



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

REKTUM KANSERLERİNDE LENF NODLARINDA MİKROMETASTAZ VARLIĞININ KLİNİK ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin GÜVEN

Antalya, 2012



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

REKTUM KANSERLERİNDE LENF NODLARINDA MİKROMETASTAZ VARLIĞININ KLİNİK ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin GÜVEN

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Güner ÖĞÜNÇ

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir”

Antalya, 2012

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan, bilgi, deneyim ve görüşlerinden faydalandığım tüm hocalarıma,

Tezimin planlanması ve gerçekleşmesi aşamasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Okan ERDOĞAN hocama,

Tez hocam Prof. Dr. Güner ÖĞÜNÇ hocama,

İstatistiksel analizlerdeki katkılarından dolayı araştırma görevlisi Özgür Bey'e,

Birlikte çalışmaktan gurur duyduğum bana desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık süreci içinde desteklerinden ve yardımlarından dolayı asistan arkadaşlarım başta olmak üzere tüm ameliyathane hemşire ve personeline,

Bugüne kadar hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan anneme, babama ve kardeşlerime,

Asistanlık eğitimim süresince bana her zaman destek olan eşim Hande ve kızım Elif'e,

Teşekkürler ediyorum...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler Ve Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Rektumun Embriyolojisi	4
2.3. Rektumun Anatomisi	4
2.4. Rektumun Fizyolojisi	10
2.5. Rektumun Histolojisi	11
2.6. Rektum Kanserlerinde Patoloji	11
2.7. Rektum Kanserlerinin Epidemiyolojisi	12
2.8. Rektum Kanserlerinin Etiyolojisi	12
2.9. Rektum Kanserlerinde Klinik Bulgular	14
2.10. Rektum Kanserlerinde Tanı Yöntemleri	15
2.11. Rektum Kanserlerinde Tarama Yöntemleri	18
2.12. Rektum Kanserlerinin Yayılım Yolları	19
2.13. Rektum Kanserlerinde Evrelendirme	21
2.14. Rektum Kanserlerinde Tedavi Seçenekleri	22
3. MATERYAL VE METOD	31
3.1. İmmün Boyama	32
3.2. İstatistiksel Yöntem	32
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	60
7. ÖZET	61
8. ABSTRACT	63
9. KAYNAKLAR	65

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APC	Adenomatous Polyposis Coli
APR	Abdominoperineal Rezeksiyon
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CEA	Karsinoembriyonik Antijen
EUS	Endorektal Ultrasonografi
H&E	Hematoksilen-eozin
HNPCC	Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer
IHC	İmmünohistokimyasal
LAR	Low Anterior Rezeksiyonu
MMR	Mismatch Repair
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NCI	National Cancer Institute
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
TEM	Transanal Endoskopik Mikrocerrahi
TME	Total Mezorektal Eksizyon
TLE	Transanal Lokal Eksizyon
UICC	Union Internationale Controle Cancer
USG	Ultrasonografi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Rektum anatomisi	7
2.2. Perianal kaslar ve anal sfinkterler	8
4.1. LN(+) ve LN(-) olgularda yaşam süresinin değerlendirilmesi	40
4.2. MM(-), MM(+) ve LN(+) olguların yaşam süresinin değerlendirilmesi	44

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Hastaların klinikopatolojik özellikleri	35
4.2. LN(-) ve LN(+) hastalarda cinsiyet, yaş ve ortalama takip süreleri.	36
4.3. LN(-) ve LN(+) hastalarda tümör boyutu ve distal cerrahi sınır	36
4.4. LN(-) ve LN(+) hastalarda histopatolojik tanı	37
4.5. LN(-) ve LN(+) hastalarda tümör evresi	37
4.6. LN(-) ve LN(+) hastalarda lenfatik ve perinöral invazyon dağılımı	38
4.7. LN(-) ve LN(+) hastalarda lokal nüks dağılımı	38
4.8. LN(-) ve LN(+) hastalarda uzak metastaz varlığı	39
4.9. MM(-), MM(+) ve LN(+) hastaların patolojik tanısı	41
4.10. MM(-), MM(+) ve LN(+) hastaların histolojik tipin dağılımı	41
4.11. MM(-), MM(+) ve LN(+) hastaların tümör evresi dağılımı	41
4.12. MM(-), MM(+) ve LN(+) hastaların lenfatik ve perinöral invazyon dağılımı	42
4.13. MM(-), MM(+) ve LN(+) hastaların lokal nüks dağılımı	42
4.14. MM(-), MM(+) ve LN(+) hastaların uzak metastaz dağılımı	43

