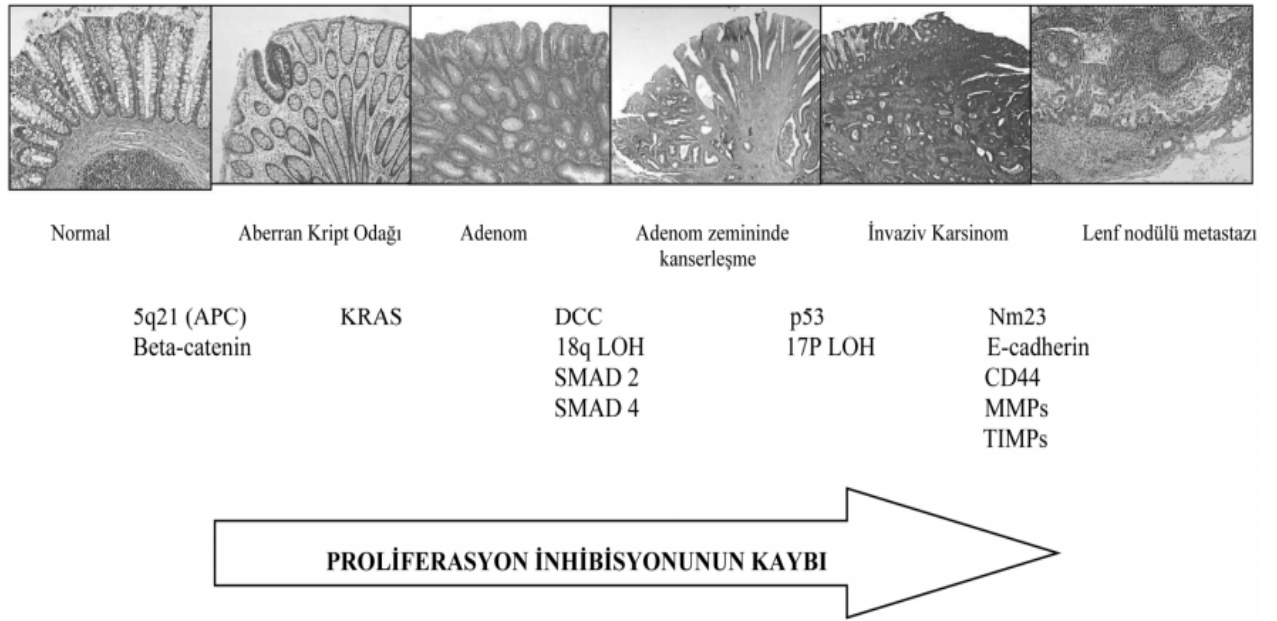
1990' da Fearon ve Vogelstein, KRK' deki moleküler temelin, biriken her bir genetik olayın kolon epitel hücrelerine seçici bir büyüme avantajı sağladığı çok aşamalı bir süreç olarak tanımlamışlardır (197). Daha sonraki çalışmalar hipotezlerini daha da geliştirmeye hizmet etmiştir.

Vogelstein modeline göre, malign transformasyon için germ hattı veya somatik mutasyonlar gereklidir ve dizilerinden ziyade çoklu genetik mutasyonların birikmesi, tümörün biyolojik davranışını belirler. Germline mutasyonları yaygın kalıtsal sendromların (FAP, Lynch sendromu) altında bulunurken, sporadik kanserler kademeli olarak çoklu somatik mutasyonların birikmesinden kaynaklanır. Hem kalıtsal hem de sporadik KRK' lerde ortak bir özellik olan APC genindeki mutasyonlar, işlemin başlarında görülürken, p53 tümör baskılayıcı gen mutasyonları genellikle geç ortaya çıkar.

Ayrıca nokta mutasyonlarına ek olarak, insan tümör oluşumunda yer alan diğer genetik değişiklikler arasında değişmiş DNA metilasyonu ve gen düzenlemeleri, amplifikasyonları, aşırı ekspresyon ve delesyonlar bulunur.

Kolorektal Kanser İçin Moleküler Yolaklar - Kolorektal tümörögeneze öncülük eden en az üç moleküler yolak olduğu görülür.

1- Kromozomal İnstabilite (APC) Yolu - Bu yolak, "fonksiyon kazancı" mutasyonlarından kaynaklanır (197). Bunlar onkogenler dahil büyümeyi teşvik eden yolların aktivasyonuna veya tümör baskılayıcı genlerin veya apoptotik yolların aktivitesinin azalmasına neden olabilir. Bu tümörler kalıtsal (FAP ile olduğu gibi) veya sporadik olabilir ve bunlar, delesyonlar, eklemeler ve heterozigotluk kaybı dahil büyük kromozomal anormallikler ile karakterize edilir.



Şekil 11. Kromozal instabilite yolu

2- Mutatör Fenotipi / MMR Yolu - Adenomatöz poliplerden ve muhtemelen serrat adenomlardan invaziv kansere giden başka bir yol da mismatch repair yoludur. Bu yol, kalıtsal Lynch sendromu ile ilişkili olarak ortaya çıkan KRK' lerde rol oynar. Bu yolun temel elemanı, birçok farklı DNA uyuşmazlığı onarım geninden, en yaygın olarak MLH1 veya MSH2' den birindeki germ hattı mutasyonlarından kaynaklanan DNA uyuşmazlığı onarım (MMR) enzimlerinin işlev bozukluğudur. MMR genlerinin susturulması nedeniyle yetersiz DNA onarım kapasitesine sahip hücreler, genom boyunca DNA hataları biriktirir. Biyolojik "ayak izi", genom içinde düzinelerce ve yüzlerce kez tekrarlanan kısa nükleotid baz dizilerinde anormalliklerin birikmesidir; bunlara mikrosatellit denir ve tümörler, yüksek seviyelerde mikrosatellit instabilitesi (MSI-H) fenotipine sahip olarak tarif edilir. Lynch sendromunun biyolojik ayırt edici özelliği olmasının yanı sıra, sporadik KRK' lerin yaklaşık %15' inde yüksek MSI seviyeleri de bulunur. Bununla birlikte, bu vakaların çoğunda gen susturulması, spesifik bir MMR mutasyonundan değil, epigenetik bir fenomenden, gen ekspresyonunun transkripsiyonel susturulmasına yol açan MMR enzimi (genellikle MLH1) için gen promotörünün hipermetilasyonundan kaynaklanmaktadır (198).

3- Hipermetilasyon Fenotipi (CIMP +) Yolu - DNA hipometilasyonu ve imprinting kaybı gibi epigenetik değişiklikler ve DNA hipermetilasyonu, MMR enzimleri dahil olmak üzere bazı genlerin ekspresyonunu susturur (198-201). KRK' lerde bazı CpG

adalarında metilasyon sıklığı yüksektir (198). Bu defekt, MLH1 gibi MMR enzimlerinin promoter bölgesinin hipermetillenmesine ve gen ekspresyonunun susturulmasına neden olabilir (202).

Onkogenler

Onkogenler, hücre büyüme yollarına ve hücre döngüsü regülasyonuna katılan normal hücresel genlerin homologlarıdır. Bir onkojendeki mutasyonel bir değişiklik, genin konstitütif aktivasyonuna yol açar, bu da daha sonra kontrol edilemeyen hücresel çoğalmaya neden olur (203-204). Normal gen fonksiyonu aktif olduğu için bunlara fonksiyon mutasyonlarının kazancı denir.

Sporadik KRK' de yer alan onkogenler arasında RAS, SRC, MYC ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) bulunur ve en önemlisi RAS' tır (205-209).

RAS - HRAS, KRAS ve NRAS olarak üç hücresel varyantı bulunur. Her üç onkogen de mutasyona uğradığında normal hücreleri dönüştürme yeteneğine sahip olsa da, KRK' de en sık mutasyon geçiren KRAS' tır (210-212). RAS' ın kolorektal tümör oluşumu için önemi, farelerde KRK hücrelerinde mutasyona uğramış bir RAS geni çıkarıldığı veya değiştirildiğinde tümör oluşturma yeteneklerini kaybettiği vurgulanmaktadır (213).

RAS mutasyonları sporadik KRK' lerin % 50' sinde ve 1 cm.' den büyük kolonik adenomlarının %50' sinde bulunur; nadiren küçük adenomlarda görülür (210,216). Bazı çalışmalar proksimal kolon kanserlerinde distale göre daha yaygın olduğunu göstermektedir (217-218). KRAS ayrıca tümör invazyonu ve metastaz sürecinde de rol oynamaktadır (219-220).

Daha küçük adenomlarda mutasyon eksikliği, RAS mutasyonlarının daha sonraki adenom progresyonu sırasında kazanıldığını göstermektedir (221). Bununla birlikte, RAS mutasyonları displastik kolon lezyonları ile sınırlı değildir. Displastik olmayan aberran kript odaklarının %100' ünde ve hiperplastik poliplerin %25' inde RAS mutasyonları vardır, ancak bunların önemi açık değildir (210,213,214,222).

KRK' de RAS mutasyonlarının tanımlanması, hem tarama hem de tedavi için potansiyel klinik açıdan önemlidir:

- Dışkı materyalindeki RAS mutasyonlarının saptanması, KRK' nin erken teşhisi için potansiyel olarak sensitif bir tarama yöntemidir. Anormal metillenmiş BMP3 ve NDRG4 promotör alanları, beta-aktin ve dışkı hemoglobin testi ile birlikte *KRAS* mutasyonlarının saptanması, kolon kanseri için mevcut çok hedefli dışkı DNA testine dahil edilmiştir (Cologuard) (223).
- RAS proteininin farnesil transferaz enzimi tarafından posttranslasyonel modifikasyonu aktivasyon için gereklidir.

Tümör Supresor Genler

Onkogenlerin aksine, tümör supresor genler normalde hücre döngüsü üzerinde inhibitör bir etkiye sahiptir. Bu genler silindikten veya işlevleri azaltıldıktan sonra, normal kontrol mekanizmaları artık çalışmaz ve büyüme kontrol edilmez. Hücresel düzeyde, tümör baskılayıcı genler resesif bir şekilde hareket eder.

APC Geni - KRK' nin erken gelişiminde belki de en kritik gen, APC genidir. Her iki alleldeki somatik mutasyonlar sporadik KRK' lerin %80' inde bulunur ve bu gendeki tek bir germ hattı mutasyonu, yirmili veya otuzlu yaşlarda yüzlerce veya binlerce kolorektal polip gelişimi ile karakterize edilen ailesel adenomatöz polipoziden (FAP) sorumludur.

TP53 Geni - 17p kromozomundaki TP53 geni kanserde en sık mutasyona uğrayan gendir. KRK' lerin yaklaşık % 50 - 70' inde TP53 inaktivasyonu, kalan vahşi tip genin kaybını takip eden bir allelin mutasyonundan sonra gerçekleşir (216,224-227). 17p sekanslar KRK' lerin %75 kadarında kaybedilirken adenomlarda ve anormal kript odaklarında nadiren kaybolur, bu da p53 fonksiyon kaybının kolorektal tümör oluşumunda nispeten geç bir olay olduğunu gösterir (197,216,228).

Her ne kadar p53 yolağının inaktivasyonu, KRK' lerin çoğunda geç bir olay gibi görünse de, enflamatuar bağırsak hastalığına bağlı KRK' de daha erken bir olayı temsil edebilir. Terapötik bir bakış açısından, p53' ün müdahale için oldukça seçici ve etkili bir hedef olabileceği umulmaktadır. İleri düzey hastalık için incelenmekte olan birkaç yeni tedavi özellikle TP53 mutant hücrelerini hedeflerken, diğerleri TP53 mutasyonlarını doğrudan düzeltmeye veya p53 yolunun bütünlüğünü geri kazanmaya çalışmaktadır (229-232).

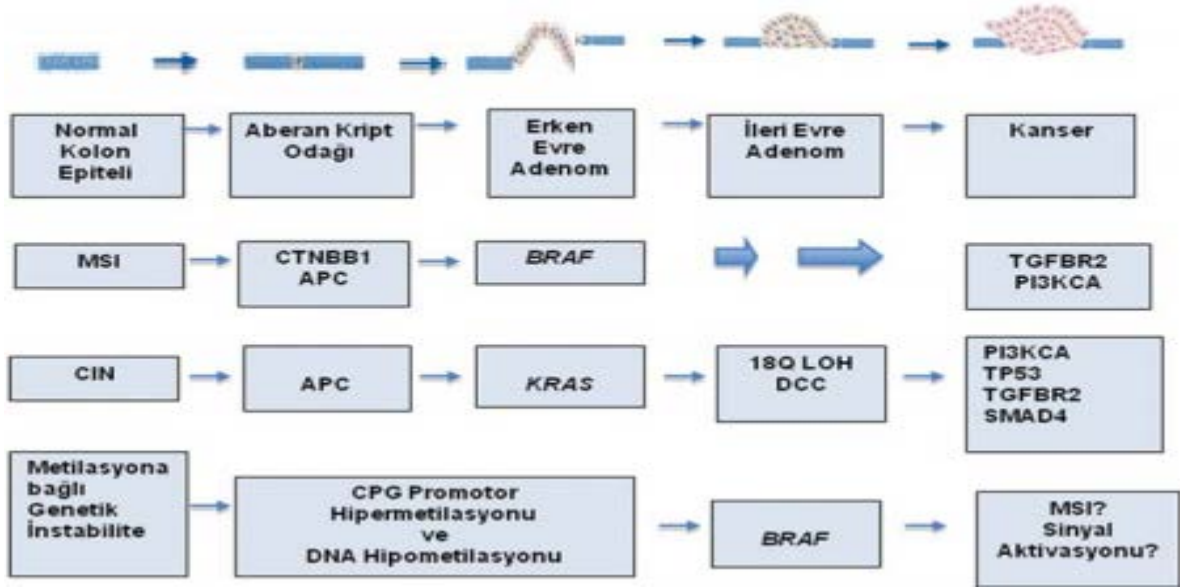
Kromozom 18q: DCC Geni - Kromozom 18q üzerinde tümör baskılayıcı genin ilk kanıtı, KRK allel kaybı çalışmaları sonucu elde edildi. Erken bir çalışmada, 18q' nun bir kopyası sporadik KRK' lerin %73' ünde ve invaziv kanser odaklarına sahip büyük adenomların %47' sinde, ancak daha az gelişmiş adenomların %15' inden azında kaybedilmiştir (216). 1989' da DCC geni olarak adlandırılan bir aday gen 18q21' de tanımlanmıştır (233) ve DCC genindeki nokta mutasyonlar KRK' de tanımlanmıştır (234-235).

Gen mutasyonları, muhtemelen hücre-hücre veya hücre-matris etkileşimlerinde rol oynadığı düşünülen DCC proteininin ekspresyon kaybına yol açar (233,236-237). DCC normalde kolonik mukoza da dahil olmak üzere birçok dokuda eksprese edilir, ancak büyük boyutu ve KRK' lerde ekspresyon eksikliği nedeniyle normal fonksiyonunun açıklanması güçtür (236).

TGF- β Sinyali - KRK hücrelerinin TGF- β ' nın normal inhibitör etkisinden kaçtığı bir mekanizma, TGF- β için gerekli olan bir proteinin üretimine müdahale eden SMAD4 mutasyonlarıdır.

Mismatch Repair Genleri - MMR genleri, her yerde bulunan nükleotid baz yanlış eşleşmelerini ve DNA replikasyonu sırasında meydana gelen küçük yerleştirmeleri veya silmeleri düzeltmekten sorumludur (238-241). MMR genlerinden birinde bulunan germline mutasyonları, Lynch sendromlu çoğu akrabada altta yatan genetik kusur gibi görünmektedir ve MMR genlerinin ekspresyon kaybı da sporadik KRK' lerin yaklaşık % 15' inde bulunabilir (242-244).

MUTYH Kusurları ve Ailesel kolorektal kanser - Multiple kolorektal adenomu olan ve ailesel KRK öyküsü olan hastaların küçük bir kısmı, baz eksizyon onarım geni MutY homologuna sahiptir. Birçok çalışma, germ hattı MUTYH mutasyonlarının, baskın olarak kalıtsal bir ailesel sendromun yokluğunda ortaya çıkan ailesel KRK' lerin önemli bir kısmını oluşturabildiğini göstermektedir (245-250).



Şekil 12. Karsinogenezde epigenetik ve genetik instabilite ve kansere dönüşüm basamakları

D. Tarama Yöntemleri

Kolorektal kanser erken evrede teşhis edildiğinde büyük ölçüde tedavi edilebilir bir hastalıktır. Erken teşhisle mortalite ve morbidite azalmasının yanında tedavi maliyetlerini de düşürecektir. Erken teşhis ise kaliteli ve etkili tarama programlarının uygulanması ile sağlanabilecektir.

Günümüzde, çoğu kılavuz, pozitif aile öyküsü veya predispozan kalıtsal bir sendromu olmadıkça 50 yaşın altındaki asemptomatik bireylerin taranmasını önermemektedir. Bununla birlikte, 2018' de Amerikan Kanser Derneği, 45 yaşında ortalama KRK riski olan kişileri taramaya başlamak için "nitelikli" bir öneri yayınlamıştır.

Ülkemizde kanser taramaları; 50-70 yaş arasındaki nüfusa Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM), Toplum Sağlığı Merkezleri (TSM), Sağlıklı Hayat Merkezleri (SHM) ve Aile Sağlığı Merkezleri' nde (ASM) gaitada gizli kan kiti ile hızlı, pratik ve güvenilir bir şekilde 2 yılda bir ücretsiz olarak yapılmaktadır. 50-70 yaş arasında kişilere, her 10 yılda bir de kolonoskopi ile tarama önerilmektedir.

Ailede kolon polipleri, kolon kanseri, Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı ya da kalıtsal polipozis veya polipozis dışı sendrom öyküsü olan bireylerde 40 yaşından itibaren taramaya başlanmaktadır.

E. Klinik

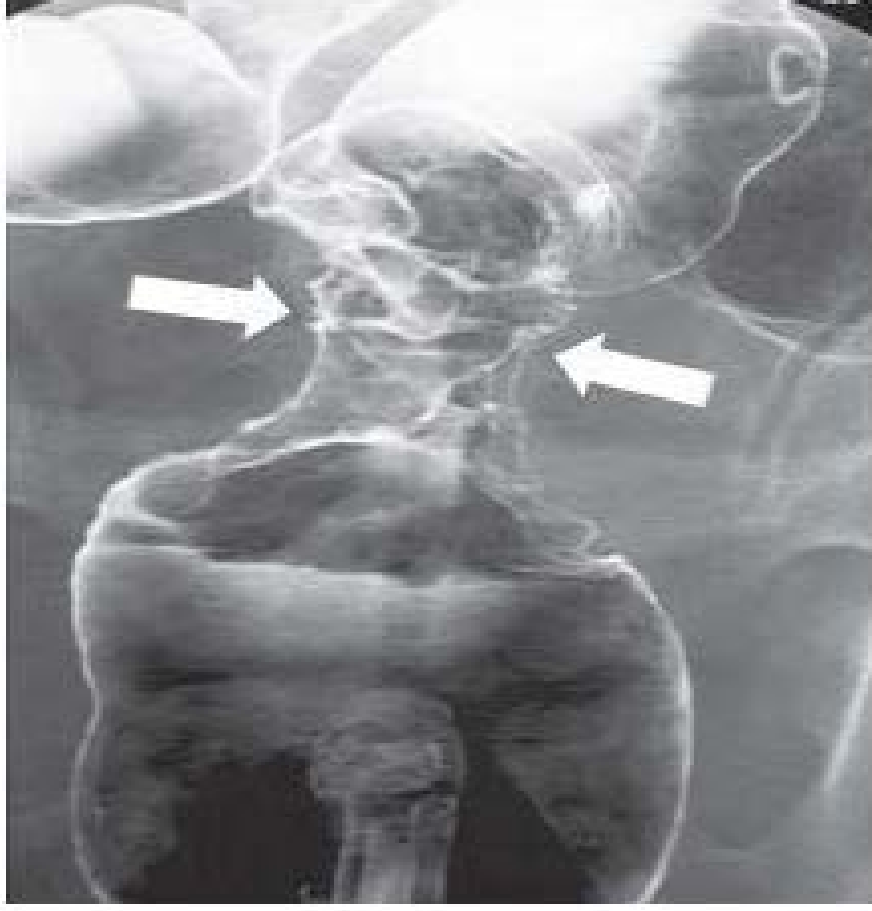
Kolorektal kanserli KRK hastalar üç şekilde ortaya çıkabilir:

- Şüpheli belirtiler ve/veya bulgular
- Rutin tarama ile keşfedilen asemptomatik bireyler
- Bağırsak tıkanıklığı, peritonit veya nadiren akut gastrointestinal kanama ile acil başvuru

Erken evre kolon kanseri olan hastaların çoğunda herhangi bir belirti yoktur ve bu hastalar tarama sonucunda teşhis edilir. KRK taramasının artması asemptomatik evrelerdeki vakaların artışına yol açsa da, KRK tanısı %70 - 90 semptomların başlamasından sonra koyulur. KRK semptomları tipik olarak tümörün lümen veya bitişik yapılara büyümesinden kaynaklanır ve sonuç olarak semptomlar genellikle nispeten ilerlemiş KRK' yi yansıtır.

Lokal Tümörle İlişkili Semptomlar - KRK ile ilişkili tipik semptomlar/bulgular hematokezya veya melena, karın ağrısı, açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve/veya bağırsak alışkanlıklarındaki değişikliklerdir (255-260). Daha az sıklıkta ortaya çıkan semptomlar arasında obstrüksiyonun göstergesi olabilecek abdominal distansiyon ve/veya bulantı ve kusma bulunur. En sık görülen semptom olan bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler (%74). Bağırsak alışkanlıklarındaki değişikliklerle birlikte rektal kanama en sık görülen kombinasyondur. (Tüm kanserlerin %51' i ve rektal kanama ile başvuranların % 71' i). Rektal (%24,5) veya batında kitle (% 12.5), demir eksikliği anemisi (%9.6) iken tek bir belirti olarak karın ağrısı en az görülen semptomdur (%3.8).

Obstrüktif semptomlar, bağırsakları çevreleyen ve günümüzde nadiren kullanılan baryum lavmanında klasik olarak görülen "elma çekirdeği" tanımını üreten kanserlerde daha yaygındır.



Resim 1. Baryumlu grafide ‘elma yeniği’ görünümü

Semptomatik hastalar arasında klinik bulgular da tümör yerine bağlı olarak değişir: Bağırsak alışkanlıklarındaki değişiklik, sol kolondaki tümörlerde sağ kolon yerleşimli KRK’ lere göre daha sık görülen bir semptomdur. Dışkı içeriği proksimal kolonda sıvıdır ve lümen kalibrasyonu daha büyüktür, bu sebeple KRK’ lerin kolik ağrı da dahil olmak üzere obstrüktif semptomlarla ilişkili olma olasılığı daha düşüktür.

Hematokezya sıklıkla sağ kolon kanserinden daha çok rektosigmoid nedenlidir.

Tanımlanamayan kan kaybından kaynaklanan demir eksikliği anemisi, sağ taraflı KRK’ lerde daha yaygındır (261). Çekal ve çıkan kolon tümörleri, diğer kolon bölgelerindeki tümörlerden dört kat daha yüksek ortalama günlük kan kaybına (yaklaşık 9 mL/gün) sahiptir.

Karın ağrısı tüm bölgelerdeki tümörlerde ortaya çıkabilir; kısmi bir obstrüksiyon, peritoneal yayılım veya genel peritonite yol açan bağırsak perforasyonundan kaynaklanabilir.

Rektal kanser tenesmus, rektal ağrı ve dışkı kalibresinde azalmaya neden olabilir.

Metastatik hastalık - Hastalar ayrıca metastatik hastalığın belirtileri/semptomları ile de başvurabilir. ABD' deki hastaların yaklaşık %20' sinde başvuru anında uzak metastatik hastalık vardır (262). KRK transperitoneal yolun yanı sıra lenfatik ve hematojen olarak yayılabilir. En yaygın metastatik bölgeler bölgesel lenf düğümleri, karaciğer, akciğerler ve peritondur. Hastalar, bu alanların herhangi birisindeki bulgu veya semptomlarla başvurabilirler. Sağ üst kadranda ağrısı, abdominal distansiyon, erken tokluk hissi, supraklaviküler lenfadenopati veya periumbilikal nodüllerin varlığı genellikle ilerlemiş, sıklıkla metastatik hastalığa işaret eder.

Bağırsağın venöz drenajı portal sistemden geçtiğinden, hematojen yayılımın ilk bölgesi genellikle karaciğeri, ardından akciğerleri, kemiği ve beyin de dahil olmak üzere diğer birçok bölgeyi gösterir. Ancak, distal rektumda ortaya çıkan tümörler başlangıçta akciğerlere metastaz yapabilir, çünkü inferior rektal ven portal venöz sistem yerine inferior vena kavaya akar.

Atipik klinik - KRK' de farklı atipik kliniklerle de karşılaşılabilir.

Mesaneye veya ince bağırsak gibi komşu organlarda malign fistül oluşumuna neden olan lokal invazyon sonrasında pnömatüri ve perforasyon, en çok çekal veya sigmoid karsinomlarda yaygındır. Perforasyonlar, divertikülit taklit edebilir.

Lokalize bir perforasyona sekonder intraabdominal, retroperitoneal, batin duvarındaki veya intrahepatik apselerin sebep olduğu nedeni bilinmeyen ateş saptanabilir (263-264). *Streptococcus bovis* bakteriyemisi ve *Clostridium septicum* sepsisi, hastaların yaklaşık % 10 ile 25' inde altta yatan kolon maligniteleriyle ilişkilidir (265). Nadiren, kolonik anaerobik organizmaların (*Bacteroides fragilis*) neden olduğu diğer ekstraabdominal enfeksiyonlar KRK ile ilişkili olabilir (266).

Primeri bilinmeyen adenokarsinomların yaklaşık % 6' sının kökeninin eninde sonunda KRK olduğu kanıtlanmıştır (267).

KRK, safra kesesi veya böbrek ultrasonu gibi çalışmalar sırasında tesadüfen saptanan karaciğer metastazlarının keşfi veya diğer semptomların (dispne) değerlendirilmesi için BT taramalarıyla tespit edilebilir.

Semptomların prognoz üzerindeki etkisi - Semptomların varlığı ve özel tipleri bazı prognostik önem sağlar:

Tanıda semptomatik olan hastalar tipik olarak daha ilerlemiş hastalığa ve daha kötü prognoza sahiptir (268-269).

Toplam semptom sayısı kolon için sağkalımla ters orantılı olabilir ancak rektal kanserle ilişkili olmayabilir (270). Semptomların süresinin prognozu etkileyip etkilemediği belirsizdir; mevcut veriler karışıktır (271-273).

Obstrüksiyon ve/veya perforasyon nadir olmakla birlikte evreden bağımsız kötü prognoz taşır (256,274-277).

Rektal kanama ile başvuran tümörler (daha sık distal kolon ve rektumu içerenler ve proksimal tümörlere göre daha erken bir aşamada) daha iyi prognoza sahiptir (278-279). Ancak kanama, sonucun bağımsız bir öngördürücüsü değildir (280).

F. Anamnez ve Fizik Muayene

Her hastalık tanısında olduğu gibi rektum kanseri tanısında da anamnez ve fizik muayene çok önemlidir. Hastalığın erken döneminde herhangi bir bulgu vermeyebilir. İlerlemiş hastalıklarda karın muayenesi sırasında kitle palpe edilebilir. Hepatomegali ve daha ileri safhada muayenede karın içerisinde asit tespit edilebilir. Bazen kolon kanseri obstrüksiyon veya perforasyon sonucu ani başlayan belirti ve bulgulara neden olabilir. Kolon kanserinin tümörün olduğu yerden veya obstrüksiyon sonucu daha proksimal bir kolon segmentinden perforasyonu peritonite neden olur. Nadiren apandisit bulgusu ile de kolon kanseri karşımıza gelebilir. Bu durum sıklıkla çekum da yerleşen lezyonun büyüyerek apandiksin çıkışını kapatması sonunda meydana gelecektir

Tanı genellikle rektal tuşe ve rektosigmoidoskopi ile konur. Bu iki muayene tedavinin yönlendirilmesi için de çok önemlidir. Rektal tuşede lezyonun anal sfinkterlere, anorektal ringe, sağ ve sol rektum duvarına, pelvik taban kaslarına

(levatorlar) fikse olup olmadığı araştırılır. Rektosigmoidoskopide lezyonun alt ucunun anal verge' e olan uzaklığı ölçülerek lokalizasyonu doğru olarak saptanabilir. Rektum kanserlerinin büyük çoğunluğu mukozadan köken alan endoluminal adenokarsinomlardır. Lokal tümör yayılımının yeterli klinik değerlendirmesi, özellikle hasta ağrı nedeniyle muayene edilemediğinde anestezi altında muayene gerektirebilir. Bazı durumlarda, hasta anestezi altında incelendiğinde klinik veya radyografik inceleme ile rezeke edilemediği düşünülen bir tümör küratif rezeksiyona uygun görünebilir (281).

G. Tanı Yöntemleri

Gaitada Gizli Kan Testi

Kolorektal polip ve kanserler yüzeyinde fragil damarlar taşıdıklarından gaitanın geçişiyle her zaman bir miktar kanarlar. Guaiac ağacının reçinesi emdirilmiş kağıda sürülen gaitadaki kanın üzerine 1-2 damla hidrojen peroksit damlatılır. Peroksit alpha-guaiaconic asiti çok yavaş bir biçimde mavi renkli quinone çevirir. Hemoglobinin içindeki "hem" bu reaksiyonu kataliz eder. Sonuçta gaitada kan varsa test kağıdı saniyeler içinde maviye döner. Bu testi yapmak için hazır ticari kitler bulunmaktadır, evde ve muayenehanede bile yapılması mümkündür. Bu test kanın kaynağını göstermez. Yani sensitif değildir. Ülser, hemoroid, divertiküloz ya da iltihabi bağırsak hastalıklarında da gaitada gizli kan olabilir. Test üç kez ayrı zamanlarda yapılan gaita ile tekrarlanır.

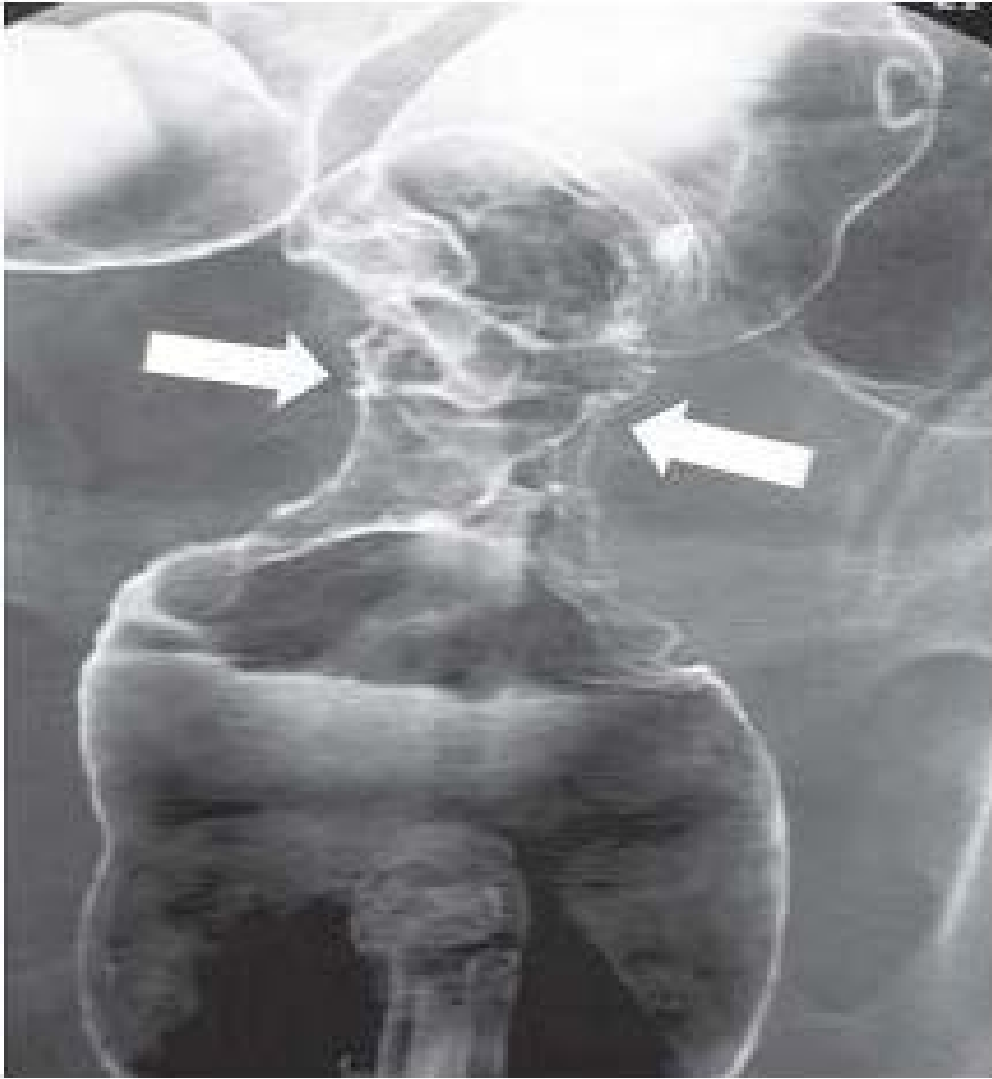
Testten yedi gün önce NSAID ve aspirin kullanımı bırakılmalıdır, bunlar kanamaya neden olarak yalancı pozitifliğe sebep olabilir. Ağrı kesici olarak parasetamol kullanılabilir. Testten 3 gün önce C vitamini ve narenciye, meyve ve meyve suları, kırmızı et bırakılır. Diş eti kanaması da testi pozitif yapar. Gaitanın idrarla karıştırılmaması gerekir. Test pozitif çıkarsa kolonoskopi yapılmalıdır.

Fekal immünohistokimyasal test (FIT, immunochemical fecal occult blood test) -

Eritrositlerdeki hemoglobin proteinin tespitine dayanır. O yüzden C vitamini ve bunu içeren gıdaların kesilmesi gerekmez. Testin uygulanışı guaiac testindeki gibidir.

Gaita DNA testi - Polip ya da kanserden dökülen hücrelerdeki mutasyonlu DNA ları saptar.

Çift Kontrastlı Kolon Grafisi - Boza kıvamındaki Baryum sülfat yumuşak bir tüp yardımıyla rektumdan kolona pompalanır. Sonrasında kolon hava ile doldurulur ve filmler çekilir. Baryum tüm kolonun iç yüzeyine sıvanır. Sedasyon gerekmez. Yaklaşık 30-45 dk. sürer. Tetkik öncesi, kolonoskopideki gibi diyet ve bir gece öncesi bağırsak temizliği yapılır. Tetkik sırasında ve sonrasında bir miktar kramp şeklinde karın ağrısına neden olabilir. Kolon perforasyon riski kolonoskopiden daha azdır. İlaç birkaç gün kabızlığa ve gaitanın griye dönmesine neden olabilir (282).

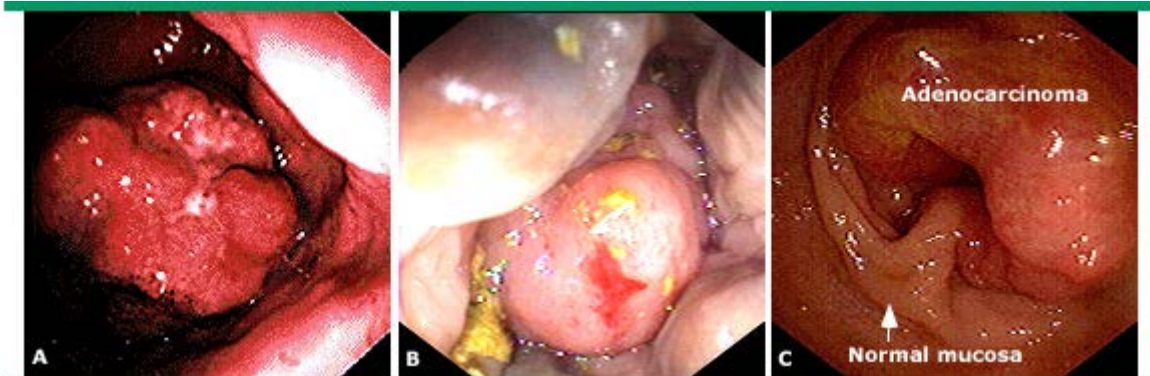


Resim 1. Baryumlu grafide “Elma Yeniği” görünümü

Fleksible Sigmoidoskopi (FSS) - Son 50 yılda, sağ veya proksimal kolon kanserlerine doğru kademeli bir kayma gözlenmiştir ve çekal primerlerde insidans en büyük artış görülmüştür. Bu nedenle ve senkronize KRK'lerin yüksek sıklığı nedeniyle, FSS, rektumda ele gelen bir kitle hissedilmediği sürece, KRK olduğundan şüphelenilen bir hasta için genellikle yeterli bir tanı aracı olarak kabul edilmez. Bu gibi durumlarda, senkronize polipler ve kanserler için kolonun geri kalanını değerlendirmek için tam kolonoskopiye ihtiyaç duyulacaktır. FSS kullanarak KRK taraması, mortalite ve insidansı azaltmak için randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmış birkaç yöntemden biridir (283).

Kolonoskopi - Kolonoskopi, KRK için en doğru ve çok yönlü tanı testidir, çünkü kalın bağırsaktaki lezyonları lokalize edebilir ve biyopsi yapabilir, senkron neoplazmları tespit edebilir ve polipleri çıkarabilir.

Endoskoptan bakıldığında, kolon ve rektal kanserlerin büyük çoğunluğu mukozadan ortaya çıkan ve lümene doğru çıkıntı yapan endoluminal kitlelerdir. Kitleler ekzofitik veya polipoid olabilir. Gevrek, nekrotik veya ülserli lezyonlarda kanama (sızma veya açık kanama) görülebilir.



Resim 2. Rektum kanserinde kolonoskopik görünüm

Gastrointestinal sistemdeki (hem asemptomatik hem de semptomatik bireylerde) az miktarda neoplastik lezyonlar polipoid değildir ve nispeten düz veya depresiftir. Bir çalışmada, nonpolipoid kolorektal neoplazmlar, karsinom ile polipoid neoplazmlardan daha büyük bir ilişkiye sahipti (284). Nonpolipoid (düz) adenomlardan kaynaklanan kanserlerin kolonoskopik olarak görselleştirilmesi polipoid lezyonlardan daha zor olabilir, ancak kolonoskopinin bu durumda BT kolonografisine karşı sensitivitesi daha yüksektir.

Endoskopik olarak görülebilen lezyonlar için doku örnekleme yöntemleri arasında biyopsiler ve polipektomi bulunur. Endoskopik olarak (polipektomi, endoskopik mukozal rezeksiyon veya endoskopik submukozal diseksiyon ile) tamamen çıkarılan lezyonlar için, invaziv bir neoplazm bulunursa ve ek lokal tedavi gerekirse sonraki lokalizasyon için dövme yapmak önemlidir. Dövmeler tipik olarak lezyona bitişik veya birkaç santimetreden distal olarak yerleştirilir, lezyonun dövmeye dahil edilmemesine dikkat edilir ve konum kolonoskopi raporunda belgelenir. Büyük, lateral olarak yayılan kolon polipleri, noninvaziv yapılarını öngören endoskopik kriterleri karşılamaları koşuluyla, endoskopik olarak güvenle çıkarılabilir.

Asemptomatik hastalar arasında deneyimli operatörlerin elindeki KRK' ler için kolonoskopik kaçırılma oranları % 2 ile 6 arasında değişmektedir ve kaçırılan kanserler en sık sağ kolondadır (285-288).

Ameliyat öncesi malign bir obstrüksiyon tam kolonoskopiye engelliyorsa rezidüel kolonun tamamı rezeksiyondan hemen sonra incelenmelidir.

Obstrüksiyon yoksa ve tam kolonoskopi yapılamıyorsa, ek seçenekler arasında BT kolonografi veya KRK taraması için onaylanmış kablosuz kolon video endoskopi kapsülü olan Pill Cam kolon 2 bulunur.

Yarım Kolonoskopi - Semptomatik hastalarda tanısal kolonoskopi için tamamlanma oranları yaklaşık %11 ile 12' dir (283,289). Eksiklik nedenleri arasında, kolonoskopun tümöre ulaşamaması veya teknik nedenlerle (kolonu kısmen veya tamamen tıkayan kanser, kıvrımlı kolon, kötü hazırlık) ve hastanın muayeneye tahammülsüzlüğüdür. Bu ortamda, BT kolonografisi KRK saptanması için yararlıdır

ve radyografik tanı sağlayabilir, ancak yetersiz derecede şişkin veya kötü hazırlanmış kolonlarda gaytayı kitle olarak gösterebilir; ayrıca biyopsi veya poliplerin çıkarılması yeteneğinden yoksundur (290-294).

BT Kolonografisi - BT kolonografisi, hava ile dolu distile kolonun bilgisayarla simüle edilmiş endoluminal perspektifini sağlar. Teknik, konvensiyonel spiral veya helikal BT taramasını, manyetik rezonans kolonografide kesintisiz veri hacmi olarak elde edilen manyetik rezonans görüntüleri kullanır ve operatörün temizlenmiş bir kolonda hareket etmesine ve içinde gezinmesine izin veren görüntüler oluşturmak için sofistike postprocess yazılımı kullanır. BT kolonografisi, dışkıyı polip olarak simüle edebildiğinden, baryum grafisi için gerekli olana benzer bir mekanik bağırsak hazırlığı gerektirir. Kolonoskopi gibi invazif bir yöntemi kabul etmeyen hastalara uygulanabilir. Eğer polip ya da şüpheli bir alan saptanırsa yine kolonoskopi yapılması gerekir. BT kolonografisi, kolonoskopisi eksik olan hastalarda ve KRK' yi düşündüren semptomları olan hastalarda ilk tanı testi olarak değerlendirilmiştir. BT kolonografisi flatusu ve oral preparatı tolere edebilen hastalarla sınırlandırılmalıdır. Klinik olarak obstrükte hastalarda ise abdominal BT taraması, BT kolonografisine iyi bir alternatiftir.

PILLCAM 2 - KRK taraması için bir kolon kapsülü, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır. ABD' de, kolonoskopisi eksik olan hastalarda kullanım için onaylanmıştır. KRK taramasındaki rolü hala belirsiz olmakla birlikte, tıkanıklığı olmayan ve kolonoskopisi eksik olan bir hastada düşünülebilir.

Laboratuvar testleri - KRK sıklıkla demir eksikliği anemisi ile ilişkili olsa da, yokluğu hastalığı güvenilir bir şekilde dışlamaz. Karaciğer metastazlarının tespiti için duyarlılığı olmayan karaciğer fonksiyon testleri de dahil olmak üzere diğer rutin laboratuvar testleri için tanısal bir rol yoktur.

Tümör Markerları - KRK, özellikle karsinoembriyonik antijen (CEA) ve çeşitli serum markerları ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, CEA dahil olmak üzere tüm bu markerlar, benign hastalık ile önemli çakışma ve erken evre hastalık için düşük duyarlılık nedeniyle primer KRK' yi saptamada düşük tanı yeteneğine sahiptir (295-298). Başka hiçbir geleneksel tümör markeri, karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) dahil olmak üzere daha yüksek tanısal sensitiviteye sahip değildir.

Ayrıca, CEA'nın özgüllüğü de sınırlıdır. Daha önce bahsedilen meta-analizde, CEA'nın KRK tanısı için özgüllüğü % 89'dur. Yüksek CEA düzeylerinin kanser dışı nedenleri arasında gastrit, peptik ülser hastalığı, divertikülit, karaciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet ve herhangi bir akut veya kronik enflamatuar durum bulunur. Ayrıca, CEA düzeyleri sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksektir (299-300).

CEA düzeyleri, KRK tanısı alan hastaların takibinde değer taşır. ASCO kılavuzları, cerrahi tedavi planlaması, tedavi sonrası takip ve prognoz değerlendirilmesine yardımcı olmak için hastaların çoğunda preoperatif serum CEA düzeylerinin alınmasını önermektedir (296).

KRK'nin erken tespiti veya postoperatif nüksü izlemek için kan bazlı testler şu anda aktif olarak geliştirilmektedir. Seçenekler arasında dolaşımdaki metillenmiş DNA belirteçleri (301-302), Gemini testi (303-304) ve kan bazlı mikroRNA'lar (305) bulunmaktadır.

Ayırıcı Tanı - KRK ile ilişkili belirti ve semptomlar spesifik değildir ve özellikle karın ağrısı ve rektal kanama ile başvuran hastalarda ayırıcı tanı oldukça geniştir. Birçok durum, diğer maligniteler dahil olmak üzere kolorektal adenokarsinomlara ve hemoroid, divertikülit, enfeksiyon veya enflamatuar bağırsak hastalığı gibi benign lezyonlara benzer belirtilere veya semptomlara neden olur.

Radyografik veya endoskopik çalışmalarda görülen kolonik kitlenin ayırıcı tanısı, genellikle biyopsi ve histolojik değerlendirme gerektiren bir dizi benign ve malign hastalığı içerir. Özellikle, kolona primer olan adenokarsinomlar dışındaki nadir maligniteler arasında Kaposi sarkomu (KS), lenfomalar, karsinoid (iyi diferansiye nöroendokrin) tümörler ve diğer kanserlerin metastazları bulunur. Yaygın KS, özellikle AIDS'li hastalarda, kolonda karakteristik viyole maküller veya nodüller olarak ortaya çıkabilir (306). Kolonun Hodgkin dışı lenfoması en sık çekum, sağ kolon veya rektumda ortaya çıkar ve genellikle erişkinlerde ileri evrede görülür. Kolonik lenfoma tipik olarak büyük bir soliter kitle olarak görülür, ancak çoklu polipoid lezyonlar veya yaygın tutulum da görülebilir (307). Kolonik karsinoid tümörler en sık apendiks, rektum ve çekumda bulunur ve kolonun adenokarsinomlarından daha genç yaşta gelişme eğilimindedir. Çoğunluğu 2 cm.'den küçük olan apendiks ve rektal karsinoidler submukozal nodüller olarak görülür ve kararsız olma

eğilimindedir. Aksine, primer kolonik karsinoid tümörler klinik olarak agresif olabilen ve metastaz yapabilen büyük elma çekirdekli lezyonlar olarak ortaya çıkabilir. Diğer primer kanserlerden, çoğunlukla over kanserinden metastazlar, primer kolon malignitesini taklit edebilir.



H. Makroskopik Bulgular

Tüm KRK' ler adenom veya düz displazi kaynaklı olmasına rağmen, invazyon ve genişleme ile farklı morfolojik paternlere dönüşürler. Proksimal veya sağ kolondaki tümörler genellikle kaba şekilde polipoid veya mantarlı ekzofitik kitleler olarak görülür. Gizli kanama, açıklanamayan demir eksikliği anemisinin klinik prezentasyonuna neden olabilir.

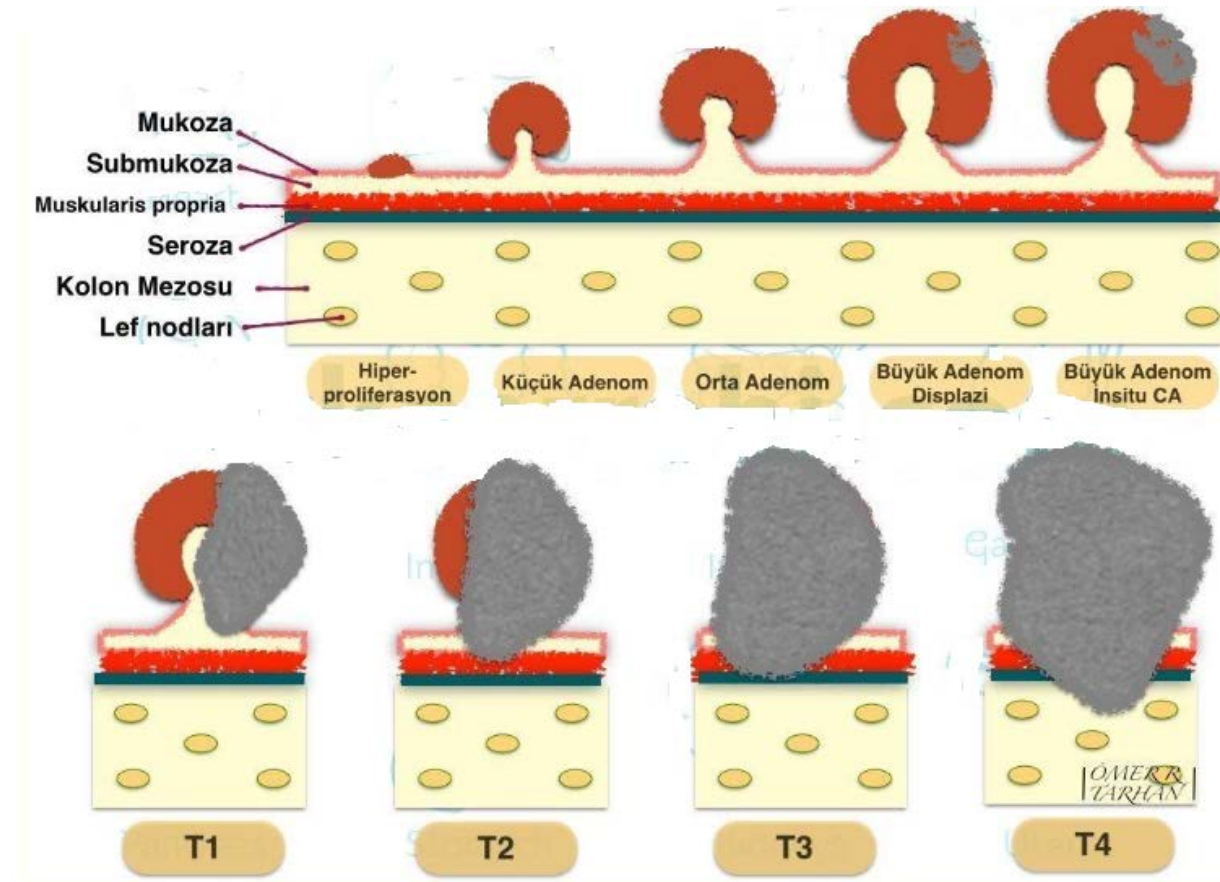
Aksine, distal veya sol kolon içeren tümörler daha yaygın olarak "elma çekirdeği" veya "peçete halkası" görünümünü üreten halka şeklinde veya çevreleyen lezyonlardır. Bağırsak lümeni, bağırsak fonksiyon bozukluğu belirtileriyle daralabilir. İleus veya perforasyon genel prognozu kötüleştirmektedir (276,308).

Küçük karsinomlar 1- 2 cm çapında olup genelde kırmızı, granüler, düğme benzeri mukozadan kabarık lezyonlardır. Sıklıkla keskin sınırlı ve makroskopik olarak adenomlara benzerler. Makroskopik olarak çoğu kolorektal karsinom polipoid veya ülseroinfiltrandır. Kolorektal karsinomlar makroskopik olarak polipoid, mantarimsi (egzofitik), ülser, diffüz-infiltratif olabilir. Polipoid tipte, yüzeyde ülser olabilir ve genelde nodüler, lobüler, papiller, sıklıkla adenom kalıntılı bir şekilde görülürler. Ülseroinfiltratif tipte ise santralde ülser vardır. Bu tipin bir varyantı olan flat veya deprese tipte polipoid tipten daha fazla lenfovasküler invazyon eğilimi vardır. Tümörlerin yaklaşık üçte ikisi ülseredir. Kolon duvarını derin olarak tutar. Diffüz infiltrate tip karsinomlar normal mukozadan hafifçe kabarık olup sıklıkla nodüler kitle yapmaksızın bağırsak segmentini çepeçevre sararlar. Müsinöz tümörlerin kesiti jelatinöz, parlak görünümlüdür ve mukus bağırsak tabakalarını ayırabilir. Makroskopik incelemede tümörün bağırsak duvarına sınırlı olup olmadığı, etraf dokulara yayılıp yayılmadığı, venlere makroskopik invazyon varlığı ve kalan dokuda polip veya başka karsinom varlığı belirtilmelidir (309).

I. Mikroskopik Bulgular

Makroskopik ve endoskopik olarak 1 cm den küçük boyutlu, muskularis mukoza tabakasını aşmamış kitleler erken tip kolorektal karsinom olarak adlandırılır. Rektum ve kolon mukozası yerleşimli karsinom, muskularis mukoza tabakasını geçerek submukozaya ulaştığında ise invazif kanserdir. Lenfatikler ve vasküler yapılardan zengin olması nedeniyle submukozal tabakaya ulaşmış kitlenin metastaz riski vardır. Dünya Sağlık Örgütü' ne göre kolorektal kanserlerin histolojik tipleri,

adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom, medüller karsinom ve sınıflandırılmayan karsinom şeklinde sınıflandırılmıştır. Tümör tipi belirgin prognostik faktör olmasa da, küçük hücreli karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom, evreden bağımsız olarak kötü prognozludur. Kolorektal kanserlerin büyük kısmı (%85) adenokarsinom, %10-15' i müsinöz karsinom olarak ayrılır. Diğer tipler çok nadirdir. Müsinöz adenokarsinom vakaları daha uzun sağ kalım göstermektedirler. Ancak müsinöz kanserin adenokarsinoma kıyasla peritoneal metastaz eğilimi daha yüksektir (310).



Şekil 13. Kolorektal kanserde mukoza tutulumu ve T evrelemesi

J. Histolojik Derecelendirme

Histolojik derece tümör farklılaşma derecesini yansıtır ve evreden bağımsız prognostik faktör olduğu kanıtlanmış bir özelliktir (280,311-319). Ancak histolojik derecelendirme subjektiftir ve gözlemciler arası değişkenlik yüksektir ve yaygın olarak kabul edilen bir sistem değildir (318-319). Evreleme, tümörün hepsine veya tek

bir kötü bölgeye, tek başına bez oluşum miktarına veya diğer yapısal ve sitolojik özelliklerin bir kombinasyonuna dayanabilir.

Birçok tümör, hücrelerin içinde (mühür halkası karsinomu) kalabilen veya salgılanabilen müsin üretir. Hücre dışı müsin, tümör duvarından diseksiyonlar yaparak lokal genişlemesine yardımcı olur (320). Bol miktarda hücre dışı müsin üreten tümörler (yani tümör kütlelerinin $\geq$ % 50' sini içeren müsin) müsinöz karsinom olarak sınıflandırılır.

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

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

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

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

K. Metastaz

Kolorektal kanserler lenfatik ve hematojen yayılımın yanı sıra bitişik ve transperitoneal yayılım ile yayılabilir. En yaygın metastatik bölgeler bölgesel lenf düğümleri, karaciğer ve akciğerlerdir. Bağırsak yolunun venöz drenajı portal sistem üzerinden gerçekleştiğinden, hematojen yayılımın ilk bölgesi genellikle karaciğeri, ardından akciğerleri, kemiği ve (nadiren) beyin de dahil olmak üzere diğer birçok bölgeyi takip eder. Bununla birlikte, distal rektumda ortaya çıkan tümörler başlangıçta akciğerlere metastaz yapabilir çünkü inferior rektal ven portal venöz sistem yerine inferior vena kavaya akar.

L. Evreleme

Yeni teşhis edilmiş rektal kanserli tüm hastalarda prognoz ve tedavi planlaması açısından evreleme gereklidir. Erken evrede cerrahi tedavi yeterliyken lokal ileri evreler neoadjuvan kemoradyoterapiyi gerektirmektedir. Doğru evreleme için multidisipliner çalışmak gerekir (321). Bunun için özgeçmiş alınıp fizik muayene yapılmalı, karaciğer fonksiyon testlerini ve CEA düzeyini içeren rutin laboratuvar testleri çalışılmalı, kanserin anal çıkımdan uzaklığını, mobilitesini ve anal sfinkterle ilişkisi değerlendirmek için rektal muayene ve rijit proktosigmoidoskopi yapılmalı,

tümörün çevre dokulara uzantısını değerlendirmek için ERUS veya yüksek çözünürlüklü MRI yapılmalı, senkron lezyonların varlığını değerlendirmek için tam kolonoskopi yapılmalı ve metastatik hastalık taraması açısından bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir.

Radyografik, endoskopik (biyopsi dahil) ve intraoperatif bulgular klinik evreyi belirlemek için kullanılabilirken, patolojik evrenin (pT, pN, pM olarak adlandırılır) değerlendirilmesi için rezeksiyon örneğinin histolojik muayenesi gerekir. Preoperatif radyasyon ve kemoterapi (sıklıkla lokal ileri rektum kanseri için yapıldığı gibi) klinik evrelemeyi önemli ölçüde değiştirebilir; sonuç olarak, tedavi sonrası patolojik evreleme bir yp öneki (yani ypT, ypN) ile belirtilir.

Tümörün invazyon derinliğinin önemi ilk kez 1930' da Cuthbert Esquire Dukes tarafından tespit edilmiş olup, invazyon derinliğini A' dan C' ye sınıflamıştır. Daha sonraları Dukes' dan modifiye edilerek Astler-Coller sınıflaması geliştirilmiştir. Ancak günümüzde Astler-Coller modifikasyonu da dahil olmak üzere eski Duke sınıflandırması artık kullanılmamaktadır. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) / Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tümör, düğüm, metastaz (TNM) evreleme sistemi, KRK için tercih edilen evreleme sistemidir.

Tablo 1. Rektum Kanser Duke's Sınıflaması

A	Tümör rektum duvarında sınırlı
B	Tümör rektum duvarının dışına uzanıyor
C	Tümör duvar tutulumundan bağımsız lenf nodu tutulumu
D	Uzak Metastaz

Tablo 2. Astler Coller (Modifiye Duke) Sınıflaması

EVRE A	Lezyon mukozayla sınırlı
EVRE B1	Lezyon muskularis propriaya uzanmış
EVRE B2	Lezyon muskularis propriayı aşmış
EVRE C1	Rektal duvarla sınırlı, lenf nodu metastazı var
EVRE C2	Rektal duvarı aşmış, lenf nodu metastazı var

Tablo 3. TNM sınıflamasında zamanlama

✓	Classification	Definition
	cTNM or TNM	Clinical Classification: Used for all patients with cancer identified before treatment. It is composed of diagnostic workup information, until first treatment, including clinical history and symptoms, physical examination, imaging, endoscopy, biopsy of the primary site, biopsy or excision of a single regional node or sentinel nodes, or sampling of regional nodes, with clinical T, biopsy of distant metastatic site, surgical exploration without resection, and other relevant examinations
	pTNM	Pathological Classification: Used for patients if surgery is the first definitive therapy. Composed of information from diagnostic workup from clinical staging combined with operative findings, and pathology review of resected surgical specimens
	ycTNM	Posttherapy Clinical Classification: after primary systemic and/or radiation therapy, or after neoadjuvant therapy and before planned surgery. Criteria: First therapy is systemic and/or radiation therapy
	ypTNM	Posttherapy Pathological Classification: Used for staging after neoadjuvant therapy and planned post neoadjuvant therapy surgery. Criteria: First therapy is systemic and/or radiation therapy and is followed by surgery.
	rTNM	Recurrence or Retreatment Classification: Used for assigning stage at time of recurrence or progression until treatment is initiated.
	aTNM	Autopsy Classification: Used for cancers not previously recognized that are found as an incidental finding at autopsy, and not suspected before death (i.e., this classification does not apply if an autopsy is performed in a patient with a previously diagnosed cancer).

Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) Kolorektal Kanser TNM Evrelendirme Sistemi

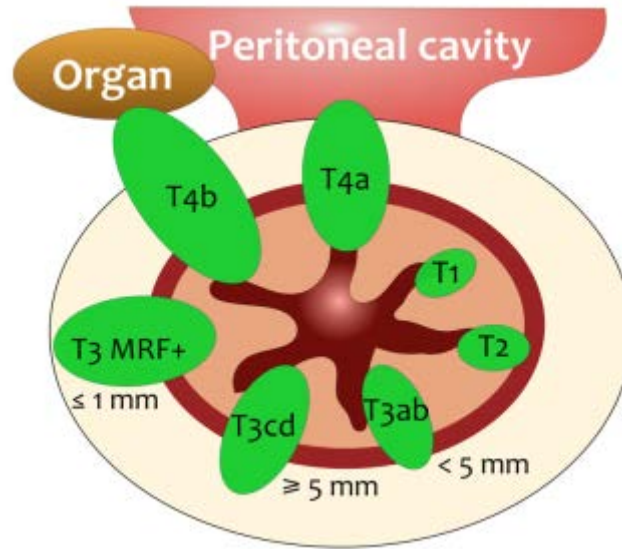
T Evresi - T1 evrede tümör submukozaya sınırlıdır. T2' de tümör muskularis propriaya uzanmaktadır ancak buraya sınırlıdır. T3' te muskularis propriayı aşmıştır ve perirektal yağ dokuya uzanır. T4 ise T4a ve T4b şeklinde ayrılır. T4a' da visseral peritona invazyon vardır. T4b' de pelvik organlara invazyon vardır.

Tablo 4. Primer Tümör (T) Tanımı

Primer tümör (T)	
T kategorisi	T kriterleri
Teksas	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma <i>in situ</i> , intramukozal karsinom (musküler mukozanın üzerinden herhangi bir uzantı ile, lamina proprianın gereği)
T1	Tümör submukoza işgal eder (muskularis mukozasından geçerek muskularis propria içine girmez)
T2	Tümör muskularis propriaları işgal eder
T3	Tümör muskularis propriadan perikolorektal dokulara girer
T4	Tümör visseral peritonu istila eder * veya bitişikteki organ veya yapıya [¶] yapışır veya yapışır
T4a'ya	Tümör visseral periton boyunca * işgal eder (bağırsağın tümör boyunca kaba perforasyonu ve visseral peritonun yüzeyine iltihaplanma alanları yoluyla tümörün sürekli invazyonu dahil)
T4b	Tümör direkt olarak istila eder * veya bitişik organlara veya yapılara [¶] yapışır

* T4'teki doğrudan invazyon, mikroskopik muayenede (örneğin, çekum karsinomu tarafından sigmoid kolonun istilasını) teyit edildiği gibi, serosa yoluyla doğrudan genişlemenin bir sonucu olarak diğer organların veya kolorektumun diğer segmentlerinin istilasını içerir. retroperitoneal veya subperitoneal bir konumda bulunan kanserler, muskularis propria ötesine uzama nedeniyle diğer organların veya yapıların doğrudan istilasını (yani sırasıyla sol böbreğin veya lateral karın duvarını istila eden inen kolonun arka duvarındaki bir tümör veya ortası) veya prostat, seminal veziküller, serviks veya vajina istilasını ile distal rektal kanser).

Other Diğer organlara veya yapılara yapışmış olan tümör, kabaca cT4b olarak sınıflandırılır. Bununla birlikte, yapışmada mikroskopik olarak tümör yoksa, sınıflandırma duvar invazyonunun anatomik derinliğine bağlı olarak pT1-4a olmalıdır. V ve L sınıflandırması vasküler veya lenfatik invazyon varlığını veya yokluğunu tanımlamak için kullanılmalı, oysa PN prognostik faktörü perinöral invazyon için kullanılmalıdır.



Şekil 14. Rektum kanseri T evrelemesi

N Evresi - Nodal yayılım ise N0, N1 ve N2 olarak sınıflanır. N0 lenf nodu tutulumu olmadığını, N1 1-3 adet, N2 ise 4 veya daha fazla lenf nodu metastazını gösterir.

Tablo 5. Rejyonel Lenf Nodu (N) Tanımlaması

Bölgesel lenf düğümleri (N)	
N kategorisi	N kriteri
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bir ila üç bölgesel lenf nodu pozitifdir (<20,2 mm'yi ölçen lenf nodlarındaki tümör) veya herhangi bir sayıda tümör birikimi mevcuttur ve tüm tanımlanabilir lenf nodları negatiftir
N1A	Bir bölgesel lenf nodu pozitif
N1B	İki veya üç bölgesel lenf nodu pozitif
N1c	Bölgesel lenf düğümleri pozitif değildir, ancak aşağıdakilerde tümör birikintileri vardır: - Subserosa - mesenter - Peritonealize olmayan perikolik veya perirektal / mezorektal dokular
N2	Dört veya daha fazla bölgesel düğüm pozitif
N2a	Dört ila altı bölgesel lenf nodu pozitif
N2b	Yedi veya daha fazla bölgesel lenf nodu pozitif

Alt ve orta rektum tümörlerinin lenfatik yayılımı, laterale ve yukarıya doğru olurken, üst yerleşimli rektum tümörlerinin yayılımı sadece yukarıya doğrudur. Lenfatik drenajın aşağı doğru olması çok nadirdir. Distal rektum ve anal yerleşimli tümörler ise inguinal nodlara drene olurlar. Anal kanala uzanımlı tümörlerde inguinal lenf nodlarına da bakılmalıdır. Metastatik lenf nodlarının gösterilmesi, preoperatif rektum kanserinin evrelemesinde oldukça önemlidir. Metastatik lenf nodlarının sayısı doğrudan prognozu etkiler (322).

M Evresi - Uzak metastazlar patolojik değerlendirme ile doğrulanırsa, pM1' in belirtilmesi uygundur. Aksi takdirde, pM kategorisi atanmaz. PM0 tanımı, vücudun herhangi bir yerinde uzak metastaz bulunmadığının patolojik olarak doğrulandığını göstereceği için mevcut değildir (sadece otopside mümkündür).

Tablo 6. Primer Metastaz (M) tanımlaması

Uzak metastaz (M)	
M kategorisi	M kriterleri
M0	Görüntüleme vb. ile uzak metastaz yok; uzak bölgelerde veya organlarda tümör kanıtı yok. (Bu kategori patolojiler tarafından atanmamıştır.)
M1	Bir veya daha fazla uzak bölgeye veya organa metastaz veya peritoneal metastaz tanımlanır
M1A	Bir bölgeye veya organa metastaz periton metastazı olmadan tanımlanır
M1 b	Periton metastazı olmadan iki veya daha fazla bölgeye veya organa metastaz tanımlanır
M1 c	Periton yüzeyine metastaz tek başına veya diğer bölge veya organ metastazları ile tanımlanır

Evre I-III hastalık genellikle “lokalize hastalık” olarak adlandırılır ve tek başına cerrahi, cerrahi ile beraber kemoterapi ya da rektum kanserinde kemoterapi ile beraber radyoterapi ardından cerrahi ile tedavi edilir. Bu evredeki hastalarda iyileşme mümkün olabilmektedir.

Evre IV hastalıkta ise, “ileri evre kolorektal kanser” den bahsedilir ve genellikle sadece kemoterapi ile tedavi edilir. Sadece kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda tam iyileşmeden bahsetmek mümkün olmaz ama hastanın şikayetlerinin gerilemesi ve yaşam süresinin uzatılması mümkün olabilmektedir.

Seçilmiş bazı Evre IV hastalarda primer kanserin cerrahisi ile beraber metastazın da ameliyatla çıkarılması ve beraberinde kemoterapi ve rektum kanserlerinde radyoterapinin de ilave edilmesi şeklinde tedavi edilebilir. Bu seçilmiş hasta grubunda yapılan bu kombine tedavi ile yaşam sürelerini daha da uzatabilmek hatta oranlar az da olsa şifa sağlamak mümkün olabilmektedir.

Tablo 7. AJCC Prognostik Evre Grupları

Prognostik aşama grupları			
T olduğunda ...	Ve N ...	Ve M ...	Sonra sahne grubu ...
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	ben
T3	N0	M0	IIA
T4a'ya	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1 / N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3 T4a	N1 / N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a'ya	N2a	M0	IIIC
T3 T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1A	IVA
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1 b	IVB
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1 c	IVC

Klinik evreleme değerlendirmesi - Preoperatif klinik evreleme en iyi fizik muayene (assit, hepatomegali ve lenfadenopati ve rektal kanserlerin potansiyel fiksasyonu ile), karın ve pelvis taraması ve göğüs görüntüleme ile yapılır. Ameliyat öncesinde sıklıkla alınmasına rağmen, karaciğer fonksiyon testleri küçük hepatik metastazların durumunda normal olabilir ve karaciğer tutulumunun dışlanması için güvenilir bir belirteç olmayabilir. Karaciğer metastazı ile ilişkili en sık görülen serum alkalin fosfataz seviyesinde yükselmedir (323).

BT - Çoğu kurumdaki standart uygulama, evre II, III veya IV KRK' si olan tüm hastaların, rezeksiyondan önce veya sonra göğüs, karın ve pelvik BT ile değerlendirilmesidir (324). Genel olarak, tarama sonuçlarının bazen cerrahi planlamayı değiştireceğinden, bu taramaların ameliyattan sonra değil ameliyattan önce elde edilmesi tercih edilir.

Karın ve Pelvis - Yeni tanı konmuş KRK hastalarında preoperatif abdominal ve pelvik BT taramaları; bölgesel tümör genişliği, bölgesel lenfatik ve uzak metastazlar ile tümörle ilişkili komplikasyonları (obstrüksiyon, perforasyon, fistül oluşumu) gösterebilir (325-326). BT' nin uzak metastazı tespit etme sensitivitesi, lenf nodu tutulumu (%45-73) veya transmural invazyon derinliğini (yaklaşık %50) tespit etmekten daha yüksektir (%75-87) (325,327-332). Rektum kanserlerinde malign lenf nodlarının saptanmasında BT duyarlılığı, kolon kanserlerine göre daha yüksektir; perirektal lenfadenopatinin malign olduğu varsayılmaktadır, çünkü benign lenfadenopati tipik olarak bu alanda kanıtlanabilir inflamatuvar sürecin (proktit, fistül, perirektal apse) yokluğunda görülmez (333).

BT taraması periton yüzeylerinde düşük hacimli tümör için güvenilir bir tanı testi değildir (334). BT' nin peritoneal implantları saptama sensitivitesi, implantların konumuna ve büyüklüğüne bağlıdır.

Her ne kadar yaygın olarak yapılsa da, tüm KRK hastalarında preoperatif abdominal/pelvik BT gerekliliği tartışılmaktadır. Hepatik metastazların intraoperatif ultrason ve karaciğerin manuel palpasyonu ile değerlendirilmesi, özellikle eksplorasyon sırasında transmural tutulumu (T3 / 4) bulunan hastalar için preoperatif BT' den daha iyi verim sağlayabilir (335-337). Ancak laparoskopik rezeksiyonlarının artan kullanımı manuel palpasyonu engeller ve açık prosedürlerde bile cerrahlar insizyonun konumuna ve önceki ameliyattan adezyonların derecesine bağlı olarak karaciğere yeterli erişime sahip olmayabilir.

Preoperatif çalışmalarda karaciğer metastazlarının bulunması, özellikle primer tümörlerinden semptomatik olan hastalarda (rektal kanama, subobstrüksiyon) primer tümör için planlanan cerrahi yaklaşımı değiştirmeyebilir. Dört veya daha az hepatik lezyonu olan hastalarda, rezeksiyon küratif olabilir ve beş yıllık nüksüz sağkalım oranları % 24 ile 38' dir. Her ne kadar çoğu cerrah primer tümör rezeksiyonu ve senkron hepatik metastazları iki farklı operasyonda savunsa da, bazıları her iki bölgeye aynı anda yaklaşmaktadır.

Göğüs - Göğüs BT ile rutin klinik evrelemenin klinik yararı da tartışmalıdır. En azından teorik olarak, alt rektumun venöz drenajı hemoroidal damarlardan vena kavaya, karaciğeri atlayarak ve rektal kanser için göğüs görüntülemesi daha değerli olabilir (338). Ana sorun, klinik karmaşıklığa katkıda bulunan (daha önce ameliyat öncesi tanısal çalışmanın yapılması gerekir) ancak nadiren malign olan (% 7 ile 20) belirsiz lezyonların (% 10 ile 30) sık sık bulunmasıdır.

Karaciğer Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) - Karaciğerin kontrastlı manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), BT ile görselleştirilenden daha fazla hepatik lezyon tanımlayabilir ve özellikle arka plan yağlı karaciğer değişiklikleri olan hastalarda değerlidir (339). Bir meta-analiz MRG' nin daha önce tedavi edilmemiş hastalarda KRK karaciğer metastazlarını değerlendirmek için tercih edilen birinci basamak görüntüleme çalışması olduğu sonucuna varmıştır (340). Ancak yeni nesil BT tarayıcıları ve kontrast uygulaması sırasında üçlü faz görüntüleme kullanımı karaciğer metastazlarının saptanması için BT duyarlılığını geliştirmiştir. Mevcut

uygulamada, karaciğer MRG' si, özellikle potansiyel karaciğer rezeksiyonu hakkında karar vermek için özellikle karaciğer hastalığı yükünün daha iyi tanımlanması gerektiğinde, BT taramasında şüpheli fakat kesin olmayan bulguları olan hastalar için ayrılmıştır.

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) Taramaları - Entegre BT (PET/BT) olan veya olmayan PET taramaları, KRK' nin rutin preoperatif evrelemesi için BT taramalarına anlamlı katkıda bulunmuyor gibi görünmektedir (341-343). Önemli bir nokta, son kemoterapinin, tümörün hücrel metabolik aktivitesinin azalmasıyla ilişkili etkisine bağlı olarak karaciğer metastazlarının saptanması için PET' in duyarlılığını değiştirebilmesidir. Bununla birlikte genelde, PET taramasının yararı, karaciğer rezeksiyonu adayları olarak kabul edilen hastalarda ekstrahepatik metastazları tespit etmektir ve bu durumda kemoterapiye başlamadan önce PET görüntüleme uygundur.

Rektal Kanser İçin Lokorejyonel Evreleme - Cerrahi yaklaşımı seçmek ve neoadjuvan kemoradyoterapiye aday olan hastaları tanımlamak için tedavi öncesinde rektum ve hastalık kapsamındaki tümör konumunun doğru bir şekilde belirlenmesi gereklidir. Dijital rektal muayene (DRE), rijit sigmoidoskopi, transrektal ultrason, transrektal endoskopik ultrason ve pelvik MRG, lokal eksizyona karşı radikal rezeksiyon ihtiyacının ve hastanın preoperatif tedaviye aday olup olmadığının belirlenmesine yardımcı olabilir.

Rektal Kanser İçin Terapi Sonrası Evreleme - TNM evreleme sistemi başlangıçta daha önce tedavi edilmemiş tümörler için tasarlanmıştır. Ameliyat öncesi veya neoadjuvan tedavi rektal tümörler için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Başlangıç cerrahisi ve ardından adjuvan tedavi ile karşılaştırıldığında, neoadjuvan tedavi daha az uzun süreli tedaviye bağlı toksisite ve bazı durumlarda sfinkter fonksiyonunun korunması ile ilişkilidir.

M. Prognoz

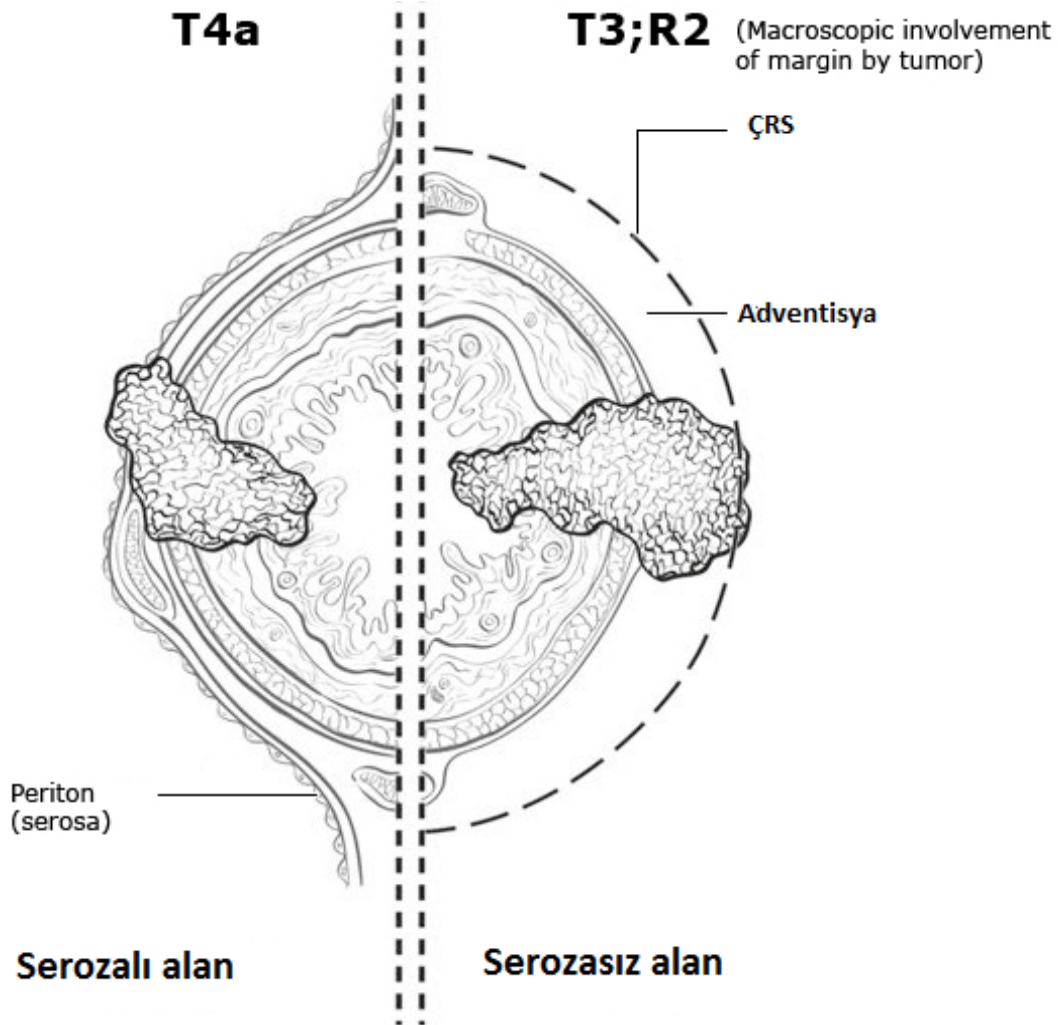
Rezeksiyon sonrası sonucun en önemli göstergesi sunumdaki patolojik evredir (311). Rektal kanser için neoadjuvan tedavi alan hastalar arasında, tedavi sonrası aşama, tedavi öncesi klinik aşamadan daha doğru bir belirleyicidir.

Başvuru sırasında patolojik evrenin ötesinde, KRK için en önemli prognostik belirleyiciler ektramural tümör yatakları, lenfovasküler ve perinöral invazyon,

histolojik farklılaşma derecesi, preoperatif CEA düzeyleri, mikrosatellit instabilitesi (MSI), RAS ve BRAF mutasyonlarıdır.

Patolojik Özellikler

Lokal tümör boyutu - Hastalığın lokal boyutu (yani tümör penetrasyonunun derinliği) sağkalımı bağımsız olarak etkiler (280,312,344).



Şekil 15. T4 lezyonların tasviri ve çevresel rezeksiyon sınırının önemi

Rezidü tümör - Kesin tedaviden sonra rezidü tümör advers prognostik faktördür (345-348). Rezeksiyonun bütünlüğü büyük ölçüde ÇRS' nin durumuna bağlıdır, belirleme global olmasına rağmen ve cerrahi sırasında gözlemlenen ancak çıkarılamayan hastalığı ve transvers marjini içerir (349).

R isimlendirmesi, tedavi tamamlandıktan sonraki lokal rezidüel hastalığı gösterir ve sadece M0 hastalığın düzenlenmesinde uygundur. TNM evreleme sistemindeki (R0, R1 ve R2) rezidü hastalık kodları aşağıdaki gibi tanımlanır (350) :

- R0** - Histolojik olarak dahil edilmemiş tüm kenar boşlukları ile tam tümör rezeksiyonu gösterir.
- R1** - Mikroskopik cerrahi rezeksiyon sınırının tutulumu ile eksik tümör rezeksiyonu
- R2** - Rezeke edilmemiş büyük rezidüel tümörle birlikte eksik tümör rezeksiyonu (primer tümör, bölgesel düğümler veya makroskopik sınır tutulumu)

Çevresel Rezeksiyon Sınırı (ÇRS) - Çevresel rezeksiyon sınırı (ÇRS) numunenin cerrahi olarak diseke edilmiş peritonealize olmayan yüzeyine karşılık gelir. Bu terim, kolorektumun mezotelyal hücrelerin serozal tabakasıyla kaplanmayan ve retroperitondan diseke edilmesi gereken herhangi bir yönü için geçerlidir. Tamamen subperitoneal yerleşimli orta ve distal rektum kanserlerinde, spesmenin tüm dış yüzeyi bir ÇRS olarak kabul edilir.

Aksine, peritonealize (serozal) bir yüzey tarafından tamamen kapsanan kolon segmentleri (çekum, transvers ve sigmoid kolon) için, kanser diğer organlara ve yapılara invaze veya yapışık değilse cerrahi olarak diseke edilen tek cerrahi sınır mezenterik sınırdır. Bu gibi durumlarda, ÇRS sadece en derin tümör penetrasyonu noktası bağırsağın mezenterik yönü üzerindeyse ve serozal penetrasyonlu veya serosal penetrasyon olmadan bu kenarın yüzeyine uzanır.

Rektum kanserlerinde cerrahi tekniğin kalitesi ve ÇRS hem lokal hem de uzak rekürrens ve sağkalım için en önemli prediktif faktörlerden biridir (351-356). Tümörün penetrasyon kenarı etrafında yeterli cerrahi boşluk olan total mezorektal eksizyonda (TME) lokal nüks oranını azalır. Bu yaklaşımla, rektumu çevreleyen tüm mezorektal yumuşak dokular (mezenter ve tüm lenf nodları) intakt şekilde ve çevresel yüzey mezorektal fasyadır.

Rejyonel lenf nodları - Rejyonel lenf nodu tutulumu, uzak metastaz varlığından sonra ikinci olmak üzere, KRK' nin rezeksiyonunu takiben prognozda en güçlü belirleyicilerden biridir. Nodal yayılım, uzak organlarda rekürren ve ölümcül metastaz riskini azaltmak için adjuvan kemoterapi endikasyonudur.

Neoadjuvan Tedavi Sonrası Tümör Regresyonu - Seçilmiş hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapi anlamlı tümör yanıtı ve evreleme ile ilişkilidir (369). Bu hastalar için en iyi prognoz, tedavi sonrası patolojik aşama (ycTNM veya ypTNM) ile belirlenir

Rektum kanseri için başlangıçta kemoradyoterapi alan hastalarda, rezidüel tümörü, özellikle rezidüel nodal hastalığı olan hastalara kıyasla anlamlı derecede prognoz daha iyidir (370). Benzer şekilde minimal rezidüel hastalık, gros rezidüel hastalıktan daha iyi prognoz ile ilişkilidir (371).

Lenfovasküler İnvazyon (LVI) - Postkapiller lenfatikleri veya venülleri temsil edebilecek venlere veya küçük ve kas yapısı olmayan damarlara tümör invazyonu önemli bir prognostik belirleyicidir (372-376). Hem venöz invazyon (özellikle ektramural) hem de lenfatik invazyon, bağımsız advers prognostik faktörleri temsil etmektedir (325,373,377-382). Lenfovasküler invazyon (LVI) tanısı, tümör hücrelerinin endotelial kanalda veya elastik bir lamina ile çevrelenmesini gerektirir. Kesin olarak lenfatik veya venül olarak yorumlanmayan küçük damarlar, anjiyolenfatik damarlar olarak tanımlanmalıdır.

Perinöral İnvazyon (PNI) - Perinöral invazyonun (PNI) çok değişkenli analizde kötü prognoz ile ilişkili olduğuna dair seviye 1 kanıt vardır (375,383-389). Prognostik önemi göz önüne alındığında, PNI, ASCO (370), NCCN (324) ve ESMO (391) tarafından tanımlanan adjuvan kemoterapinin kullanımını etkileyen "yüksek riskli" evre II kolon kanserinde yer alan klinikopatolojik faktörlerden biridir. PNI bulgusu patoloji raporunda kaydedilmeli ve evreyi etkilemese bile TNM evreleme formunda belirtilmelidir.

Histolojik Tip, Farklılaşma Derecesi ve Müsin Varlığı - Histolojik derece tümör farklılaşma derecesini yansıtır ve evreden bağımsız prognostik faktör olduğu kanıtlanmış bir özelliktir (313, 372, 392-396). Ancak histolojik derecelendirme subjektiftir ve gözlemciler arası değişkenlik yüksektir ve yaygın olarak kabul edilen bir sistem değildir (318-319). Evreleme, tümörün hepsine veya tek bir kötü bölgeye, tek başına bez oluşum miktarına veya diğer yapısal ve sitolojik özelliklerin bir kombinasyonuna dayanabilir.

Birçok tümör, hücre içinde kalabilen veya salgılanabilen müsin üretir. Hücre dışı müsin, tümör duvarından diseksiyonlarla lokal genişlemeye yardımcı olur. Bol miktarda hücre dışı müsin üreten tümörler (yani tümör kütlelerinin $\geq$ % 50'sini içeren müsin) müsinöz karsinom olarak sınıflandırılır. Signet halkası kanserleri düşük prognozla açıkça ilişkili olsa da, hücre dışı müsinin prognoz üzerindeki etkisi belirsizdir; mevcut veriler çelişkilidir (396).

Tümör Sınırı - Tümör sınırı evreden bağımsız prognostik öneme sahiptir. Özellikle, düzgün genişleyen bir sınırın aksine düzensiz, sızan bir büyüme paterninin, çok değişkenli analizlerle bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (394,397-398).

Konakçı Bağışıklık Yanıtı - Diğer birçok kanser türünde olduğu gibi, tümör infiltre eden lenfositlerin varlığı çoğu çalışmada olumlu bir prognostik faktördür (399-408). Yakın zamanda yüksek yoğunluklu farklı bir tipteki T hücresi, regülatör T hücreleri KRK için daha güçlü bir prognostik öneme sahip olduğu bulunmuştur (409).

Peritümöral Fibrozis - İnvaziv KRK' lerde desmoplastik stromal yanıt yaygındır ve tipik sert kıvamlarından sorumludur. Bazı çalışmalarda bağımsız kötü prognostik faktör olarak belirlenmesine rağmen (324,394,410-411), bazılarında (412-414) iyi prognostik faktördür.

Klinik özellikler

Preoperatif Serum CEA Düzeyi - Çoğu çalışmada (415), CEA' nın yüksek preoperatif serum seviyeleri, optimal cutoff değeri tartışılrsa da, prognostik öneme sahiptir.

İleus ve/veya perforasyon - Birçok çalışmada rektal kanserlerin teşhisi sırasında obstrüksiyonun olumsuz prognostik etkisi bildirilmiştir (416-423), ancak tersi sonuçlar elde edilen çalışmalar da mevcuttur (375,424-425). Benzer şekilde geniş perforasyonların olumsuz prognostik özellik olduğu sonucuna varan çalışmalar olduğu gibi (417,421-423,426-429) , aksi sonuçlanan çalışmalar da (375,425,430) kaydedilmiştir.

Moleküler Faktörler

Çok çeşitli gelecek vaat eden ve potansiyel olarak klinikte uygulanabilir moleküler markörlerin prognostik değeri araştırılmıştır. Bugüne kadar, klinikte rutin olarak karar vermek için kullanılan tek faktör MMR eksikliğidir. Diğer bir marker (RAS mutasyonları), prediktif özelliği açısından kullanılır ve üçüncü bir marker (BRAF mutasyonları), prognostik ve prediktif faktör olarak potansiyel faydaya sahiptir. Ancak, bu tartışmalı bir alandır.



4.REKTUM KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

A. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi, rektal kanserlerin uzak metastazını değerlendirmede ve tüm abdomenin taranmasında kullanılan rutin yöntemdir. BT taraması, uzak metastatik yayılımın varlığını değerlendirmek ve tümörle ilişkili komplikasyonları (perforasyon, fistül oluşumu) belirlemek için yararlı bir yöntemdir, ancak sadece sınırlı lokal tümör ve nodal evreleme bilgileri sağlar (431,432). Rektal kanser evrelemesi için BT taramaları tipik olarak hem oral hem de intravenöz kontrast kullanılarak (pelvik MRG yapılsa bile) göğüs, karın ve pelviste yapılır.

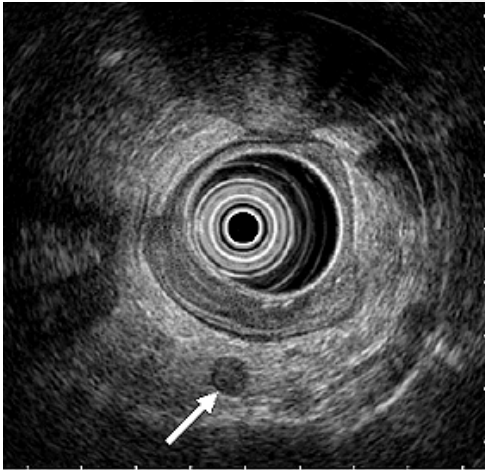


Resim 3. BT' de rektum kanseri

B. Endorektal Ultrasonografi (EUS)

Rektum kanserin lokal uzanımının değerlendirilmesinde EUS en eski ve en yaygın kullanılan görüntüleme tekniğidir. Rektal duvar katmanlarını mükemmel bir detayla görüntüler. Rektum duvarının anatomik tabakalarını birbirinden ayırmada oldukça etkili olduğu için, tümörün bu katmanlardaki uzanımını net bir şekilde değerlendirir. EUS, standart evreleme için invazyon derinliğinin daha rafine değerlendirilmesini sağlayabilen standart BT ve MGI tekniklerine kıyasla üstün uzaysal çözünürlük sunar. Bu üstün çözünürlük özellikle T2' yi MRG' de ayırt edilemeyen erken T3 tümörlerinden ayırmada faydalı olabilir.

EUS kullanılarak, sadece mukoza ve submukoza içeren lokalize kanserler genellikle muskularis propriya invaze olan T2 tümörlerden veya perirektal yağa transmural olarak uzanan T3 tümörlerden ayırt edilebilir.



Resim 4. Perirektal lenf nodu (ok)

C. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG pelvik hastalıklardaki başarılı kullanımı ile rektal kanserin lokal evrelemesinde yavaş yavaş BT' nin yerini almıştır. Preoperatif rektal kanser evrelemesinde MGI ilk kez 1986 yılında Hodgman ve ark, Butch ve ark tarafından gövde sargısı ile kullanılmıştır (433). Ancak bu konvansiyonel teknik rektal duvar katmanlarını ayırt etmekte yetersiz kalmıştır.