1. GİRİŞ

Kolorektal kanser sık rastlanan bir karsinomdur. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 2005 kanser istatistik verilerine göre kolorektal kanserler Türkiye genelinde %7.51 oranı ile yedinci sırada, erkeklerde %8.69 ve kadınlarda %6.31 oranları ile altıncı sırada yer almaktadır (1). Rektum kanserleri kolorektal kanserlerin üçte birlik bölümünü oluşturur. Rektum kanserinin tedavisinde amaç, lokal nüks ve uzak metastaz gelişimini azaltarak sağkalımda uzama sağlanması ve yaşam kalitesinin (stoma, anal sfinkter, üriner ve cinsel işlevler açılarından) korunmaya çalışılmasıdır (2,3). İşlevsel sonuçlar ile lokal nüks riski arasında dengenin sağlanması önemlidir (4). Rektum kanserinde yineleme, başlıca karaciğer ve tümör yatağında olur; sıklığı tümör boyutu ve evresi ile ilişkilidir (5). Tedavisinin güç olması ve hastayı düşkünleştirici semptomlara yol açması nedeniyle, lokal nüks gelişiminin önlenmesi rektum kanserli hastaların tedavisinde başlıca hedefler arasında yer almaktadır, ancak tüm çabalara karşın ameliyattan sonra geride kalan veya lenf nodundaki mikroskopik hastalık ve/veya mikrometastazların varlığı sonucu, belirli bir oranda lokal nüks gelişmektedir. Geçmişte sadece cerrahi tedavi ile rektum kanserli olgularda lokal nüks görülme oranı tümörün evresine göre %17–67 arasında değişmekte ve olguların %30'undan fazlasında uzak metastaz gelişmekteydi. Son 10 yılda total mezorektal eksizyon (TME) ve pelvik lenfadenektomi, radial sınır kavramı ile birlikte neoadjuvan ve adjuvan tedavi uygulamaları sonucu lokal nüks oranı %10'un altına indirilebilmiştir (6).

Birçok faktör rektum kanserinde hayatta kalmayı etkileyebilir, ama ana prognostik parametreler lenf nodu metastazı tarafından temsil edilmektedir. Bölgesel lenf nodu metastazı varlığı ya da yokluğu, uygun tedaviler için karar vermeyi ve hastanın doğru evrelemesini etkiler. Ancak, küratif cerrahi geçiren histolojik olarak negatif lenf nodu olan hastaların yaklaşık %20 ila %30'unda nüks gelişmektedir. Lenf nodundaki mikrometastazlar nüks ve metastazla ilişkilidir. Lenf düğümünde barınan bu mikrometastazlar gelecekte nükse sebebiyet veren bir potansiyele sahiptir (7).

Mikrometastazlar geleneksel hemotoksileneozin (H&E) boyanması ile algılanamaz ve tespit edilemez. Çeşitli çalışmalarda gizli erken metastazları (mikrometastazlar) tanımlayabilmek için immünohistokimyasal veya moleküler

teknikler (ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu) geliştirilmiştir. (örnek: lenf nodu veya kemik iliğinde). Sitokeratinlere karşı monoklonal antikorların kullanımıyla (bunlar malign ve benign epitelyal hücre belirleyicisidirler) lenf nodu gibi mezenkimal hücrelere yayılan kanser hücreleri tek hücre düzeyinde bile tanımlanabilir (8). Lenf nodundaki mikrometastazların saptanmasıyla hastanın evresi kesinleştirilip postop adjuvan tedavi planlanabilir.