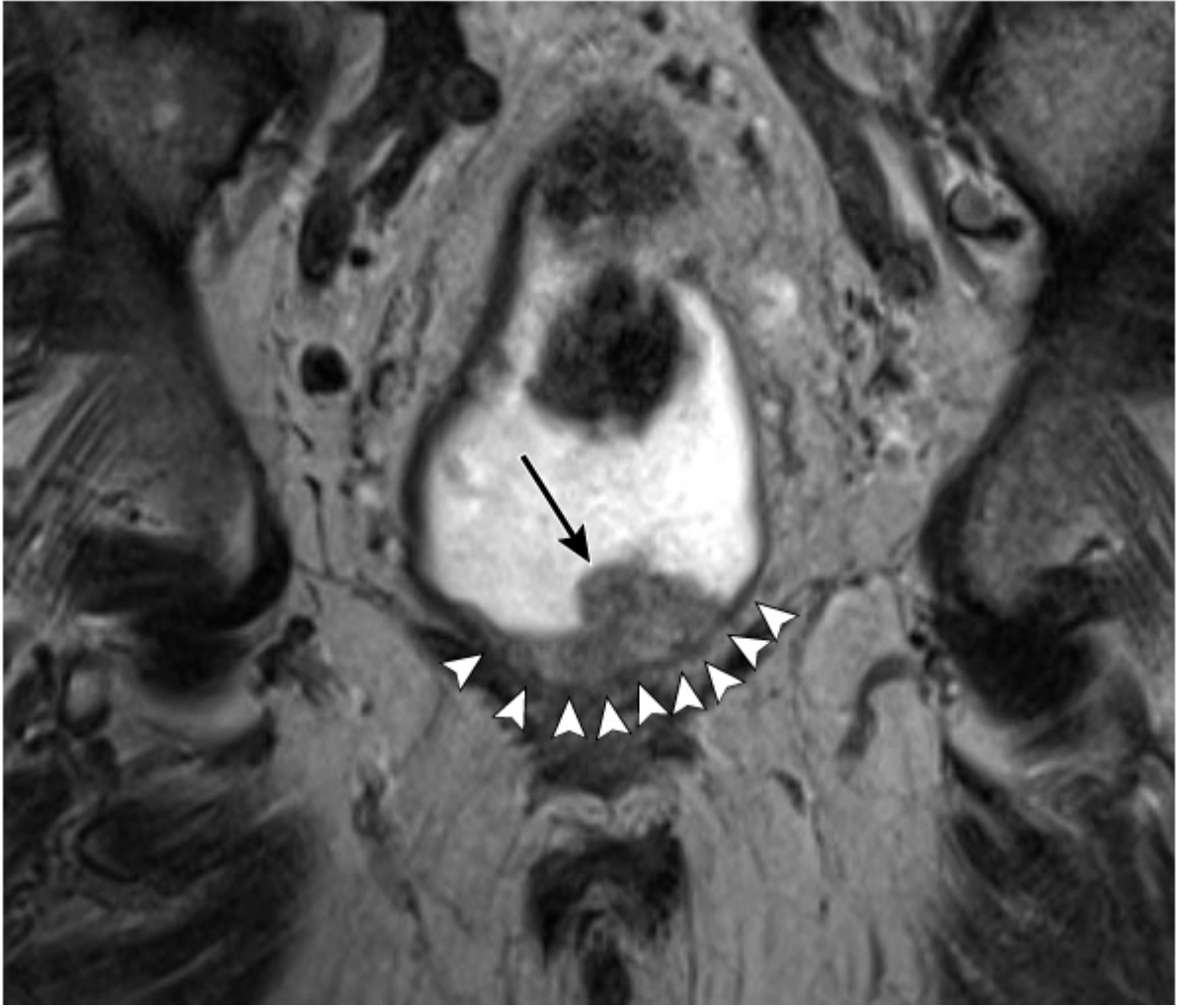
D. Endorektal MR (EMR)

Rektal kanserde tipik bir pelvik EMR çalışması, çok düzlemli, ince kesitli (3 mm.), T2 ağırlıklı görüntüleri içerir (434). İntravenöz kontrast kullanımı tartışmalıdır; kontrast eklenmesinin üç ayrı çalışmada EMR ile tümör veya lenf nodu evrelemesini iyileştirmediği gösterilirken (435-437), diğer çalışmalar lenf nodlarındaki anormal kontrast artışının değerlendirmeye tanısal katkıda bulunabileceğini göstermiştir (438).

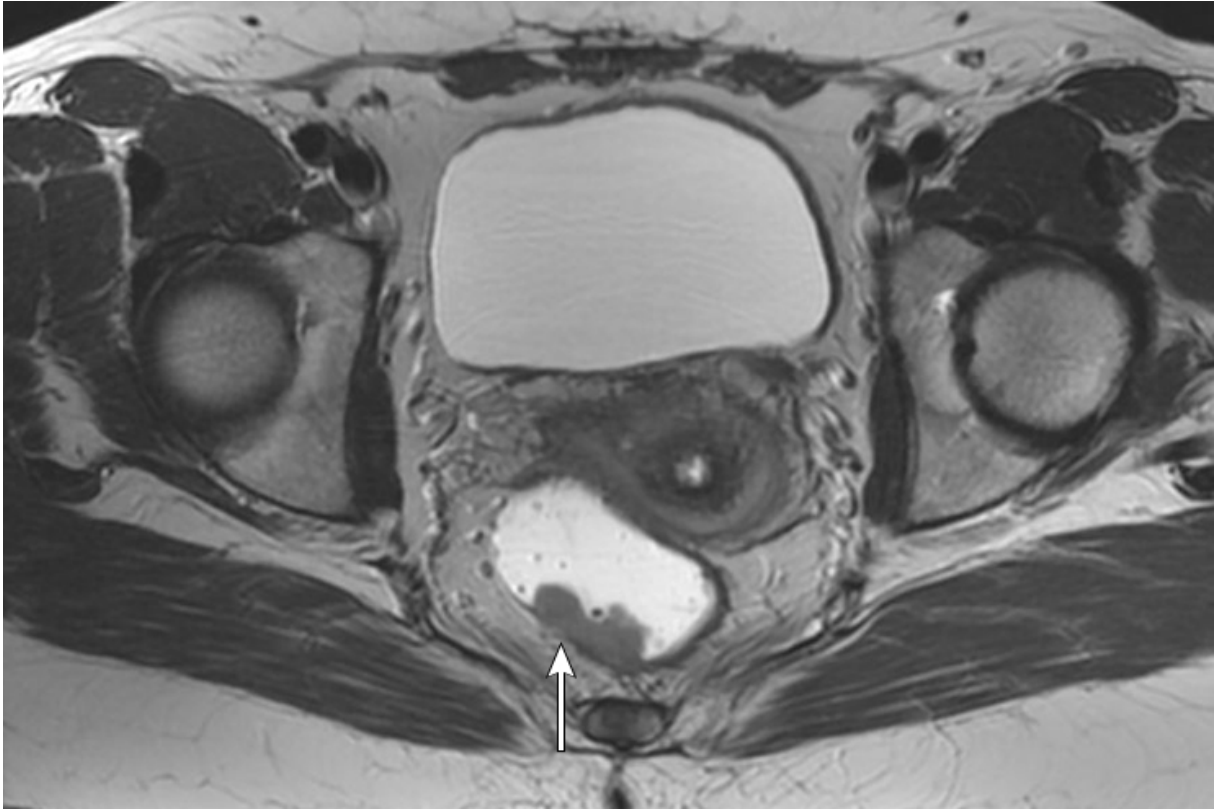
Difüzyon ağırlıklı görüntüler ve kontrast öncesi ve sonrası T1 ağırlıklı görüntüler de sıklıkla elde edilir. Endorektal bobin yerleşimi daha önce gerekliyken, modern fazlı ektrarektal bobinler artık çoğu hasta için tanısal görüntü kalitesi sağlayabilir (439-441).

EMR' nin güçlü bir etkisi de malign dokuyu rektumun muscularis propria' sından ayırt etmek ve mezorektal fasyanın tümör infiltrasyonunu tanımlamak için kullanılabilen üstün yumuşak doku kontrastını içermesidir.





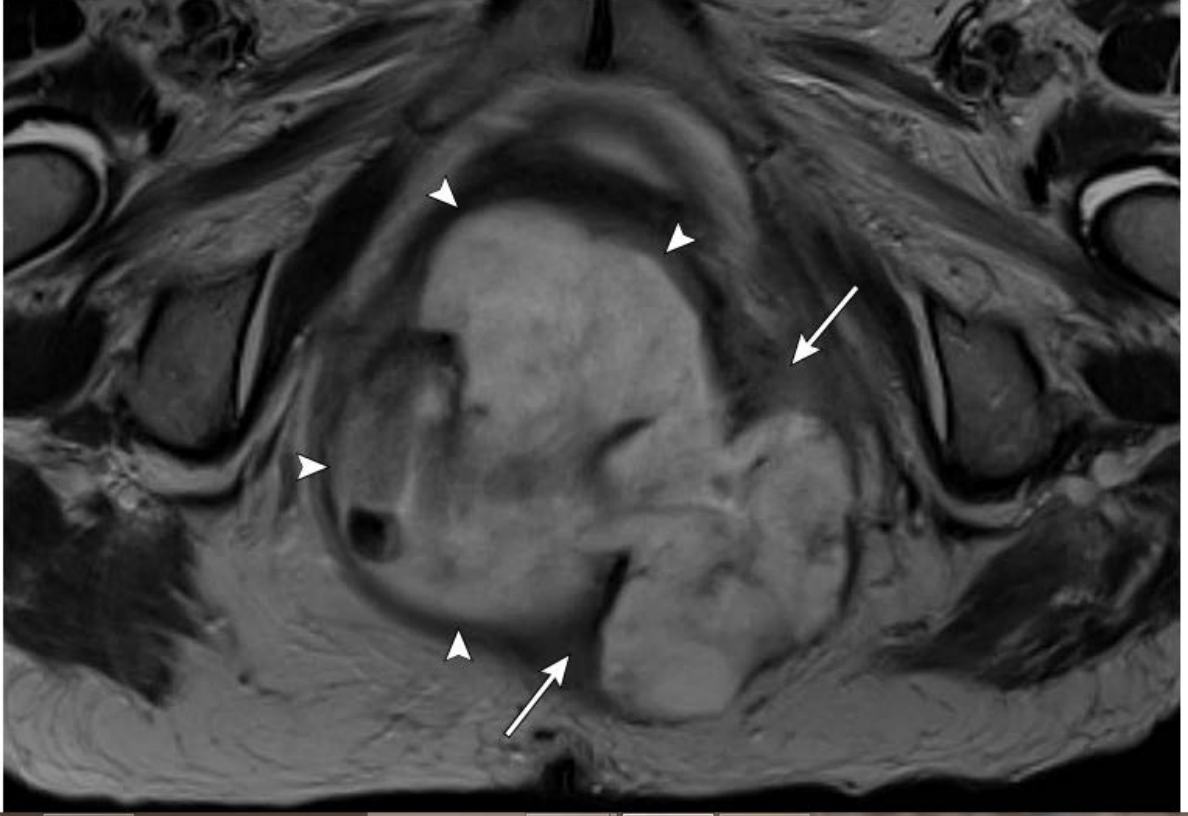
Resim 5. T2 ağırlıklı görüntülerde T2 rektum tümörü



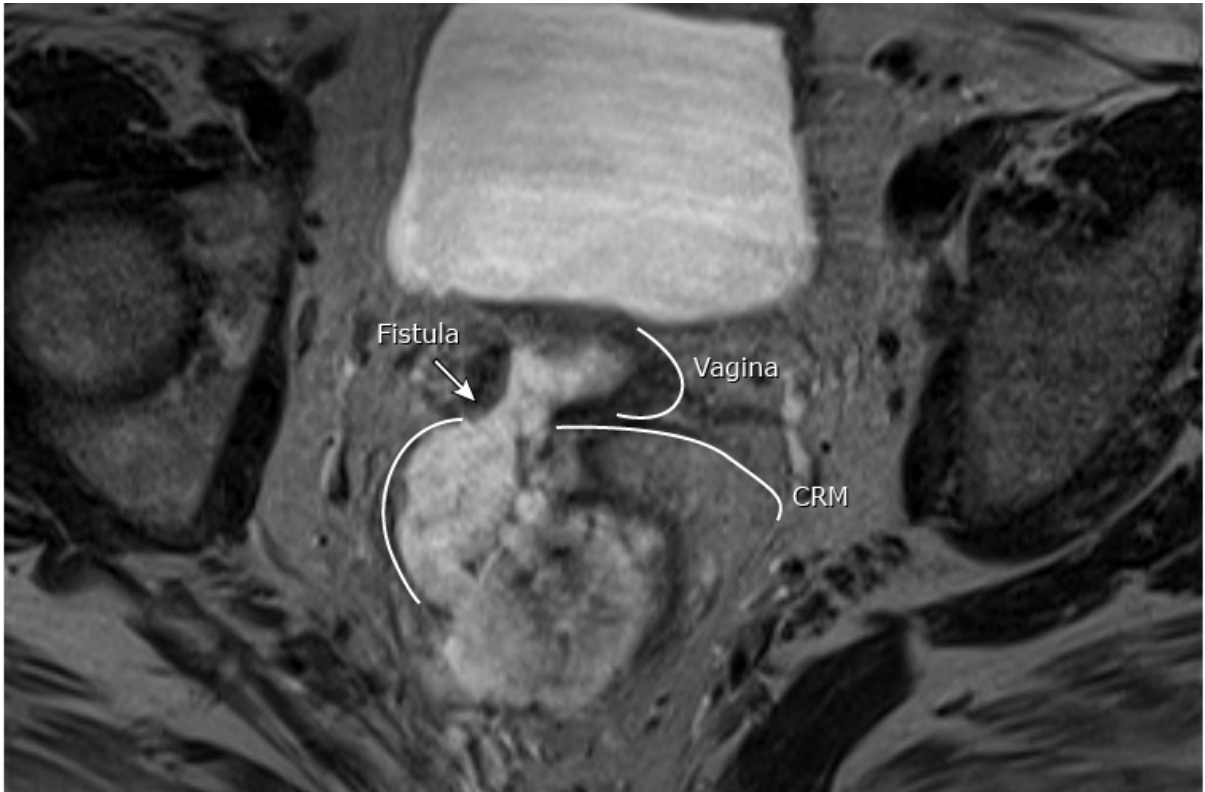
Resim 6. Erken evre T3 rektum tümörü



Resim 7. Muscularis propriayı 5 mm. den fazla invaze eden ileri evre T3 tümör



Resim 8. Pelvik taban kaslarını ve perineal yağ dokuyu invaze etmiş T4a rektum tümörü



Resim 9. Pelvik taban kaslarını ve perineal yağ dokuyu invaze eden T4b rektum tümörü ve eşlik eden rektovajinal fistül

E. Yüksek Rezolüsyonlu Faz Dizilimli MR

İnce kesit (yüksek rezolüsyon) MR' de, T evrelemesi ve tümörün mezorektal fasya ile olan ilişkisi (ÇRS) daha iyi yapılır. Pelvik "phased-array coil" MR ve histopatolojik inceleme bazı çalışmalarda ektramural tümör invazyon derinliği açısından benzer bulunduğu gibi tümörün mezorektal fasya tutulumu da MR' de patolojik inceleme ile birebir benzer bulunmuştur. Klinik uygulamada EUS ve MR çoğu kez birlikte kullanılmaktadır.

F. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

KRK' de FDG-PET' in primer odağı göstermedeki performansı nüks hastalığın belirlenmesine göre düşüktür. Yöntemin primer odak için sensitivitesi %100 iken, spesifitesi sadece % 43'tür (442-444). FDG-PET ise metabolik rezolüsyonunun çok yüksek olmasına karşın, anatomik rezolüsyonunun düşüklüğü nedeniyle lokal yayılımın değerlendirilmesinde uygun bir yöntem değildir. Seçilmiş hastalarda yapılacak evreleme dışında, primer odağın saptanması amacıyla FDG-PET önerilmemektedir (444). Sadece KRK relapsı ve metastazların rezeksiyonu öncesi evrelemede, açıklanamayan (CEA) yüksekliğinde, nüks veya metastazın lokalizasyonunda, tedavi sonrası rezidüel hastalığın belirlenmesinde, neoadjuvan tedavi sonrası cevabın belirlenmesinde ve prognoz hakkında bilgi sahibi olmada kullanılabilmektedir. Rekürren hastalığı değerlendirmede cerrahi sonrası değişiklikler ve fibrosis nedeniyle güçlükler ortaya çıkar. KT ve RT sonrası da inflamasyon ve fibrozis görülür. PET fibrotik veya inflamatuvar değişiklikleri rekürren hastalıktan ayırmada faydalı olur. PET' in başka bir avantajı da yaygın hastalığın saptanması sonucu, ciddi morbidite taşıyan uygun olmayan lokal tedavilerin yapılmasını önlemesidir.

4. TEDAVİ

A. Neoadjuvan Tedavi Uygulamaları

Neoadjuvan veya indüksiyon kemoradyoterapi, rektal adenokarsinomlu hastalar için giderek daha fazla kullanılan bir stratejidir. Randomize çalışmaların sonuçlarıyla desteklenen neoadjuvan kemoradyoterapi için tek kesin endikasyon, tedavi öncesi evreleme değerlendirmesiyle tanımlanan T3 veya cT4 tümörün varlığıdır. Ancak NKRT' de göreceli endikasyon, MRG veya EUS aşamalı cT1/2 rektal kanseri olan lenf nodu pozitif hastada, abdominoperineal rezeksiyonun (APR) gerekli olduğu ve ameliyat öncesi tümörsüz çevresel rezeksiyon sınırına ulaşma olasılığının azalması nedeniyle mezorektal fasyayı istila ettiği görülen bir tümör olduğu düşünülmektedir.

Lokorejyonel Hastalıkta Neoadjuvan Terapiye Yaklaşım - Neoadjuvan tedavi için en uygun rejim, neoadjuvan tedaviye uygun aday olan metastatik olmayan rektal kanserli hastalar için belirlenmemiştir. Çoğu hasta için, eşzamanlı floropirimidin (uzun süreli KRT) kemoterapisine ilave olarak konvansiyonel fraksiyonasyon radyoterapisi (RT) uygun görülmektedir. Bununla birlikte, ABD dışında, kısa süreli RT birçok kurumda ameliyat edilebilir rektal kanser için standart preoperatif yaklaşım olarak benimsenmiştir. ABD' de iste bazı kurumlar, sınırda performans durumu veya tam zamanlı kemoradyoterapiye tolerans göstermediği düşünülen önemli komorbiditesi olan seçilmiş hastalarda, cerrahi öncesinde KT başlangıcındaki gecikmeleri en aza indirmek için kısa süreli RT kullanmaktadır.

Bu stratejiyi, lokal ilerlemiş kanser riski daha düşük olan hastalarda (yani, mezorektal fasya tehdidi olmayan erken T3N0 hastalığı) olan hastalarda önermiyoruz çünkü bu hastaların kemoterapiye ihtiyacı olmayabilir.

Ameliyat Zamanlaması - Neoadjuvan uzun süreli konvansiyonel fraksiyonasyon kemoradyoterapisinin tamamlanması ile rektal adenokarsinomda cerrahi arasındaki en uygun aralık belirlenmemiştir. Ancak çoğu hasta için KRT' nin tamamlanmasını takip eden 7 ile 10 hafta içinde cerrahi rezeksiyon önerilir. Daha uzun bir süre beklemek pCR oranını iyileştirmeyebilir ve gecikme cerrahi rezeksiyon güçlüğü ve postoperatif morbiditeyi artırabilir.

B. Cerrahi tedavi

Cerrahi rektal adenokarsinom için küratif tedavinin temel taşıdır (459). Hastalığın evresine bağlı olarak tek başına veya kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisi ile birlikte kullanılabilir. Cerrahinin birincil amacı rektal kanserin tamamen çıkarılmasıdır. İkincil hedefler arasında anorektal sfinkter fonksiyonunun korunması ve mümkün olduğunda bağırsak sürekliliği bulunur.

Rektal kanserler, primer tümörün klinik aşamasına, büyüklüğüne ve yerine bağlı olarak lokal eksizyondan radikal eksizyona kadar uzanan geniş bir cerrahi yelpazeyi içerebilir. Lokal eksizyon genellikle transanal olarak yapılır. Radikal eksizyon, sfinkter koruyucu prosedürle veya abdominal perineal rezeksiyon ile transabdominal olarak yapılır. Komşu organları invaze eden rektal kanserler multiviseral rezeksiyon gerektirebilir.

Rektal kanserli hastalar için cerrahi tedavi seçiminde dikkate alınması gereken faktörler vardır (20). Kanserın anal çıkıma olan uzaklığı (alt, orta veya üst rektal kanser) ve tümörün alt sınırından anorektal halkanın tepesine kadar olan mesafe cerrahi açıdan sfinkterin korunması için önemlidir. Lateral pelvik duvarlara ve/veya diğer karın içi organlara invazyon varlığı, kanserin büyüklüğü, bölgesel lenf nodu metastazlarının varlığı, hastanın pelvik anatomisi, hastanın preoperatif dönemdeki anorektal sfinkter fonksiyonu ve transabdominal cerrahiyi tolere edip edemeyeceği bunlardan bazılarıdır.

Küratif olan tüm cerrahi tedaviler, kanserin histolojik olarak negatif sınırlara ulaşan geniş bir rezeksiyonunu içermelidir. Sfinkter koruyucu prosedürler veya abdominal perineal rezeksiyon (APR) gibi transabdominal prosedürler için, total mezorektal eksizyon (TME) ve yeterli lenf nodu diseksiyonu yapılması da önemlidir. Mümkünse hastanın bağırsak devamlılığı anorektal fonksiyonu koruyarak (yani fekal kontinans) yeniden yapılandırılmalıdır.

Rezeksiyon Sınırları

Rektal kanser cerrahisinin birincil amacı histolojik olarak negatif proksimal, distal ve radyal marjları elde etmektir.

Proksimal Sınırlar - Lenfatiklerin çıkarılması ve dolaşımı iyi bir anastomoz için proksimal cerrahi sınırın minimum 5 cm gereklidir (460). Distal sınırın aksine, splenik

flexura mobilize edilmişse, 5 cm. lik proksimal sınır elde edilmesi teknik olarak kolaydır.

Distal Sınır - Patoloji raporunda rezeksiyon sınırları negatif olmalıdır. TME ve adjuvan radyoterapi kullanıldığında bile pozitif distal sınır, %40' a yakın bir lokal nüks oranı (461) ve beş yıllık sağkalımda azalma ile ilişkilendirildi (462).

Halbuki geniş bir negatif distal sınır elde etme isteği, özellikle alt ve orta yerleşimlik rektal kanserli hastalarda sfinkter korunması arzusuyla doğrudan gelişmektedir. Distal sınırı karar verilirken onkolojik açıdan güvenliğin sağlanması ile sfinkter korunmasının en üst düzeye çıkarılması arasında bir uzlaşma sağlanmalıdır.

Minimum Distal Sınır Gereksinimi - Distal mezorektal sınırın üzerinde bulunan kanserler için, TME ile birlikte yapılan çoğu sfinkter koruyucu prosedürde önerilen minimum negatif distal sınır kenar boşluğu 2 cm' dir (20). Distal mezorektal sınırda veya altında bulunan kanserler için, özellikle neoadjuvan kemoradyoterapi ile kombine edildiğinde 1 cm. lik negatif distal sınır kabul edilebilir. Bu 1. cm.' lik sınırı 2 cm.' e çıkarmak, sfinkter koruyucu bir prosedürden distal sınırı anüse genişleten bir APR prosedürüne dönmenin göstergesidir.

Daha proksimaldeki üst rektum kanserleri için, mezorektumun dikey transeksiyonu ile tümöre 5 cm distal kenar bırakılması kabul edilebilir.

Modern cerrahi teknikler ve adjuvan tedavi kullanan çalışmalardan prospektif veriler elde edilinceye kadar radikal rektal kanser cerrahileri için hala 1 ile 2 cm' lik negatif distal sınır önerilmektedir.

Radial Sınırlar - Rektum kanseri cerrahisinde, çevresel rezeksiyon sınır (ÇRS) distal sınırlara eşit derecede önemlidir. 1 mm' den büyük bir histolojik ÇRS gereklidir. Bununla birlikte, büyük bir kohort çalışmasında, rektum kanser cerrahisi yapılan hastaların % 17' sinde pozitif bir ÇRS elde edildi (463). Pozitif ÇRS lokal rekürrens ve düşük sağkalım için bağımsız bir belirleyicidir (351-352,354,356,464-465).

Lokal ileri tümörü olan hastalarda pozitif ÇRS riski artmaktadır (354). Bu nedenle, cerrahi öncesi değerlendirmede mezorektal fasyanın 2 mm içinde tümör saptanan hastalar, pozitif ÇRS riskini azaltmak için neoadjuvan tedavi almalıdır.

Diseksiyonun uygun planda yapılması pozitif ÇRS' nin önlenmesinde de önemli bir rol oynar (351). Örneğin, levator kas düzlemi yerine sfinkter kas düzlemi üzerinden yapılan APR' lerde daha yüksek oranda pozitif ÇRS tespit edilmiştir (466). APR sırasında, levator ani kası, ÇRS invazyonu veya perforasyonunu önlemek için rektum ve anal kanal ile beraber en blok halinde çıkarılmalıdır.

Total Mezokolik Eksizyon

Total Mezokolik Eksizyonda (TME) primer rektal kanserle beraber mezorektal zarf, lenfatik ve vasküler/perinöral tümör depozitlerinin lateral ve çevresel marjinlerini içeren perirektal areolar dokunun en blok çıkarılmasını sağlamak için, endopelvik fasyanın viseral ve parietal katmanları arasında keskin ve net bir diseksiyon yapılır. TME ayrıca otonom sinirleri korur ve presakral kanama riskini azaltır. TME, radikal rektal kanser cerrahisi (sfinkter koruyucu veya APR) yaparken perirektal dokunun çıkarılmasında standart teknik olarak künt diseksiyonun yerini almıştır. Konvansiyonel künt diseksiyon, mezorektal zarfı ihlal ederek pelviste tümör rezidüsü bırakma ve presakral düzlemden büyük kanamaya neden olma potansiyeline sahiptir. Rektum kanser hücreleri sadece mukoza veya muscularis propria (yani duvar yayılımı) içinde değil, aynı zamanda üst rektumu kuşatan mezorektumda da aşağı doğru yayılır. Bu nedenle, negatif distal ve radyal sınırlara ulaşmak için, bu "aşağıya doğru yayılan" bölgedeki tümör depozitlerini tamamen çıkarma amacıyla TME uygulanmalıdır. Primer tümörün ötesinde 5 cm.lik mezorektum çıkarılmalıdır (460). Çalışmalarda primer T3/4 tümörlerde distal cerrahi sınır 4 cm uzakta veya primer T1/2 tümörlerde distal cerrahi sınır 1 cm uzakta tümör implantları görülmemiştir (467-469). Mezorektumun pelvik tabana kadar tamamen çıkarılması yalnızca rektumun orta ile alt üçte birindeki kanserler için gereklidir (20). Üst rektumda bulunan kanserler için, mezorektumun primer tümörün sadece 5 cm altına eksize edilmesi yeterlidir.

TME tekniği

Standart TME - Transabdominal olarak açık, laparoskopik veya robotik tekniklerle yapılabilir.

Mezorektal kılıfın lateral ve çevresel sınırları dahil olmak üzere mezorektumun, primer tümörün distal sınırının (üst rektumdaki tümörler için) veya pelvik tabanın (orta ve alttaki tümörler için) 5 cm seviyesine kadar rezeksiyonu gereklidir (20).

Superior rektal arterin, sol kolik arterin altından bağlanarak dolaşımın kesilmesi ve lenfatiklerin çıkarılmasına “low-tie technique” denilir. IMA' nın aort kökünden bağlanması ise “high-tie technique” olarak adlandırılır. İki teknik karşılaştırıldığında “low-tie technique” superior hipogastrik plexus yaralanmasını en aza indirir, bu da sırasıyla postoperatif üriner ve cinsel işlev bozukluğunu en aza indirir.

Transanal TME - Deneyimli merkezlerde TME, özellikle dar pelvisi olan obez erkek hastalarda distal rektal tümörler için transanal olarak denenmiştir (470-472). Distal sınır, işlemin başlangıcından itibaren tam olarak değerlendirildiğinden, transanal TME (TaTME), rezeksiyon sınırlarını standart transabdominal TME' den daha açık bir şekilde tanımlama potansiyeline sahiptir. Alt rektal kanserin (anal çıkıma göre <6 cm) tedavisi için standart TME ile karşılaştıran randomize bir çalışmada, TaTME daha düşük bir pozitif CRM oranı elde etti (% 4'e karşı % 18); diğer sonuçlar gruplar arasında benzerdi (473).

Bununla birlikte, TaTME' nin uzun dönem onkolojik sonuçları bildirilmemiştir. Ayrıca başka bir çalışmada erkeklerde TaTME ile iyatrojenik üretral hasar bildirilmiştir (474). Bu nedenle, TaTME yalnızca deneyimli cerrahlar tarafından yüksek hacimli merkezlerde yapılması gereken bir araştırma tekniği olmaya devam etmektedir. Transabdominal TME, rektal kanserli çoğu hasta için standart tedavi olmaya devam etmektedir.

TME sonuçları - TME artan lokal kontrol ve daha iyi sağkalım ile birlikte pelvik otonom sinir korunmasına bağlı azalan postoperatif genitoüriner disfonksiyon ile ilişkilidir.

TME ile APR veya sfinkter koruyucu prosedürün lokal rekürrens oranları %4 ile 7 arasında değişmekteydi (6,431,464,475-478). Buna karşılık, aynı prosedürlerin TME' siz lokal rekürrens oranları adjuvan tedavinin kullanılıp kullanılmamasına bağlı olarak % 14-45 arasında değişmektedir (479,480).

TME ile lokal rekürrens oranlarındaki düzelme, mezenterden tümör depozitlerinin daha iyi temizlenmesine ve ayrıca diseksiyon sırasında mezenteriy bozma ve tümör hücrelerini dökme riskinde azalmaya bağlanmaktadır (481).

TME ayrıca postoperatif genitoüriner disfonksiyon riskini azaltan pelvik otonom sinirleri de korur (482).

Rejyonel Lenf Nodu Diseksiyonu

Lenf nodu diseksiyonu, evreleme, lokal kontrol ve metastatik kaskatın kesilmesi amacıyla yapılır. Rektum kanseri cerrahisinin çoğunda, lenf nodu diseksiyonu, kan akımı ve lenfatiklerin superior rektal arterin seviyesine kadar çıkarılmasıyla gerçekleştirilir. Klinik olarak pozitif lenf nodu yokluğunda, IMA' nın aort kökeninde yüksek ligasyonu veya genişletilmiş lenf nodu diseksiyonuna gerek yoktur (20).

Rektum kanserinin doğru evrelenebilmesi için gereken kesin bir lenf nodu sayısı belirlenmese de, American College of Surgeons, the College of American Pathologists, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve the American Association of Clinical Oncology (ASCO) kolorektal kanser cerrahisi için bir kalite ölçütü olarak 12 lenf nodu çıkarılmasını kabul etmiştir (345,360,483).

Bununla birlikte, neoadjuvan kemoradyoterapi verilmesi cerrahi örnekten elde edilmesi gereken lenf nodu sayısını azalttığı gösterilmiştir (367-368,484-485).

Anorektal fonksiyonun korunması - Negatif uzak kenar elde edilebileceği koşuluyla, rektal kanser cerrahinin önemli bir amacı kontinans ve bağırsak sürekliliğinin sağlanmasıdır. Bununla birlikte, önceden var olan anorektal fonksiyonu zayıf olan hastalar agresif sfinkter koruyucu cerrahi yerine APR ve kalıcı kolostomi ile tedavi edilmelidir.

Transabdominal rektal kanser cerrahisi açık, laparoskopik veya robotik yaklaşımlar kullanılarak yapılabilir. Bir yaklaşımın diğerlerinden üstün olmadığı gösterildiğinden seçim cerrah ve hasta tercihi ile belirlenir.

1a. Aşağı anterior rezeksiyon (AAR)

AAR terimi, rektum rezeksiyonundan sonra anastomoz düzeyinin peritoneal refleksiyonun altında kaldığı ameliyatları tanımlar. AAR sadece transabdominal yapılan tanımlayan ameliyatlardır (487-489). Rektum kanserlerinde AAR onkolojik ilkeleri TME tekniği ile belirlenmiştir. Aşağı anterior rezeksiyon laparotomi ile ya da laparoskopik cerrahi teknikle yapılabilmektedir.

Ameliyat Öncesi Hazırlık - Her hastadan ameliyatın nedenini, oluşabilecek değişiklikleri ve komplikasyonları anlatılarak aydınlatılmış onam formu mutlaka alınmalıdır. Ameliyat öncesi genellikle mekanik barsak temizliği yapılır. Olası stoma yeri işaretlenir. Ameliyat başlamadan önce indüksiyon esnasında profilaktik antibiyoterapi yapılır. Derin ven trombozu profilaksisi için kompresyon çorapları veya elastik bandajlar kullanılır. İdrar sondası mutlaka takılmalıdır. Ameliyat için hastaya en uygun pozisyonun Lloyd Davis (modifiye litotomi) olacağı düşünülmektedir. Pelviste çalışılırken hafif Trendelenburg pozisyonuna alınan hastalarda en rahat eksplorasyonun sağlandığı düşünülmektedir. Eksplorasyona göbek üstü ve altı median orta hat kesisi ile karına girildikten sonra komşu organ yayılımı ve uzak metastaz olup olmadığı kontrol edilerek başlanır (490).

Sigmoid Kolonun Serbestleştirilmesi - Sigmoid kolon uzunluğu 30-40 cm arasında değişen intraperitoneal bir kolon parçasıdır. Ön pelviste serbest bir şekilde yol kateden sigmoid kolon bazen sağ alt kadrana ulaşacak kadar uzun olabilir. Üç ayrı tenya kolinin pelvik girimde birleşmesi ile rektum olarak devam eder. Sigmoid kolon diseksiyonuna başlamadan önce ince barsaklar kompres ve ekartörler yardımıyla çalışma sahasından uzaklaştırılmalıdır. Sigmoid kolon mediale çekildikten sonra Toldt çizgisinden başlanarak adezyonlardan ve parakolik yapışıklıklardan ayrılır. Bu esnada gonadal damarlar ve üreterler bulunup korunmalıdır. Diseksiyona mediale doğru sigmoid mezokolonun tabanına kadar hipogastrik sinirlere kadar devam edilir ve ana trunkuslar korunur. Pelvis giriminde periton mezorektal yağ dokusunun lateralinden insize edilerek retroperiton açığa çıkarılır (487-489).

Vasküler İzolasyon - Sigmoid kolon yukarıya doğru traksiyone edilir ve medialde inferior mezenterik arter (IMA) aortadan çıkış yerinde palpe edilir. IMA, aort üzerinden aortik sempatik sinir pleksusu korunarak 1-2 cm mesafeden bağlanır ve kesilir. Aynı işlem inferior mezenterik ven için de uygulanır. Bu majör vasküler yapıların bağlanıp kesilmesini takiben inen kolonun kesik ucunun kanlanması tekrar değerlendirilmesi hayati önem taşımaktadır. Böylece bu aşamada tümöral bölgeyi besleyen ana arter ve venler bağlanmış ve kesilmiş olur (487-491).

Splenik Fleksura Mobilizasyonu - Splenik fleksura infraomental alandan mobilize edilir. Dalak etrafı yapışıklıklar diseke edildikten sonra omentumla transvers kolon arasındaki plandan diseksiyona devam edilir. Mobilizasyon sonrası inen kolon sol alt kadrana doğru çekilir (491).

Total Mezorektal Eksizyon (TME) - Rektumun lenf nodları mezorektum içindedir. Mezorektal dokunun tamamının çıkarılmasıyla hem primer rektum kanseri hem de mezorektum içindeki tümör ve lenf nodları çıkarılmış olur. TME' nin üç temel ilkesi vardır :

1. Perimezorektal kutsal planın doğrudan gözle görülerek keskin diseksiyonu
2. Spesmen yönelimli cerrahi ve histopatoloji (rektum yüzeyinde bütünlüğün bozulmadığı ve çevre sınırlarda tutulum olmadığı)
3. Otonomik sinir pleksuslarının görülmesi ve korunması (seksüel ve mesane fonksiyonlarının korunması) (488-493)

Rektum kanserinde lokal koruma için distal mural yayılımın 1 cm'den fazla olmaması nedenli radyal sınır distal sınırdan daha önemlidir. Uygun yapılan bir TME ile potansiyel tüm tümör depozitleri çıkarılabildiği için lokal nüks insidansı düşmektedir. Rektum tümörlerinde intramural yayılım genellikle 1-2 cm' yi geçmez. Ancak mezorektumdaki yayılım tümörün alt ucundan 4 cm aşağıya kadar olabilmektedir. Bu yüzden üst rektum tümörlerinde rektum ve mezorektumda lezyonun 5 cm altına inilmesinin yeterli olduğunu kanıtlayan birçok yayın mevcuttur (488-491).

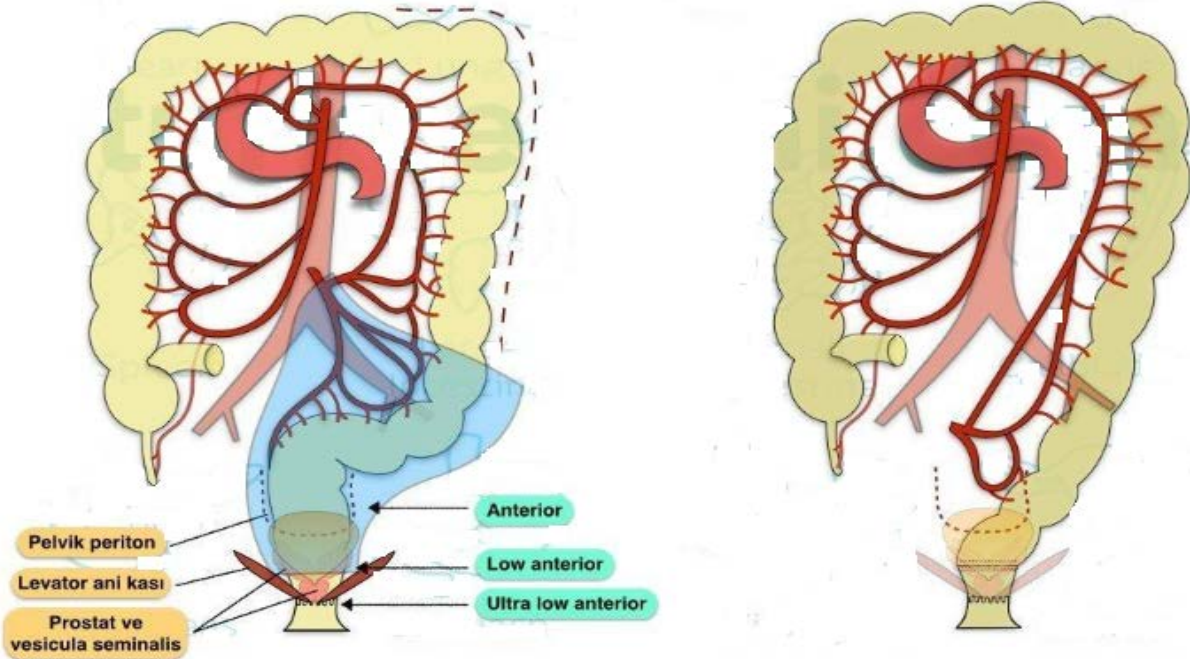
Rektum Mobilizasyonu Sigmoid kolon ve üst rektumun asılmasıyla anteriorda mezorektum ve her iki posterolateralde hipogastrik sinirlerle presakral fasya arasındaki presakral fasya açığa çıkar. Doğru diseksiyon planı pelvik fasyanın viseral tabakası veya mezorektumun fasya propriası ya da pelvik fasyanın parietal tabakası arasındadır (493-495).

Posterior Pelvik Diseksiyon - Pelvise doğru planda girebilmek için öncelikle SRA' yı bulmak gerekir. SRA promontoryum düzeyinde fasya proprianın hemen önünde seyredir. SRA posteriorundan yapılan diseksiyon doğru plan başlangıcıdır. Diseksiyona hipogastrik sinirlerin anteromedialinde devam edilir. Fasya propria korunarak diseksiyona anorektal bileşkeye kadar devam edilir (495).

Anterior Diseksiyon - Erkeklerde rektovezikal, kadınlarda rektouterin poşun yaklaşık 1 cm yukarısında ve önünde diseksiyona başlanır. Erkeklerde prostat tabanı, kadınlarda vajen duvarının hemen aşağısında Denonvillier fasyası transvers olarak kesilir. Otonomik sinirler lateralde Denonvillier' in hemen önünde seyrettiği için diseksiyon dikkatlice yapılmalıdır (495).

Lateral Diseksiyon - Anterior ve posterior diseksiyon sınırı kabaca S4 seviyesine ulaştığı seviyelerde lateral ligaman yapılar ortaya çıkar. Lateral diseksiyonda alt 1/3' lük seviyenin diseksiyonu zordur. Rektumun mediale traksiyonu ile lateral yan duvardaki pelvik plexus yaralanmadan lateral bağlar kolaylıkla kesilebilir. Lateral bağlar kesilirken bağlanmadan kesilmelidir yoksa parasempatik plexus ve sinirler yaralanabilir. Rektum için pelvik tabana dek mobilize edilir (492-495).

Dairesel stapler aletlerinin kullanıma sunulmasıyla peritoneal refleksiyonun altında yapılan anastomozlar elle yapımına göre daha kolay hale gelmiştir. Diseksiyon tamamlandıktan sonra anastomozun yapılabilmesi için elle, stapler yardımıyla, klemp yardımıyla gibi birçok yöntem mevcuttur (492). Anastomozun distal ucunun konumuna, pelvisin yapısına göre transabdominal veya transanal yolla tek kat veya çift kat anastomozlar tercih edilir. Eğer dairesel stapler ile anastomoz yapılacaksa genellikle 28-29-31 numara staplerler tercih edilir. Anastomoz yapıldıktan sonra hava testi yapmak anastomozdan kaçak olup olmadığının tespitinde erken müdahale açısından oldukça yararlıdır. Bu testte pelvis serum fizyolojik ile doldurulur ve anüsten yerleştirilen sondadan hava verilir. Hava testi pozitif olduğunda kaçak yeri görülür ve onarılır. Hava testi pozitif hastalarda mutlaka saptırıcı ileostomi açılmalıdır (495).



Şekil 16. Rezeksiyon Sınırı – Staplerle Rektosigmoid anastomoz

1b. İntersfinkterik rezeksiyon (İSR) ve koloanal anastomoz

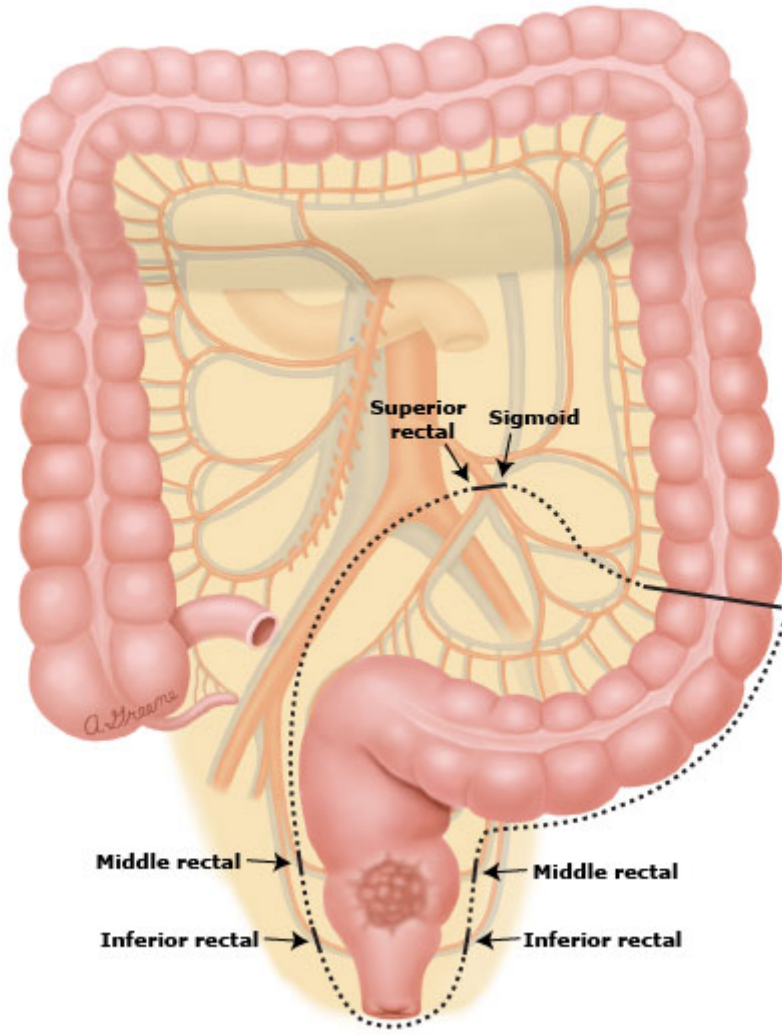
Lokal eksizyona aday olmayan invaziv rektal adenokarsinomlu hastalara radikal transabdominal cerrahi uygulanmalıdır. Negatif bir distal sınır elde edilebilirse, sfinkter koruyucu rezeksiyon tercih edilir. Yeterli bir distal sınır elde edilemezse abdominal perineal rezeksiyon (APR) gereklidir.

Standart AAR' ın yeterli distal marjin sağlayamadığı, alt rektum yerleşimli kanseri olan yüksek oranda seçilmiş bir grup için, intersfinkterik rezeksiyonlu (ISR) proktektomi, APR ' ye uygun bir alternatif olabilir. İdeal adaylar genellikle preoperatif dönemde sfinkter gücü ve bağırsak fonksiyonu güçlü olan genç hastalardır. Ayrıca, internal sfinkter ve muscularis propria' nın dış sınırının kanserden arındırıldığını doğrulamak için, ameliyattan önce rektal protokol manyetik rezonans görüntüleme (MRG) taraması yapılmalıdır.

İSR, iç ve dış anal sfinkterleri ayırarak ve iç sfinkteri kısmen veya tamamen çıkararak cerrahi sınırını daha da genişletebilir. Anatomik olarak, internal anal sfinkter rektum kas tabakasının devamıdır. TME veya İSR' yi takiben proktektomi sonrasında, bağırsak devamlılığı koloanal anastomozla (mümkünse J poş) restore edilir. İSR sırasında eksternal sfinkter, ameliyat sonrası makul fonksiyonel sonuçları (yani kontinans) sağlamak için korunur (496).

1c. APR

Abdominal perineal rezeksiyon (APR) sigmoid kolon, rektum ve anüsün rezeksiyonunu ve kalıcı uç kolostominin yapılmasını içerir. APR ile tedavi edilebilen iyi huylu ve kötü huylu durumlar aşağıdakileri içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir: Anal tutulumlu Crohn hastalığı, ileal poşlu anal anastomoza uygun olmayan Ülseratif Kolit, sfinkter koruyucu prosedürlere uygun olmayan fekal inkontinans, anal sfinkter kompleksi ve/veya pozitif distal sınır içeren alt rektum kanseri, neoadjuvan tedavisi başarısız olmuş anal kanser, anal kanser nüksü ve anal melanomda APR uygulanır.



Şekil 17. Abdominoperineal Rezeksiyon Sınırı

Preoperatif Hazırlık

Enterostomal değerlendirme - Ameliyat öncesinde ostominin optimal yerleşim yerini belirlemek için, uzman bir enterostomal terapi hemşiresi ile danışmanlık ve eğitim hazırlığının temel bileşenleridir.

Mekanik bağırsak hazırlığı - Mekanik bağırsak hazırlığı (MBH) preoperatif hazırlığa dahil değildir. Kolon ve rektal cerrahiden önce MBP kullanımı tartışmalıdır (497-499). AAR uygulanacak hastalarda MBH ile ilgili veriler azdır. Yarar, uygulanan cerrahi prosedüre bağlı olabilir

Antibiyotik profilaksisi - Postoperatif oral antibiyotik kullanılmaz ve profilaksiye devam edilmez.

Venöz tromboembolizm profilaksisi - APR uygulanan hastalarda DVT gelişme riski yüksektir (500-501) bu yüzden tüm hastalara primer profilaksi verilmelidir.

Açık Cerrahi Tekniği

Hasta pozisyonu - Periferik sinir yaralanmalarını, bası yaralarını, DVT' yi ve kompartman sendromunu önlemenin ayrılmaz bir parçası hastaya pozisyonunu verirken dikkatli olmaktır (502). Hasta modifiye dorsal litotomi pozisyonuna yerleştirilir. Her iki bacağa aralıklı pnömatik sıkıştırma pompaları uygulanır. Bacaklar aynı anda kaldırılır ve botlarla sabitlenir. Bacaklar kalça ve dizler 45 ile 60° arasında esnetilmiş şekilde aynı yükseklikte olmalıdır. Yaygın bir peroneal sinir hasarını önlemek için alt bacakların posterolateral yönü etrafına yeterli dolgu yapılmalıdır. Hastanın kolları yastıkla hastanın yanında sabitlenmeli ya da yastıklı kol tahtalarına sabitlenmeli ve 90° ' den fazla uzatılmamalıdır (503).

Eksplorasyon - Rezeksiyona başlamadan önce, batın içi rezektabilitesi açısından incelenir. Kanseri hastalar için bu değerlendirme lokal, yerel, bölgesel ve uzak hastalıkların değerlendirmesini içerir. Batın, periton implantları, hepatik metastazlar ve uzak nodal metastazlar dahil olmak üzere anomalilerin ve/veya metastatik hastalık bulguları açısından araştırılır. Primer tümör, yerini doğrulamak için palpe edilir. Lokal ve bölgesel rezektabilite, pelvik duvarlara veya organlara invazyonunun değerlendirilmesi ile belirlenir. Tüm kolon, senkron kolon lezyonlarını tanımlamak için palpe edilir.

Kolonun mobilizasyonu - Sigmoid kolonun mobilize edilmesi ve rezeksiyonu için, medialden laterale veya lateralardan mediale olmak üzere iki yaklaşım vardır. Hem açık hem de laparoskopik tüm diseksiyonlar, genelde medialden laterale doğru yapılır. Vasküler pedikülün erken bölünmesinin avantajları arasında diseksiyon sırasında kanamanın azalması, iskemik ve iyi perfüze edilmiş bağırsak arasında keskin sınır için azami süre ve mezokolonu mezenterle bağlayan ince areolar dokudaki doğru düzlemin daha verimli tanımlanması yer alır. Bu yaklaşım üreter gibi retroperitoneal yapılarda yaralanma riskini azaltmaya yardımcı olur (504).

Medialden laterale yaklaşım - Medialden laterale yaklaşım, inflame ve bitişik mezenter rezeksiyonu ve kolon kanseri rezeksiyonuna "dokunmasız" yaklaşımı gerçekleştirmek için idealdir. Mezenterik lenfovasküler pedikülün ligasyonu ile başlayarak sigmoid kolektomi yapmak için genel prensipler şunları içerir:

- Sakral promontoriumu örten SRA' nın arkasındaki mezenter elektrokoterle kesilirlen, sigmoid kolona traksiyon uygulanır.
- SRA' nın arkasında ve sakral promontoriumun önündeki avasküler areolar doku planı, lateral ve çapraz olarak genişletilir.
- Avasküler düzlemde nazik bir şekilde ile kolon diseksiyonunun çoğu tamamlanır. Altındaki otonom sinirlerin ve presakral venöz pleksusun yaralanmasını önlemek için kolon arkadan öne doğru rezeksiyon edilir.
- Avasküler areolar doku düzleminde diseksiyon bir pencere oluşturur ve üreterler, gonadal ve iliak damarlar tanımlanır ve korunur. Sol ve sağ üreterler retroperitonealdır ve iliak vaskülatörü internal iliak arterlerin kökenlerine yakın olarak geçer; sol üreter sigmoid mezokolonun tepesinden pelvise girer. Üreterlerin pelvik kısmının diseksiyonu, kan akışı lateral olarak girdiği için medialden laterale doğru yapılmalıdır.
- Mezenter aortun ön yüzeyinde kesilir, ilk ana dal IMA' dır.
- SRA, IMA' daki kökünden diseksiyon edilip kalıcı bir bağ sütürüyle bağlanır. Böylece uygun miktarda ilişkili lenfatiklerin çıkarılmasına izin verilir.
- Sigmoid ve sol kolon mediale çekilerek ve Toldt hattını keserek sol kolon lateral bağlantılarından ayrılır.
- Distal rezeksiyonu kolaylaştırmak ve bağırsak dökülmesini önlemek için inen kolon ve sigmoid kolonun birleşme noktasına yakınında lineer stapler aleti ile kolon bölünür.

Lateralden mediale yaklaşım - Lateralden mediale yaklaşım, kolonun mobilize edilmesindeki geleneksel tekniktir. Bu teknik, üreterlerin, gonadal ve iliak damarların tanımlanması ve korunması ve yukarıdaki bölümde tarif edildiği gibi SRA' nın bağlanması için aynı prensipleri içerir. Bu yaklaşım birçok cerrah için daha tanıdık olmasına rağmen, vasküler pediküllerin erken bölünmesi ve kolonun daha fazla manipüle edilmesi nedeniyle dezavantaj bakımından potansiyel olarak daha fazla kan kaybını içerir. Sol kolonun mobilizasyonu ile başlayarak sol kolektomi yapmak için genel prensipler şunlardır (505) :

- Lateral periton ataşmanları Toldt çizgisi boyunca bölünür ve kolon mediale mobilize edilir.
- Avasküler düzleminde künt diseksiyon kullanılarak IMA mobilize edilir.
- SRA, sigmoid mezenterinin tabanındaki pelvise geçerken tanımlanır.
- Sigmoid kolon ve üst rektum avasküler düzlemde, posteriordan anteriora nazıkçe sıyrılarak mobilize edilir, böylece SRA da mezoklon ile mobilize olur..

Rektumun mobilizasyonu - Rektum, fasya propria ve presakral fasya arasındaki avasküler presakral boşlukta mobilize edilir. Sakral pleksus venlerinin ve medial sakral arterin avülsiyonundan kaçınmak için detaylara dikkat etmek önemlidir (505). Üst rektumu harekete geçirmek için genel ilkeler şunları içerir:

- Avasküler presakral boşluğun tanımlanmasını kolaylaştırmak için operatörün nonndominant eli veya bir St. Mark' ın derin pelvik retraktörü kullanılarak üst rektum yavaşça öne doğru çekilir.
- Sakral promontorium seviyesinde rektumun her iki tarafındaki iliohipogastrik sinirleri tanımlanır ve korunur.
- Rektorektal fasyayı bölmek için elektrokoter kullanılarak orta hattın arkasından retrorektal boşluğa erişilir. (506-507). Fasya propriadaki kusursuz diseksiyon, iliohipogastrik sinirlere zarar verme riskini azaltır. Lateral peritoneal refleksiyondan bağlanma kesilir ve bölünür. Orta hemoroidal vasküler pedikülleri içeren lateral ligamentler elektrokoter ile bölünür. Çevresel diseksiyon, cul-de-sac ın tabanındaki peritonun kesilmesiyle tamamlanır. Pelvik diyafram seviyesine diseksiyon ile devam edilir.
- Posterior düzlemi disseke ederken elektrokoter dikkatli kullanılarak posterior yerleşmişli parasempatik liflerin yaralanmasından kaçınılır.
- Erkek pelvisinde çalışırken, elektrokoter ile keskin diseksiyon ile temizlenen seminal vezikülleri açığa çıkarak, cul-de-sac ın yaklaşık 5 mm önünde periton

kesilir. Denonvilliers fasyasını (508) çevrelemek için prostat kapsülü ile birleşme noktasına gelene kadar diseksiyon düzlemine önden devam edilir. Anteriordaki kanserlerde, net bir marj sağlamak için Denonvilliers fasyası prostat kapsülünden ayrılır. Posteriordeki rektal kanserlerde, sinirleri korumak için Denonvilliers fasyası intakt bırakılırken. diseksiyon rektumun ön yüzeyine daha yakın düzlemde gerçekleştirilir. Mobilizasyon seminal vezikül seviyesinin altında ve koksiksin üst sınırında posterior olarak sonlandırılır.

- Kadın pelvisinde çalışırken; St Mark retraktörü kullanılarak uterus yukarıya doğru çekilir veya karın duvarına bir sütürle sabitlenir. Peritoneal refleksiyonda elektrokoter kullanılarak periton kesilir ve areolar doku düzleminde rektovajinal septum boyunca diseke edilir. Tümör vajinanın arka duvarına bağlıysa vajinal segment en blok çıkarılır. Arka vajina, prosedürün perineal kısmı sırasında emilebilir sütürlerle yeniden yapılandırılır.

- Çevresel diseksiyon esnasında numunenin katlanmasından kaçınılmalıdır, çünkü

bu çevresel rezeksiyon marjını tehlikeye atacaktır.

- Serviks uterusunun altında önden ve koksiksinin üst sınırında posteriordan mobilizasyon olarak sonlandırılır.
- Bu esnada, mezorektum levator kasından mobilize edilmez. Bununla birlikte, bağırsak, malignitenin proksimalinde en az 5 cm' lik bir kenar boşluğuna izin verecek düzeyde bölünür.
- Kolostomi perineal rezeksiyon yapılmadan önce yapılır.

Kolostomi yapımı - Kolostomi daha önceden belirlenen yerden uç stoma olarak yapılır.

Omental flep - Ameliyattan sonra adjuvan RT gerektiren hastalarda, vasküler pedikülü mideye bağlı tutarken büyük omentumu trasnvers kolondan ayırarak omental flep oluşturulabilir. Bir kez sütürler ile pelvik oyukta sabitlendiğinde, ince bağırsakları ve genitoüriner organları radyasyon hasarından korumaya yarar (509). Omental flepler perineal yara morbiditesini azaltmak ve perinenin primer iyileşmesine yardımcı olmak için de yararlıdır.

Perineal rezeksiyon için yeniden pozisyon verme - Operasyonun abdominal kısmının tamamlanmasından sonra, hasta modifiye dorsal litotomiden prosedürün perineal kısmı için prone pozisyona getirilir. Botlar çıkarılır ve bacaklar aynı anda yavaşça ameliyat masasına indirilir. Bu, istemeden dönme nedeniyle kalçaların

yaralanmasını önleyecektir. Hasta prone (Kraske) jackknife pozisyonuna transfer edilmek üzere sırtüstü yatırılır.

Perineal rezeksiyon - Perineal rezeksiyonun genel prensipleri şunlardır:

- Bacaklar ayrılır ve ipek suturele anüs kapatılır.
- Anüs çevresinde, sakrumun alt kenarına kadar uzanan bir kesi yapılır.
- Erişimi optimize etmek için elektrokoter ve kendi kendini tutan bir ekartör (Lone Star retraktör sistemi) kullanarak eksternal sfinkter düzleminin hemen dışındaki subkütanöz yağ dokusu diseke edilir.
- Levator kası bulunur ve kasın pelvik yan duvar üzerindeki başlangıç noktasına kadar diseksiyon yapılır.

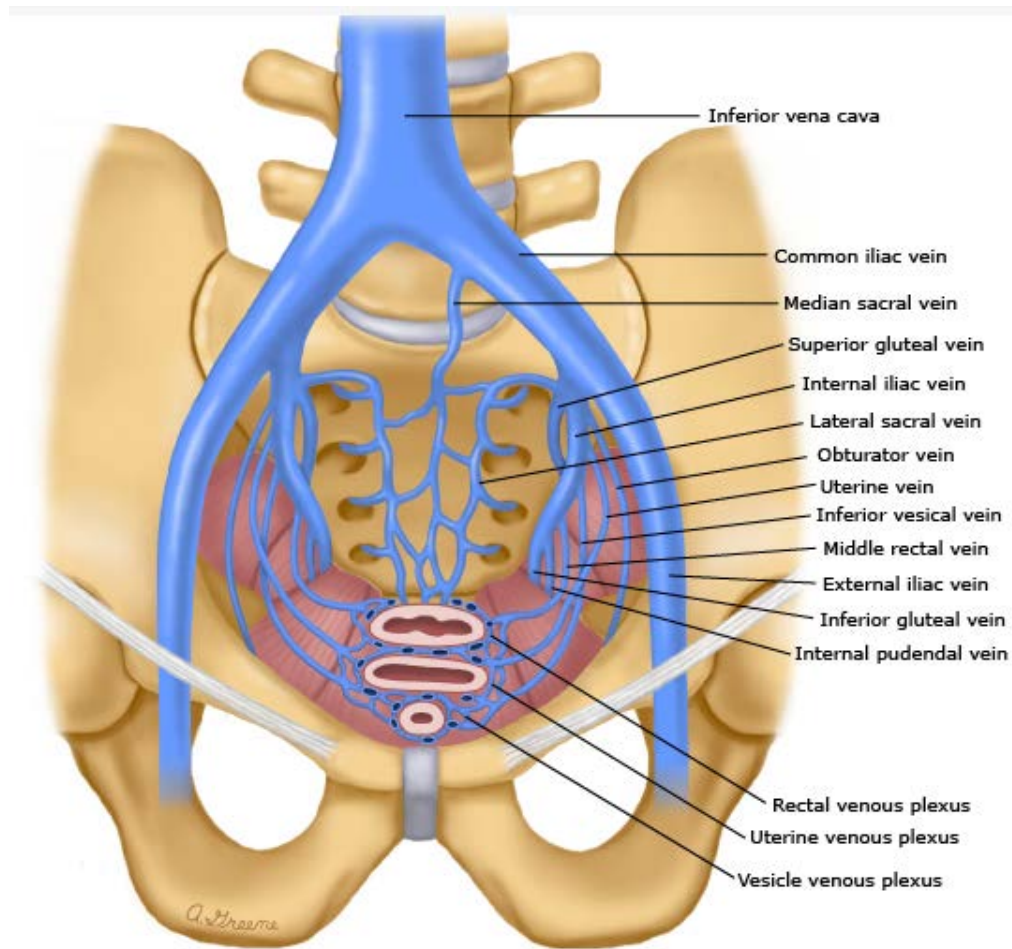
Rezeksiyon sonrası perineal yaranın kapanması için; subkütanöz yağ dokusunu yaklaştırmak için kullanılan bir dizi 2-0 emilebilir suture ile katmanlar halinde kapatılır. Cildi kapatmak için emilebilir subkütiküler suture kullanılır. Primer kapatma için büyük defektler varsa pediküllü gluteus maximus, gracilis veya rektus abdominal flep gibi miyokütanöz flepler veya biyolojik mesh ile rekonstrüksiyon gerektirebilir (510-512).

İntraoperatif Zorluklar - Rektumun rezeksiyonu, üreterlerin ve üretranın, sakral venöz pleksus ve pelvik otonom sinirlerin korunması da dahil olmak üzere çeşitli teknik zorluklarla ilişkilidir.

Üreter ve üretra - Ameliyatın abdominal kısmında SRA' nın bağlanması ve kolonun lateral mobilizasyonu sırasında üreter transeksiyon veya yaralanma riski altındadır. Üreterin asla dallanmadığı ve manipüle edildiğinde peristaltizm gösterdiği bilinirse üreterlerin korunması kolaylaşır. İltihaplanma veya tümör nedeniyle üreterler distalde tanımlanamazsa, daha proksimal bir kısım belirlenip distale doğru diseksiyon yapılır. Kan akımını korumak ve iskemik nekrozu önlemek için üreterin aşırı diseksiyonundan kaçınmak gerekir. Geniş tümörlerin bulunduğu ortamlarda üreteral stentler rezeksiyondan önce yerleştirilmelidir (513). Bölme ve ligasyon öncesi tüm yapılar tekrar tanımlanmalı ve vasküler ligasyon üreterlerin tanımlanmasından önce yapılmamalıdır. Prostat ve rektum arasında üriner kateter palpe edilir. Üretranın yaralanma riski, prostat bezinin rezeksiyonunu gerektiren anterior rektal tümörlerde daha fazladır. Üretral yaralanma meydana gelmişse, kateter görülebilir.

Kanama - Pelvik diseksiyon sırasında hayatı tehdit eden kanama ile karşılaşılabilir ve tipik olarak presakral pleksus veya internal iliak damarların yaralanmasından kaynaklanır. Presakral pleksustan kanama durumunda, ilk adım bölgeye basınç

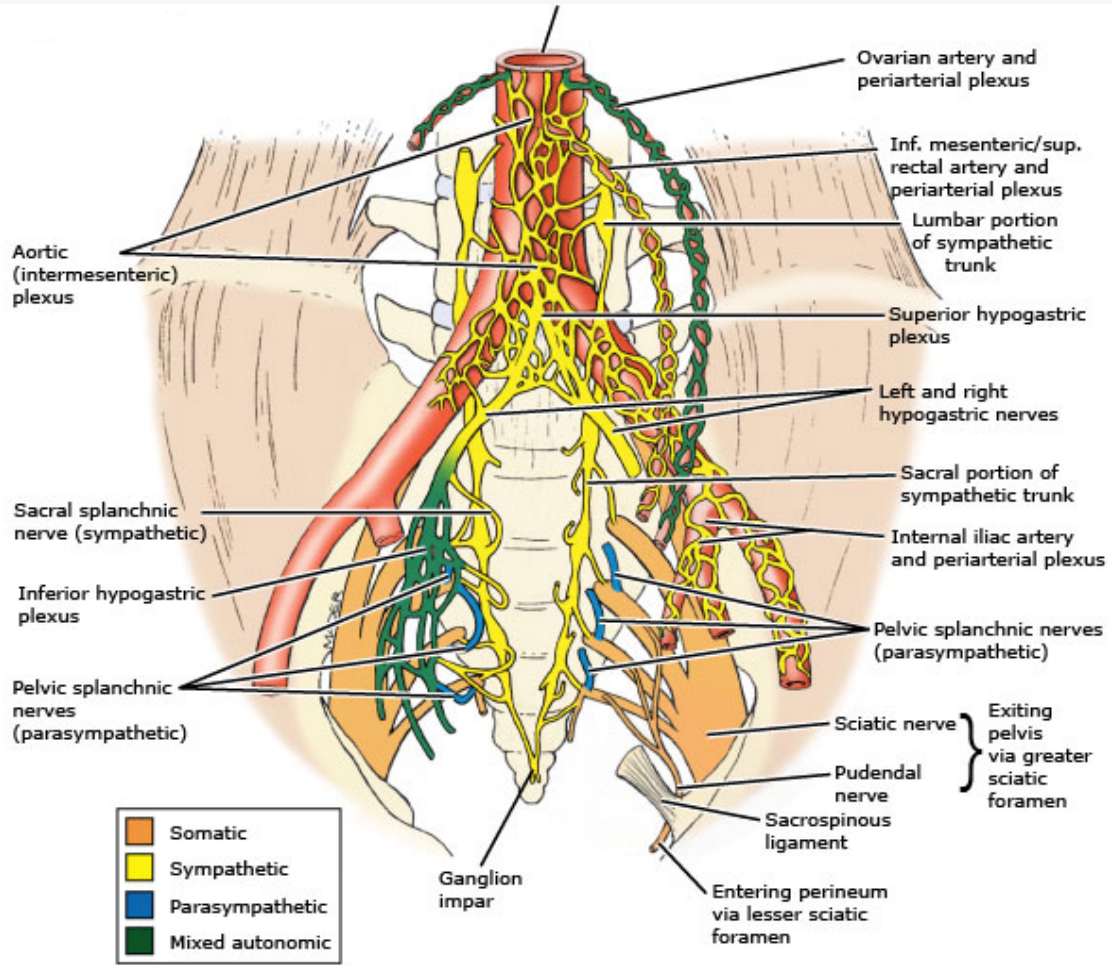
uygulamak ve anestezi uzmanına kan ürünlerinin uygulanabilmesini tavsiye etmektir. Lokal kontrol önlemleri başarısız olursa, pelvis laparotomi süngerleri ile doldurulur, prosedür sonlandırılır ve yoğun bakım ünitesinde resüsitasyona devam edilir (514-515). pH, intravasküler hacim ve pıhtılaşma durumu, paketleri çıkarmak ve planlanan prosedürü tamamlamak için, genellikle 24-48 saat içinde ameliyathaneye dönmeden önce, optimize edilmelidir. Eğer kanama internal iliak damarlardan geliyorsa, ilk adım proksimal ve distal olarak direkt basınçla kontrol elde etmek ve kanamanın kaynağını belirlemektir. Mümkünse vasküler cerraha danışmak gerekir. Onarım mümkün değilse veya hasta kararsız hale gelirse, hem internal iliak arter hem de ven gerekirse bağlanabilir.



Şekil 18. Presakral Venöz Pleksus

Pelvik otonom sinirler - Pelvik otonom sinirler, üriner ve cinsel işlevi düzenleyen sempatik ve parasempatik bileşenlerden oluşur. Sempatik sinirler, IMA ligasyonu sırasında aorttaki başlama noktasında ve hipogastrik sinirlerin hipogastrik pleksustan bölünmesi sırasında sakral promontoriumda risk altındadır. Parasempatik sinirler, lateral diseksiyon sırasında, özellikle lateral ligamanların bölünmesi sırasında ve

prostat ve seminal veziküllerin arkasında anterolateral diseksiyon sırasında risk altındadır. Pelvik pleksustan sempatik ve parasempatik sinir liflerinin karışımı, rektum, mesane, üreter, prostat, seminal veziküller ve corpora kavernosayı inerve eden inferior hipogastrik sinir pleksusunu oluşturur ve rektumu bu yapılardan ayırırken risk altındadır. Bu otonom sinirlerin hasar görmesi mesaneye ve cinsel işlev bozukluğuna yol açabilir.



Şekil 19. Pelvik sinir pleksusu

1d. Stoma

Ostomi, gastrointestinal sistemin bir segmenti ile ön karın duvarının derisi arasında amaçlı bir anastomozdur (516).Gastrointestinal sistem boyunca hemen hemen her yerde bir ostomi oluşturulabilir. Dışkı geçişinin saptırılması için, en yaygın ostomiler distal ince bağırsak (ileostomi) ve kolonu (kolostomi) içerir.

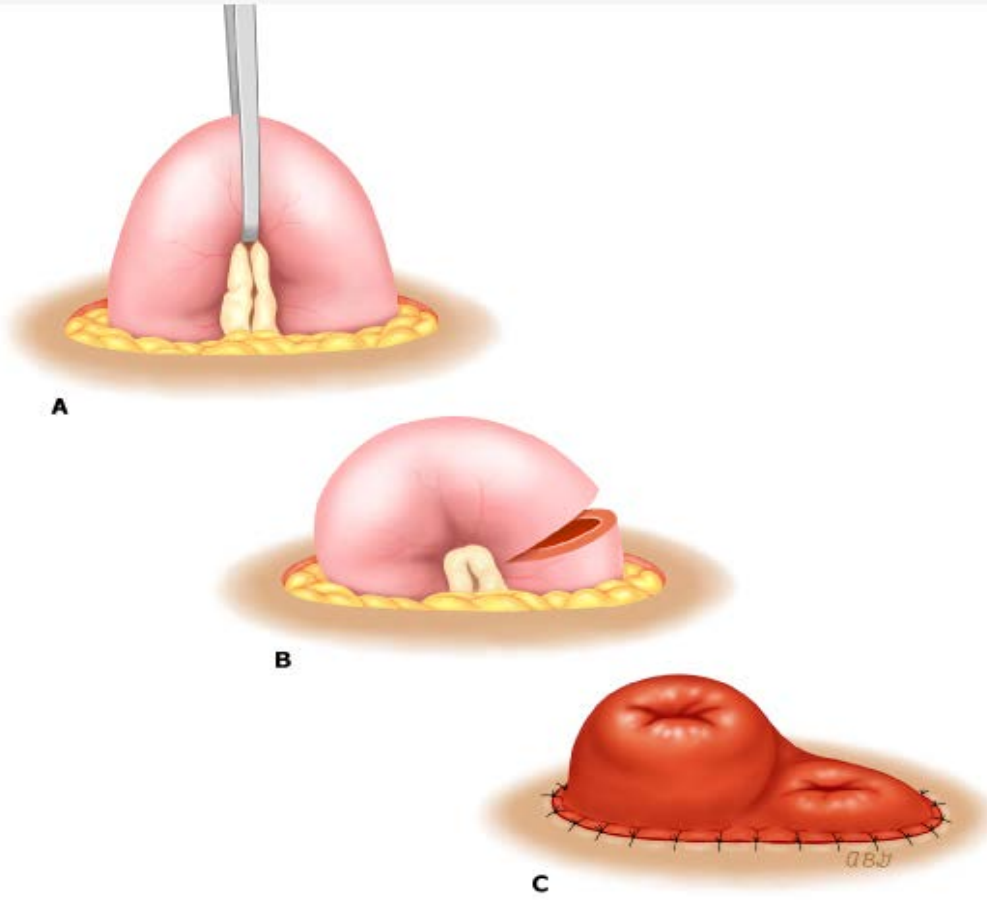
Konjenital anomaliler, kolon tıkanıklığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, bağırsak yolunun travmatik bozulması veya gastrointestinal malignite gibi çeşitli patolojik durumları yönetmek için geçici veya kalıcı fekal diversiyonlara ihtiyaç duyulabilir (517). Genel olarak, dışkı saptırmalarının sayısı azalmaktadır.

Dışkı saptırma – Ostomiyle fekal diversiyon yapılması, hastanın klinik durumu göz önüne alındığında bağırsak sürekliliğinin restorasyonu kontrendike olduğunda veya hemen uygulanabilir olmadığında endikedir. Örneğin anastomoz kaçağı riski yüksek olan (yetersiz beslenme, yüksek doz steroidler), anal sınırı 5-7 cm' den daha az uzaklıkta anastomozu olan veya hemodinamik olarak kararsız (travma, sepsis) olan hastalarda bağırsak devamlılığı güvenli bir şekilde geri kazanılana kadar geçici bir ostomiden faydalanabilir (518-519). Fekal diversiyonlar genellikle ostomi oluşturmak için kullanılan bağırsağın segmentine ve cerrahi konstrüksiyon şekline göre sınıflandırılır.

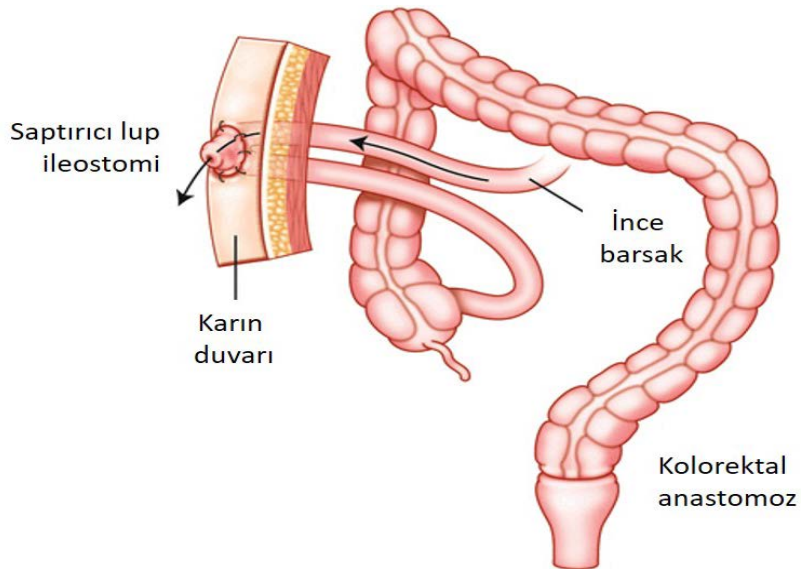
İleostomi - Tüm kolon ve rektumu çıkarmak veya bypass etmek veya distal kolorektal, koloanal veya ileoanal anastomozu korumak gerektiğinde ileostomi (geçici veya kalıcı) yapılır. Bir ileostomi, rezervuarı olsun ya da olmasın, loop veya uç olarak yapılabilir.

Diverting loop ileostomy - Geçici loop ileostomi, distal kolorektal anastomozu veya sfinkter koruyucu rektal rezeksiyon sonrası koloanal anastomozu korumak için kolostomi yerine tercih edilir (520-524). Karın duvarından terminal ileum loop batin duvarına çıkarılır, açılır ve dermise dikilir ve bağırsak karın duvarına granüle olana kadar bir çubuk veya köprü ile stabilize edilir. Geçici saptırma genellikle, daha önce pelvik radyasyon maruziyeti olan, immünsüpresif veya biyolojik ajanlar gibi yara iyileşmesini bozan ilaçlar alan veya düşük kolorektal anastomozu olan ve anastomoz kaçak riski yüksek olan hastalarda uygulanır (525-527). İleoanal poş prosedürlerini takiben sıklıkla kullanılır. Her ne kadar immünsüpresif ilaçların anastomotik iyileşme

üzerindeki etkileri konusunda veriler kesin olmasa da, birçok cerrah primer anastomozu geçici olarak saptırıcı ostomi ile korumaktadır (528-531).



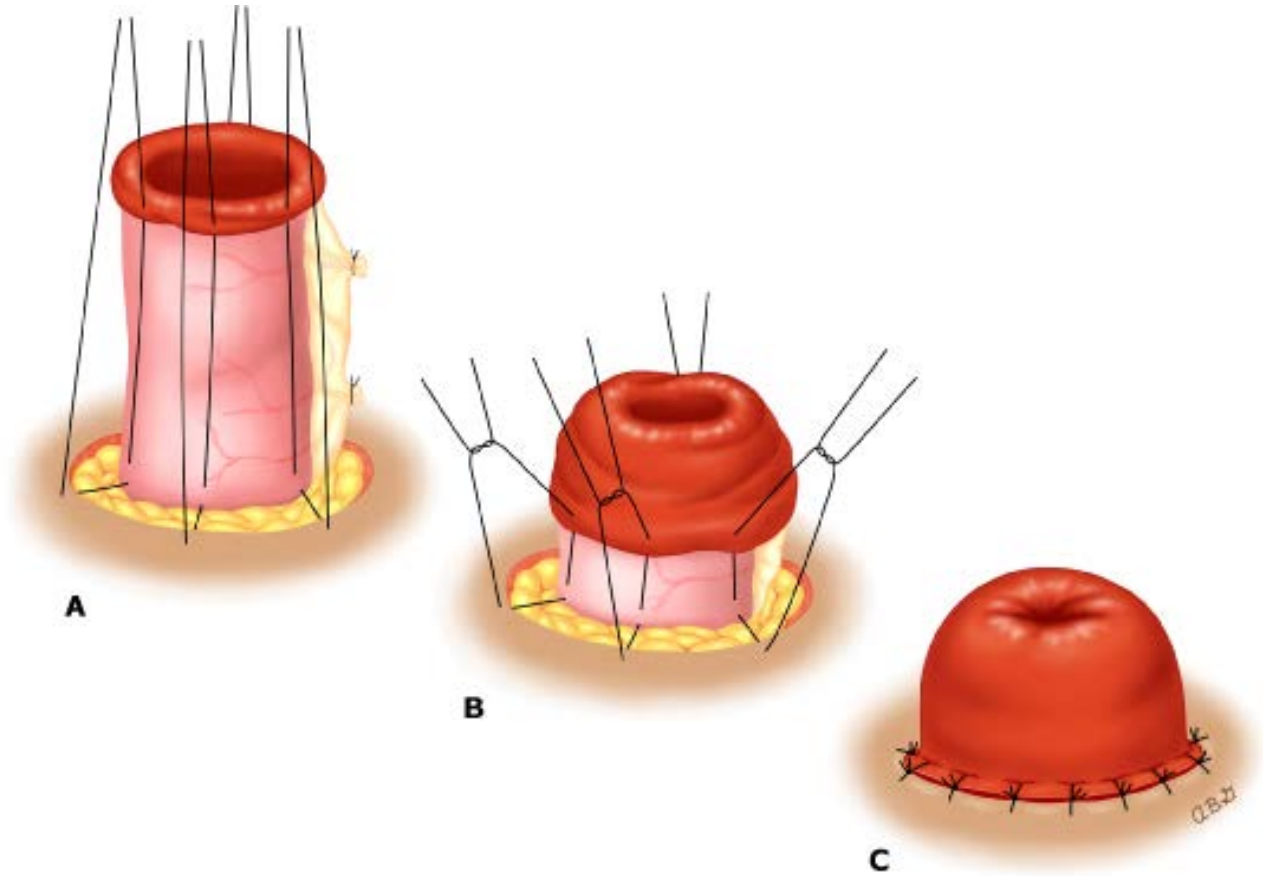
Şekil 20a. Loop ileostomi



Şekil 20b. Loop ileostomi

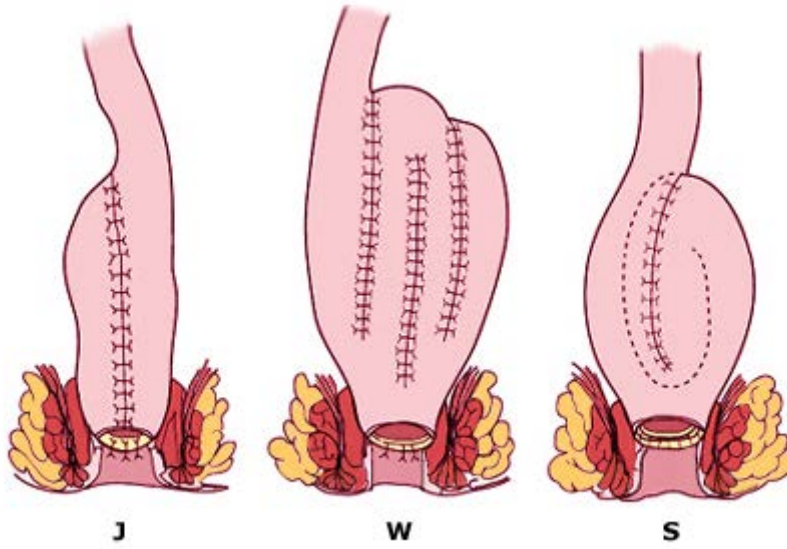
End-ileostomi - Anorektal sfinkter mekanizması tüm kolon ve rektum ile çıkarılırsa, kalıcı bir end ileostomi gereklidir. Alternatif bir yaklaşım kıta ileal rezervuarıdır.

Brooke tekniğinde, mukozayı ortaya çıkarmak için bağırsağın dönüşünü ve mukokutanöz dikişi içerir, bir son stomanın oluşturulması için kabul edilen yaklaşımdır.

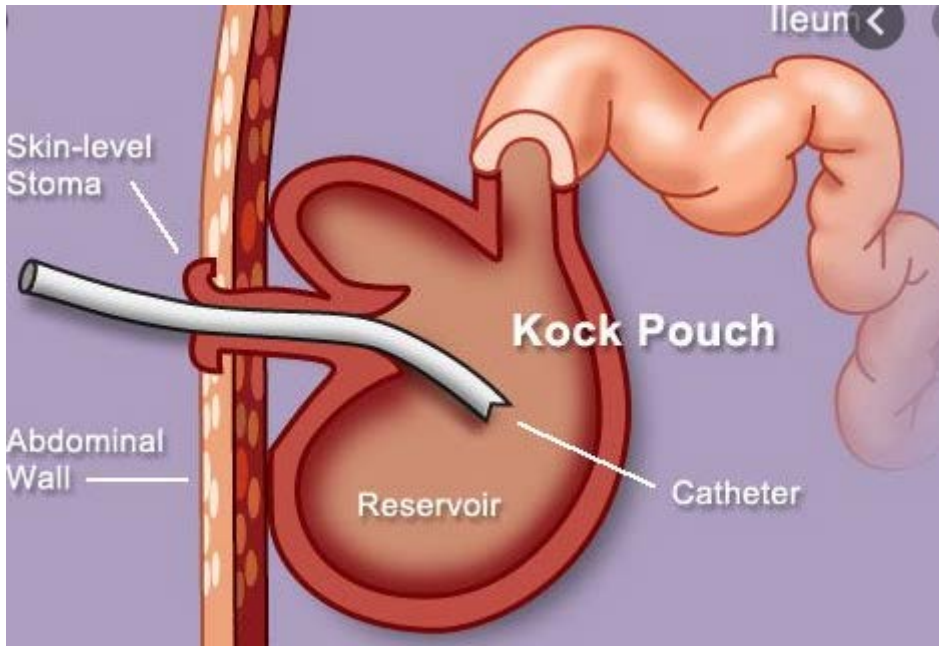


Şekil 21. Uç (Brooke) ileostomi

Kıta ileostomi - Kıta (kalıcı) ileostomi, bu tür bir prosedür konusunda uzmanlaşmış cerrahlar tarafından yapılır. Stoma ve ileal rezervuar, rezervuar içeriğinin ortadan kaldırılmasını sağlamak için hasta tarafından düzenli olarak entübe edilir. Kıta ileal rezervuarları, kıta prosedürü isteyen ve ileoanal poşa aday olmayan hastalarla sınırlıdır (532-534). Crohn hastalığı olan hastalarda bir kıta ileal rezervuarı kontrendikedir.



Şekil 22. Anal kanala anastomoz için kullanılan J, W ve S ileal torbaların anatomisi (ileal kese-anal anastomoz)



Şekil 23. Koch Poşu

Kolostomi - Distal kolon, rektum veya anüsün baypas edilmesi veya çıkarılması gerektiğinde kolostomi yapılır ve gastrointestinal sürekliliği sağlamak için tavsiye edilemez veya mümkün değildir. Distal rektum ve anorektal sfinkter mekanizması çıkarılırsa, kolostomi kalıcıdır; ancak, sfinkter mekanizması korunursa, ostominin tersine dönme potansiyeli vardır. İleostomilerde olduğu gibi, kolostomiler loop veya uç şeklinde oluşturulabilir.

Geçici kolostomi - Obstrükte veya perfore distal kolonun dekompresyonu için acil olarak geçici “saptırıcı” kolostomi yapılabilir. Geçici kolostomi, perianal sepsisin veya kolostomi distalindeki akut enflamatuvar sürecin iyileşmesini kolaylaştırmak için elektif olarak da yapılabilir. Saptırıcı kolostomi, alt kolorektal anastomozun gecikmiş iyileşmesi beklendiğinde veya anastomotik komplikasyon riski yüksek olduğunda da kullanılabilir. Yine de, bu amaç için loop kolostomi yerine tercih edilen stoma tipi loop ileostomidir (520,535,536).

Dekompresyon için kolostomi - Kolonda obstrükte lezyonu olan hastalarda, bağırsak perforasyonunu önlemek için acil dekompresyon gerekebilir (537). Kolostomi, fekal içeriğin boşaltılması için mekanizma sağlar ve ayrıca kolonoskopi ile teşhis için obstrükte bağırsağa erişime izin verir. Ek olarak, kolostomi dilate proksimal bağırsağın normal kalibrasyonunu geri kazanmasına izin verir, bu da sonraki bağırsak anastomozunu kolaylaştırabilir. En sık uygulanan kolostomileri tipleri; trasnvers loop kolostomi, çekostomi ve sigmoid loop kolostomidir.

Dekompresyon kolostomileri tipik olarak geçicidir. Dekompresyon amacıyla kolostomi kullanılarak kolon rezeksiyonuna aşamalı yaklaşım, abdominal kontaminasyon riskini azaltarak ve altta yatan hastalık sürecinin kesin yönetiminin acil olarak değil, elektif yapılmasını sağlayarak fayda sağlar. Bununla birlikte, ostomiye kapatmak için, ek bir prosedüre ihtiyaç duyulması, bazı hastalarda kişisel bakımla ilgili problemler, kolostominin önemli dezavantajlarıdır ve gözden kaçırılmamalıdır (538).

Fekal diversiyon için kolostomi - Loop ileostomi, geçici saptırmanın gerekli olduğu durumlarda daha düşük morbidite oranları ile daha güvenli bir saptırmadır, öyle ki saptırıcı kolostomi daha az kullanılır (520-524). Yine de kolostomi fistülöz sistemden, enflamasyon alanından, rezeke edilemeyen distal maligniteden veya distal anastomozun korunması dışkı akışını proksimale yönlendirmek için kullanılabilir. Bu ortamlarda fekal diversiyon, hastalık sürecinin sessizliğini veya anastomoz bölgesinin iyileşmesini destekler. Konservatif yönetimde başarısız olan veya başka cerrahi müdahaleye aday olmayan hastalarda fekal inkontinansın ayarlanmasında kolostomi de kullanılabilir.

Kalıcı Kolostomi - Kalıcı fekal diversiyon gerektiğinde, özellikle yaşlı hastalarda dehidrasyon ve elektrolit anormallikleri riskinde azalmaya sebep olduğu için kolostomi genellikle yararlıdır.

Hazırlık - Planlı ostomi oluşturulmadan önce preoperatif hazırlık stoma yeri seçimi, duygusal destek ve hasta eğitiminin yanı sıra daha sonraki taburculuk için erken planlama, hasta ve ailesi için devam eden rehabilitasyon bakımı ve ayaktan takibi içerir (539). Fekal diversiyon için ostomi gerektiren hastalar, sıklıkla sosyal kabul, cinsellik ve ekonomik yük konusundaki korkular ve yanılgılar sebebiyle fiziksel, psikolojik ve duygusal stres yaşarlar (540). Bu korkuları ortadan kaldırmak için ameliyat öncesi eğitim, danışma ve stoma yeri seçimi mümkün olduğunca yetenekli bir uzman stoma hemşiresi (enterostomal terapi hemşiresi, yara ve stoma hemşiresi) tarafından yapılmalıdır.

Hasta eğitimi ve danışmanlığı - Uzman stoma hemşiresi ameliyat öncesi danışmanlık, hastaların stoma ile ilişkili önemli yaşam tarzı değişikliklerine psikolojik olarak uyum sağlamasına yardımcı olarak yaşam kalitesini artırır. Retrospektif çalışmalar, uzman stoma hemşiresi katılımının, Amerika Stoma Derneği gibi destek grupların da katılımı gibi uzun vadede olumlu sonuçlar ve düşük komplikasyon oranları üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermiştir (535,541-545). Genel yaşam kalitesinin iyileştirilmesine ek olarak, preoperatif danışmanlık stomaya bağlı postoperatif komplikasyonların azalması (542,545), postoperatif hastanın stoma bakımında yeterliliğinin artması ve hastaneden erken taburculuk (547-549) ile ilişkilidir .

Stoma yeri belirleme ve işaretleme - Retrospektif incelemelerde, postoperatif komplikasyonları en aza indirmek ve postoperatif iyi bir yaşam kalitesi elde etmek için doğru yer seçimi şarttır (542,550,551). Acil cerrahi uygulanan hastalarda elektif cerrahiye göre kötü yerleşim yeri seçimi daha olasıdır (546,550,552,553). 748 hastanın dahil edildiği çok merkezli retrospektif bir incelemede, preoperatif stoma yeri işaretlenen hastalarda, işaretlenmeyenlere göre problem ve komplikasyon gelişme olasılığı anlamlı derecede daha az olduğunu bulunmuştur (%23 'e karşılık %46) (550). Tipik olarak, bölge ameliyat öncesi uzman stoma hemşiresi, cerrah ve hasta işbirliği ile seçilir. Uzman stoma hemşiresinin olmadığı, özellikle mesai saatleri dışında, acil cerrahi gerektiren durumlarda, stoma yerinin deneyimli bir cerrah tarafından belirlenmesi uygundur. Postoperatif dönemde uzman stoma hemşiresi ile

takip özellikle önemlidir ve önerilmektedir, çünkü acil durumlarda postoperatif stoma komplikasyonları daha yaygındır (546,552-554).

Stoma yerleşimi ile ilgili ameliyat öncesi dikkate alınacak faktörler arasında karın duvar konturu (oturma ve ayakta durma), önceki karın insizyonları, kemik çıkıntıları, meslek, giyim tarzı (kemer çizgisi), sakatlık ve herhangi bir fiziksel sınırlama bulunmaktadır. Yetersiz stoma yerleşimi komplikasyon riskini artırır ve yaşam kalitesini kötüleştirir. Hastanın stomayla ilgili bakımları kendi kendine yapmasını optimize etmek için genel ilkelere uyulmalıdır: Stoma karın orta çizgisinin her iki tarafında, umblikusun lateralinde ve altında uzanmalıdır. Genellikle, stoma için ek destek ve stabilite sağlayabilen rektus abdominis kasını kaplayan bir yer seçilir. Hasta stomayı görselleştirebilmeli ve zorlanmadan erişebilmelidir. Obez hastalarda, stoma genellikle karın duvarında (umbilicusun üstünde), stomanın hasta tarafından daha görünür olabileceği ve karın duvarının daha az kalın olduğu bir yerde olmalıdır. Stoma yerleşimi ideal olarak tüm kıvrımlardan, buruşukluklardan, önceki insizyonlardan, kemer hattından, göbek deliğinden ve kemik çıkıntılarından en az 5 cm uzakta olmalıdır, çünkü bunlar stomanın yapışmasını etkileyebilir. Bu özellikle obez hastalarda veya daha önce karın ameliyatı geçirmiş hastalarda önemlidir. Ameliyat öncesi stoma bölgesi belirlenemeye acil durumlarda, en makul yer, anterior superior iliak spine ve göbek çizgisinin üçte ikisidir.