Bu çalışmanın amacı rektum kanseri nedeni ile opere edilen 100 hastanın, ameliyat materyalindeki lenf nodu örnekleri 1/100 Ber-EP4 (Genetex) immun boyası ile immünohistokimyasal inceleme yapıldı ve mikrometastazlar araştırıldı. Lenf nodlarında tespit edilen mikrometastazların klinikopatolojik parametrelerle, genel ve hastalıksız sağkalım ile olan ilişkisi araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Rektum kanseri eski zamanlardan bilinen bir hastalıktır. M.Ö. 400 yılında rektum kanserli bir hastaya, Praxagoras tarafından ilk kolostomi ameliyatı gerçekleştirilmiştir. Rektum kanseri ilk kez 14. yüzyılda Ardene’li John tarafından yazılmış olan “Opera Chirurgica” isimli el yazmasında tanımlanmış, 19. yüzyıla kadar inoperabl kabul edilmiştir (9). Rektum kanserinde tedavi edici ilk cerrahi yaklaşımlar Faget (1739), Lisfranc (1826) ve Verneuil (1873) tarafından ve perineal yoldan yapılmıştır. Allingham 1879’da perineal eksizyon yönteminin kolostomi ile birlikte yapılması gerektiğini bildirmiştir. Czerny 1884 yılında bir hastasını ameliyat ederken rektumdaki tümörü anal yolla eksize edemedi ve karından da girişim yapmak zorunda kaldı ve bu şekilde tümörü çıkarmayı başardı. Böylece Miles operasyonu olarak bilinen abdominoperineal rezeksiyonu (APR) ilk defa gerçekleştiren cerrah Czerny olmuştur. St.Mark’s Hospital da Allingham’ın ekolünden bir cerrah olan Ernest Miles’in çalışmaları rektum kanserlerine cerrahi yaklaşımda ayrı bir dönemi başlatmıştır. Miles’a göre (1910-1926) rektum kanserinde lenfatik drenaj çok önemlidir ve lenfatik yayılım yukarı, lateral veya aşağı yönde olmaktadır ve bu nedenle de rekurensleri önlemek için rektumun tamamı, anal kanal, sfinkterler, levator ani kaslarının ve iskiyorektal yağ dokusunun çoğu, sigmoid kolon ve pelvik peritonun bir kısmı, mezokolon, mezo kökündeki ve inframezenterik damarlar civarındaki lenf nodlarının tamamı çıkarılmalıdır. Bu işlemler de ancak abdominal ve perineal girişimle gerçekleştirilebilir. Böylece “Miles Ameliyatı” olarak kendi adıyla anılan abdominoperineal rezeksiyonu 1908 yılında ayrıntılı olarak tanımlamış ve çok sayıda hastada uygulamıştır. Lloyd-Davies 1939’da bu ameliyatın Litotomi-Trendelenburg pozisyonunda ve hasta ayaklıkları takılarak daha kolay yapılabileceğini bildirmiştir (10).

Rektum kanserlerinde kolostominin sakıncalarından sakınmak amacıyla sfinkter koruyucu ameliyat ilk kez Kraske tarafından ve sakral rezeksiyon sonrası anastomoz yapılması şeklinde tanımlanmıştır. 1888’de Hochenegg pull-through yöntemini uygulamış ve bu yöntem Durchzug metodu olarak da adlandırılmıştır. 1940’ta Mayo Klinikte Dixon, rektum cerrahisinde anterior rezeksiyonu gündeme getirmiş ve

uygulama alanına sokarak yeni bir dönem başlatmıştır. Çift tabaka anastomoz olarak tanımlanan bu ameliyat yıllar içinde daha da popüler olmuştur. 1975'te Everett'in anastomozların tek kat olarak güvenle yapılabileceğini göstermesi (11), Fain'in Rusların Model 249 sirküler sütür aracını kullanarak ilk modern stapler tekniğini kullanması (12) ve 1970'li yılların sonlarında Goligher'in aynı aletlerle oldukça başarılı sonuçlar elde etmesi rektum cerrahisinde sfinkter koruyucu ameliyat olarak Low Anterior Rezeksiyonu (LAR) standart bir ameliyat haline getirmiştir. Zaman içinde daha da geliştirilen bu teknikle artık çok aşağı seviyedeki rektal tümörlere de rahatlıkla rezeksiyon ve primer anastomoz yapılabilir. Cerrahide son yirmi yılda rutin uygulamaya giren minimal invaziv cerrahi, tüm branşlarda olduğu gibi kolorektal cerrahide de başarı ile uygulanmıştır.