Laparoskopi – Laparoskopik yaklaşım, tipik olarak belirgin bağırsak mobilizasyonu gerektirmeyen, loop ileostomi veya loop sigmoid kolostomi oluşturmak için laparotomiye güvenli ve etkili bir alternatiftir (555-560). Laparoskopi, adezyon olasılığının düşük olduğu (önceki birden fazla ameliyatın olmaması) durumlarda, işlevsiz bir stomaya (örneğin, bağırsak tıkanıklığının hafifletilmesine) ihtiyaç duyulması durumunda tercih edilen yaklaşım olmalıdır.

Laparoskopik yaklaşımın avantajları, karın boşluğunun mükemmel görünümünü sağlaması ve laparotomideki risk ve komplikasyonlarını en aza indirmesidir.

Önceden seçilmiş stoma bölgesine 12 mm' lik bir port yerleştirilir. Tüm karın boşluğu incelenir. Uygun olduğu görülürse, suprapubik ve sol iliak fossaya iki ek 5 mm port yerleştirilir. Adezyonlar, ostomi için kullanılacak bağırsak segmentinin görünürlüğünü ve erişilebilirliğini sınırlarsa, prosedür laparotomiye

dönüştürülebilir. Benzer bir yaklaşım sigmoid loop veya end kolostomi için kullanılır, ancak lateral çalışma portları bir loop ileostomi için yerleştirilenlere ayna görüntüsünde konumlandırılır.

Tek portlu teknikler de tarif edilmiştir. Karın erişimi daha önce belirlenen bölgede elde edilir ve pnömoperitoneum sağlanır. Anatomi onaylandıktan sonra, seçilen bağırsak döngüsü açıklıktan dışarı çıkarılır. Tek port cerrahisinde oryantasyonu doğrulamak zor olduğundan doğru oryantasyonu korumaya dikkat edilir. Bu nedenle, tek insizyon cerrahisi daha ileri seviyedeki laparoskopistler tarafından kullanılmalıdır.

Laparoskopik olarak uç veya loop sigmoid kolostomi oluştururken, bağırsak, rektosigmoidden inen kolon ortalarına kadar, lateralden mediale doğru mobilize ettirilir. Karın veya pelvik adezyonların varlığı dışında, mezenterin mobilizasyonu genellikle gerekli değildir. Açıklık oluşturulur ve cilde olgunlaştırılır. Stomayı olgunlaştırmadan önce, bağırsağın doğru yönü doğrulanmalıdır.

Stoma yapımı - Stoma, esas olarak, karın ön duvarı derisine bağırsağın anastomozudur; ancak özellikle kalın karın duvarı ve kısa, kalın mezenteri olan obez hastalarda yapılması zor olabilir.

Bağırsakların mobilizasyonu - Uygun bağırsak segmentinin seçimi, yaş, komorbiditeler, vücut habitusu ve dışkı diversiyonunun kalıcı mı yoksa geçici mi olacağı gibi çeşitli faktörlerle belirlenir (561). Stoma yapımı her zaman sağlıklı, iyi vaskülarize bir bağırsak parçası kullanılarak yapılmalıdır. Morbid obez hastalarda veya geniş adezyonları olan hastalarda beklenen zorluklar ortaya çıkar.

İnen kolostomi oluştururken splenik fleksurayı tamamen mobilize etmek, kolon mezenterinin tabanındaki medial peritoneal yapışıklıkları keserek bölmek, gerginliği azaltmak için IMA' yı sol kolonik arter orijininin proksimalinden ayırmak, gerginlik veya retraksiyon riskinden kaçınmak için gerekirse, stomanın hemen altındaki kolon mezenterinin üzerinde periton pencereleri oluşturmak mobilizasyonu kolaylaştırır. Ayrıca marjinal arterler korunurken, bağırsağın karın duvarından geçişini kolaylaştırmak için kalınlaşmış kolonik mezenter ve fazla tenia epiploikalar kesilmelidir. Tüm bu manevralar, gerektiğinde, karın duvarına düzgün bir şekilde çıkıntı yapan, iyi vaskülarize, gerilimsiz bir yaklaşımın oluşturulmasını sağlamak ve

komplikasyon riskini en aza indirmek için yeterli kalınlıkta bağırsağın harekete geçirilmesine yardımcı olacaktır:

Stoma açıklığı oluşturma - Karın duvarındaki açıklığın en uygun ölçüsünü belirlemek zor olabilir. Büyük açıklıklar parastomal herni riskini artırırken, küçük açıklıklar iskemi, darlık, stomada tıkanıklık veya nekroza neden olabilir. Deri ve fasiyal açıklıklar, mezenterik damarları ve bağırsak lümenini tıkamadan, seçilen bağırsağı karın duvarından çekecek kadar büyük olmalıdır. Önceden belirlenmiş stoma bölgesi üstündeki cilt, kalın dairesel bir insizyonla eksize edilir. Deri altı doku bıçak veya elektrokoter kullanılarak diseke edilir ve ön rektus fasyası açığa çıkarılır. Fasyada 2 cm dikey veya çapraz bir insizyon ("artı işareti") yapılır. Fasyal ayrıştırmayı en aza indiren ve hem ileostomi hem de kolostomi için iki parmak genişliğinin rahatça geçmesine izin veren 2 cm' lik bir dikey kesi yapılır. Genellikle, kolostomi için bağırsağın karın duvarından kolayca geçmesini sağlamak, gerginliği azaltmak, iskemiden kaçınmak ve venöz tıkanıklığı en aza indirmek için daha büyük açıklık gerekir. Standart teknikte, stoma açıklığı tipik olarak rektus abdominis kaslarından birinden geçer, bu teorik olarak stoma için ek destek ve stabilite sağlar.



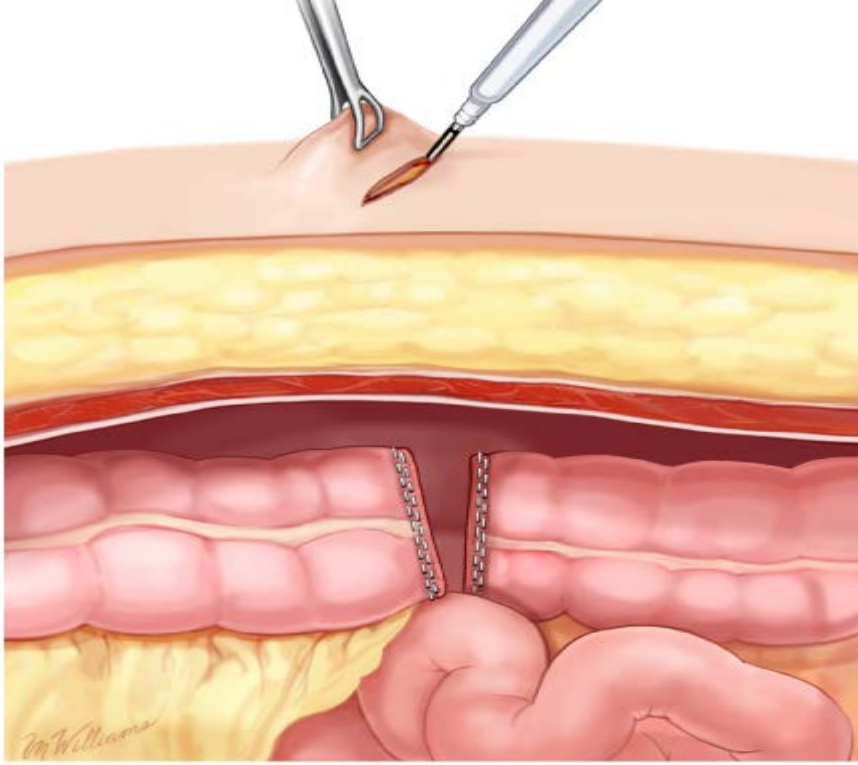
Stoma yapımı ve olgunlaştırılması

Uç Stoma - Açıklık oluşturulduktan ve profilaktik mesh yerleştirildiğinde, bağırsak segmenti karın duvarı içinden ilerletilir. Stoma olgunlaştırılırken bağırsak içine olası dökülmeleri önlemek için kalan tüm abdominal insizyonlar kapatılmalıdır.

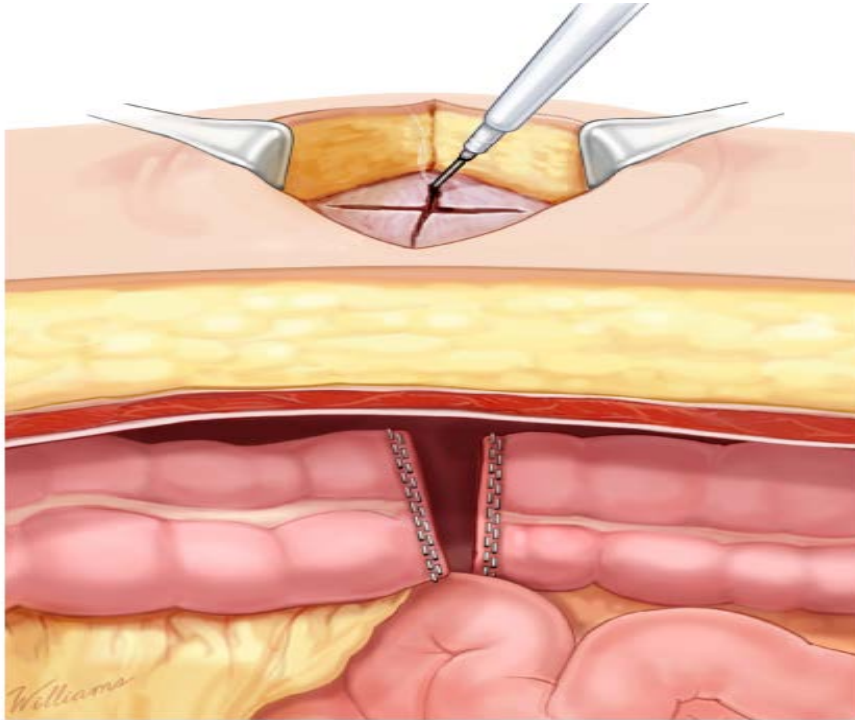
İleostomiler, içeriğinin stoma torbasına yeterli şekilde girmesini sağlamak için eversiyon sonrası karın duvarının en az 2-3 cm üstüne kadar çıkıntı yapmalıdır. Aksine, daha katı içeriği nedeniyle, kolostomiler karın duvarının üzerinde sadece 1-2 cm çıkıntı gerektirir. Bir end-ileostomi veya kolostomiye olgunlaştırmak için:

- İnce bağırsağın veya kolonun ucu karın duvarından geçirilir.
- Zimba hattı elektrokoterle kesilir.
- Bağırsakları abdominal duvara sabitlemek için saat 12, 3, 6 ve 9 yönlerinde eşit aralıklarla emilebilir dört sütür yerleştirilir. İleostomi yapılırken sütür, eversiyon yapmak için, bağırsağın tüm katlarını, seromüsküler tabaka ve karın dermisini, stomanın kesik ucundan yaklaşık 3 cm proksimalinden geçirilir.

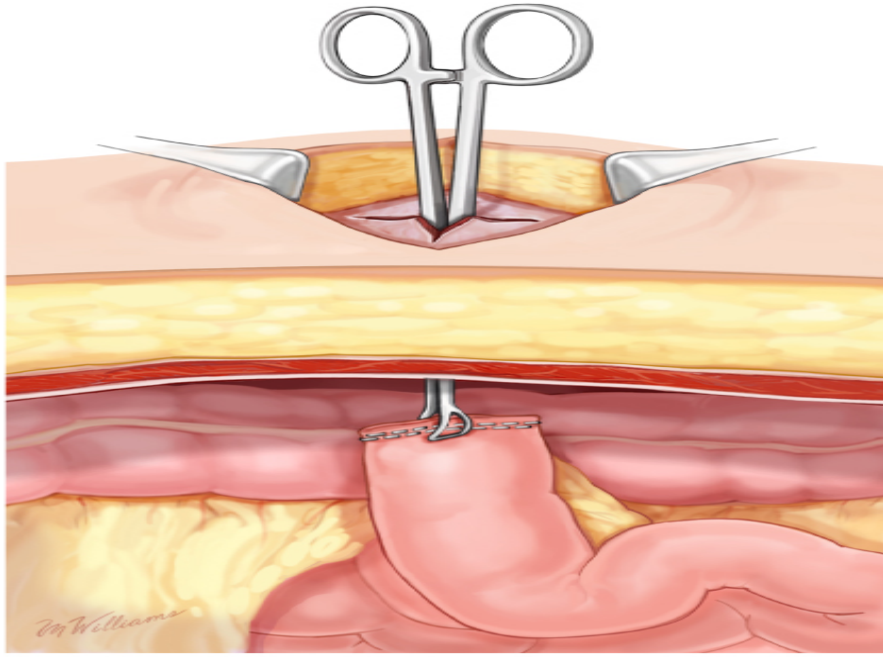
Kolostomi oluştururken sütür, kolonun kesik ucunun tüm katlarını ve karın duvarının dermisini içerir, ancak seromüsküler tabaka stomanın yeterli bir eversiyonunu sağlamak için de dahil edilebilir.



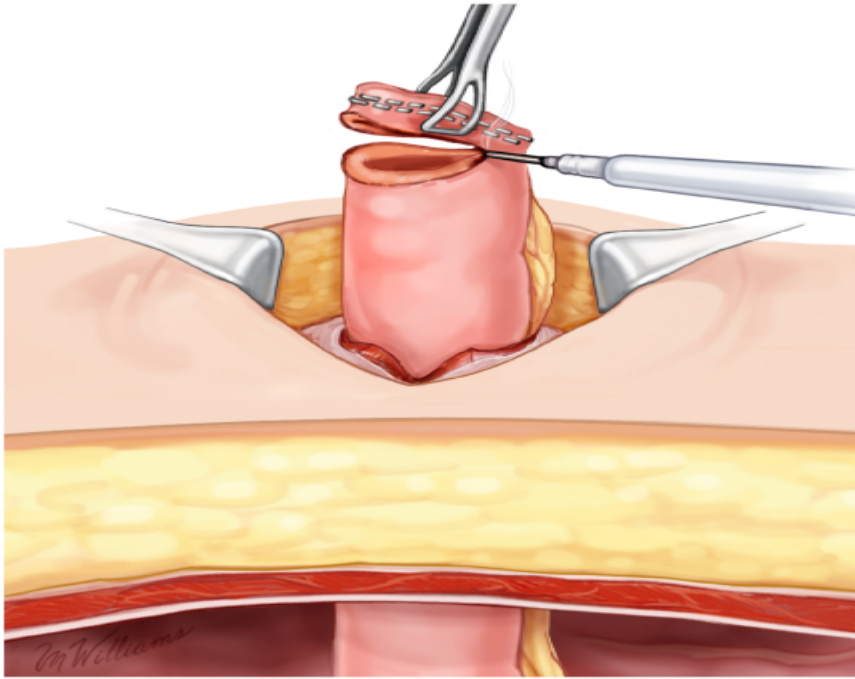
şekil 24. Ostomi yapımı - cilt insizyonu



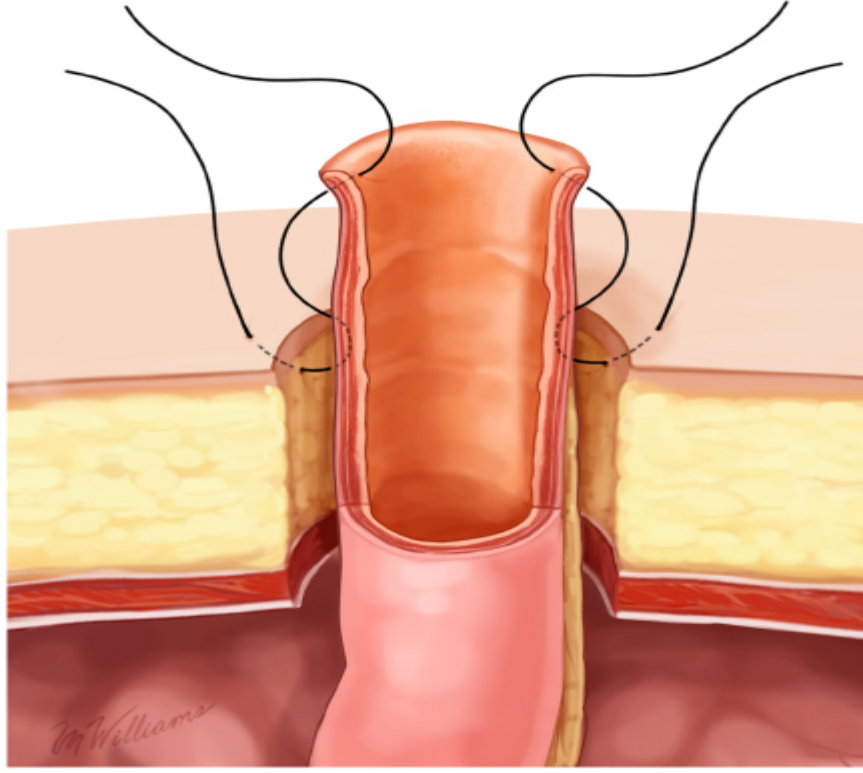
şekil 25. Fasya kesisi



Şekil 26. Karın duvarından segment yapımı



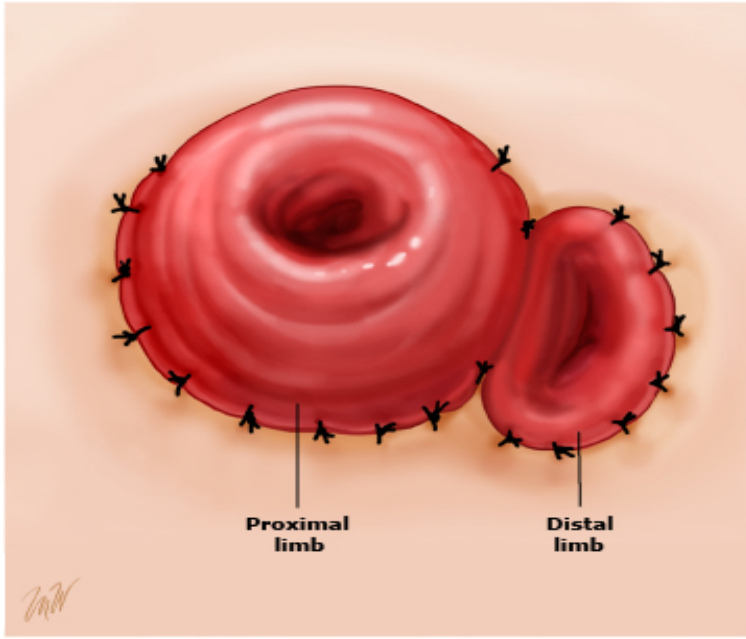
Şekil 27. Uç kolostomi



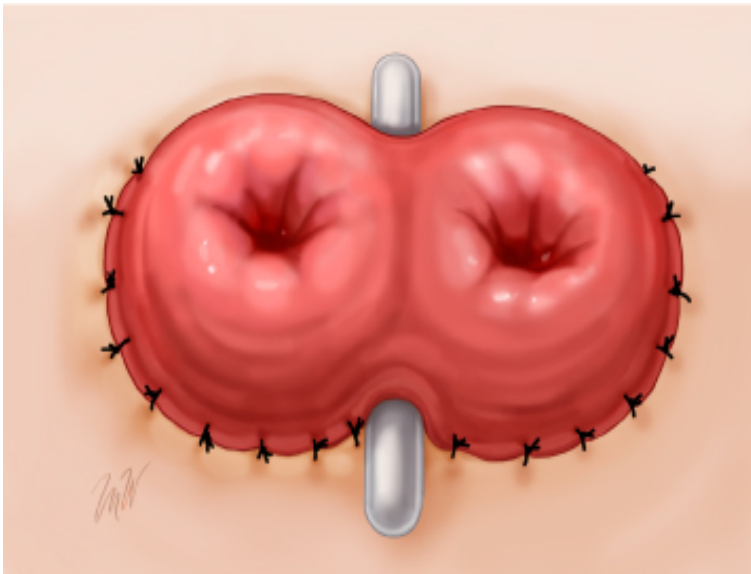
Şekil 28. ileostomi yapımı - karın duvarına dikiş

- Sütürler nazikçe çekilerek bağırsaklar everte edilir ve bağlanır. Sütürlerin bağlanmasıyla eversiyon oluşmadıysa, işlemi tamamlamak için seromüsküler tabaka sütürler arasında hafifçe itilir.
- Stomanın üzerine açık stoma adaptörü yerleştirilir bu da ameliyat sonrası yatakbaşında inceleme yapılmasını sağlar.

Loop stoma - Loop ileostomi veya kolostomi, disfonksiyonel bir distal parça ile veya çift uçlu stoma olarak yapılabilir. Çift uçlu stoma daha büyüktür ve idare edilmesi daha zordur; ancak yapımı daha az zaman aldığından, bazı cerrahlar tarafından acil durumlarda tercih edilebilir.



Şekil 29. Loop ileostomi - disfonksiyonel distal uzuv yapımı



Şekil 30. Loop kolostomi – Afferent ve efferent ans yapımı

Gecikmiş stoma olgunlaşması - Stoma olgunlaştırma zamanlaması, bağırsak görünümüne ve hastanın içinde bulunduğu acil duruma bağlıdır. Hastanın stabilize olması, bağırsağın yeterli kan akışı ile yaşayabilir olması ve ödemin stomayı karın duvarına düzgün bir şekilde sabitleyecek kadar çözülmesi şartıyla ameliyattan sonraki yedi gün içinde yapılmalıdır.

Stoma kapatılması

Kolostomi kapatılması - Hartmann prosedüründeki gibi geçici uç kolostomi için, altta yatan durumun tamamen çözülmesine kadar, hastanın sağlık durumu düzelene kadar, inflamasyona sekonder adezyonlar yumuşayıp açılana kadar, üç ile altı ay veya daha fazla beklenebilir. Kolostomi kapatılması genellikle kolostominin karın duvarından uygun şekilde mobilizasyonunu önleyen rezidü adezyonların ortadan kaldırılmasını gerektirir. Laparoskopi, kolostomi kapatılmadan önce zor adezyonları serbestlemek için kullanılabilir; ancak eksplorasyon için laparotomiye ihtiyaç duyulabilir.

Loop kolostomi için, eğer dışkı saptırmasına artık ihtiyaç olmadığı saptanırsa (distal anastomozun iyileşmesi durumunda) altı ile sekiz hafta içinde kapatılabilir. Loop kolostomisinin kapatılması, kolostominin karın duvarından çevresel olarak serbest bırakılmasıyla lokal olarak gerçekleştirilebilir. Proksimal ve distal anslar daha sonra staplerle anastomoz için yanyana hizalanır. İki ans arasındaki ortak kanal, lineer GIA stapler kullanılarak oluşturulur. Oluşan uçtaki açıklık daha sonra ikinci bir GIA veya TA staplerle kapatılır. Anastomoz daha sonra periton boşluğuna yerleştirilir ve fasya kapatılır. Alternatif olarak, stapler anastomoz mümkün değilse, elle dikilmiş anastomoz yapılabilir.

İleostomi kapatılması - Loop ileostomi yapıldığında, anastomoz iyileştikten sonra genellikle ilk prosedürü izleyen sekiz hafta ile üç ay arasında kapatılır.

Kapatma, yukarıda tarif edilen loop kolostomiye benzer şekilde gerçekleştirilir. Stoma karın duvarı için serbest bırakılır ve açıklıktan çıkarılır. Adezyonlar tamamen temizlendikten sonra, anslar anastomoz için hizalanır.

Stoma kapatılması, yüksek oranda insizyonel herni ile sonuçlanabilir. Eksternal oblik fasyanın gevşetilmesi, stoma kapatma bölgesindeki gerginliği azaltır, bu da mesh kullanımından kaçınırken insizyonel herni riskini azaltabilir.

Stoma Komplikasyonları – Komplikasyon oranları %14 ile 79 arasında değişmektedir (546,551,568-574). Stomaların neredeyse yarısı torba ve peristomal cilt sorunları nedeniyle "sorunlu" hale gelir (552,567, 575-576).

Komplikasyonlar, tipine göre değişmekle birlikte, uç kolostomi ve ileostomisi olanlarda komplikasyon oranları en azdır (572,577). Loop ileostomiler en yüksek komplikasyon oranlarına sahiptir (551,552,573). Uç ve loop ileostomilerinde görülen en yaygın problemler, dehidratasyon, cilt tahrişı ve ince bağırsak tıkanıklığıdır. Ayrıca tüm stomalarda prolapsus gelişse de, özellikle transvers kolon kullanılarak yapılan loop kolostomiler daha yaygındır (572,578). Parastomal herni ve retraksiyon, end ve loop ileostomi ve kolostomilerde en sık görülen komplikasyonlardır (520,572,578).

Stomal ve peristomal komplikasyonlar postoperatif erken dönemde veya stoma yapımını takip eden yıllar içinde ortaya çıkabilir (516,520,542,546,572,577-583).

Çok erken komplikasyonlar (günler) - Postoperatif dönemde (günler içinde) çok erken ortaya çıkan komplikasyonlar sıklıkla teknik sorunlarla ilişkilidir (552,573) ve sıklıkla ameliyathaneye geri dönmeyi gerektirir. Örnekler arasında stomaya giden anastomozun kırılması sebebiyle kolonda obstrüksiyon sayılabilir.

Erken komplikasyonlar (<3 ay) - Stoma yapımından sonraki üç ay içinde meydana gelen komplikasyonlardır ve genellikle suboptimal stoma bölgesi seçimi ile ilişkilidir (542,546,551) ancak hasta faktörlerinden (yaşlılık, zayıf beslenme, yüksek ASA derecesi, komorbiditeler, obezite, tütün kullanımı ve altta yatan malignite) daha ağır ölçüde etkilenir (546,552,575). Erken komplikasyonlar arasında stoma iskemisi/nekrozu, retraksiyon, kanama ve mukokutanöz ayrışma bulunur.

Stomal nekroz - Postoperatif dönemde hemen stoma nekrozu gelişme insidansı % 14 kadar yüksektir (546,553). Bağırsakların yeterli mobilizasyonu, stomaya kan akışının korunması ve yeterli stomal açıklık bu komplikasyondan kaçınmak için önemli faktörlerdir.

Stoma nekrozu için bağımsız risk faktörleri arasında acil cerrahi, obezite ve inflamatuvar bağırsak hastalığı, özellikle Crohn hastalığı bulunmaktadır (581).

Stomal nekroz en sık olarak venöz konjesyon veya arteriyel yetmezliğin sonucu olarak postoperatif erken dönemde görülür. En kritik değerlendirme stomaya yağlanmış bir test tüpü sokularak ve proksimal mukozayı görselleştirmek için bir el feneri kullanılarak gerçekleştirilebilen nekrozun derecesini belirlemektir. Diğer bir alternatif, esnek bir sigmoidoskop veya ışıklı bir anoskop kullanmaktır. Nekroz, ön

fasyanın altındaki proksimal bağırsağa kadar uzanıyorsa, derhal revizyon gereklidir. Proksimal bağırsak yaşayabilirse ve nekroz stoma ile sınırlıysa gözlem uygun olabilir. Ancak nekroz ilerlerse revizyon gereklidir. Sıyrıklar oluşursa, sadece nazik debridman gerekebilir. Stomada sıyrıkların oluşumu, retraksiyon ve torbalamada zorluklara neden olabilir, ancak cerrahi müdahale gerektirmeyebilir.

Akut durumlarda stoma iskemisi fasya üzerindeki mukoza ile sınırlı değildir ve bu nedenle gelecekte olası bir darlık olsa da gözlemlenebilir (584).

Kanama - Majör kanama nadirdir ve genellikle ya uygun olmayan bir adaptör uygulanmasına bağlı laserasyonu veya portal hipertansiyonu olan hastada peristomal varislerin varlığını gösterir. Minör kanamalar, ameliyat sonrası erken dönemde stoma oluşumu ile ilgili olarak veya daha sonra aşırı kuvvetli stoma temizliği ile ortaya çıkabilir. Kanamada ilk yaklaşım, kolay tanımlanabilirse direkt basınç uygulamak ve lokal koterizasyon (el tipi koter, gümüş nitrat) veya kanayan damarının dikilmesidir.

Peristomal varisler en sık primer sklerozan kolanjit durumunda ülseratif kolit için kolektomi yapılan hastalarda görülür. Peristomal varisler, portal hipertansiyonun diğer nedenleri olan hastalarda da gelişebilir. İlk yönetim doğrudan basınç ve ardından enjeksiyon skleroterapi veya doğrudan sütürden oluşur. Ancak rekürrens sıktır ve portal basınçlarını azaltmak için tıbbi tedavi veya müdahale gerekebilir (585-588)

Retraksiyon - Stomadaki gerginliğin tipik bir sonucu olarak, altı hafta içinde cilt yüzeyinin 0,5 cm veya daha altında bir stoma olarak tanımlanır (546,551). Stomal retraksiyon, sızıntıya ve torbanın yapışması ile ilgili zorluklara yol açarak peristomal cilt tahrişine neden olur. İnsidansı % 1-40 arasında değişmektedir (546,551-553).

En sık risk faktörleri; abdominal duvarın kalınlığı ve kısalmış mezenter nedeniyle obezite ve başlangıçtaki stoma yüksekliğinin <10 mm olmasıdır (552). Uygun stoma yüksekliği ve gerginliğin en aza indirilmesi bu komplikasyonu önlemede önemli faktörlerdir. Stoma fasyanın altına geri çekilirse, stoma çıkışından karın içi kontaminasyonu önlemek için acil ameliyat revizyonu gereklidir (575). Retrakte olmuş ama fasyanın üzerinde kalan stoma, lokal yara bakımı, konveks torbalama sistemi ve kemer veya bağlayıcı kullanımı ile yönetilebilir. Bu önlemler torba güvenliğini sağlayamazsa, cerrahi revizyon gerekebilir. Postoperatif kilo alımının bir sonucu olarak hastaların yaklaşık % 1' inde retraksiyon görülür. Aşırı kilolu hastalar, cerrahi

revizyondan önce kilo vermeye teşvik edilmeli ve desteklenmelidir. Retrakte bir stomanın ameliyat dışı tedavisi başarısız olursa, stomanın ameliyatla revizyonu veya tekrar oturtulması gerekir. Stomayı genellikle daha ince olan üst karın duvarına yerleştirmek yardımcı olabilir.

Mukokutanöz ayrışma - Ayrışm stomanın peristomal deriden ayrılmasını ifade eder. Sızıntı ve cilt tahrişine neden olur. Postoperatif erken dönemde hastaların % 12-24' ünde görülür (546,552). Bu komplikasyonu önlemeye yönelik en iyi yaklaşım, bağırsağı cilde yaklaştırırken titiz bir tekniktir. Ayrışma kısmi veya çevresel olabilir; çevresel ise, dokular sekonder iyileşmeye bırakılırsa stenoz oluşabilir. Çevresel ayrışma derhal revize edilmelidir. Daha az ciddi ayrışmalarda, kalsiyum aljinat, cilt bariyeri tozu, macun veya hidrofiber gibi emici bir malzeme ile defekt doldurulabilir. Bölgenin cilt koruyucu bariyer ile kapatılması yaranın akıntıdan korunmasına yardımcı olur ve iyileşmeyi kolaylaştırır.

Geç komplikasyonlar (>3 ay) - Geç dönem stoma komplikasyonları genellikle kalıcı ostomiler için tanımlanır, çünkü birçok geçici stoma üç ay içinde kapatılır (589). Risk faktörleri arasında stoma süresi, karın içi basınçtaki artışlar (obezite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı), acil cerrahi (546,552,553), bağırsakta stoma yüksekliği <10 mm olmasıyla yetersiz mobilizasyon ve uygun olmayan boyutta açıklık bulunur (546,575).

En sık görülen geç komplikasyonlar arasında parastomal herni, stoma prolapsusu ve stoma stenozu bulunur (551). Stoma kapatılması, sonrasındaki yara enfeksiyonu, gecikmiş iyileşme ve herni oluşumu gibi komplikasyonlarla ilişkili olabilir.

Parastomal herni - Parastomal herni oluşumu, özellikle kolostomi hastalarında yaygın bir komplikasyondur. Risk faktörleri obezite ve kötü karın kas tonusu, kronik öksürük üreten durumlar, stomanın rektus kasının dışına yerleştirilmesi ve büyük bir fasiyal açıklığı içerir. Çoğu parastomal herni asemptomatiktir ve komplikasyonlara (boğulma, obstrüksiyon) neden olmaz (585).

Prolapsus - Prolapsus, bağırsağın stomadan dışarıya doğru iç içe geçmesidir ve herhangi bir stoma türünde ortaya çıkabilir. Prolapsus, adaptörün yerleştirilmesini ve yapışmasını zorlaştırabilir ve uzun süreli prolapsus bağırsak ödemine neden olur, eğer anlamlıysa, inkarserasyon veya strangülasyona yol açabilir.

İnsidans % 7 ile 26 arasında değişmekte olup, en yüksek oranlar transvers loop kolostomi ve uç inen kolostomilerle ilişkilidir (546,553,572,589,590). Prolapsus için risk faktörleri arasında geniş abdominal açıklık, artmış abdominal basınç ve stoma proksimalinde fazla bağırsak loopu yer alır (36). Prolapsusu önlemek için stoma yapımı sırasında alternatif fiksasyon teknikleri önerilmiştir. Ancak, bu yaklaşımları destekleyecek veri yoktur.

Komplike olmayan prolapsus, ödemi azaltmak için soğuk kompresler ve/veya ozmotik ajan uygulaması ile konservatif olarak yönetilebilir, ardından prolapsusun manuel redüksiyonu ve koruma için kayış ile bir bağlama uygulaması yapılabilir.

Komplike prolapsus veya iskemik değişiklikler veya ciddi mukozal tahriş ve kanamaya neden olan prolapsus genellikle cerrahi müdahale gerektirir. Lokal revizyon, prolapse bağırsak segmentinin tam kat rezeksiyonu ve aynı yerde stoma yapımı ile yapılır. Nüks olması durumunda, ek barsak rezeksiyonu ve stomanın yer değiştirilmesi gerekebilir (551).

Stenoz - Stomal stenoz, normal fonksiyona izin vermeyen daralma anlamına gelir. İnsidans % 2 ile 15 arasında değişmektedir ve uç kolostomide daha yaygındır (551,554,591).

Stomal stenoz ameliyat sonrası erken dönemde ortaya çıkabilir, ancak aylar sonra gelişme olasılığı daha yüksektir. Fasiyal ve daha yüzeysel düzeylerde ödem nedeniyle ileostominin erken stenozu, fasiyal seviye proksimalinde büyük 36 French yumuşak uçlu Foley sondanın nazıkçe yerleştirilmesiyle konservatif olarak yönetilebilir. Sondanın balonu şişirilmemelidir. Önemli bir direnç varsa, prosedür terk edilmelidir. Perforasyondan kaçınmak için özen gösterilmelidir. Stenoz daha sonra ciltte veya fasya seviyesinde veya mukokutanöz bileşimin skarlanması veya darlığı nedeniyle sekonder olarak ortaya çıkabilir. Peristomal sepsis, retraksiyon, kötü oturan torbasistemi veya suboptimal cerrahi teknik nedeniyle oluşabilir. Hasta, sürece katkıda bulunabilecek diğer nedenler açısından değerlendirilmelidir (Crohn hastalığı, primer veya tekrarlayan malignite).

Hafif stenoz sadece az sayıda semptomla beraber olup stomanın dijital muayenesi ile tanımlanabilir ve genellikle diyet modifikasyonları ile önlenabilir, stomanın rutin dilatasyonu da yararlı olabilir, ancak kanıta dayalı değildir.

Klinik olarak önemli darlık genellikle kramp ağrısına ve ardından patlayıcı deşarja neden olur ve genellikle cerrahi düzeltme gerektirir (534,585). Bunlar içi lokal revizyon tercih edilebilir ama peristomal kanama, doku hasarı, fibrozis ve daha fazla stenoz gibi komplikasyonları mevcuttur. Lokal onarım, yeterli mobilizasyon ile skar dokusunun eksizyonunu ve yeni bir gerilimsiz stomanın oluşturulmasını içerir. Cilt açıklığının büyütülmesi bazı durumlarda yararlı olabilir (592).

Peristomal cilt problemleri (herhangi bir zamanda) - En yaygın stoma komplikasyonu, küçük cilt travmasından dermatite, ülserasyona, piyoderma gangrenozuma (Crohn hastalarında) kadar değişen şiddette peristomal cilt bozukluğudur. Peristomal cilt bozukluğu erken veya geç ortaya çıkabilir ve ileostomilerde kolostomilerden daha yaygındır.

Mekanik travma - Mekanik travma tipik olarak yapışkan ürünlerin tekrar tekrar çıkarılması veya aşırı agresif temizleme tekniklerinden kaynaklanan tahriş olmuş, soyulmuş cildin düzensiz alanları olarak ortaya çıkar.

Peristomal kıl olan hastalar, kıl foliküllerine mekanik travmayı önlemek için klipslemeyi öğretmelidir. Hastalara, torba çıkarılması sonucu cilt hasarını önlemek amacıyla cilt macunları (cilt dolgu macunları isteğe bağlı ve üreticiye özgüdür) kullanımı öğretilmeli ve peristomal cilt temizlerken hafif bir teknik kullanmaları konusunda uyarılmalıdır. Tedavi nedensel faktörlerin ortadan kaldırılmasını ve cilt bariyer pudrasının ilgili bölgelere uygulanmasını ve ardından toz halinde olmayan bir torba yüzeyi sağlamak için dolgu macunu veya nemlendirilmiş bir parmakla kurutmayı içerir (531,541,585).

Dermatit - Atık içeriğine bağlı olarak ileostomili hastalarda peristomal deri tahrişi daha yaygındır. Stomanın alt kısmı boyunca ciddi şekilde soyulmuş cilt ile karakterizedir. Torba uyumunu optimize etmek adına ileostomi için yaklaşık 2-3 cm yüksekliğinde bir çıkıntı ağzı oluşturmak, atıkların cilt ile temasını en aza indirmek için en iyi yöntemdir (593).

Peristomal cilt tahrişi ayrıca mekanik travma, torba ürününe alerjik reaksiyon veya sıcak ve nemli iklimlerde daha sık görülen veya antibiyotik tedavisiyle ilişkili peristomal mantar enfeksiyonundan da kaynaklanabilir (551).

Peristomal cildi korumak veya torba sisteminin yapışmasını sağlamak için kullanılan ürünlerden herhangi biriyle alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir; alerjik reaksiyonlar, rahatsız edici ajan ile temasa karşılık gelen ve bununla sınırlanan bölgede kaşıntı, eritem ve kabarcıklanma ile karakterizedir.

Tedavi, nedensel faktörlerin tanımlanmasını ve düzeltilmesini, alerjenlerin ortadan kaldırılmasını ve soyulmuş alanların bariyer pudra veya veya antifungal tozlarla (nistatin veya mikonazol) ile tedavisini içerir. Gerekirse, toz, dökülebilir bir yüzey sağlamak için nemli bir parmak veya deri dolgu macunu ile hafifçe kurulanabilir (534,541,585,586). Ciddi reaksiyonlar için bazen topikal steroidler gerekebilir (534,541,585).

Mümkünse, peristomal cilt problemleri olan hasta, uzman stoma hemşiresi tarafından görülmelidir. Refrakter peristomal deri dökümü varsa stoma yönetiminde deneyim ve uzmanlığa sahip bir cerraha sevk edilmesini sağlanmalıdır.

Parastomal ülserasyon - Peristomal cildin bitişik inflamasyon ile süreksizliği olarak tanımlanan parastomal ülserasyon genellikle enfekte postoperatif hematoma veya bağırsak fistülünün sonucudur (551).

Granülomlar - Granülomlar mukokutanöz sınırdaki kırmızı, nemli, eleve lezyonlardır. Genellikle tutulan sütür veya diğer yabancı materyallerin bir sonucudur. Granülomlar kolayca kanar ve hassas olabilir. Enfekte olabilirler. Bariyer bakımı sorun olabilir. Tedavi, herhangi bir yabancı materyalin incelenmesi ve çıkarılması ve lezyonun ortadan kaldırılmasıdır. Eleve dokuyu çıkarmak için gümüş nitrat uygulanmalıdır. Birkaç tedavi gerekebilir. Tedaviden sonra ve iyileşene kadar, alan bariyer pudrası ve dolgu macunu ile kabuklanmalıdır. Genişse, torba sisteminin alan iyileşene kadar tekrar ayarlanması gerekebilir. Lezyonların iyileşememesi veya sık tekrarı diğer patoloji açısından değerlendirilmelidir (594).

Peristomal piyoderma gangrenozum - Piyoderma gangrenozum (PG) belirsiz etiyolojisi olan nötrofilik bir dermatozdur. Peristomal piyoderma gangrenozum (PPG), tipik olarak inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olan hastalarda stoma bölgesinde ortaya çıkan bir PG alt tipidir. PPG, PG vakalarının % 15' ini oluştururken, yıllık milyonda 0,5 ile 1,5 oranında ortaya çıkar (595).

PPG tanısı klinikdir ve kesin bir tanı testi olmadığından genellikle dışlanmıştır. Lezyon sıklıkla sütür apsesi, kontakt dermatit, idrar veya fekal fistül, Crohn hastalığının bir uzantısı veya bir yara enfeksiyonu olarak yanlış teşhis edilir. PPG olduğundan şüphelenilen hastalar olası biyopsi için bir dermatoloğa yönlendirilmelidir.

Deri lezyonunun biyopsisi tanısal değildir, ancak bazı patolojileri (kanser, Crohn hastalığı) dışlamaya yardımcı olur (596). Diğer patolojileri ekarte etmek için deri biyopsisi yapılırsa, tipik bulgu akut ve kronik inflamasyondur. Biyopsi dikkatli yapılmalıdır çünkü bu yaranın boyutunu artırabilir. Granülomlar mikroskopik incelemede not edilebilir. Biyopsiler ülserasyonun ön kenarında 4-6 mm'lik punch biyopsilerle yapılmalıdır. Benzer şekilde, herhangi bir bulaşıcı etiyolojiyi değerlendirmek için kültürler de alınmalıdır; PPG ülserleri sterildir veya komensal cilt veya bağırsak florasını büyütür.

Stoma için etkilenmemiş bir bağırsak segmenti seçmek, bu komplikasyonu önlemenin en iyi yoludur. Bununla birlikte, bir kez meydana geldiğinde, bu lezyonlar şiddetine bağlı olarak sistemik, intralezyonel ve / veya topikal antienflamatuar ajanlar tarafından tedavi edilebilir (83).

1e. Lokal eksizyon

Lokal eksizyon, yüksek riskli özellikleri olmayan erken evre rektum kanserli hastalarda veya daha ileri hastalığı olup radikal cerrahi için tıbbi olarak uygun olmayan hastalar için uygun bir tedavidir. Transanal, transsfinkterik veya posterior sakral yaklaşımla yapılabilir. Transanal yol en çok kullanılan yöntemdir.

Lokal eksizyon hem tümörün hem de etraf rektum dokusunun tümör parçalanması olmaksızın beraber çıkarılmasına, işaretlenen marjinlerin, histolojik farklılaşma, vasküler tutulma ve invazyon derinliğinin patolojik olarak değerlendirilmesine izin verir. Ancak, mezorektal lenf düğümleri eksize edilemez ve evrelendirilemez. Bu yüzden mezorektumdaki lenf nodu metastazları veya tümör hücresi depozitleri gözden kaçabilir.

Lokal eksizyon kriterleri - Aşağıdaki tüm kriterleri karşılayan erken evre rektum kanserli hastalar lokal eksizyon için uygundur (20,597-601).

- Yüzeysel T0 veya T1 rektum kanseri

- Tümör çapı 3 cm' den az.
- Tümör bağırsak lümen çevresinin < % 30' unu içerir
- Tümör mobildir ve fikse değil
- Lokal eksizyonla net sınırlar elde etme şansı var
- Biyopside olumlu histolojik özellikler (iyi ile orta derecede diferansiye kanser, lenfovasküler veya perinöral invazyon yok)
- Bölgesel düğümlere (N0) metastatik hastalığın radyografik kanıtı yok
- Hasta agresif postoperatif sürveyans ile uyumludur.

Daha ileri hastalığı olan hastalar (CT2 veya daha yüksek) de yeterli danışma sonrasında lokal eksizyonla tedavi edilebilir, eğer (602,603):

- Herhangi bir transabdominal cerrahiye engelleyen tıbbi komorbiditeleri varsa
- Transabdominal cerrahiye reddediyorsa
- Metastatik hastalık nedeniyle kısa yaşam beklentisi varsa

Daha ileri hastalığı (T2 veya daha yüksek) olan hastalar, lokal eksizyondan önce neoadjuvan tedaviden yararlanabilir veya son patolojik evrelemeye bağlı olarak lokal eksizyondan sonra ek cerrahi veya adjuvan tedavi gerektirebilir.

Transanal eksizyon (TAE) : Geleneksel olarak alt rektum kanserleri en sık TAE tekniği ile eksize edilirdi (20,601-604). Modern uygulamalarda, TAE daha az yaygındır, ancak yine de anal kanalda çok distaldeki lezyonların lokal eksizyonu için veya transanal endoskopik cerrahi ekipman veya uzmanlık mevcut olmadığında gerçekleştirilir. TAE' nin dezavantajı, tedaviyi potansiyel olarak tehlikeye atabilecek %0 ile 31 arasında değişen yüksek nüks oranıdır (605-607).

Transanal endoskopik cerrahi (TES): TES erken rektal kanserin rezeke edilmesine transanal erişim sağlayan yeni bir tekniktir (608-620). Transanal endoskopik mikrocerrahi (TEM), Transanal endoskopik operasyon (TEO) veya Transanal minimal invaziv cerrahi (TAMS) seçenekleriyle üç şekilde yapılabilir.

TAE ile karşılaştırıldığında, TES gelişmiş görüntüleme, ortaya çıkarma ve değerlendirme sunar. Sonuç olarak TES, TAE'den daha düşük spesmen parçalanması, pozitif marjinler ve lokal nüks oranları sunar (621).

Posterior teknikler - TAE ile ulaşılamayan orta veya üst rektumdaki rektal kanserler posterior tekniklerden biriyle eksize edilirdi. Ancak, daha yüksek morbidite nedeniyle bu teknikler büyük ölçüde TES ile gölgelenmiştir (622,623). APR sonrası presakral boşluktaki lokal nüksleri tedavi etmek veya AAR veya prostatektomi sonrası ortaya çıkan fistülleri tedavi etmek için bir kurtarma seçeneği olarak kalmaktadır (624)

●**Transsfinkterik (York-Mason) prosedürü** - Transsfinkterik (York-Mason) prosedüründe, puborektalis, levator ani ve eksternal anal sfinkter kaslarını bölünerek rektuma posterior olarak yaklaşılr. Tümörün rezeksiyonunu takiben rektum ve arka insizyon öncelikle kapatılır (625).

●**Transsakral (Kraske) prosedürü** - Transsakral (Kraske) prosedürü rektumu transabdominal olarak harekete geçirir, daha sonra mobilize edilmiş rektum, koksiks rezeksiyonu ve levator ani kasını bölünerek elde edilen defektten posteriora verilir (626). Lezyon eksize edildikten sonra rektum ve arka insizyon esas olarak kapatılır (622).

Lokal eksizyonun sonuçları - Lokal eksizyonun sonuçları rektal kanserin T evresine bağlıdır. T1N0 tümörler için, lokal eksizyon, az sayıda lokal nüks (% 8) ve uzun süreli takip (7.1 yıl) ile dayanıklı kalan iyi sağkalım (% 84) ile ilişkilidir (627). T2N0 kanserleri için, hastalara lokal eksizyon öncesinde preoperatif KRT uygulandığında sağkalım sonuçları makuldü (üç yılda % 88) (602).

ABD (628) ve Avrupa' daki (629,630) güncel kılavuzlar T1N0 rektal kanserlerin lokal eksizyonunu önermektedir, bunlar arasında “orta ile iyi diferansiye tümör, lenfovasküler invazyon yokluğu ve perinöral invazyon yokluğu” dahil olmak üzere iyi patolojik özelliklere sahiptir.

Neoadjuvan tedavinin uygulanıp uygulanmadığına bakılmaksızın, lokal eksizyon sadece transabdominal cerrahi için uygun olmayan hastalarda veya klinik çalışmaların bir parçası olarak T2N0 rektal kanserler için yapılmalıdır. ≥T2N0 rektal kanser için tek cerrahi tedavi olan lokal eksizyon, şüphesiz hala mezorektumda mikrometastaz ve eksizyon yatağında rezidüel hastalık kaygıları açısından araştırılmaktadır.

Lokal eksizyon sonrası tedavi seçenekleri - Lokal eksizyonu takiben, hastalar nihai patolojik evrelemeye bağlı olarak ileri cerrahi veya tıbbi tedavi gerektirebilir veya gerektirmeyebilir. Olumlu histolojileri (pT1 veya daha az, negatif sınırlar, orta ile iyi

diferansiyasyon, lenfovasküler veya nöral invazyon yok) olanlar daha fazla tedavi gerektirmez ve yoğun endoskopik izleme ile takip edilebilir.

Olumsuz histolojileri (pT2 veya daha yüksek veya pozitif sınırların varlığı, zayıf farklılaşma veya lenfovasküler/perinöral invazyon) olan hastalara radikal transabdominal cerrahi uygulanmaları tavsiye edilmelidir, aksi takdirde lokal nüks oranı % 26 ile 47' ye kadar çıkabilir (627,631-633). Ek cerrahiye giremeyen veya isteksiz olanlar, adjuvan KRT ile tedavi edilir ve ardından nüks için yakın gözlem yapılır.

Olumlu histoloji - Histolojide yüksek risk özelliği olmayan T1 rektum kanseri için lokal eksizyon, dayanıklı lokal kontrol ve iyi sağkalım sağlayabilir. Bir çalışmada, tamamen eksize edilmiş düşük riskli T1 kanserleri olan hastaların sadece %6' sında, median 20 ay (4-36 ay) arasında lokal nüks gelişmiştir (634). On yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım sırasıyla %92 ve %98 idi.

Lokal nüksler tipik olarak lokal eksizyondan sonraki ilk üç yıl içinde görülür. Bu nedenle, lokal eksizyondan sonraki ilk üç ila beş yıl boyunca yoğun endoskopik takip önerilir. Beş yıl sonra lokal nüksler bildirilmiştir, ancak bunların gerçek lokal nüksleri mi yoksa yeni primerleri mi temsil ettikleri belirsizdir (635,636). Bu nedenle, endoskopik sürveyans daha az sık da olsa beş yıl sonra da sürdürülmelidir.

Olumsuz histoloji - Olumsuz histolojileri (pT2 veya daha yüksek hastalık, pozitif sınırlar, zayıf farklılaşma, lenfovasküler veya perinöral invazyon) olan hastalar, tercihen bir ile sekiz hafta içinde transabdominal cerrahi (TME) geçirmelidir. Neoadjuvan radyasyon tedavisi alan hastalarda, lokal eksizyon bölgesi tamamen iyileşene kadar ameliyat ertelenir.

Hemen tekrar ameliyat teklif edilen ancak reddedilen hastalar için alternatif, adjuvan KRT ve ardından yakın takiptir (637). Ancak bu tür hastalarda daha fazla rekürrens beklenebilir, çünkü adjuvan tedavi mezorektumdaki mikrometastazı veya eksizyon yatağındaki rezidüel hastalığı temizlemede etkili değildir.

Lokal eksizyon sonrası olumsuz histoloji için derhal yeniden ameliyat, lokal rekürrens sonrası yapılan kurtarma cerrahisinden daha iyi sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Bir çalışmada, derhal tekrar ameliyat geçiren hastalarda daha az lokal nüks görülmüş (% 8' e karşı %37), daha az metastatik hastalık gelişmiş (% 10' a

karşı % 23) ve ondan daha iyi olanlara kıyasla 10 yıl daha iyi sağkalım görülmüştür (% 89' a karşı % 72).

1f. Komplikasyonlar

İntraoperatif komplikasyonlar

AAR ameliyatı sırasında sık görülen komplikasyonlar; ince bağırsak ve kolon yaralanması, vasküler yaralanmalar, üreter yaralanması, mesane yaralanması, seminal veziküllerde yaralanma, vajen yaralanması, dalak yaralanması, presakral kanama, pelvik sinirlerde yaralanma, staplere bağlı komplikasyonlardır (staplerin ateşlememesi, anastomoz hattına başta vajen, mesane olmak üzere pelvik yapıların girmesi, anal kanaldan stapler yerleştirilirken distal stapler hattının aşırı gerilmeye bağlı açılması gibi).

Ameliyat sırasında üreter yaralanması en sık İMA ve lateral ligamanların bölünmesi sırasında ve pelvik peritonun kapatılması sırasında olmaktadır. Bu nedenle İMA bağlanırken ve kesilirken her iki üreterin bir kez daha kontrol edilmesi çok önemlidir. Ayrıca pelvik peritonun kapatılması sırasında üreterin dikiş içine alınma riski olabilmektedir. Radikal rezeksiyon yapılan kanser cerrahisinde pelvik peritonu kapatmak genellikle olanaklı olmaz, aslında gerekli de değildir. Bu manevranın pelvise ince bağırsak anslarının yapışmasını azaltmadığı düşünülmektedir. İyatrojenik üreter yaralanmalarının % 20-30' u ameliyat sırasında tanı almaktadır. Gecikmiş tanı, nefrektomi insidansında 7 kat artışa yol açmaktadır. Ameliyat sırasında üreter yaralanmasının fark edilip onarılması, geç dönem onarımlara göre daha başarılıdır.

AAR ameliyatında ender de olsa dalak yaralanmaları olabilmektedir (% 0,8). Rutin dalak mobilizasyonundan riski arttırdığı için kaçınılmalıdır. Dalak mobilizasyonu yapılan ameliyatlarda % 3 oranında yaralanma bildirilmiştir.

Kolorektal anastomozdan erken postoperatif hemoraji, kanama diyatezi olmadığında sık karşılaşılan komplikasyon değildir. Anastomoz kanamaları genellikle sızıntı tarzında olur. Stapler uygulanan anastomoz hattı kanamaları tipiktir. Çoğu hasta konservatif yaklaşımla (yakın monitörizasyon ve resüsitasyon, varsa kanama diyatezi düzeltilmesi) düzelir.

Postoperatif komplikasyonlar

Ameliyat sonrası erken dönemde sık görülen erken komplikasyonlar; tromboembolizm (TE), intraabdominal kanama, anastomoz hattından kanama, anastomoz kaçağı, stoma komplikasyonları (iskemi, nekroz, stoma retraksiyonu, stoma prolapsusu, stoma darlığı, parastomal herni, aşırı ileostomi deşarjı), intestinal obstrüksiyon, uzamış ileus, üriner retansiyon, mesane disfonksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, cinsel işlev bozukluğu, pelvik apse, cerrahi alan enfeksiyonu, kesi fıtığı, rektovajinal fistül olarak sayılabilir.

Tromboembolik olayların insidansı % 1-7 civarındadır. Otopsi serilerinde bu oran % 7-39' a kadar çıkmaktadır. Tromboembolik ataklar venöz ya da arteriyel kökenli olabilir; serebral, retinal arterler, mezenterik venler, deri, periferik derin venler ve pulmoner emboli. Pulmoner emboli ciddi bir komplikasyondur. DVT' lerin çoğu asemptomatiktir, ancak bazen pulmoner emboliye yol açarak ölümcül olabilmektedirler. Randomize çalışmalar, DVT profilaksisinin kolorektal kanser cerrahisi sonrası mortalitede azalmaya yol açtığını göstermektedir. DVT' den korunmak için sukutan heparin ya da düşük moleküler ağırlıklı heparin, elastik çorap ya da bandaj ve erken ambulasyon önerilmektedir.

Mesane disfonksiyonu AAR ameliyatlarından sonra sık görülen bir sorundur (% 20-30). Mesane disfonksiyonu nedenleri arasında anestezi ve sedasyon, anovezikal refleksin ameliyat ile uyarılması, otonomik inervasyonun zarar görmesi, AAR ve APR sonrası mesanenin posterior destek yapılarını kaybetmesi sayılabilir. Mesane disfonksiyonu genellikle yavaş yavaş düzelir. Kalıcı mesane disfonksiyonu sık değildir.

Geç dönem komplikasyonları

AAR ameliyatı sonrası geç dönemde görülen en önemli komplikasyonlar striktür ve inkontinestir. Rektum kanseri nedeniyle AAR ve stapler yardımı ile anastomoz uygulanan hastalarda stenoz oranı % 0,5-30 arasında değişir. Rektal stenoz gelişimi için tanımlanan risk faktörleri; anastomoz kaçağı, postoperatif radyoterapi, pelvik enfeksiyon, donatların tam olmaması, stapler ile yapılan anastomoz sonrası saptırıcı stoma uygulanmasıdır. En sık görülen semptomlar, konstipasyon, tenezm, "urgency", çamaşırın dışkı ile kirlenmesi ve kolon obstrüksiyonudur. Striktür gelişen bir hastada pelvik tümör nüksü varlığı mutlaka dışlanmalıdır.

C. Adjuvan Tedavi Uygulamaları

Cerrahi rezeksiyon rektal adenokarsinomlar için küratif tedavinin temel taşıdır, ancak sadece cerrahi tek başına erken evre hastalığı olanlarda yüksek iyileşme oranı sağlar . Birçok randomize çalışma, ameliyattan önce ve sonra KT ve RT eklenmesiyle sonuçları iyileştirmeye çalışmıştır. Rezeksiyon sonrası kolon kanseri ile karşılaştırıldığında daha yüksek lokal başarısızlık oranı nedeniyle, rektum kanserinde RT tedavinin önemli bir bileşeni olarak ortaya çıkmıştır. Başlangıçta rezeksiyon ile tedavi edilen hastalar için, postoperatif kemoradyoterapiye tipik olarak dört aylık bir adjuvan KT (toplam altı ay adjuvan tedavi) ve mevcut kanıtlar bunun sağkalım yararına anlamlı ilişkili olduğudur (638).

Daha yakın zamanlarda tedavi; mezorektal rezeksiyon sınırı pozitif ve transmural (T3/4) tümörü olan veya lenf nodu pozitif hastalar için tercih edilen kısa dönem RT' ye floropirimidin içeren KRT uygulaması şeklindedir.

Neoadjuvan KRT veya kısa süreli RT uygulanan birçok hastaya tipik olarak rezeksiyondan sonra uygulanan dört aylık bir sistemik kemoterapi dönemi sunulmaktadır. Ancak uygulama değişkendir, çünkü NAKRT ve cerrahiyi takiben adjuvan KT' nin uygulanmasını destekleyen doğrudan kanıtlar sayıca azdır (639). Yine de en azından ABD' de, onkologların çoğu bu ortamda adjuvan kemoterapiyi önermektedir ve hastaların çoğu bunu almaktadır (640). Ayrıca, özellikle neoadjuvan tedaviye tam patolojik yanıtı olan hastalarda, optimal rejim (tek başına bir floropirimidine karşı oksaliplatin içeren bir rejim) tartışılmaktadır.

D. Tedavi Sonrası Takip

Kolorektal kanserli hastalarda küratif tedaviler tamamlandıktan sonra takip önemlidir. Takipteki amaç, hastalık tekrar ederse, erken saptamak ve yeni oluşacak ikincil bir kanserin erken saptanmasıdır.

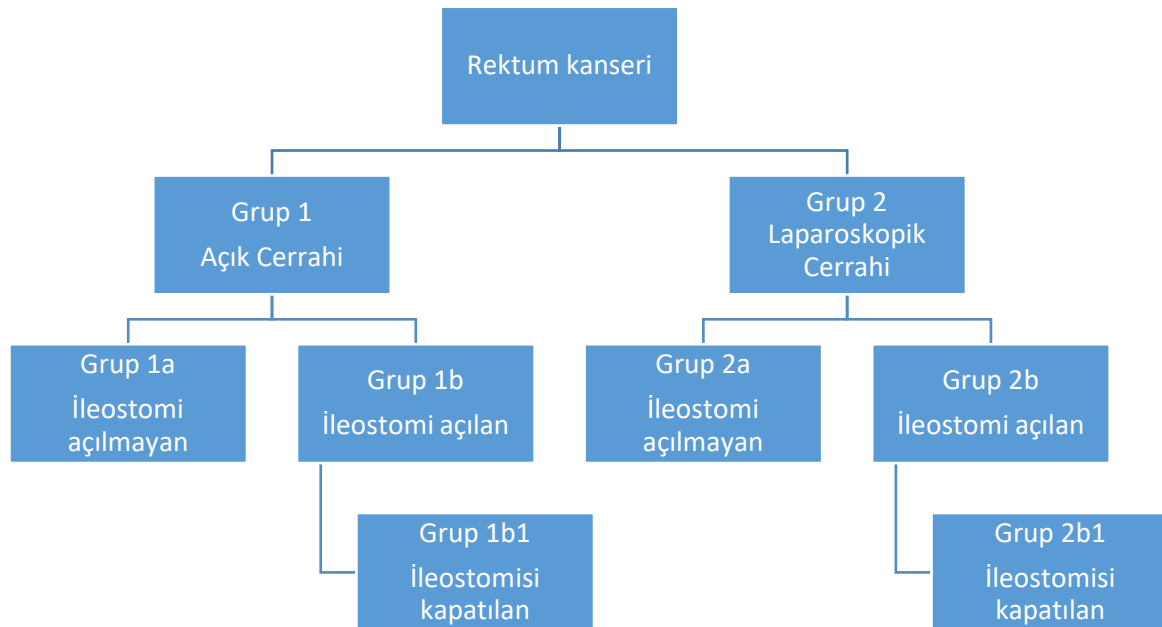
Takipte kolonoskopik tarama önemlidir. Eğer hastanın başlangıçta tüm kalın bağırsaklarının görüldüğü tam bir kolonoskopisi yoksa tedaviler tamamlandıktan sonra, kolonoskopi ile incelenmemiş kalan bağırsakta polip ya da ikincil bir kanser varlığı araştırılmalıdır. Başlangıçta tam kolonoskopisi olan hastalarda genellikle ameliyattan sonra 1. yılda kolonoskopi tekrarlanır ve eğer normal bulunursa sonrasında 3-5 yılda bir kolonoskopi tekrarlanmalıdır. Ancak 1. yıl kolonoskopisinde polip saptanmışsa doktorun belirleyeceği ayrı bir takip şemasına ihtiyaç vardır.

İlk 2-3 yılda, her 3-4 ayda bir, hastanın varsa şikayetleri ve fizik muayenesinin değerlendirildiği doktor muayenesi ve kanda CEA (karsinoembriyonik antijen) düzeyine bakılmalı, ayrıca BT yapılmadığı kontrol zamanlarında ise karın ultrasonu yapılmalıdır. İlk 2-3 yılda hastalık tekrarlama bulgusu saptanmazsa, sonraki 2 yılda takip süresi 6 aya çıkarılabilir.

Evre II-III kolon kanserli hastalarda tomografik takip ilk 3 yıl boyunca yılda bir yapılmalıdır. Sonraki yıllarda hastanın şikayeti veya fizik muayenesinde şüpheli bir bulgu olmadığı sürece rutin tomografik takibe gerek yoktur.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kolorektal Birimi tarafından Ocak 2013 – Aralık 2017 tarihleri arasında rektum kanseri nedeniyle elektif onkolojik cerrahi uygulanmış ve rezeksiyon sonrası anastomoz yapılmış olan 253 hasta dahil edildi. Hastaların tümü kolorektal cerrahlar tarafından TME prensiplerine göre ameliyat edildi. Çalışmadan dışlanma kriterleri; peritoneal karsinomatozis bulgusu, uzak metastaz, acil cerrahi, yara yeri enfeksiyonu ve insizyonel herni nedeniyle tekrar ameliyat edilen, postoperatif ölüm ile belirlenen tarihler arasında ameliyat edildikten sonra ulaşılamayan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar olarak belirlendi. Bu hastalardan çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 129 hasta örnekleme alındı. Hastaların 46'sı kadın (%36), 83'ü (%64) erkekti. Çalışmaya alınan hastalar, yapılan ameliyatın şekline göre (açık/laparoskopik) iki gruba ayrıldı ve her grup kendi içinde ileostomi açılıp açılmama durumuna göre sınıflandırıldı. Çalışma esnasında ileostomi açılan hastaların hepsinin stomaları kapatılmıştı. Hastaların 101'i (%78,3) açık (Grup 1) olarak, 28'i (%21,7) laparoskopik (Grup 2) olarak ameliyat edildi. Grup 1 ve 2'deki hastalar ileostomi açılanlar ve açılmayanlar olarak kendi içlerinde de ikiye ayrıldı. (Grup 1a-1b, Grup 2a-2b).



Şekil 31. Hasta grupları

Açık ve laparoskopik cerrahi uygulanmış ve bilgilendirilmiş onamı alınmış gönüllü hastalara beden görünüm skorlaması, kozmezis skorlaması ve özgüven skorlamasından oluşan on soruluk “Beden İmaj Skor Anketi” uygulandı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi alma durumu, tümörün yerleşim yeri, tümörün patolojik olarak T ve N evresi, ameliyatın açık veya laparoskopik olarak yapılması, saptırıcı ileostomi açılma durumu ile açılması halinde ileostomiyle yaşam süresi, adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi alma durumu kayıt altına alındı.

Çalışma için 02.02.2019’ da DEÜTF Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı. (**Onay No:** 2019/29-33)

VERİLERİN ANALİZİ

Elde edilen veriler önceden hazırlanmış olan istatistiksel veri analizi SPSS 22.0 programıyla kaydedildi. Veri girişi tamamlandıktan sonra istatistiksel analiz yapıldı. Sayı ile belirtilen verilerinin analizi için Ki-kare testi, ölçüm ile belirtilen verilerin analizi için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. P değeri 0,05 altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kolorektal Birimi tarafından Ocak 2013 – Aralık 2017 tarihleri arasında rektum kanseri nedeniyle elektif onkolojik cerrahi uygulanmış ve rezeksiyon sonrası anastomoz yapılmış olan, çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 129 hasta çalışmaya alındı.

Grup 1’ deki hastalar cinsiyet durumlarına göre karşılaştırıldı ve iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 8)

Tablo 8 : Hastaların cinsiyet durumlarına göre dağılımları

		GRUP 1a		GRUP 1b		
		n	%	n	%	
CİNSİYET	Erkek	13	65,0	50	61,0	$\chi^2=0,110$ $P=0,740$
	Kadın	7	35,0	32	39,0	

Grup 1’ deki hastalar yaş, boy ve kilo durumlarına göre karşılaştırıldı ve her iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 9)

Tablo 9 : Hastaların yaş, boy, kilo durumlarına göre dağılımları

	GRUP 1a			GRUP 1b			
	Minimum	Maximum	Medyan	Minimum	Maximum	Medyan	
YAŞ	35	85	63	32	88	61	U=700,000 $p=0.311$
BOY	152	179	171,50	145	192	165,5	U=669,500 $p=0.203$
KİLO	56	115	75,50	44	115	74,50	U=691,500 $p=0,278$

Grup 1’ deki hastalar tümör yerleşim yerlerine göre karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Açık cerrahi sonrasında ileostomi açılan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde üst yerleşimli tümör oranı daha yüksekti (Tablo 10).

Tablo 10 : Hastaların tümör yerleşim yerine göre dağılımları

		GRUP 1a		GRUP 1b		Anlamlılık
		n	%	n	%	
TÜMÖR YERLEŞİM YERİ	Alt	2	10,0	20	24,4	$\chi^2=6,333$ $p=0,042$
	Orta	2	10,0	22	26,8	
	Üst	16	80,0	40	48,8	

Grup 1' deki hastalar tümör evresine göre karşılaştırıldı ve her iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 11)

Tablo 11 : Hastaların tümör evresine göre dağılımları

	GRUP 1a			GRUP 1b			
TÜMÖR EVRESİ	Minimum	Maximum	Medyan	Minimum	Min-Max	Medyan	Anlamlılık
T	0	4	3	0	4	3	U=727,500 p=0,496
N	0	2	0	0	2	0	U=758,000 p=0.894

Grup 1' deki hastalar neoadjuvan KT/RT alıp almama durumlarına göre karşılaştırıldı ve her iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Açık cerrahi sonrası saptırıcı ileostomi açılan grupta neoadjuvan KT ve RT alma oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (Tablo 12).

Tablo 12 : Hastaların neoadjuvan KT/RT alma durumlarına göre dağılımları

		GRUP 1a		GRUP 1b		Anlamlılık
		n	%	n	%	
NEOADJUVAN KEMOTERAPİ	Almayan	13	65,0	13	15,9	$\chi^2=20,447$ $P=0,000$
	Alan	7	35,0	69	84,1	
NEODAJUVAN RADYOTERAPİ	Almayan	15	75,0	11	13,4	$\chi^2=32,108$ $P=0,000$
	Alan	5	25,0	71	86,6	

Grup 1' deki hastalar adjuvan KT/RT alıp almama durumlarına göre karşılaştırıldı ve her iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$.) (Tablo 13)

Tablo 13 : Hastaların adjuvan KT/RT alma durumlarına göre dağılımları

		GRUP 1a		GRUP 1b		Anlamlılık
		n	%	n	%	
ADJUVAN KEMOTERAPİ	Almayan	11	55,0	27	32,9	$\chi^2=3,351$ P=0,067
	Alan	9	45,0	55	67,1	
ADJUVAN RADYOTERAPİ	Almayan	15	75,0	74	90,2	$\chi^2=3,360$ P=0,060
	Alan	5	25,0	8	9,8	

Grup 1' deki hastalar anket skorlarına göre karşılaştırıldı ve her iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$.) (Tablo 14)

Tablo 14 : Hastaların anket puanlarına göre dağılımları

	GRUP 1a			GRUP 1b			Anlamlılık
	Min	Max	Med	Min	Max	Med	
Beden Görünüm Skoru	15	20	20	7	20	20	U=765,000, p=0.464
Kozmezis Skoru	11	24	17	3	23	16	U=634,000, p=0.114
Özgüven Skoru	3	4	4	2	4	4	U=810,500, p=0,844

Grup 2' deki hastalar cinsiyet durumlarına göre karşılaştırıldı ve her iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 15)

Tablo 15 : Hastaların cinsiyet durumlarına göre dağılımları

		GRUP 2a		GRUP 2b		
		n	%	n	%	
CİNSİYET	Erkek	7	77,8	12	66,7	$\chi^2=-$ $P=0,676^*$
	Kadın	2	22,2	6	33,3	

Grup 2' deki hastalar yaş, boy ve kilo durumlarına göre karşılaştırıldı ve her iki alt grup arasında boy ve kilo açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken yaş açısından bakıldığında ileostomi açılmayan grupta yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ($p<0,05$). (Tablo 16)

Tablo 16 : Hastaların yaş, boy, kilo durumlarına göre dağılımları

	GRUP 2a			GRUP 2b			Anlamlılık
	Minimum	Maximum	Medyan	Minimum	Maximum	Medyan	
YAŞ	57	75	68	41	83	60	$U=41,000$, $p=0.041$
BOY	150	179	165	155	183	165,5	$U=74,000$, $p=0.718$
KİLO	64	80	75	45	90	70,5	$U=63,000$, $p=0,354$

*Fisher'in kesin ki kare testinde ki-kare değeri yer almamaktadır.

Grup 2' deki hastalar tümör yerleşim yerine göre karşılaştırıldı ve her iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 17)

Tablo 17 : Hastaların tümör yerleşim yerine göre dağılımları

		GRUP 2a		GRUP 2b		Anlamlılık
		n	%	n	%	
TÜMÖR YERLEŞİM YERİ	Alt	-	-	7	38,9	$\chi^2=5,471$ $p=0,065$
	Orta	2	22,2	1	5,6	
	Üst	7	77,8	10	55,6	

Grup 2' deki hastalar tümör evrelerine göre karşılaştırıldı ve her iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 18)

Tablo 18 : Hastaların tümör evresine göre dağılımları

	GRUP 2a			GRUP 2b			
TÜMÖR EVRESİ	Minimum	Maximum	Medyan	Minimum	Min-Max	Medyan	Anlamlılık
T	0	4	3	0	4	2	U=66,500, p=0,433
N	0	1	0	0	3	0	U=76,000, p=0.677

Grup 2' deki hastalar neoadjuvan KT/RT alıp almama durumuna göre karşılaştırıldı ve her iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). İleostomi açılan grupta neoadjuvan KT ve RT alma oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (Tablo 19).

Tablo 19 : Hastaların neoadjuvan KT/RT alma durumlarına göre dağılımları

		GRUP 2a		GRUP 2b		Anlamlılık
		n	%	n	%	
NEOADJUVAN KEMOTERAPİ	Almayan	8	88,9	3	16,7	$\chi^2=-$ $P=0,001^*$
	Alan	1	11,1	15	83,3	
NEODAJUVAN RADYOTERAPİ	Almayan	8	88,9	6	33,3	$\chi^2=-$ $P=0,013^*$
	Alan	1	11,1	12	66,7	

Grup 2' deki hastalar adjuvan KT/RT alıp almama durumuna göre karşılaştırıldı ve her iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 20)

Tablo 20 : Hastaların adjuvan KT/RT alma durumlarına göre dağılımları

		GRUP 2a		GRUP 2b		Anlamlılık
		n	%	n	%	
ADJUVAN KEMOTERAPİ	Almayan	5	55,6	7	38,9	$\chi^2=-$ P=0,488*
	Alan	4	44,4	11	61,1	
ADJUVAN RADYOTERAPİ	Almayan	6	66,7	17	94,4	$\chi^2=-$ P=0,093*
	Alan	3	33,3	1	5,6	

Grup 2' deki hastalar anket skorlarına göre karşılaştırıldı ve her iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 21)

Tablo 21: Hastaların anket skorlarına göre dağılımları

	GRUP 2a			GRUP 2b			Anlamlılık
	Min	Max	Med	Min	Max	Med	
Beden Görünüm Skoru	20	20	20	11	20	20	U=72,000, p=0.308
Kozmezis Skoru	13	21	15	13	22	16,5	U=44,500, p=0.058
Özgüven Skoru	4	4	4	3	4	4	U=76,500, p=0,480

Grup 1 ve Grup 2' deki hastalar cinsiyet durumlarına göre karşılaştırıldı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 22)

Tablo 22 : Hastaların cinsiyet durumlarına göre dağılımları

		GRUP 1		GRUP 2		Anlamlılık
		n	%		%	
CİNSİYET	Erkek	63	61,8	19	70,4	$\chi^2=0,683$ P=0,409
	Kadın	39	38,2	8	29,6	

Grup 1 ve Grup 2’ deki hastalar yaş, boy ve kilo durumlarına göre karşılaştırıldı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 23)

Tablo 23: Hastaların yaş, boy, kilo durumlarına göre dağılımları

	GRUP 1a			GRUP 1b			Anlamlılık
	Minimum	Maximum	Medyan	Minimum	Maximum	Medyan	
Yaş	32	88	62	41	83	63	U=1271,500 p=0.541
Boy	145	192	167,50	150	183	165	U=1336,500 p=0.814
Kilo	44	115	75	45	90	73	U=1252,500 p=0,471

Grup 1 ve Grup 2’ deki hastalar neoadjuvan KT/RT alıp almama durumlarına göre karşılaştırıldı ve neoadjuvan KT alma açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, neoadjuvan RT alma oranı açık cerrahi grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekil de yüksekti ($p<0,05$). (Tablo 24)

Tablo 24 : Hastaların neoadjuvan KT/RT alma durumlarına göre dağılımları

		GRUP 1		GRUP 2		Anlamlılık
		N	%	n	%	
NEOADJUVAN KEMOTERAPİ	Almayan	26	25,5	11	40,7	$\chi^2=2,427$ P=0,119
	Alan	76	74,5	16	59,3	
NEODAJUVAN RADYOTERAPİ	Almayan	26	25,5	14	51,9	$\chi^2=6,935$ P=0,008
	Alan	76	74,5	13	48,1	

Grup 1 ve Grup 2' deki hastalar adjuvan KT/RT alıp almama durumlarına göre karşılaştırıldı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 25)

Tablo 25 : Hastaların adjuvan KT/RT alma durumlarına göre dağılımları

		GRUP 1		GRUP 2		Anlamlılık
		N	%	n	%	
ADJUVAN KEMOTERAPİ	Almayan	38	37,3	12	44,4	$\chi^2=0,465$ $P=0,488^*$
	Alan	64	62,7	15	55,6	
ADJUVAN RADYOTERAPİ	Almayan	89	87,3	23	85,2	$\chi^2=-$ $P=0,754^*$
	Alan	13	12,7	4	14,8	

*Fisher'in kesin ki kare testinde ki-kare değeri yer almamaktadır.

Grup 1 ve Grup 2' deki hastalar tümör yerleşim yerlerine göre karşılaştırıldı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 26)

Tablo 26 : Hastaların tümör yerleşim yerine göre dağılımları

		GRUP 1		GRUP 2		Anlamlılık
		n	%	N	%	
TÜMÖR YERLEŞİM YERİ	Alt	22	21,6	7	25,9	$\chi^2=1,998$ $p=0,368$
	Orta	24	23,5	3	11,1	
	Üst	56	54,9	17	63,0	

Grup 1 ve Grup 2' deki hastalar tümör evresine göre karşılaştırıldı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 27)

Tablo 27 : Hastaların tümör evresine göre dağılımları

	GRUP 1			GRUP 2			
TÜMÖR EVRESİ	Min	Max	Medyan	Min	Max	Medyan	Anlamlılık
T	0	4	3	0	4	2	U=1248,500 p=0,519
N	0	3	0	0	3	0	U=1109,000 p=0.118

Grup 1 ve Grup 2’ deki hastalar anket skorlarına göre karşılaştırıldı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 28)

Tablo 28 : Hastaların anket puanlarına göre dağılımları

	GRUP 1			GRUP 2			Anlamlılık
	Min	Max	Med	Min	Max	Med	
Beden Görünüm Skoru	7	20	20	11	20	20	U=1273,500, p=0.320
Kozmezis Skoru	3	24	16	13	22	16	U=1361,500, p=0.928
Özgüven Skoru	2	4	4	3	4	4	U=1346,500, p=0,653

Grup 1a, 1b, 2a ve 2b’ deki hastalar cinsiyet durumlarına göre karşılaştırıldı ve her dört alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 29)

Tablo 29 : Hastaların cinsiyet durumlarına göre dağılımları

		GRUP 1a		GRUP 1b		GRUP 2a		GRUP 2b		Anlamlılık
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	13	65,0	50	61,0	7	77,8	12	66,7	$\chi^2=1,115$ p=0,773
	Kadın	7	35,0	32	39,0	2	22,2	6	33,3	

Grup 1a, 1b, 2a ve 2b' deki hastalar yaş, boy ve cinsiyet durumlarına göre karşılaştırıldı ve her dört alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 30)

Tablo 30 : Hastaların yaş, boy, kilo durumlarına göre dağılımları

	GRUP 1a			GRUP 1b			GRUP 2a			GRUP 2b			Anlamlılık
	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	
Yaş	35	85	63	32	88	61	68	57	75	60	41	83	$\chi^2_{KW}=5.982$, $p=0.112$
Boy	152	179	171,5	145	192	165,5	150	179	165	155	183	165,5	$\chi^2_{KW}=1.959$, $p=0.581$
Kilo	56	115	75,5	44	115	74,5	64	80	75	45	90	75,5	$\chi^2_{KW}=1.978$, $p=0.577$

Grup 1a, 1b, 2a ve 2b' deki hastalar tümör yerlerine göre karşılaştırıldı ve her dört alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Hem açık cerrahi hem de laparoskopik cerrahi yapılan grupta üst yerleşimli rektal tümörlerde ileostomi açılma oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. (Tablo 31)

Tablo 31: Hastaların tümör yerleşim yerine göre dağılımları

		GRUP 1a		GRUP 1b		GRUP 2a		GRUP 2b		Anlamlılık
		n	%	n	%	n	%	n	%	
TÜMÖR YERİ	Alt	2	10,0	20	24,4	-	-	7	38,9	$\chi^2=13,781$ $p=0,032$
	Orta	2	10,0	22	26,8	2	22,2	1	5,6	
	Üst	16	80,0	40	48,8	7	77,8	10	55,6	

Grup 1a, 1b, 2a ve 2b' deki hastalar tümör evrelerine göre karşılaştırıldı ve her dört alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 32)

Tablo 32 : Hastaların tümör evresine göre dağılımları

	GRUP 1a			GRUP 1b			GRUP 2a			GRUP 2b			Anlamlılık
Tümör Evresi	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	
T	0	4	3	0	4	3	0	4	3	0	4	2	$\chi^2_{KW}=1.55$ 2, $p=0.670$
N	0	2	0	0	2	0	0	1	0	0	3	0	$\chi^2_{KW}=2.59$ 9, $p=0.458$

Grup 1a, 1b, 2a ve 2b' deki hastalar neoadjuvan KT/RT alıp almama durumlarına göre karşılaştırıldı ve her dört alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). İleostomi açılan alt gruplarda neoadjuvan KT ve RT alma oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (Tablo 33).

Tablo 33 : Hastaların neoadjuvan KT/RT alma durumlarına göre dağılımları

		GRUP 1a		GRUP 1b		GRUP 2a		GRUP 2b		Anlamlılık
		n	%	n	%	n	%	n	%	
NAKT	Almayan	13	65,0	13	15,9	8	88,9	3	16,7	$\chi^2=36.712$ $p=0,000$
	Alan	7	35,0	69	84,1	1	11,1	15	83,3	
NART	Almayan	15	75,0	11	13,4	8	88,9	6	33,3	$\chi^2=44.097$ $p=0,000$
	Alan	5	25,0	71	86,6	1	11,1	12	66,7	

Grup 1a, 1b, 2a ve 2b' deki hastalar adjuvan KT/RT alıp almama durumlarına göre karşılaştırıldı ve her dört alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 34)

Tablo 34: Hastaların adjuvan KT/RT alma durumlarına göre dağılımları

		GRUP 1a		GRUP 1b		GRUP 2a		GRUP 2b		Anlamlılık
		n	%	n	%	N	%	n	%	
AD KT	Almayan	11	55,0	27	32,9	5	55,6	7	38,9	$\chi^2=4.467$ $p=0,215$
	Alan	9	45,0	55	67,1	4	44,4	11	61,1	
AD RT	Almayan	15	75,0	74	90,2	6	66,7	17	94,4	$\chi^2=7.392$ $p=0,060$
	Alan	5	25,0	8	9,8	3	33,3	1	5,6	

Grup 1a, 1b, 2a ve 2b' deki hastalar anket skorlarına göre karşılaştırıldı ve her dört alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 35)

Tablo 35 : Hastaların anket skorlarına göre dağılımları

	GRUP 1a			GRUP 1b			GRUP 2a			GRUP 2b			Anlamlılık
	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	
Beden Görünüm Skoru	15	20	20	7	20	20	20	20	20	11	20	20	$\chi^2_{KW}=2.306$, $p=0.511$
Kozmezi s Skoru	11	24	17	3	23	16	13	21	15	13	22	16,5	$\chi^2_{KW}=5.341$, $p=0.148$
Özgüven Skoru	3	4	4	2	4	4	4	4	4	3	4	4	$\chi^2_{KW}=0.596$, $p=0.897$

Grup 1b ve Grup 2a' daki hastalar cinsiyet durumlarına göre karşılaştırıldı ve her iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 36)

Tablo 36 : Hastaların cinsiyet durumlarına göre dağılımları

		GRUP 1b		GRUP 2a		Anlamlılık
		n	%	n	%	
CİNSİYET	Erkek	50	61,0	7	77,8	$p=0,475^*$
	Kadın	32	39,0	2	22,2	

* Fisher' in kesin ki-kare testi uygulandığı için ki-kare değeri yoktur.

Grup 1b ve Grup 2a' daki hastalar yaş, boy ve kilo durumlarına göre karşılaştırıldı ve her iki grup arasında boy ve kilo açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken laparoskopik cerrahi yapılp ileostomi açılmayan grupta yaş oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,05$). (Tablo 37).

Tablo 37 : Hastaların yaş, boy, kilo durumlarına göre dağılımları

	GRUP 1b			GRUP 2a			Anlamlılık
	Minimum	Maximum	Medyan	Minimum	Maximum	Medyan	
Yaş	32	88	61,00	57	75	68	U=207,500 p=0.032
Boy	145	192	165,50	150	179	165	U=343,500 p=0.734
Kilo	44	115	74,50	64	80	75	U=365,500 p=0.963

Grup 1b ve Grup 2a' daki hastalar neoadjuvan KT/RT alıp almama durumlarına göre karşılaştırıldı ve neoadjuvan KT ve RT alma açısından her iki alt grup arasında istatistiksel k anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Açık cerrahi yapılp ileostomi açılan grupta neoadjuvan KT ve RT alma oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (Tablo 38).

Tablo 38 : Hastaların neoadjuvan KT/RT alma durumlarına göre dağılımları

		GRUP 1b		GRUP 2a		Anlamlılık
		N	%	n	%	
NEOADJUVAN KEMOTERAPİ	Almayan	13	15,9	8	88,9	p=0,000*
	Alan	69	84,1	1	11,1	
NEOADJUVAN RADYOTERAPİ	Almayan	11	13,4	8	88,9	p=0,000*
	Alan	71	86,6	1	11,1	

* Fisher'in kesin ki-kare testi uygulandığı için ki-kare değeri yoktur.

Grup 1b ve Grup 2a' daki hastalar adjuvan KT/RT alıp almama durumlarına göre karşılaştırıldı ve her iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 39)

Tablo 39 : Hastaların adjuvan KT/RT alma durumlarına göre dağılımları

		GRUP 1b		GRUP 2a		Anlamlılık
		n	%	n	%	
ADJUVAN KEMOTERAPİ	Almayan	27	32,9	5	55,6	$p=0,269^*$
	Alan	55	67,1	4	44,4	
ADJUVAN RADYOTERAPİ	Almayan	74	90,2	6	66,7	$p=0,074^*$
	Alan	8	9,8	3	33,3	

*Fisher'in kesin ki kare testinde ki-kare değeri yer almamaktadır.

Grup 1a ve Grup 2b' daki hastalar tümör yerleşim yerlerine göre karşılaştırıldı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 40)

Tablo 40 : Hastaların tümör yerleşim yerine göre dağılımları

		GRUP 1b		GRUP 2a		Anlamlılık
		n	%	n	%	
TÜMÖR YERLEŞİM YERİ	Alt	20	24,4	-	-	$\chi^2=3,581$ $p=0,167$
	Orta	22	26,8	2	22,2	
	Üst	40	48,8	7	77,8	

Grup 1b ve Grup 2a' daki hastalar tümör evresine göre karşılaştırıldı ve her iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 41)

Tablo 41 : Hastaların tümör evresine göre dağılımları

	GRUP 1b			GRUP 2a			
TÜMÖR EVRESİ	Min	Max	Medyan	Min	Max	Medyan	Anlamlılık
T	0	4	3	0	4	3	U=337,000 p=0.733
N	0	2	0	0	1	0	U=276,500 p=0.210

Grup 1b ve Grup 2a' daki hastalar anket skorlarına göre karşılaştırıldı ve her iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo 42)

Tablo 42 : Hastaların anket skorlarına göre dağılımları

	GRUP 1b			GRUP 2a			Anlamlılık
	Min	Max	Med	Min	Max	Med	
Beden Görünüm Skoru	7	20	20	20	20	20	U=306,000 p=0.182
Kozmezis Skoru	3	23	16	13	21	15	U=288,500 p=0.281
Özgüven Skoru	2	4	4	4	4	4	U=346,500 p=0.449

TARTIŞMA

Kolorektal kanserler; kadınlarda meme ve akciğer, erkeklerde ise prostat ve akciğer kanserlerinden sonra en sık görülen kanserlerdir. Kolorektal kanserler; toplam kanser vakalarının dünyada yaklaşık %16' sını oluşturmakta olup, kanser ilişkili ölümlerde %14 oranla ikinci sıklıktadır (26). Amerika verileri her yıl yaklaşık 104.610 kolon kanseri ve 43.340 yeni tanı rektum kanseri bildirmektedir (1). Avrupa Birliği verilerine göre rektal kanser insidansı yılda 15-25/100.000 vaka olarak bildirilmiştir (2). Ülkemizdeki en son resmi rakamlar değerlendirildiğinde hem erkeklerde hem de kadınlarda kolorektal kanserler üçüncü en sık görülen kanserdir. Erkeklerde yüz binde 23,1 ve kadınlarda ise yüz binde 14,4 sıklığında görülmektedir (3). Kolon kanseri insidansı son 3 dekatta artmaktadır. Kanser gelişme riski 50 yaşından sonra artar. Hastalık daha sık 7. dekatta görülür. Rektum kanseri metastaz ve lokal rekürrens açısından diğer kolon tümörlerine göre daha kötü prognozludur (4). Hayat boyu kolorektal kanser gelişme riski % 5 olarak bildirilmektedir.

Rektum kanserlerinin iki ana tedavi şekli vardır. Bunlar cerrahi total mezorektal rezeksiyon (TME) veya neoadjuvan kemoradyoterapi (NKRT) ile beraber total mezorektal eksizyondur. Rektum tümörün erken evrelerinde (T1-T2) sadece total mezorektal eksizyon uygulanırken, lokal ileri evrelerde (T3cd, T4 veya N metastaz) ve MRF tutulumunda preop neoadjuvan kemoradyoterapi de gerekmektedir. Lokal ileri evre rektum kanserinde, preoperatif neoadjuvan kemoradyoterapi standart hale gelmiştir. Bu sayede tümör boyut ve evresinde gerileme sağlanmış, ayrıca rekürrenste azalma ve yaşam süresinde artış saptanmıştır (6,7).

Doğru evreleme ameliyat öncesinde çok önemlidir. Çünkü lokal ileri hastalıkta küratif cerrahiye karşı rekürrens yüksektir. Bu hususu azaltabilmek ve sağkalımı arttırabilmek için preoperatif ve postoperatif dönemde ek tedavilerin seçilmesinde yardımcı olan en önemli etken evredir. Klinik ve histolojik olarak kanser tanısı konulduktan sonra bölgesel yayılım ve uzak organ metastazları araştırılır. Preoperatif evrelemede klinik muayenenin yanında görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır. İlk aşamada torakoabdominal bilgisayarlı tomografi (TABT), yüksek rezolüsyonlu pelvik manyetik görüntüleme (YRMR), endorektal ultrasonografi (EUS), endorektal MR (ERMR), pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET CT) kullanılmaktadır. Tedavide

birinci ana hedef tam bir iyileşme sağlanması, ikinci hedef ise anatomik ve fonksiyonel işlevlerin korunmasıdır. Onkolojik cerrahi bu hedefleri sağlayabilen ana tedavi yöntemidir. Rektum kanserinin evresi; tümör boyutu, patolojisi, tümörün pelvisteki yerleşimi ve hastanın sistemik ve lokal problemlerine bağlı gelişen bir tekniktir. Buna “Total mezorektal eksizyon (TME)” denir (7). 1982’ de Heald ve arkadaşlarının TME’ yi tanımlaması sonrası TME rektum kanseri tedavisinde “optimal cerrahi” tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir.

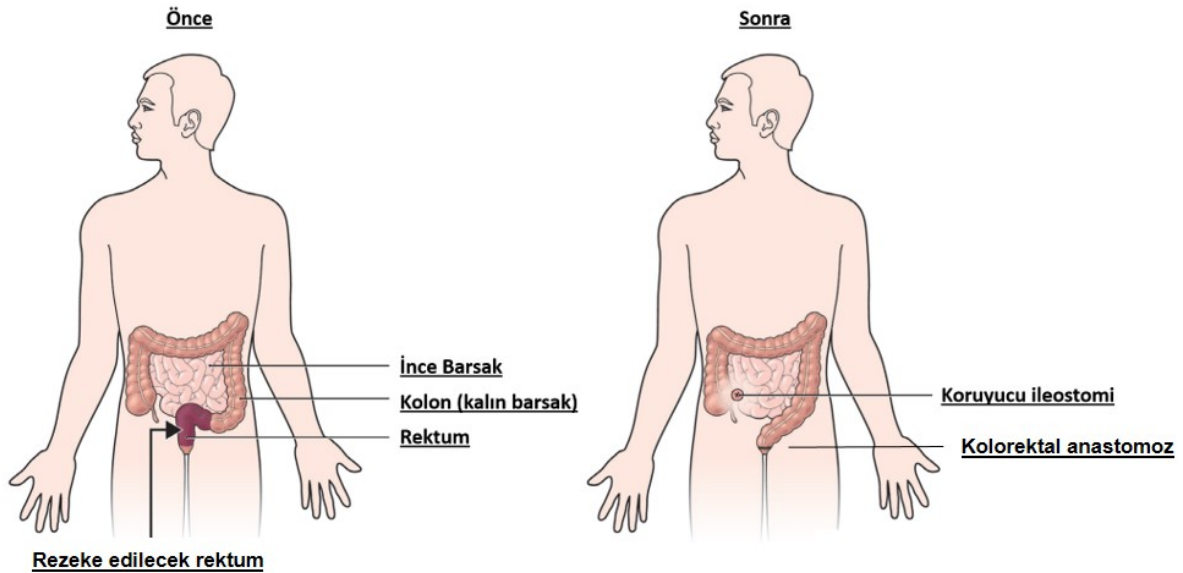
Rektum yerleşimli kanserlerin özellikle lokal nükslerinin azaltılması ve sağkalım avantajı sağlaması için ameliyat öncesi dönemde (neoadjuvant) kemoradyoterapi uygulanmaktadır (6). Uygulanan kemoradyoterapinin etkileri, kanserin varlığı, yandaş hastalıklar (diyabet, kardiyovasküler hastalık, steroid kullanımı, alkol ve sigara kullanımı, obezite, ameliyat öncesi beslenme bozukluğu), cerrahi teknik kolon ve rektum arasında yapılacak anastomozun iyileşmesini olumsuz etkileyebilmektedir (8). Bu anastomozda meydana gelebilecek kaçaklar hayatı tehdit edecek düzeyde sistemik toksisiteye neden olabileceği gibi kaçak sonrasında hastaların bir kısmında anastomoz bozularak kalıcı olarak kolostomi açılması gerekmektedir (9). Bu olumsuz durumdan kaçınmak amacıyla geçici (kolorektal anastomoz iyileşmesi tamamlanınca kapatılmak üzere) saptırıcı ileostomi açılmaktadır. Saptırıcı ileostomi ile geçici bir süre için ince bağırsağın son kısmının karın cildine ağızlaştırılarak dışkılamanın buradan dışarı alınması sağlanmaktadır. Böylece anastomoz hattından dışkı geçmeyeceği için anastomoz kaçağı gelişme olasılığı ve gelişirse de oluşabilecek komplikasyonların ciddiyeti azaltılabilmektedir.

Saptırıcı ileostomi ve ileostomi torbası kullanılmasının kişilerin vücut algısında ve kozmeziste bozulmalara yol açtığı çeşitli çalışmalarla ortaya koyulmuş, hatta bu durumun kişinin benlik saygısında bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (10). Rektum kanseri cerrahisinde vücut algısı ve kozmezisin bozulmasının tek nedeni sadece saptırıcı ileostomi oluşturulması değildir. Açık cerrahi girişimle yapılan tüm karın ameliyatlarının vücut algısı ve kozmezisi olumsuz etkilediği ve bu etkilenmenin minimal invaziv girişimlerde (laparoskopik ve robotik) daha az olduğu bilinmektedir (11-15).

Laparoskopik girişimlerin ana hedefi elbette kozmetik olarak daha kabul edilebilir ameliyat yaraları oluşturmak değildir; bu yöntem ile hastada oluşan cerrahi travma azalmakta, yara iyileşmesi ve günlük yaşam aktivitelerine dönüşü

hızlanmaktadır. Ne var ki hastalar tarafından en çok ilgi küçülmüş ameliyat yara izleri üzerine yoğunlaşmıştır. Hatta bu alanda daha az izli ameliyatlar (tek delikten laparoskopik cerrahi) ve hatta izsiz ameliyatlar (NOTES) yani doğal açıklıklar kullanılarak yapılan ameliyatlar yaygınlaşmaktadır (15-17). Rektum kanseri hastalarında uygulanan laparoskopik cerrahi işlemlerin vücut algısı ve kozmezisi olumlu etkileyeceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Çalışmamızın birincil amacı açık ya da laparoskopik rektum rezeksiyonu ameliyatı olan hastalarda saptırıcı ileostomi açılmasının vücut algısı ve kozmezis üzerine etkisinin belirlenmesidir. İkincil amacı ise laparoskopik rektum cerrahisi yapılan hastalarda saptırıcı ileostomi açılması ve kapatılmasının laparoskopik cerrahinin vücut algısı ve kozmezis üzerindeki olumlu etkilerini ne derecede düşürdüğünü saptamaktır.



Literatür gözden geçirildiğinde laparoskopik cerrahi yapılan hastaların vücut kozmezis algılarının açık cerrahi yapılan hastalara oranla daha iyi olduğunu belirten birçok çalışma vardır. Ancak bizim çalışmamızda literatürden farklı şekilde laparoskopik cerrahi yapılan hastalarda kozmezis algısının açık cerrahi yapılan hastalarla aynı olduğu bulundu. Her iki gruptaki hastaların anketteki beden görünüm skoru, kozmezis skoru ve özgüven skoruyla ilgili sorulara birbirinine yakın puanlar verdikleri dolayısıyla anket skorlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark içermediği gözlemlendi. Bu farkın çalışmaya dahil edilen hasta grubunun sosyokültürel ve coğrafi farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Türkiye’ de yapılan ve

laparoskopik cerrahi sonrası kozmezis algısının daha iyi olduğunu belirten çalışmaların büyük bir kısmı daha çok benign nedenlerle yapılan cerrahileri kapsamaktayken, bizim çalışmamızda malign bir nedenle cerrahi yapılmış olması da kozmezis algısının daha geri planda düşünülmesine neden gösterilebilir.

Bu iki ana gruba çalışmanın diğer parametreleri açısından bakıldığında sadece açık cerrahi yapılan grupta neoadjuvan RT alma oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Neoadjuvan KT ve RT alan hastalarda daha yüksek oranlarda ileostomi açılması klinik uygulamalarla da örtüşmektedir çünkü bu hastalarda saptırıcı ileostomi açılarak KT ve RT' nin anastomoz hattı iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkileri azaltılabilmektedir.

Çalışmamızda laparoskopik cerrahi yapılan alt grup incelendiğinde; hem saptırıcı ileostomi açılan grubun hem de ileostomi açılmayan grubun anketteki beden görünüm skoru, kozmezis skoru ve özgüven skoruyla ilgili sorulara birbirinine yakın puanlar verdikleri dolayısıyla anket skorlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark içermediği gözlenmiştir. Dolayısıyla ileostomi açılıp açılmamasının beden kozmezis algısı üzerine anlamlı fark oluşturmadığı söylenebilir. Bu durumun da çalışmamızın malign bir hastalık nedeniyle yapılmış olmasından kaynaklandığı düşünülebilir. İki ana grubun karşılaştırılmasındakiyle benzer şekilde Grup 2' deki hastalar kendi içlerinde karşılaştırıldığında da ileostomi açılan grupta neoadjuvan KT ve RT alma oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandığı görülmüştür. Gene Grup 2' deki hastalar karşılaştırıldığında, ileostomi açılmayan grupta yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ancak bunun klinik uygulamada anlamı yoktur.

Çalışmamızda açık cerrahi yapılan alt grup incelendiğinde; hem saptırıcı ileostomi açılan grubun hem de ileostomi açılmayan grubun anketteki beden görünüm skoru, kozmezis skoru ve özgüven skoruyla ilgili sorulara birbirinine yakın puanlar verdikleri dolayısıyla anket skorlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark içermediği gözlenmiştir. İki ana grubun birbiriyle ve laparoskopik alt grupların karşılaştırılmasındakiyle benzer şekilde, Grup 1' deki hastalar kendi içlerinde karşılaştırıldığında da ileostomi açılan grupta neoadjuvan KT ve RT alma oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandığı görülmüştür. Klinik gözlemlerimizden farklı olarak açık cerrahide ileostomi açılma oranı üst rektum yerleşimli tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir.

Çalışmamızdaki tüm alt gruplar karşılaştırıldığında; beden görünüm skoru, kozmezis skoru ve özgüven skoruyla ilgili sorulara birbirinine yakın puanlar verdikleri dolayısıyla anket skorlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark içermediği gözlenmiştir. Benzer şekilde dört alt grup kendi arasında karşılaştırıldığında; ileostomi açılan alt gruplarda neoadjuvan KT ve RT alma oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Ayrıca hem çık cerrahi hem de laparoskopik cerrahi yapılan gruplarda üst yerleşimli rektal tümörlerde ileostomi açılma oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı.

Çalışmadaki iki uç grup olarak Grup 1b ve Grup 2a karşılaştırıldığında; beden görünüm skoru, kozmezis skoru ve özgüven skoruyla ilgili sorulara birbirinine yakın puanlar verdikleri dolayısıyla anket skorlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark içermediği gözlenmiştir. Benzer şekilde iki uç grup kendi arasında karşılaştırıldığında; açık cerrahi yapıp ileostomi açılan grupta neoadjuvan KT ve RT alma oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca laparoskopik cerrahi yapıp ileostomi açılmayan grupta yaş oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ancak bunun da klinik açıdan önemi yoktur.

Çalışmanın tüm verileri tek merkezli olarak toplanmış ve anket uygulaması tek kişi tarafından yapılmıştır. Hastalarla ilgili tüm veriler PROBEL' de kayıtlıdır. Bu yönüyle çalışmanın verileri güvenilirirdir.

Çalışmanın daha fazla sayıda hasta ile yapılması verilerin güvenilirliği açısından daha uygun olacaktır.

Çalışmamız, literatürde laparoskopik ve açık rektum kanseri cerrahisi yapılan hastaların kozmetik algılarının nasıl olduğuna dair çok fazla çalışmanın olmaması ve literatürdeki bu boşluğu doldurması açısından önemlidir. Daha önceki çalışmalar genelde benign hastalıkları kapsayan cerrahileri içeren çalışmalardır. Bizim çalışmamızın farklı sonuç vermesinin nedeni; malign hastalık durumunda yaşam süresi ve kalitesinin hastalar tarafından daha ön planda tutulması olarak düşünülmüştür. Daha fazla veri elde edilene kadar, en iyi cerrahi yaklaşımın tümör ve hasta özellikleri ve cerrah deneyimi ile ayrı ayrı belirlenmesi gerekir. Kanser için laparoskopik rektal cerrahi yaparken, diseksiyonda zorluklar ortaya çıktığında cerrahlar açık cerrahiye dönmek düşük eşiğe sahip olmalıdır.



KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD. Colorectal Cancer Statistics, 2020
2. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2017;28:22-40.
3. Türkiye kanser istatistikleri 2015, 2018.
4. Sagar PM, Pemberton JH. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83 (3): 293–304.
5. Buhre LM, Mulder NH, de Ruiter AJ, et al. Effect of extent of anterior resection and sex on disease-free survival and local recurrence in patients with rectal cancer. *Br J Surg* 1994;81:1227–29
6. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638- 646.
7. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery : the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-16
8. Kingham TP, Pachter HL. Colonic Anastomotic Leak: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *J. Am. Coll. Surg.* [Internet]. American College of Surgeons; 2009;208:269–78.
9. Kube R, Mroczkowski P, Granowski D, Benedix F, Sahm M, Schmidt U, et al. Anastomotic leakage after colon cancer surgery: A predictor of significant morbidity and hospital mortality, and diminished tumour-free survival. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2010;36:120–4.
10. Beden B, Saygı B. Stomalı Bireylerde Beden İmajı ve Benlik Saygısı. 2008;154–9.
11. Sucullu I, Filiz AI, Canda AE, Yucel E, Kurt Y, Yildiz M. Body image and cosmesis after laparoscopic or open appendectomy. *Surgical Laparoscopic Endoscopic Percutan Tech* 2009 Oct; 19(5)
12. Canda AE, Sucullu I, Ozsoy Y, Filiz AI, Kurt Y, Demirbas S, Inan I. Hospital experience, body image, and cosmesis after laparoscopic or open splenectomy. *Surgical Laparoscopic Endoscopic Percutan Tech* 2009 Dec; 19(6)
13. Dunker MS, Stiggelbout AM, van Hogezaand RA, Ringers J, Griffioen G, Bemelman WA. Cosmesis and body image after laparoscopic-assisted and open ileocolic resection for Crohn's disease. *Surg. Endosc.* [Internet]. 1998;12:1334–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9788857>
14. Velanovich V. Laparoscopic vs open surgery: a preliminary comparison of quality-of-life outcomes. *Surg. Endosc.* 2000;14:16–21.
15. Scarpa M, Erroi F, Ruffolo C, Mollica E, Polese L, Pozza G, et al. Minimally

- invasive surgery for colorectal cancer: quality of life, body image, cosmesis, and functional results. *Surg. Endosc.* [Internet]. 2009;23:577–82.
16. Canda AE, Arslan NC, Yıldırım N, Transvaginal Appendectomy. Available from: https://www.turkcer.org.tr/files/files/2014_bildiri_kitabi.pdf
 17. Canda AE, Neşani S, Terzi C, Sökmen S, Füzün M. Single Incision Laparoscopy Assisted Right Hemicolectomy. *Kolon Rektum Hastalıkları Dergisi* 2010; 20: 177-181
 18. Sadler TW, Langman Medikal Embriyoloji, Palme 13. Baskı Ankara, s. 247-248
 19. Arıncı K, Elhan A. Anatomi Cilt 1 Güneş Kitapevi Ankara 2001, s. 256-257
 20. Monson JR, Weiser MR, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum* 2013; 56:535.
 21. Lowry AC, Simmang CL, Boulos P, et al. Consensus statement of definitions for anorectal physiology and rectal cancer. *Colorectal Dis* 2001; 3:272.
 22. Abramson DJ. The valves of Houston in adults. *Am J Surg* 1978; 136:334.
 23. Junquerio C. Corneiro J., Kevey R., 'Basic Histology' 7 th Edition, Appaleton&Lange, 1992; 306-311
 24. Kierszenbaum A.L. 'Histology and Cell Biyology; An introduction to Pathology', Mosby, 2002; 438-442.
 25. Demir R; Fonksiyonel ilişkileriyle Histoloji atlası 9 Baskı, Palme Yayıncılık Ankara, 2001, s212-213
 26. Brenner DR, Heer E, Sutherland RL, et al. National Trends in Colorectal Cancer Incidence Among Older and Younger Adults in Canada. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e198090.
 27. <https://www.naaccr.org/wp-content/uploads/2018/01/Cancer-in-Victoria-Statistics-Trends-2016.pdf> (Accessed on August 06, 2019).
 28. Ward EM, Sherman RL, Henley SJ, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Featuring Cancer in Men and Women Age 20-49 Years. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111:1279.
 29. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, et al. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? *J Am Coll Surg* 2011; 213:352.
 30. Meester RGS, Mannalithara A, Lansdorp-Vogelaar I, Ladabaum U. Trends in Incidence and Stage at Diagnosis of Colorectal Cancer in Adults Aged 40 Through 49 Years, 1975-2015. *JAMA* 2019; 321:1933.
 31. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. *Mayo Clin Proc* 2014; 89:216.

32. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer* 2012; 118:3636.
33. Doubeni CA, Major JM, Laiyemo AO, et al. Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1353.
34. Klabunde CN, Cronin KA, Breen N, et al. Trends in colorectal cancer test use among vulnerable populations in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20:1611.
35. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277.
36. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the U.S. : an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. *Cancer* 1999; 85:1670.
37. Thörn M, Bergström R, Kressner U, et al. Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort. *Cancer Causes Control* 1998; 9:145.
38. Stewart RJ, Stewart AW, Turnbull PR, Isbister WH. Sex differences in subsite incidence of large-bowel cancer. *Dis Colon Rectum* 1983; 26:658.
39. Mamazza J, Gordon PH. The changing distribution of large intestinal cancer. *Dis Colon Rectum* 1982; 25:558.
40. Vukasin AP, Ballantyne GH, Flannery JT, et al. Increasing incidence of cecal and sigmoid carcinoma. Data from the Connecticut Tumor Registry. *Cancer* 1990; 66:2442.
41. Schub R, Steinheber FU. Rightward shift of colon cancer. A feature of the aging gut. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8:630.
42. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J*
43. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109.
44. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:366
45. Lee BY, Sonnenberg A. Time trends of mortality from colorectal cancer in the United States: a birth-cohort analysis. *JAMA Intern Med* 2013; 173:1148.
46. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138:2029.

47. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med* 2005; 352:2061.
48. Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG, et al. Individualizing colonoscopy screening by sex and race. *Gastrointest Endosc* 2009; 70:96.
49. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2015; 181:832.
50. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375:794.
51. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* 2006; 166:1871.
52. Hu FB, Manson JE, Liu S, et al. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:542.
53. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005; 293:194.
54. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:587.
55. Nilsen TI, Vatten LJ. Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: exploring the hyperinsulinaemia hypothesis. *Br J Cancer* 2001; 84:417.
56. He J, Stram DO, Kolonel LN, et al. The association of diabetes with colorectal cancer risk: the Multiethnic Cohort. *Br J Cancer* 2010; 103:120.
57. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1679.
58. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1911.
59. Deng L, Gui Z, Zhao L, et al. Diabetes mellitus and the incidence of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2012; 57:1576.
60. De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg* 2013; 100:1421.
61. Ma Y, Yang W, Song M, et al. Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. *Br J Cancer* 2018; 119:1436.
62. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 1995; 6:164.

63. Koenuma M, Yamori T, Tsuruo T. Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26. *Jpn J Cancer Res* 1989; 80:51.
64. Watkins LF, Lewis LR, Levine AE. Characterization of the synergistic effect of insulin and transferrin and the regulation of their receptors on a human colon carcinoma cell line. *Int J Cancer* 1990; 45:372.
65. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005; 293:172.
66. Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:906.
67. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990; 323:1664.
68. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, et al. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res* 2010; 70:2406.
69. Chan DS, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2011; 6:e20456.
70. MacLennan R, Macrae F, Bain C, et al. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1760.
71. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:2765.
72. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, et al. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134:388.
73. Wallace K, Grau MV, Ahnen D, et al. The association of lifestyle and dietary factors with the risk for serrated polyps of the colorectum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:2310.
74. Buchanan DD, Sweet K, Drini M, et al. Risk factors for colorectal cancer in patients with multiple serrated polyps: a cross-sectional case series from genetics clinics. *PLoS One* 2010; 5:e11636.
75. Pande M, Lynch PM, Hopper JL, et al. Smoking and colorectal cancer in Lynch syndrome: results from the Colon Cancer Family Registry and the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Clin Cancer Res* 2010; 16:1331.
76. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 2011; 22:1958.

77. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004; 140:603.
78. Mizoue T, Inoue M, Wakai K, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer in Japanese: a pooled analysis of results from five cohort studies. *Am J Epidemiol* 2008; 167:1397.
79. McNabb S, Harrison TA, Albanes D, et al. Meta-analysis of 16 studies of the association of alcohol with colorectal cancer. *Int J Cancer* 2020; 146:861.
80. Harnack L, Jacobs DR Jr, Nicodemus K, et al. Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. *Nutr Cancer* 2002; 43:152.
81. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, et al. Alcohol, low-methionine--low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:265.
82. LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, et al. Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2018; 36:83.
83. Lagergren J, Ye W, Ekblom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology* 2001; 121:542.
84. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993; 105:130.
85. Reid FD, Mercer PM, Harrison M, Bates T. Cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:160.
86. Todoroki I, Friedman GD, Slattery ML, et al. Cholecystectomy and the risk of colon cancer. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:41.
87. Mercer PM, Reid FD, Harrison M, Bates T. The relationship between cholecystectomy, unoperated gallstone disease, and colorectal cancer. A necropsy study. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:1017.
88. Berr F, Stellaard F, Pratschke E, Paumgartner G. Effects of cholecystectomy on the kinetics of primary and secondary bile acids. *J Clin Invest* 1989; 83:1541.
89. Tocchi A, Basso L, Costa G, et al. Is there a causal connection between bile acids and colorectal cancer? *Surg Today* 1996; 26:101.
90. van der Linden W, Katzenstein B, Nakayama F. The possible carcinogenic effect of cholecystectomy. No postoperative increase in the proportion of secondary bile acids. *Cancer* 1983; 52:1265.
91. Delhougne B, Deneux C, Abs R, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3223.

92. Fukuda I, Hizuka N, Murakami Y, et al. Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University. *Intern Med* 2001; 40:987.
93. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1509.
94. Park JM, Choi MG, Kim SW, et al. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *Am J Transplant* 2010; 10:2043.
95. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, et al. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant* 2007; 7:2140.
96. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323:1228
97. Rutter MD. Surveillance programmes for neoplasia in colitis. *J Gastroenterol* 2011; 46 Suppl 1:1.
98. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995; 46:371.
99. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993; 104:1535.
100. Ponz de Leon M, Sassatelli R, Benatti P, Roncucci L. Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. The 6-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1993; 71:3493.
101. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, et al. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35:1086.
102. Boursi B, Sella T, Liberman E, et al. The APC p.I1307K polymorphism is a significant risk factor for CRC in average risk Ashkenazi Jews. *Eur J Cancer* 2013; 49:3680.
103. Parry S, Win AK, Parry B, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* 2011; 60:950.
104. Tuohy TM, Rowe KG, Mineau GP, et al. Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. *Cancer* 2014; 120:35.
105. Taylor DP, Stoddard GJ, Burt RW, et al. How well does family history predict who will get colorectal cancer? Implications for cancer screening and counseling. *Genet Med* 2011; 13:385.

106. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, et al. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology* 2010; 138:877.
107. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996; 334:82.
108. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998; 128:900.
109. Cottet V, Pariente A, Nalet B, et al. Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. *Gastroenterology* 2007; 133:1086.
110. Imperiale TF, Ransohoff DF. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 156:703.
111. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:130.
112. World Gastroenterology Organisation/International Digestive Cancer Alliance Practice Guidelines on Colorectal cancer screening (2007) available online at http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/06_colorectal_cancer_screening.pdf (Accessed on August 14, 2015).
113. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:739.
114. Colorectal cancer screening. Recommendation statement from the Canadian task force on preventive health care. *Can Fam Physician* 2001; 47:1811.
115. <http://www.cancer.org.au/health-professionals/clinical-guidelines/colorectal-cancer.html> (Accessed on August 17, 2015).
116. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156:757.
117. Nottage K, McFarlane J, Krasin MJ, et al. Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:2552.
118. Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers, version 5.0 (October 2018),

available online at <http://www.survivorshipguidelines.org/> (Accessed on May 16, 2019).

119. Gini A, Meester RGS, Keshavarz H, et al. Cost-Effectiveness of Colonoscopy-Based Colorectal Cancer Screening in Childhood Cancer Survivors. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111:1161.
120. Swedish Working Group for Long Term Followup After Childhood Cancer (SALUB). Follow-up after Childhood Cancer. Version 5.0. 2010. http://www.blf.net/online/page6/page14/files/Salub_5_2010_Eng.pdf (Accessed on December 03, 2019).
121. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Long term followup of survivors of childhood cancer. Edinburgh: SIGN; 2013.(SIGN publication # 132) <https://www.guidelinecentral.com/summaries/long-term-follow-up-of-survivors-of-childhood-cancer-a-national-clinical-guideline/> (Accessed on December 03, 2019).
122. Skinner R, Wallace W, Levitt GA, et al. Therapy-based long term followup: Practice Statement. United Kingdom Children's Cancer Study Group Late Effects Group; 2005. <http://www.cclg.org.uk> (Accessed on December 03, 2019).
123. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, et al. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 128:819.
124. Desautels D, Czaykowski P, Nugent Z, et al. Risk of colorectal cancer after the diagnosis of prostate cancer: A population-based study. *Cancer* 2016; 122:1254.
125. Chan AO, Jim MH, Lam KF, et al. Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease. *JAMA* 2007; 298:1412.
126. Stewart M, Macrae FA, Williams CB. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. *Br J Surg* 1982; 69:414.
127. Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Potter JD. Infectious agents and colorectal cancer: a review of *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, JC virus, and human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:2970.
128. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012; 22:292.
129. Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012; 22:299.
130. Zhang Y, Hoffmeister M, Weck MN, et al. *Helicobacter pylori* infection and colorectal cancer risk: evidence from a large population-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2012; 175:441.

131. Ahn J, Sinha R, Pei Z, et al. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:1907.
132. Bonnet M, Buc E, Sauvanet P, et al. Colonization of the human gut by *E. coli* and colorectal cancer risk. *Clin Cancer Res* 2014; 20:859.
133. Baandrup L, Thomsen LT, Olesen TB, et al. The prevalence of human papillomavirus in colorectal adenomas and adenocarcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2014; 50:1446.
134. Mima K, Sukawa Y, Nishihara R, et al. *Fusobacterium nucleatum* and T Cells in Colorectal Carcinoma. *JAMA Oncol* 2015; 1:653.
135. Jin Y, Tang S, Li W, et al. Hemolytic *E. coli* Promotes Colonic Tumorigenesis in Females. *Cancer Res* 2016; 76:2891.
136. Liu IL, Tsai CH, Hsu CH, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of colorectal cancer: a nationwide population-based cohort study. *QJM* 2019; 112:787.
137. Mehta RS, Nishihara R, Cao Y, et al. Association of Dietary Patterns With Risk of Colorectal Cancer Subtypes Classified by *Fusobacterium nucleatum* in Tumor Tissue. *JAMA Oncol* 2017; 3:921.
138. Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342:1960.
139. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100:611.
140. Boyle T, Keegel T, Bull F, et al. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1548.
141. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ* 2016; 354:i3857.
142. Mazzilli KM, Matthews CE, Salerno EA, Moore SC. Weight Training and Risk of 10 Common Types of Cancer. *Med Sci Sports Exerc* 2019; 51:1845.
143. Matthews CE, Moore SC, Arem H, et al. Amount and Intensity of Leisure-Time Physical Activity and Lower Cancer Risk. *J Clin Oncol* 2019; :JCO1902407.
144. Kim YI, Mason JB. Nutrition chemoprevention of gastrointestinal cancers: a critical review. *Nutr Rev* 1996; 54:259.
145. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:525.

146. Slattery ML, Boucher KM, Caan BJ, et al. Eating patterns and risk of colon cancer. *Am J Epidemiol* 1998; 148:4.
147. Michels KB, Edward Giovannucci, Joshipura KJ, et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1740.
148. Orlich MJ, Singh PN, Sabaté J, et al. Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. *JAMA Intern Med* 2015; 175:767.
149. Williams EA, Coxhead JM, Mathers JC. Anti-cancer effects of butyrate: use of micro-array technology to investigate mechanisms. *Proc Nutr Soc* 2003; 62:107.
150. Burn J, Bishop DT, Mecklin JP, et al. Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2008; 359:2567.
151. Mathers JC, Movahedi M, Macrae F, et al. Long-term effect of resistant starch on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:1242.
152. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr* 2000; 130:129.
153. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007; 297:2351.
154. Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, et al. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2008; 134:29.
155. Weingarten MA, Zalmanovici A, Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; :CD003548.
156. Holt PR, Atilasoy EO, Gilman J, et al. Modulation of abnormal colonic epithelial cell proliferation and differentiation by low-fat dairy foods: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:1074.
157. Baron JA, Beach M, Mandel JS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:101.
158. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3053.
159. Wu K, Willett WC, Fuchs CS, et al. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:437.
160. Kim HS, Newcomb PA, Ulrich CM, et al. Vitamin D receptor polymorphism and the risk of colorectal adenomas: evidence of interaction with dietary vitamin D and calcium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:869.

161. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1015.
162. Park Y, Leitzmann MF, Subar AF, et al. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med* 2009; 169:391.
163. Shaukat A, Scouras N, Schünemann HJ. Role of supplemental calcium in the recurrence of colorectal adenomas: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:390.
164. Grau MV, Baron JA, Sandler RS, et al. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1765.
165. Byers SW, Rowlands T, Beildeck M, Bong YS. Mechanism of action of vitamin D and the vitamin D receptor in colorectal cancer prevention and treatment. *Rev Endocr Metab Disord* 2012; 13:31.
166. Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155:827.
167. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *JAMA* 2005; 293:86.
168. Wu S, Feng B, Li K, et al. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2012; 125:551.
169. West NJ, Clark SK, Phillips RK, et al. Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2010; 59:918.
170. Song M, Lee IM, Manson JE, et al. Effect of Supplementation With Marine ω -3 Fatty Acid on Risk of Colorectal Adenomas and Serrated Polyps in the US General Population: A Prespecified Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019.
171. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011; 377:31.
172. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1741.
173. Loomans-Kropp HA, Pinsky P, Cao Y, et al. Association of Aspirin Use With Mortality Risk Among Older Adult Participants in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e1916729.

174. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018; 392:387.
175. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378:2081.
176. Clinical trial information available at www.CAPP3.org.
177. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018; 379:1519.
178. Amitay EL, Carr PR, Jansen L, et al. Association of Aspirin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs With Colorectal Cancer Risk by Molecular Subtypes. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111:475.
179. Bibbins-Domingo K, U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016; 164:836.
180. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1701.
181. Johnson JR, Lacey JV Jr, Lazovich D, et al. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:196.
182. Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, et al. Use of hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:4542.
183. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW Jr. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:517.
184. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998; 128:705.
185. Fernandez E, La Vecchia C, Braga C, et al. Hormone replacement therapy and risk of colon and rectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:329.
186. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999; 106:574.
187. Green J, Czanner G, Reeves G, et al. Menopausal hormone therapy and risk of gastrointestinal cancer: nested case-control study within a prospective cohort, and meta-analysis. *Int J Cancer* 2012; 130:2387.

188. Lin KJ, Cheung WY, Lai JY, Giovannucci EL. The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2012; 130:419.
189. Lavasani S, Chlebowski RT, Prentice RL, et al. Estrogen and colorectal cancer incidence and mortality. *Cancer* 2015; 121:3261.
190. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001.
191. Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1996; 156:2085.
192. Kaye JA, Jick H. Statin use and cancer risk in the General Practice Research Database. *Br J Cancer* 2004; 90:635.
193. Khurana V, Singh T, Chalasani R, et al. Statins do not reduce colon cancer risk in humans: a case control study. *Gastroenterology* 2004; 126(Suppl):A452.
194. Coogan PF, Smith J, Rosenberg L. Statin use and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:32.
195. Singh H, Mahmud SM, Turner D, et al. Long-term use of statins and risk of colorectal cancer: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:3015.
196. Bjelakovic G, Nagorni A, Nikolova D, et al. Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:281.
197. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61:759.
198. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 2006; 38:787.
199. Das PM, Singal R. DNA methylation and cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:4632.
200. Shen L, Kondo Y, Rosner GL, et al. MGMT promoter methylation and field defect in sporadic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1330.
201. van Engeland M, Derks S, Smits KM, et al. Colorectal cancer epigenetics: complex simplicity. *J Clin Oncol* 2011; 29:1382.
202. Goel A, Nagasaka T, Arnold CN, et al. The CpG island methylator phenotype and chromosomal instability are inversely correlated in sporadic colorectal cancer. *Gastroenterology* 2007; 132:127.

203. Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science* 1996; 274:1672.
204. Cancer genetics and cancer predisposition testing. In: American Society of Clinical Oncology Curriculum, American Society of Clinical Oncology (Ed), Alexandria 1998.
205. Forgacs I. Oncogenes and gastrointestinal cancer. *Gut* 1988; 29:417.
206. Cartwright C. Intestinal cell growth control: role of Src tyrosine kinases. *Gastroenterology* 1998; 114:1335.
207. Hamilton SR. The molecular genetics of colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 1993; 105:3.
208. Kapitanović S, Radosević S, Kapitanović M, et al. The expression of p185(HER-2/neu) correlates with the stage of disease and survival in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1997; 112:1103.
209. Irby RB, Mao W, Coppola D, et al. Activating SRC mutation in a subset of advanced human colon cancers. *Nat Genet* 1999; 21:187.
210. Takayama T, Ohi M, Hayashi T, et al. Analysis of K-ras, APC, and beta-catenin in aberrant crypt foci in sporadic adenoma, cancer, and familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2001; 121:599.
211. Shibata D, Schaeffer J, Li ZH, et al. Genetic heterogeneity of the c-K-ras locus in colorectal adenomas but not in adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1058.
212. Tortola S, Marcuello E, González I, et al. p53 and K-ras gene mutations correlate with tumor aggressiveness but are not of routine prognostic value in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:1375.
213. Shirasawa S, Furuse M, Yokoyama N, Sasazuki T. Altered growth of human colon cancer cell lines disrupted at activated Ki-ras. *Science* 1993; 260:85.
214. Bourne HR, Sanders DA, McCormick F. The GTPase superfamily: conserved structure and molecular mechanism. *Nature* 1991; 349:117.
215. Moon BS, Jeong WJ, Park J, et al. Role of oncogenic K-Ras in cancer stem cell activation by aberrant Wnt/ β -catenin signaling. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106:djt373.
216. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319:525.
217. Frattini M, Balestra D, Suardi S, et al. Different genetic features associated with colon and rectal carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2004; 10:4015.

218. Harada K, Hiraoka S, Kato J, et al. Genetic and epigenetic alterations of Ras signalling pathway in colorectal neoplasia: analysis based on tumour clinicopathological features. *Br J Cancer* 2007; 97:1425.
219. Giehl K. Oncogenic Ras in tumour progression and metastasis. *Biol Chem* 2005; 386:193.
220. Miranda E, Destro A, Malesci A, et al. Genetic and epigenetic changes in primary metastatic and nonmetastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2006; 95:1101.
221. Pretlow TP, Brasitus TA, Fulton NC, et al. K-ras mutations in putative preneoplastic lesions in human colon. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:2004.
222. Losi L, Roncucci L, di Gregorio C, et al. K-ras and p53 mutations in human colorectal aberrant crypt foci. *J Pathol* 1996; 178:259.
223. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; 351:2704.
224. Soussi T. The p53 tumor suppressor gene: from molecular biology to clinical investigation. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 910:121.
225. Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, et al. p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 1990; 50:7717.
226. Kikuchi-Yanoshita R, Konishi M, Ito S, et al. Genetic changes of both p53 alleles associated with the conversion from colorectal adenoma to early carcinoma in familial adenomatous polyposis and non-familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res* 1992; 52:3965.
227. Russo A, Bazan V, Iacopetta B, et al. The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23:7518.
228. Kirsch DG, Kastan MB. Tumor-suppressor p53: implications for tumor development and prognosis. *J Clin Oncol* 1998; 16:3158.
229. Watanabe T, Sullenger BA. Induction of wild-type p53 activity in human cancer cells by ribozymes that repair mutant p53 transcripts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:8490.
230. Hamid O, Varterasian ML, Wadler S, et al. Phase II trial of intravenous CI-1042 in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:1498.
231. Warren RS, Kirn DH. Liver-directed viral therapy for cancer p53-targeted adenoviruses and beyond. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11:571.

232. Raj K, Ogston P, Beard P. Virus-mediated killing of cells that lack p53 activity. *Nature* 2001; 412:914.
233. Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, et al. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science* 1990; 247:49.
234. Hedrick L, Cho KR, Fearon ER, et al. The DCC gene product in cellular differentiation and colorectal tumorigenesis. *Genes Dev* 1994; 8:1174.
235. Chan SS, Zheng H, Su MW, et al. UNC-40, a *C. elegans* homolog of DCC (Deleted in Colorectal Cancer), is required in motile cells responding to UNC-6 netrin cues. *Cell* 1996; 87:187.
236. Thiagalingam S, Lengauer C, Leach FS, et al. Evaluation of candidate tumour suppressor genes on chromosome 18 in colorectal cancers. *Nat Genet* 1996; 13:343.
237. Cho KR, Oliner JD, Simons JW, et al. The DCC gene: structural analysis and mutations in colorectal carcinomas. *Genomics* 1994; 19:525.
238. Chung DC, Rustgi AK. DNA mismatch repair and cancer. *Gastroenterology* 1995; 109:1685.
239. Papadopoulos N, Nicolaides NC, Liu B, et al. Mutations of GTBP in genetically unstable cells. *Science* 1995; 268:1915.
240. Baker SM, Bronner CE, Zhang L, et al. Male mice defective in the DNA mismatch repair gene PMS2 exhibit abnormal chromosome synapsis in meiosis. *Cell* 1995; 82:309.
241. Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei YF, et al. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science* 1994; 263:1625.
242. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58:5248.
243. Syngal S, Weeks JC, Schrag D, et al. Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer mutations. *Ann Intern Med* 1998; 129:787.
244. Shibata D, Peinado MA, Ionov Y, et al. Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation. *Nat Genet* 1994; 6:273.
245. Wang L, Baudhuin LM, Boardman LA, et al. MYH mutations in patients with attenuated and classic polyposis and with young-onset colorectal cancer without polyps. *Gastroenterology* 2004; 127:9.

246. Ricciardiello L, Goel A, Mantovani V, et al. Frequent loss of hMLH1 by promoter hypermethylation leads to microsatellite instability in adenomatous polyps of patients with a single first-degree member affected by colon cancer. *Cancer Res* 2003; 63:787.
247. Croitoru ME, Cleary SP, Di Nicola N, et al. Association between biallelic and monoallelic germline MYH gene mutations and colorectal cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1631.
248. Enholm S, Hienonen T, Suomalainen A, et al. Proportion and phenotype of MYH-associated colorectal neoplasia in a population-based series of Finnish colorectal cancer patients. *Am J Pathol* 2003; 163:827.
249. Kambara T, Whitehall VL, Spring KJ, et al. Role of inherited defects of MYH in the development of sporadic colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 40:1.
250. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002; 30:227.
251. Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ, et al. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology* 2008; 135:1899.
252. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, et al. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med* 2009; 150:849.
253. Fletcher RH. Rationale for combining different screening strategies. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002; 12:53.
254. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı Verileri <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-turleri/kanser-turleri/kal%C4%B1n-ba%C4%9F%C4%B1rsak-kanseri-kolorektal-kanser.html>
255. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, et al. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J* 1991; 84:575.
256. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 1986; 57:1866.
257. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *Br J Cancer* 2005; 93:399.
258. Rizk SN, Ryan JJ. Clinicopathologic review of 92 cases of colon cancer. *S D J Med* 1994; 47:89.
259. Saidi HS, Karuri D, Nyaim EO. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. *East Afr Med J* 2008; 85:259.

260. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3039.
261. Goodman D, Irvin TT. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *Br J Surg* 1993; 80:1327.
262. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:7.
263. Tsai HL, Hsieh JS, Yu FJ, et al. Perforated colonic cancer presenting as intra-abdominal abscess. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:15.
264. Alvarez JA, Baldonado RF, Bear IG, et al. Anaerobic liver abscesses as initial presentation of silent colonic cancer. *HPB (Oxford)* 2004; 6:41.
265. Panwalker AP. Unusual infections associated with colorectal cancer. *Rev Infect Dis* 1988; 10:347.
266. Lam S, Greenberg R, Bank S. An unusual presentation of colon cancer: purulent pericarditis and cardiac tamponade due to *Bacteroides fragilis*. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1518.
267. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, et al. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol* 1995; 13:2094.
268. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15:67.
269. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Impact of screening colonoscopy on outcomes in colon cancer surgery. *JAMA Surg* 2013; 148:747.
270. Polissar L, Sim D, Francis A. Survival of colorectal cancer patients in relation to duration of symptoms and other prognostic factors. *Dis Colon Rectum* 1981; 24:364.
271. Ramos M, Esteva M, Cabeza E, et al. Relationship of diagnostic and therapeutic delay with survival in colorectal cancer: a review. *Eur J Cancer* 2007; 43:2467.
272. Ramos M, Esteva M, Cabeza E, et al. Lack of association between diagnostic and therapeutic delay and stage of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44:510.
273. Tørring ML, Frydenberg M, Hansen RP, et al. Time to diagnosis and mortality in colorectal cancer: a cohort study in primary care. *Br J Cancer* 2011; 104:934.
274. Griffin MR, Bergstralh EJ, Coffey RJ, et al. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1987; 60:2318.

275. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, et al. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1983; 198:743.
276. Carraro PG, Segala M, Cesana BM, Tiberio G. Obstructing colonic cancer: failure and survival patterns over a ten-year follow-up after one-stage curative surgery. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:243.
277. Crucitti F, Sofo L, Doglietto GB, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: current status and new trends. *J Surg Oncol Suppl* 1991; 2:76.
278. Stapley S, Peters TJ, Sharp D, Hamilton W. The mortality of colorectal cancer in relation to the initial symptom at presentation to primary care and to the duration of symptoms: a cohort study using medical records. *Br J Cancer* 2006; 95:1321.
279. Caldarella A, Crocetti E, Messerini L, Paci E. Trends in colorectal incidence by anatomic subsite from 1985 to 2005: a population-based study. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28:637.
280. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg* 1985; 72:698.
281. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kolorektal Kanser Klinik Protokolü
282. <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/kolon-rektum-ve-anus/kolorektal-kanser-kolon-ve-rektumun-adenokanseri/kolorektal-kanser-tanisi/>
283. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2013; 381:1194.
284. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA* 2008; 299:1027.
285. Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, et al. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997; 112:17.
286. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, et al. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2007; 132:96.
287. Singh S, Singh PP, Murad MH, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of interval colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1375.

288. Stoffel EM, Erichsen R, Frøslev T, et al. Clinical and Molecular Characteristics of Post-Colonoscopy Colorectal Cancer: A Population-based Study. *Gastroenterology* 2016; 151:870.
289. <http://fg.bmj.com/content/3/3/124.full.pdf+html> (Accessed on March 22, 2013).
290. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011; 259:393.
291. Morrin MM, Farrell RJ, Raptopoulos V, et al. Role of virtual computed tomographic colonography in patients with colorectal cancers and obstructing colorectal lesions. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:303.
292. Macari M, Berman P, Dicker M, et al. Usefulness of CT colonography in patients with incomplete colonoscopy. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:561.
293. Neri E, Giusti P, Battolla L, et al. Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Radiology* 2002; 223:615.
294. Pullens HJ, van Leeuwen MS, Laheij RJ, et al. CT-colonography after incomplete colonoscopy: what is the diagnostic yield? *Dis Colon Rectum* 2013; 56:593.
295. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol* 1999; 26:556.
296. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5313.
297. Palmqvist R, Engarås B, Lindmark G, et al. Prediagnostic levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 in colorectal cancer: a matched case-control study. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:1538.
298. van der Schouw YT, Verbeek AL, Wobbes T, et al. Comparison of four serum tumour markers in the diagnosis of colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 1992; 66:148.
299. Alexander JC, Silverman NA, Chretien PB. Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels. *JAMA* 1976; 235:1975.
300. Sajid KM, Parveen R, Durr-e-Sabih, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers. *J Pak Med Assoc* 2007; 57:595.
301. Song L, Li Y. SEPT9: A Specific Circulating Biomarker for Colorectal Cancer. *Adv Clin Chem* 2015; 72:171.

302. Sun J, Fei F, Zhang M, et al. The role of mSEPT9 in screening, diagnosis, and recurrence monitoring of colorectal cancer. *BMC Cancer* 2019; 19:450.
303. Symonds EL, Pedersen SK, Baker RT, et al. A Blood Test for Methylated BCAT1 and IKZF1 vs. a Fecal Immunochemical Test for Detection of Colorectal Neoplasia. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7:e137.
304. Pedersen SK, Symonds EL, Baker RT, et al. Evaluation of an assay for methylated BCAT1 and IKZF1 in plasma for detection of colorectal neoplasia. *BMC Cancer* 2015; 15:654.
305. Carter JV, Galbraith NJ, Yang D, et al. Blood-based microRNAs as biomarkers for the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2017; 116:762.
306. Friedman SL, Wright TL, Altman DF. Gastrointestinal Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Endoscopic and autopsy findings. *Gastroenterology* 1985; 89:102.
307. Busch E, Rodriguez-Bigas M, Mamounas E, et al. Primary colorectal non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Surg Oncol* 1994; 1:222.
308. Katoh H, Yamashita K, Wang G, et al. Prognostic significance of preoperative bowel obstruction in stage III colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:2432.
309. Rosai J. Gastrointestinal tract. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Mosby, 2004: 776-855.
310. Lanza G, Messerini L, Gafà R, Risio M. Colorectal tumors: The histology report. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 344–355.
311. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.133.
312. Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum* 1988; 31:33.
313. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, et al. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer* 1994; 73:2076.
314. Hermanek P, Guggenmoos-Holzmam I, Gall FP. Prognostic factors in rectal carcinoma. A contribution to the further development of tumor classification. *Dis Colon Rectum* 1989; 32:593.
315. Jessup JM, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base report on patterns of care for adenocarcinoma of the rectum, 1985-95. *Cancer* 1998; 83:2408.

316. Scott NA, Wieand HS, Moertel CG, et al. Colorectal cancer. Dukes' stage, tumor site, preoperative plasma CEA level, and patient prognosis related to tumor DNA ploidy pattern. *Arch Surg* 1987; 122:1375.
317. Fisher ER, Sass R, Palekar A, et al. Dukes' classification revisited. Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (Protocol R-01). *Cancer* 1989; 64:2354.
318. Blenkinsopp WK, Stewart-Brown S, Blesovsky L, et al. Histopathology reporting in large bowel cancer. *J Clin Pathol* 1981; 34:509.
319. Goldstein NS, Hart J. Histologic features associated with lymph node metastasis in stage T1 and superficial T2 rectal adenocarcinomas in abdominoperineal resection specimens. Identifying a subset of patients for whom treatment with adjuvant therapy or completion abdominoperineal resection should be considered after local excision. *Am J Clin Pathol* 1999; 111:51.
320. Green JB, Timmcke AE, Mitchell WT, et al. Mucinous carcinoma--just another colon cancer? *Dis Colon Rectum* 1993; 36:49.
321. Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur Radiol* 2007; 17 (2): 379–89.
322. Tang R, Wang JY, Chen JS. Survival impact of lymph node metastasis in TNM stage III carcinoma of the colon and rectum. *J Am Coll Surg* 1995; 180 (6): 705–712.
323. Niederhuber JE. Colon and rectum cancer. Patterns of spread and implications for workup. *Cancer* 1993; 71:4187.
324. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on January 17, 2020).
325. Taylor AJ, Youker JE. Imaging in colorectal carcinoma. *Semin Oncol* 1991; 18:99.
326. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics* 2000; 20:419.
327. Hundt W, Braunschweig R, Reiser M. Evaluation of spiral CT in staging of colon and rectum carcinoma. *Eur Radiol* 1999; 9:78.
328. Isbister WH, al-Sanea O. The utility of pre-operative abdominal computerized tomography scanning in colorectal surgery. *J R Coll Surg Edinb* 1996; 41:232.
329. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150:301.

330. McAndrew MR, Saba AK. Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. *Am Surg* 1999; 65:205.
331. Valls C, Lopez E, Gumà A, et al. Helical CT versus CT arterial portography in the detection of hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:1341.
332. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, et al. Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 207:984.
333. Thoeni RF. Colorectal cancer. Radiologic staging. *Radiol Clin North Am* 1997; 35:457.
334. Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA, Sugarbaker PH. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 1993; 72:1631.
335. Milsom JW, Jerby BL, Kessler H, et al. Prospective, blinded comparison of laparoscopic ultrasonography vs. contrast-enhanced computerized tomography for liver assessment in patients undergoing colorectal carcinoma surgery. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:44.
336. Stone MD, Kane R, Bothe A Jr, et al. Intraoperative ultrasound imaging of the liver at the time of colorectal cancer resection. *Arch Surg* 1994; 129:431.
337. Machi J, Isomoto H, Yamashita Y, et al. Intraoperative ultrasonography in screening for liver metastases from colorectal cancer: comparative accuracy with traditional procedures. *Surgery* 1987; 101:678.
338. Kirke R, Rajesh A, Verma R, Bankart MJ. Rectal cancer: incidence of pulmonary metastases on thoracic CT and correlation with T staging. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31:569.
339. Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y, et al. Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2014; 259:861.
340. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010; 257:674.
341. Furukawa H, Ikuma H, Seki A, et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut* 2006; 55:1007.
342. Nahas CS, Akhurst T, Yeung H, et al. Positron emission tomography detection of distant metastatic or synchronous disease in patients with locally advanced rectal cancer receiving preoperative chemoradiation. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:704.

343. Bruening W, Sullivan N, Paulson EC, et al. Imaging Tests for the Staging of Colorectal Cancer. 14-EHC046-EF, AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD 2014.
344. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology* 1997; 112:1096.
345. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:979.
346. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000; 88:1739.
347. Willett CG, Goldberg S, Shellito PC, et al. Does postoperative irradiation play a role in the adjuvant therapy of stage T4 colon cancer? *Cancer J Sci Am* 1999; 5:242.
348. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002; 94:2511.
349. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.143.
350. Gress DM, Edge SB, Greene FL, et al. Principles of Cancer Staging. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.29.
351. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26:303.
352. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344:707.
353. Stocchi L, Nelson H, Sargent DJ, et al. Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: a United States community and cooperative group report. *J Clin Oncol* 2001; 19:3895.
354. 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; 2:996.
355. de Haas-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ, et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83:781.
356. Gosens MJ, Klaassen RA, Tan-Go I, et al. Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13:6617.

357. Updated recommendations from the College of American Pathologists for examination of colon and rectum cancer specimens. <https://documents.cap.org/protocols/cp-gilow-colonrectum-17protocol-4010.pdf> (Accessed on October 08, 2019).
358. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:65.
359. Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg* 2006; 244:602.
360. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:157.
361. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:433.
362. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:3570.
363. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21:2912.
364. Compton CC. Optimal pathologic staging: defining stage II disease. *Clin Cancer Res* 2007; 13:6862s.
365. Baxter NN, Ricciardi R, Simunovic M, et al. An evaluation of the relationship between lymph node number and staging in pT3 colon cancer using population-based data. *Dis Colon Rectum* 2010; 53:65.
366. National voluntary consensus standards for quality of cancer care from the National Quality Forum available online at www.qualityforum.org/pdf/cancer/txAppA-Specifications_web.pdf (Accessed on May 02, 2011).
367. de Campos-Lobato LF, Stocchi L, de Sousa JB, et al. Less than 12 nodes in the surgical specimen after total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiation: it means more than you think! *Ann Surg Oncol* 2013; 20:3398.
368. Govindarajan A, Gönen M, Weiser MR, et al. Challenging the feasibility and clinical significance of current guidelines on lymph node examination in rectal cancer in the era of neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29:4568.
369. Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, et al. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 2002; 236:75.

370. Gavioli M, Luppi G, Losi L, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:1851.
371. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005; 47:141.
372. Michelassi F, Ayala JJ, Balestracci T, et al. Verification of a new clinicopathologic staging system for colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg* 1991; 214:11.
373. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer* 2012; 118:628.
374. Hogan J, Chang KH, Duff G, et al. Lymphovascular invasion: a comprehensive appraisal in colon and rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2015; 58:547.
375. Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:503.
376. Sternberg A, Sibirsky O, Cohen D, et al. Validation of a new classification system for curatively resected colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1999; 86:782.
377. Takahashi Y, Tucker SL, Kitadai Y, et al. Vessel counts and expression of vascular endothelial growth factor as prognostic factors in node-negative colon cancer. *Arch Surg* 1997; 132:541.
378. Takebayashi Y, Aklyama S, Yamada K, et al. Angiogenesis as an unfavorable prognostic factor in human colorectal carcinoma. *Cancer* 1996; 78:226.
379. Santos C, López-Doriga A, Navarro M, et al. Clinicopathological risk factors of Stage II colon cancer: results of a prospective study. *Colorectal Dis* 2013; 15:414.
380. Lim SB, Yu CS, Jang SJ, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion in sporadic colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010; 53:377.
381. Amri R, England J, Bordeianou LG, Berger DL. Risk Stratification in Patients with Stage II Colon Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:3907.
382. Siddiqui MRS, Simillis C, Hunter C, et al. A meta-analysis comparing the risk of metastases in patients with rectal cancer and MRI-detected extramural vascular invasion (mrEMVI) vs mrEMVI-negative cases. *Br J Cancer* 2017; 116:1513.
383. Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5131.

384. Peng J, Sheng W, Huang D, et al. Perineural invasion in pT3N0 rectal cancer: the incidence and its prognostic effect. *Cancer* 2011; 117:1415.
385. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Prognostic value of perineural invasion in patients with stage II colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2066.
386. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003; 84:127.
387. Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, et al. Colon and Rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.265.
388. Cienfuegos JA, Martínez P, Baixauli J, et al. Perineural Invasion is a Major Prognostic and Predictive Factor of Response to Adjuvant Chemotherapy in Stage I-II Colon Cancer. *Ann Surg Oncol* 2017; 24:1077.
389. Alotaibi AM, Lee JL, Kim J, et al. Prognostic and Oncologic Significance of Perineural Invasion in Sporadic Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2017; 24:1626.
390. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3408.
391. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23:2479.
392. Secco GB, Fardelli R, Campora E, et al. Primary mucinous adenocarcinomas and signet-ring cell carcinomas of colon and rectum. *Oncology* 1994; 51:30.
393. Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, Vander Zwaag R. From Dukes through Jass: pathological prognostic indicators in rectal cancer. *Hum Pathol* 1994; 25:498.
394. Halvorsen TB, Seim E. Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 1989; 42:162.
395. Ofner D, Riedmann B, Maier H, et al. Standardized staining and analysis of argyrophilic nucleolar organizer region associated proteins (AgNORs) in radically resected colorectal adenocarcinoma--correlation with tumour stage and long-term survival. *J Pathol* 1995; 175:441.
396. Hyngstrom JR, Hu CY, Xing Y, et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:2814.
397. Shepherd NA, Saraga EP, Love SB, Jass JR. Prognostic factors in colonic cancer. *Histopathology* 1989; 14:613.

398. Morikawa T, Kuchiba A, Qian ZR, et al. Prognostic significance and molecular associations of tumor growth pattern in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:1944.
399. Canna K, McArdle PA, McMillan DC, et al. The relationship between tumour T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005; 92:651.
400. Pagès F, Berger A, Camus M, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:2654.
401. Naito Y, Saito K, Shiiba K, et al. CD8+ T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58:3491.
402. Prall F, Dührkop T, Weirich V, et al. Prognostic role of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes in stage III colorectal cancer with and without microsatellite instability. *Hum Pathol* 2004; 35:808.
403. Pagès F, Kirilovsky A, Mlecnik B, et al. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5944.
404. Lee WS, Park S, Lee WY, et al. Clinical impact of tumor-infiltrating lymphocytes for survival in stage II colon cancer. *Cancer* 2010; 116:5188.
405. Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsky A, et al. Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction. *J Clin Oncol* 2011; 29:610.
406. Huh JW, Lee JH, Kim HR. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with colorectal cancer. *Arch Surg* 2012; 147:366.
407. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313:1960.
408. Rozek LS, Schmit SL, Greenson JK, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes, Crohn's-Like Lymphoid Reaction, and Survival From Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108.
409. Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:295.
410. Sis B, Sarioglu S, Sokmen S, et al. Desmoplasia measured by computer assisted image analysis: an independent prognostic marker in colorectal carcinoma. *J Clin Pathol* 2005; 58:32.
411. Crispino P, De Toma G, Ciardi A, et al. Role of desmoplasia in recurrence of stage II colorectal cancer within five years after surgery and therapeutic implication. *Cancer Invest* 2008; 26:419.

412. Roncucci L, Fante R, Losi L, et al. Survival for colon and rectal cancer in a population-based cancer registry. *Eur J Cancer* 1996; 32A:295.
413. Deans GT, Heatley M, Anderson N, et al. Jass' classification revisited. *J Am Coll Surg* 1994; 179:11.
414. Caporale A, Amore Bonapasta S, Scarpini M, et al. Quantitative investigation of desmoplasia as a prognostic indicator in colorectal cancer. *J Invest Surg* 2010; 23:105.
415. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, et al. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. *JAMA Oncol* 2018; 4:309.
416. Faivre-Finn C, Bouvier-Benhamiche AM, Phelip JM, et al. Colon cancer in France: evidence for improvement in management and survival. *Gut* 2002; 51:60.
417. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery* 2000; 127:370.
418. Mohd Suan MA, Tan WL, Soelar SA, et al. Intestinal obstruction: predictor of poor prognosis in colorectal carcinoma? *Epidemiol Health* 2015; 37:e2015017.
419. Tougeron D, Sickersen G, Mouillet G, et al. Predictors of disease-free survival in colorectal cancer with microsatellite instability: An AGEO multicentre study. *Eur J Cancer* 2015; 51:925.
420. Hong KD, Um JW, Ji WB, et al. Endoscopic obstruction in rectal cancers: survival and recurrence patterns following curative surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2015; 25:278.
421. Hatano S, Ishida H, Ishibashi K, et al. Identification of risk factors for recurrence in high-risk stage II colon cancer. *Int Surg* 2013; 98:114.
422. Koebrugge B, Vogelaar FJ, Lips DJ, et al. The number of high-risk factors is related to outcome in stage II colonic cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:964.
423. Ho YH, Siu SK, Buttner P, et al. The effect of obstruction and perforation on colorectal cancer disease-free survival. *World J Surg* 2010; 34:1091.
424. Liu ZH, Li C, Huang NQ, et al. No difference of complete or incomplete left-sided malignant colonic obstruction on both short- and long-term outcomes. *Genet Mol Res* 2014; 13:7965.
425. Niedzwiecki D, Bertagnolli MM, Warren RS, et al. Documenting the natural history of patients with resected stage II adenocarcinoma of the colon after random assignment to adjuvant treatment with edrecolomab or observation: results from CALGB 9581. *J Clin Oncol* 2011; 29:3146.

426. Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut* 2002; 51:65.
427. Belt EJ, Stockmann HB, Abis GS, et al. Peri-operative bowel perforation in early stage colon cancer is associated with an adverse oncological outcome. *J Gastrointest Surg* 2012; 16:2260.
428. Honoré C, Goéré D, Souadka A, et al. Definition of patients presenting a high risk of developing peritoneal carcinomatosis after curative surgery for colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:183.
429. Saha AK, Smith KJ, Sue-Ling H, et al. Prognostic factors for survival after curative resection of Dukes' B colonic cancer. *Colorectal Dis* 2011; 13:1390.
430. Banaszkiwicz Z, Woda Ł, Tojek K, et al. Colorectal cancer with intestinal perforation - a retrospective analysis of treatment outcomes. *Contemp Oncol (Pozn)* 2014; 18:414.
431. . McGory ML, Shekelle PG, Ko CY. Development of quality indicators for patients undergoing colorectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1623.
432. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian cancer. Version 3.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf (Accessed on January 29, 2020).
433. Hodgman CG, MacCarty RL, Wolff BG, May GR et al. Preoperative staging of rectal carcinoma by computed tomography and magnetic resonance imaging. Preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1986;29:446-50.
434. Kaur H, Choi H, You YN, et al. MR imaging for preoperative evaluation of primary rectal cancer: practical considerations. *Radiographics* 2012; 32:389.
435. Okizuka H, Sugimura K, Yoshizako T, et al. Rectal carcinoma: prospective comparison of conventional and gadopentetate dimeglumine enhanced fat-suppressed MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1996; 6:465.
436. Vliegen RF, Beets GL, von Meyenfeldt MF, et al. Rectal cancer: MR imaging in local staging--is gadolinium-based contrast material helpful? *Radiology* 2005; 234:179.
437. Jao SY, Yang BY, Weng HH, et al. Evaluation of gadolinium-enhanced T1-weighted magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of local staging in rectal cancer. *Colorectal Dis* 2010; 12:1139.
438. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, et al. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol* 2004; 52:78.

439. Akasu T, Iinuma G, Fujita T, et al. Thin-section MRI with a phased-array coil for preoperative evaluation of pelvic anatomy and tumor extent in patients with rectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:531.
440. Tatli S, Morteale KJ, Breen EL, et al. Local staging of rectal cancer using combined pelvic phased-array and endorectal coil MRI. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23:534.
441. Kim SH, Lee JM, Lee MW, et al. Diagnostic accuracy of 3.0-Tesla rectal magnetic resonance imaging in preoperative local staging of primary rectal cancer. *Invest Radiol* 2008; 43:587.
442. Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, Buck A, von Schulthess GK. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system initial results. *Radiology* 2002;225:575-81.
443. Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, et al. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology* 1998;206:755-60.
444. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, et al. A metaanalysis of the literature for whole body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000;41:1177– 89.
445. Allal AS, Bieri S, Pelloni A, et al. Sphincter-sparing surgery after preoperative radiotherapy for low rectal cancers: feasibility, oncologic results and quality of life outcomes. *Br J Cancer* 2000; 82:1131.
446. Rider WD, Palmer JA, Mahoney LJ, Robertson CT. Preoperative irradiation in operable cancer of the rectum: report of the Toronto trial. *Can J Surg* 1977; 20:335.
447. The evaluation of low dose pre-operative X-ray therapy in the management of operable rectal cancer; results of a randomly controlled trial. *Br J Surg* 1984; 71:21.
448. Gérard A, Buyse M, Nordlinger B, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988; 208:606.
449. Swedish Rectal Cancer Trial, Cedermark B, Dahlberg M, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336:980.
450. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731.
451. Cotte E, Passot G, Decullier E, et al. Pathologic Response, When Increased by Longer Interval, Is a Marker but Not the Cause of Good Prognosis in Rectal

Cancer: 17-year Follow-up of the Lyon R90-01 Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94:544.

452. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016.
453. Saglam S, Bugra D, Saglam EK, et al. Fourth versus eighth week surgery after neoadjuvant radiochemotherapy in T3-4/N0+ rectal cancer: Istanbul R-01 study. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5:9.
454. Foster JD, Ewings P, Falk S, et al. Surgical timing after chemoradiotherapy for rectal cancer, analysis of technique (STARRCAT): results of a feasibility multi-centre randomized controlled trial. *Tech Coloproctol* 2016; 20:683.
455. Akgun E, Caliskan C, Bozbiyik O, et al. Randomized clinical trial of short or long interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2018; 105:1417.
456. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009; 27:5124.
457. Enker WE, Merchant N, Cohen AM, et al. Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service. *Ann Surg* 1999; 230:544.
458. Ulrich A, Weitz J, Slodczyk M, et al. Neoadjuvant treatment does not influence perioperative outcome in rectal cancer surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:129.
459. McCourt M, Armitage J, Monson JR. Rectal cancer. *Surgeon* 2009; 7:162.
460. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:583.
461. Kim YW, Kim NK, Min BS, et al. Factors associated with anastomotic recurrence after total mesorectal excision in rectal cancer patients. *J Surg Oncol* 2009; 99:58.
462. Leo E, Belli F, Miceli R, et al. Distal clearance margin of 1 cm or less: a safe distance in lower rectum cancer surgery. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24:317.
463. Rickles AS, Dietz DW, Chang GJ, et al. High Rate of Positive Circumferential Resection Margins Following Rectal Cancer Surgery: A Call to Action. *Ann Surg* 2015; 262:891.
464. Quirke P, Steele R, Monson J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study

using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009; 373:821.

465. Park JS, Huh JW, Park YA, et al. A circumferential resection margin of 1 mm is a negative prognostic factor in rectal cancer patients with and without neoadjuvant chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2014; 57:933.
466. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, et al. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol* 2005; 23:9257.
467. Scott N, Jackson P, al-Jaberi T, et al. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 1995; 82:1031.
468. Hida J, Yasutomi M, Maruyama T, et al. Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision. *J Am Coll Surg* 1997; 184:584.
469. Bokey EL, Ojerskog B, Chapuis PH, et al. Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy: role of total anatomical dissection. *Br J Surg* 1999; 86:1164.
470. Araujo SE, Crawshaw B, Mendes CR, Delaney CP. Transanal total mesorectal excision: a systematic review of the experimental and clinical evidence. *Tech Coloproctol* 2015; 19:69.
471. Tuech JJ, Karoui M, Lelong B, et al. A step toward NOTES total mesorectal excision for rectal cancer: endoscopic transanal proctectomy. *Ann Surg* 2015; 261:228.
472. Penna M, Hompes R, Arnold S, et al. Transanal Total Mesorectal Excision: International Registry Results of the First 720 Cases. *Ann Surg* 2017; 266:111.
473. Denost Q, Adam JP, Rullier A, et al. Perineal transanal approach: a new standard for laparoscopic sphincter-saving resection in low rectal cancer, a randomized trial. *Ann Surg* 2014; 260:993.
474. Bjørn MX, Perdawood SK. Transanal total mesorectal excision--a systematic review. *Dan Med J* 2015; 62.
475. Maurer CA, Renzulli P, Kull C, et al. The impact of the introduction of total mesorectal excision on local recurrence rate and survival in rectal cancer: long-term results. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:1899.
476. Wibe A, Møller B, Norstein J, et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer--implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:857.
477. Tjandra JJ, Kilkenney JW, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum* 2005; 48:411.

478. Bolognese A, Cardì M, Muttillio IA, et al. Total mesorectal excision for surgical treatment of rectal cancer. *J Surg Oncol* 2000; 74:21.
479. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324:709.
480. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; 341:457.
481. Guillem JG. Ultra-low anterior resection and coloanal pouch reconstruction for carcinoma of the distal rectum. *World J Surg* 1997; 21:721.
482. Heald B. Autonomic nerve preservation in rectal cancer surgery --the forgotten part of the TME message a practical "workshop" description for surgeons. *Acta Chir Iugosl* 2008; 55:11.
483. Rajput A, Romanus D, Weiser MR, et al. Meeting the 12 lymph node (LN) benchmark in colon cancer. *J Surg Oncol* 2010; 102:3.
484. Marks JH, Valsdottir EB, Rather AA, et al. Fewer than 12 lymph nodes can be expected in a surgical specimen after high-dose chemoradiation therapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010; 53:1023.
485. Morcos B, Baker B, Al Masri M, et al. Lymph node yield in rectal cancer surgery: effect of preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36:345.
486. Miller ED, Robb BW, Cummings OW, Johnstone PA. The effects of preoperative chemoradiotherapy on lymph node sampling in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2012; 55:1002.
487. Heald RJ. A new approach to rectal cancer. *Br J Hosp Med* 1979;22:277-281
488. Enker WE. Total mesorectal excision: the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med*. 1977;29:127-133
489. Guillem JG, Cohen AM. Current issues in colorectal cancer surgery. *Semin Oncol* 1999;26:505-513
490. Moynihan BG. The surgical treatment of cancer of the sigmoid flexure and rectum: with special reference to the principles to be observed. *Surg Gynecol Obstet* 1908;6:436- 438
491. Ridgway PF, Darzi AW. The role of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Cancer Control* 2003;10:205- 211
492. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, et al. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995;181:335-346

493. Sterk P, Keller L, Jochims H, et al. Lymphoscintigraphy in patients with primary rectal cancer: the role of total mesorectal excision for primary rectal cancer. A lymphoscintigraphic study. *Int J Colorectal Dis* 2002;17:137-142
494. Kirwan WO, Drumm J, Hogan JM, Keohane C. Determining a safe margin of resection in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 1988;75:720
495. Law WL, Chu KW. Strategies in the management of mid and distal rectal cancer with total mesorectal excision. *Asian J Surg* 2002;25:255-264
496. Tilney HS, Tekkis PP. Extending the horizons of restorative rectal surgery: intersphincteric resection for low rectal cancer. *Colorectal Dis* 2008; 10:3.
497. Contant CM, Hop WC, van't Sant HP, et al. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007; 370:2112.
498. Van't Sant HP, Weidema WF, Hop WC, et al. The influence of mechanical bowel preparation in elective lower colorectal surgery. *Ann Surg* 2010; 251:59.
499. Bretagnol F, Panis Y, Rullier E, et al. Rectal cancer surgery with or without bowel preparation: The French GRECCAR III multicenter single-blinded randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252:863.
500. Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE, Cedermark B. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials. *Cancer* 1996; 78:968.
501. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:381S.
502. O'Connell MP. Positioning impact on the surgical patient. *Nurs Clin North Am* 2006; 41:173.
503. Sawyer RJ, Richmond MN, Hickey JD, Jarratt JA. Peripheral nerve injuries associated with anaesthesia. *Anaesthesia* 2000; 55:980.
504. Sonoda T, Milsom JW. Section 5: Gastrointestinal tract and abdomen. Chapter 34: Segmental colon resection. *ACS Surgery: Principles and Practice* <http://www.acssurgery.com/acs/chapters/ch0534.htm> (Accessed on November 07, 2011).
505. Chapter 83. Abdominoperineal resection, Low anterior resection. In: *Operative anatomy*, Third, Scott-Conner CE, Dawson DL (Eds), Wolters Kluwer, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2009. p.569.
506. Jin ZM, Peng JY, Zhu QC, Yin L. Waldeyer's fascia: anatomical location and relationship to neighboring fasciae in retrorectal space. *Surg Radiol Anat* 2011; 33:851.

507. García-Armengol J, García-Botello S, Martínez-Soriano F, et al. Review of the anatomic concepts in relation to the retrorectal space and endopelvic fascia: Waldeyer's fascia and the rectosacral fascia. *Colorectal Dis* 2008; 10:298.
508. 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; 87:1288.
509. Killeen S, Devaney A, Mannion M, et al. Omental pedicle flaps following proctectomy: a systematic review. *Colorectal Dis* 2013; 15:e634.
510. Holm T, Ljung A, Häggmark T, et al. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007; 94:232.
511. Galandiuk S, Jorden J, Mahid S, et al. The use of tissue flaps as an adjunct to pelvic surgery. *Am J Surg* 2005; 190:186.
512. Shibata D, Hyland W, Busse P, et al. Immediate reconstruction of the perineal wound with gracilis muscle flaps following abdominoperineal resection and intraoperative radiation therapy for recurrent carcinoma of the rectum. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:33.
513. Redan JA, McCarus SD. Protect the ureters. *JSLs* 2009; 13:139.
514. Loveland JA, Boffard KD. Damage control in the abdomen and beyond. *Br J Surg* 2004; 91:1095.
515. McPartland KJ, Hyman NH. Damage control: what is its role in colorectal surgery? *Dis Colon Rectum* 2003; 46:981.
516. Cataldo PA. Technical tips for stoma creation in the challenging patient. *Clin Colon Rectal Surg* 2008; 21:17.
517. Doughty D. Principles of ostomy management in the oncology patient. *J Support Oncol* 2005; 3:59.
518. den Dulk M, Marijnen CA, Collette L, et al. Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2009; 96:1066.
519. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96:462.
520. Güenaga KF, Lustosa SA, Saad SS, et al. Ileostomy or colostomy for temporary decompression of colorectal anastomosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD004647.
521. Gooszen AW, Geelkerken RH, Hermans J, et al. Quality of life with a temporary stoma: ileostomy vs. colostomy. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:650.

522. Rullier E, Le Toux N, Laurent C, et al. Loop ileostomy versus loop colostomy for defunctioning low anastomoses during rectal cancer surgery. *World J Surg* 2001; 25:274.
523. Edwards DP, Leppington-Clarke A, Sexton R, et al. Stoma-related complications are more frequent after transverse colostomy than loop ileostomy: a prospective randomized clinical trial. *Br J Surg* 2001; 88:360.
524. Sakai Y, Nelson H, Larson D, et al. Temporary transverse colostomy vs loop ileostomy in diversion: a case-matched study. *Arch Surg* 2001; 136:338.
525. Sugerman HJ, Sugerman EL, Meador JG, et al. Ileal pouch anal anastomosis without ileal diversion. *Ann Surg* 2000; 232:530.
526. Gullberg K, Liljeqvist L. Gains and losses with stapling and omission of loop ileostomy in pelvic pouch surgery: a matched control study. *Int J Colorectal Dis* 1999; 14:255.
527. Bax TW, McNevin MS. The value of diverting loop ileostomy on the high-risk colon and rectal anastomosis. *Am J Surg* 2007; 193:585.
528. ppau KA, Fazio VW, Shen B, et al. Use of infliximab within 3 months of ileocolonic resection is associated with adverse postoperative outcomes in Crohn's patients. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:1738.
529. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:878.
530. Kunitake H, Hodin R, Shellito PC, et al. Perioperative treatment with infliximab in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis is not associated with an increased rate of postoperative complications. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:1730.
531. Subramanian V, Pollok RC, Kang JY, Kumar D. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *Br J Surg* 2006; 93:793.
532. Kiran R, Fazio V. Inflammatory bowel disease: Surgical management. In: *Fecal and Urinary Diversions: Management Principles*, Colwell, J, Goldberg, M, Carmel, J (Eds), Mosby, St. Louis 2004. p.80.
533. Litle VR, Barbour S, Schrock TR, Welton ML. The continent ileostomy: long-term durability and patient satisfaction. *J Gastrointest Surg* 1999; 3:625.
534. Colwell JC, Goldberg M, Carmel J. The state of the standard diversion. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2001; 28:6.

535. Vasilevsky C, Gordon P. Gastrointestinal cancers: Surgical management. In: Fecal and Urinary Diversions: Management Principles, Colwell, J, Goldberg, M, Carmel, J (Eds), Mosby, St. Louis 2004. p.126.
536. Rodríguez-Ramírez SE, Uribe A, Ruiz-García EB, et al. Risk factors for anastomotic leakage after preoperative chemoradiation therapy and low anterior resection with total mesorectal excision for locally advanced rectal cancer. *Rev Invest Clin* 2006; 58:204.
537. Bowley DM, Boffard KD, Goosen J, et al. Evolving concepts in the management of colonic injury. *Injury* 2001; 32:435.
538. Muller-Stich BP, Choudhry A, Vetter G, et al. Preoperative bowel preparation: surgical standard or past? *Dig Surg* 2006; 23:375.
539. National guidelines for enterostomal patient education. Prepared by the Standards Development Committee of the United Ostomy Association with the Assistance of Prospect Associates. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:559.
540. Holzer B, Matzel K, Schiedeck T, et al. Do geographic and educational factors influence the quality of life in rectal cancer patients with a permanent colostomy? *Dis Colon Rectum* 2005; 48:2209.
541. Erwin-Toth P, Doughty D. Principles and procedures of stomal management. In: *Ostomies and Continent Diversions: Nursing Management*, Hampton, B, Bryant, R (Eds), Mosby, St. Louis 1992. p.29.
542. Bass EM, Del Pino A, Tan A, et al. Does preoperative stoma marking and education by the enterostomal therapist affect outcome? *Dis Colon Rectum* 1997; 40:440.
543. Lyons AS. Ileostomy and colostomy support groups. *Mt Sinai J Med* 2001; 68:110.
544. Nugent KP, Daniels P, Stewart B, et al. Quality of life in stoma patients. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:1569.
545. Haugen V, Bliss DZ, Savik K. Perioperative factors that affect long-term adjustment to an incontinent ostomy. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2006; 33:525.
546. Arumugam PJ, Bevan L, Macdonald L, et al. A prospective audit of stomas--analysis of risk factors and complications and their management. *Colorectal Dis* 2003; 5:49.
547. Chaudhri S, Brown L, Hassan I, Horgan AF. Preoperative intensive, community-based vs. traditional stoma education: a randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:504.

548. Nagle D, Pare T, Keenan E, et al. Ileostomy pathway virtually eliminates readmissions for dehydration in new ostomates. *Dis Colon Rectum* 2012; 55:1266.
549. Nagle DA. Toward better understanding of readmissions for physiologic complications of ileostomy. *Dis Colon Rectum* 2013; 56:933.
550. Baykara ZG, Demir SG, Karadag A, et al. A multicenter, retrospective study to evaluate the effect of preoperative stoma site marking on stomal and peristomal complications. *Ostomy Wound Manage* 2014; 60:16.
551. Shabbir J, Britton DC. Stoma complications: a literature overview. *Colorectal Dis* 2010; 12:958.
552. Cottam J, Richards K, Hasted A, Blackman A. Results of a nationwide prospective audit of stoma complications within 3 weeks of surgery. *Colorectal Dis* 2007; 9:834.
553. Harris DA, Egbeare D, Jones S, et al. Complications and mortality following stoma formation. *Ann R Coll Surg Engl* 2005; 87:427.
554. Husain SG, Cataldo TE. Late stomal complications. *Clin Colon Rectal Surg* 2008; 21:31.
555. Oliveira L, Reissman P, Nogueras J, Wexner SD. Laparoscopic creation of stomas. *Surg Endosc* 1997; 11:19.
556. Hellinger MD, Al Haddad A. Minimally invasive stomas. *Clin Colon Rectal Surg* 2008; 21:53.
557. Ludwig KA, Milsom JW, Garcia-Ruiz A, Fazio VW. Laparoscopic techniques for fecal diversion. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:285.
558. Young CJ, Eysers AA, Solomon MJ. Defunctioning of the anorectum: historical controlled study of laparoscopic vs. open procedures. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:190.
559. Jugool S, McKain ES, Swarnkar K, et al. Laparoscopic or trephine faecal diversion: is there a preferred approach and why? *Colorectal Dis* 2005; 7:156.
560. Liu J, Bruch HP, Farke S, et al. Stoma formation for fecal diversion: a plea for the laparoscopic approach. *Tech Coloproctol* 2005; 9:9.
561. Dykes SL. Ostomies and stomal therapy. American Society of Colon & Rectal Surgeons (ASCRS). http://www.fascrs.org/physicians/education/core_subjects/2010/Ostomies_and_Stomal_Therapy/ (Accessed on October 24, 2011).
562. Vierimaa M, Klintrup K, Biancari F, et al. Prospective, Randomized Study on the Use of a Prosthetic Mesh for Prevention of Parastomal Hernia of Permanent Colostomy. *Dis Colon Rectum* 2015; 58:943.

563. Lambrecht JR, Larsen SG, Reiertsen O, et al. Prophylactic mesh at end-colostomy construction reduces parastomal hernia rate: a randomized trial. *Colorectal Dis* 2015; 17:O191.
564. Wijeyekoon SP, Gurusamy K, El-Gendy K, Chan CL. Prevention of parastomal herniation with biologic/composite prosthetic mesh: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg* 2010; 211:637.
565. Brandsma HT, Hansson BM, Aufenacker TJ, et al. Prophylactic Mesh Placement During Formation of an End-colostomy Reduces the Rate of Parastomal Hernia: Short-term Results of the Dutch PREVENT-trial. *Ann Surg* 2017; 265:663.
566. Brandsma HT, Hansson BM, Aufenacker TJ, et al. Prophylactic mesh placement to prevent parastomal hernia, early results of a prospective multicentre randomized trial. *Hernia* 2016; 20:535.
567. Odensten C, Strigård K, Rutegård J, et al. Use of Prophylactic Mesh When Creating a Colostomy Does Not Prevent Parastomal Hernia: A Randomized Controlled Trial-STOMAMESH. *Ann Surg* 2019; 269:427
568. Park JJ, Del Pino A, Orsay CP, et al. Stoma complications: the Cook County Hospital experience. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:1575.
569. Leong AP, Londono-Schimmer EE, Phillips RK. Life-table analysis of stomal complications following ileostomy. *Br J Surg* 1994; 81:727.
570. Londono-Schimmer EE, Leong AP, Phillips RK. Life table analysis of stomal complications following colostomy. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:916.
571. Porter JA, Salvati EP, Rubin RJ, Eisenstat TE. Complications of colostomies. *Dis Colon Rectum* 1989; 32:299.
572. Robertson I, Leung E, Hughes D, et al. Prospective analysis of stoma-related complications. *Colorectal Dis* 2005; 7:279.
573. Persson E, Berndtsson I, Carlsson E, et al. Stoma-related complications and stoma size - a 2-year follow up. *Colorectal Dis* 2010; 12:971.
574. Millan M, Tegido M, Biondo S, García-Granero E. Preoperative stoma siting and education by stomatherapists of colorectal cancer patients: a descriptive study in twelve Spanish colorectal surgical units. *Colorectal Dis* 2010; 12:e88.
575. Suwanabol PA, Hardiman KM. Prevention and Management of Colostomy Complications: Retraction and Stenosis. *Dis Colon Rectum* 2018; 61:1344.
576. Parmar KL, Zammit M, Smith A, et al. A prospective audit of early stoma complications in colorectal cancer treatment throughout the Greater Manchester and Cheshire colorectal cancer network. *Colorectal Dis* 2011; 13:935.

577. Caricato M, Ausania F, Ripetti V, et al. Retrospective analysis of long-term defunctioning stoma complications after colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2007; 9:559.
578. Tang CL, Yunos A, Leong AP, et al. Ileostomy output in the early postoperative period. *Br J Surg* 1995; 82:607.
579. De Raet J, Delvaux G, Haentjens P, Van Nieuwenhove Y. Waist circumference is an independent risk factor for the development of parastomal hernia after permanent colostomy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:1806.
580. Duchesne JC, Wang YZ, Weintraub SL, et al. Stoma complications: a multivariate analysis. *Am Surg* 2002; 68:961.
581. Leenen LP, Kuypers JH. Some factors influencing the outcome of stoma surgery. *Dis Colon Rectum* 1989; 32:500.
582. Nastro P, Knowles CH, McGrath A, et al. Complications of intestinal stomas. *Br J Surg* 2010; 97:1885.
583. Rondelli F, Reboldi P, Rulli A, et al. Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24:479.
584. Paquette IM. Expert Commentary on the Prevention and Management of Colostomy Complications: Retraction and Stenosis. *Dis Colon Rectum* 2018; 61:1348.
585. Colwell J. Stomal and peristomal complications. In: *Fecal and Urinary Diversions: Management Principles*, Colwell, J, Goldberg, M, Carmel, J (Eds), Mosby, St. Louis 2004. p.308.
586. Noubibou M, Douala HC, Druetz PM, et al. Chronic stomal variceal bleeding after colonic surgery in patients with portal hypertension: efficacy of beta-blocking agents? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18:807.
587. Conte JV, Arcomano TA, Naficy MA, Holt RW. Treatment of bleeding stomal varices. Report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1990; 33:308.
588. Roberts PL, Martin FM, Schoetz DJ Jr, et al. Bleeding stomal varices. The role of local treatment. *Dis Colon Rectum* 1990; 33:547.
589. Shellito PC. Complications of abdominal stoma surgery. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:1562.
590. Cheung MT. Complications of an abdominal stoma: an analysis of 322 stomas. *Aust N Z J Surg* 1995; 65:808.
591. Beraldo S, Titley G, Allan A. Use of W-plasty in stenotic stoma: a new solution for an old problem. *Colorectal Dis* 2006; 8:715.

592. LYONS AS, SIMON BE. Z-plasty for colostomy stenosis. *Ann Surg* 1960; 151:59.
593. Hendren S, Hammond K, Glasgow SC, et al. Clinical practice guidelines for ostomy surgery. *Dis Colon Rectum* 2015; 58:375.
594. Wound, Ostomy and Continence Nurses Society® Core Curriculum: Ostomy Management, Carmel JE, Colwell JC, Goldberg MT (Eds), Wolters Kluwer, Philadelphia 2016.
595. Afifi L, Sanchez IM, Wallace MM, et al. Diagnosis and management of peristomal pyoderma gangrenosum: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:1195.
596. Hughes AP, Jackson JM, Callen JP. Clinical features and treatment of peristomal pyoderma gangrenosum. *JAMA* 2000; 284:1546.
597. Salinas HM, Dursun A, Klos CL, et al. Determining the need for radical surgery in patients with T1 rectal cancer. *Arch Surg* 2011; 146:540.
598. Chang AJ, Nahas CS, Araujo SE, et al. Early rectal cancer: local excision or radical surgery? *J Surg Educ* 2008; 65:67.
599. 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; 45:200.
600. Nivatvongs S. Surgical management of early colorectal cancer. *World J Surg* 2000; 24:1052.
601. Endreseth BH, Myrvold HE, Romundstad P, et al. Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:1380.
602. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:1537.
603. Smart CJ, Korsgen S, Hill J, et al. Multicentre study of short-course radiotherapy and transanal endoscopic microsurgery for early rectal cancer. *Br J Surg* 2016; 103:1069.
604. Garcia-Aguilar J, Mellgren A, Sirivongs P, et al. Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: a word of caution. *Ann Surg* 2000; 231:345.
605. Nano M, Ferronato M, Solej M, D'Amico S. T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery? *Tumori* 2006; 92:469.
606. Madbouly KM, Remzi FH, Erkek BA, et al. Recurrence after transanal excision of T1 rectal cancer: should we be concerned? *Dis Colon Rectum* 2005; 48:711.

607. McDonagh AJ, Harrington CI. Psoriasis in practice. *Lancet* 1991; 338:578.
608. Neary P, Makin GB, White TJ, et al. Transanal endoscopic microsurgery: a viable operative alternative in selected patients with rectal lesions. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:1106.
609. Wang HS, Lin JK, Yang SH, et al. Prospective study of the functional results of transanal endoscopic microsurgery. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:1376.
610. Lee W, Lee D, Choi S, Chun H. Transanal endoscopic microsurgery and radical surgery for T1 and T2 rectal cancer. *Surg Endosc* 2003; 17:1283.
611. Langer C, Liersch T, Süss M, et al. Surgical cure for early rectal carcinoma and large adenoma: transanal endoscopic microsurgery (using ultrasound or electrosurgery) compared to conventional local and radical resection. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18:222.
612. Araki Y, Isomoto H, Shirouzu K. Video-assisted gasless transanal endoscopic microsurgery: a review of 217 cases of rectal tumors over the past 10 years. *Dig Surg* 2003; 20:48.
613. Demartines N, von Flüe MO, Harder FH. Transanal endoscopic microsurgical excision of rectal tumors: indications and results. *World J Surg* 2001; 25:870.
614. Guerrieri M, Feliciotti F, Baldarelli M, et al. Sphincter-saving surgery in patients with rectal cancer treated by radiotherapy and transanal endoscopic microsurgery: 10 years' experience. *Dig Liver Dis* 2003; 35:876.
615. Stipa F, Lucandri G, Ferri M, et al. Local excision of rectal cancer with transanal endoscopic microsurgery (TEM). *Anticancer Res* 2004; 24:1167.
616. Christoforidis D, Cho HM, Dixon MR, et al. Transanal endoscopic microsurgery versus conventional transanal excision for patients with early rectal cancer. *Ann Surg* 2009; 249:776.
617. Tsai BM, Finne CO, Nordenstam JF, et al. Transanal endoscopic microsurgery resection of rectal tumors: outcomes and recommendations. *Dis Colon Rectum* 2010; 53:16.
618. Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM, et al. Long-term results in patients with T2-3 N0 distal rectal cancer undergoing radiotherapy before transanal endoscopic microsurgery. *Br J Surg* 2005; 92:1546.
619. Palma P, Freudenberg S, Samel S, Post S. Transanal endoscopic microsurgery: indications and results after 100 cases. *Colorectal Dis* 2004; 6:350.
620. Eyvazzadeh DJ, Lee JT, Madoff RD, et al. Outcomes after transanal endoscopic microsurgery with intraperitoneal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2014; 57:438.

621. de Graaf EJ, Burger JW, van Ijsseldijk AL, et al. Transanal endoscopic microsurgery is superior to transanal excision of rectal adenomas. *Colorectal Dis* 2011; 13:762.
622. Westbrook KC, Lang NP, Broadwater JR, Thompson BW. Posterior surgical approaches to the rectum. *Ann Surg* 1982; 195:677.
623. Gimbel MI, Paty PB. A current perspective on local excision of rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2004; 4:26.
624. Massalou D, Chetrus-Mariage D, Baqué P. York-Mason repair of recto-urethral fistula. *J Visc Surg* 2015; 152:185.
625. Cathelineau X, Sanchez-Salas R, Flamand V, et al. The York Mason operation. *BJU Int* 2010; 106:436.
626. Onaitis M, Ludwig K, Perez-Tamayo A, et al. The Kraske procedure: a critical analysis of a surgical approach for mid-rectal lesions. *J Surg Oncol* 2006; 94:194.
627. Greenberg JA, Shibata D, Herndon JE 2nd, et al. Local excision of distal rectal cancer: an update of cancer and leukemia group B 8984. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:1185.
628. www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#rectal (Accessed on May 31, 2016).
629. Arezzo A, Bianco F, Agresta F, et al. Practice parameters for early rectal cancer management: Italian Society of Colorectal Surgery (Società Italiana di Chirurgia Colo-Rettale; SICCR) guidelines. *Tech Coloproctol* 2015; 19:587.
630. Morino M, Risio M, Bach S, et al. Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference. *Surg Endosc* 2015; 29:755.
631. You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg* 2007; 245:726.
632. Bach SP, Hill J, Monson JR, et al. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96:280.
633. Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009; 52:577.
634. Borschitz T, Gockel I, Kiesslich R, Junginger T. Oncological outcome after local excision of rectal carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:3101.
635. Balch GC, De Meo A, Guillem JG. Modern management of rectal cancer: a 2006 update. *World J Gastroenterol* 2006; 12:3186.

636. Paty PB, Nash GM, Baron P, et al. Long-term results of local excision for rectal cancer. *Ann Surg* 2002; 236:522.
637. Rectal cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. version 3.2012. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf (Accessed on April 09, 2012).
638. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD004078.
639. Carvalho C, Glynne-Jones R. Challenges behind proving efficacy of adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Lancet Oncol* 2017; 18:e354.
640. Khrizman P, Niland JC, ter Veer A, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy use in patients with stage II/III rectal cancer treated with neoadjuvant therapy: a national comprehensive cancer network analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31:30.
641. 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; 99:918.
642. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, 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; 11:835.
643. Fietkau R, Barten M, Klautke G, et al. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:1284.
644. Park IJ, Kim DY, Kim HC, et al. Role of Adjuvant Chemotherapy in ypT0-2N0 Patients Treated with Preoperative Chemoradiation Therapy and Radical Resection for Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92:540.
645. Janjan NA, Crane C, Feig BW, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001; 24:107.
646. Dossa F, Acuna SA, Rickles AS, et al. Association Between Adjuvant Chemotherapy and Overall Survival in Patients With Rectal Cancer and Pathological Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Resection. *JAMA Oncol* 2018; 4:930.
647. Polanco PM, Mokdad AA, Zhu H, et al. Association of Adjuvant Chemotherapy With Overall Survival in Patients With Rectal Cancer and Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemotherapy and Resection. *JAMA Oncol* 2018; 4:938.

648. Turner MC, Keenan JE, Rushing CN, et al. Adjuvant Chemotherapy Improves Survival Following Resection of Locally Advanced Rectal Cancer with Pathologic Complete Response. *J Gastrointest Surg* 2019; 23:1614.
649. Sastre J, Custodio A, Sanchez JC, et al. Risk-adapted adjuvant chemotherapy after concomitant fluoropyrimidine-radiotherapy neoadjuvant treatment for patients with resectable cT3-4 or N+ rectal cancer. *Anticancer Drugs* 2011; 22:185.
650. Delbaldo C, Ychou M, Zawadi A, et al. Postoperative irinotecan in resected stage II-III rectal cancer: final analysis of the French R98 Intergroup trial†. *Ann Oncol* 2015; 26:1208.
651. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1114.
652. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014; 15:184.
653. Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, et al. No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol* 2014; 113:223.
654. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2015; 26:696.
655. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015; 16:200.
656. Hong YS, Kim SY, Lee JS, et al. Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiotherapy (ADORE): Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37:3111.
657. Rödel C, Graeven U, Fietkau R, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:979.
658. Zhao L, Liu R, Zhang Z, et al. Oxaliplatin/fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis* 2016; 18:763.

659. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, et al. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol* 2014; 25:1356.