2.2. Rektumun Embriyolojisi

Sindirim sisteminin epiteli ve parankimi endodermden, kas ve periton elemanları mezodermden köken alır. Primitif bağırsak; faringeal bağırsak, ön bağırsak, orta bağırsak ve son bağırsaktan oluşur. Rektum, transvers kolonun distali, inen kolon, sigmoid kolon ve anal kanalın üst kısmı ile birlikte son bağırsaktan gelişir.

Embriyolojik gelişim sırasında ilk iki ay içerisinde transvers membran kloaka içinde aşağıya doğru yönelerek önde allantois, arkada ise son bağırsak kalacak şekilde kloakayı ikiye ayırır. Oluşan ürorektal septumun önünde ürogenital sinüs, arkada ise anorektal kanal gelişir. Rektum dokuzuncu haftada anal membranın yırtılmasıyla dışarı açılır (13).

2.3. Rektumun Anatomisi

Rektum gastrointestinal sistemin anüse açılan son parçasıdır. Rektumun sakral promontoriumdan başladığı kabul edilir. Rektum, sakrum ve koksiksin konkavlığına uygun bir eğrilik göstererek aşağıya uzanır ve levator ani kasları arasından geçerek anüsle sonlanır. Bu anteroposterior eğriliğe fleksura sakralis denir. Bu seviyeden sonra aşağıya ve geriye dönerek anal kanal haline gelir. Bu seviye prostatın alt ucu hizasında olup, arkaya doğru olan bu eğriliğe fleksura perinealis denir. Ayrıca rektumun üst ve altta konveksliği sağa bakan, ortada konveksliği sola bakan eğrilikler vardır. Bunların iç taraflarında lümene doğru oluşan katlantılara Houston valv'leri

denir. Bu valvler tüm bağırsak tabakalarını içermediklerinden buradan yapılan biyopsilerde perforasyon riski fazladır (14).

Rektum, kolondan dış tabakasının tamamının longitudinal kas olması ile ayrılır. Rektumun uzunluğu 12-15 cm civarındadır. Rektumun diğer kolon bölgelerinden farkı haustraları ve appendices epiploicalarının yokluğudur. Seyri esnasında rektum posteriorda sakrum, koksiks, levator ani kası, koksigeal kaslar, orta sakral damarlar ve sakral sinir pleksusun kökleri ile komşuluk kurar. İntraperitoneal rektum erkekte ince bağırsak ansları ve sigmoid kolon, kadınlarda ise vaginanın üst kısmı, uterus, fallop tüpleri, overler, ince bağırsaklar ve sigmoid kolon ile komşudur. Ekstraperitoneal rektum önde erkekte prostat, seminal veziküller, vas deferens ile mesane, kadında ise vajen arka duvarı ile komşudur. Refleksiyonun aşağısında pelvis yan duvarından üreter ve iliak damarlarla ayrılmıştır (15).

Tanımlama amaçlı olarak rektum üst, orta ve alt 1/3 olmak üzere üç kısma ayrılmıştır. Üst 1/3 ön ve yan duvarı periton ile örtülüdür. Anterior yüzü örten periton erkeklerde mesaneye geçerek excavatio rectovesicalis'i, kadınlarda uterusu geçerek excavatio rectouterina'yı (Douglas çıkması'nı) oluşturur. Orta Houston valvi kabaca anterior peritoneal refleksiyona uyar. Rektumun orta 1/3 kısmının yalnız ön yüzü periton ile örtülü olup, alt 1/3 kısmı peritonsuzdur.

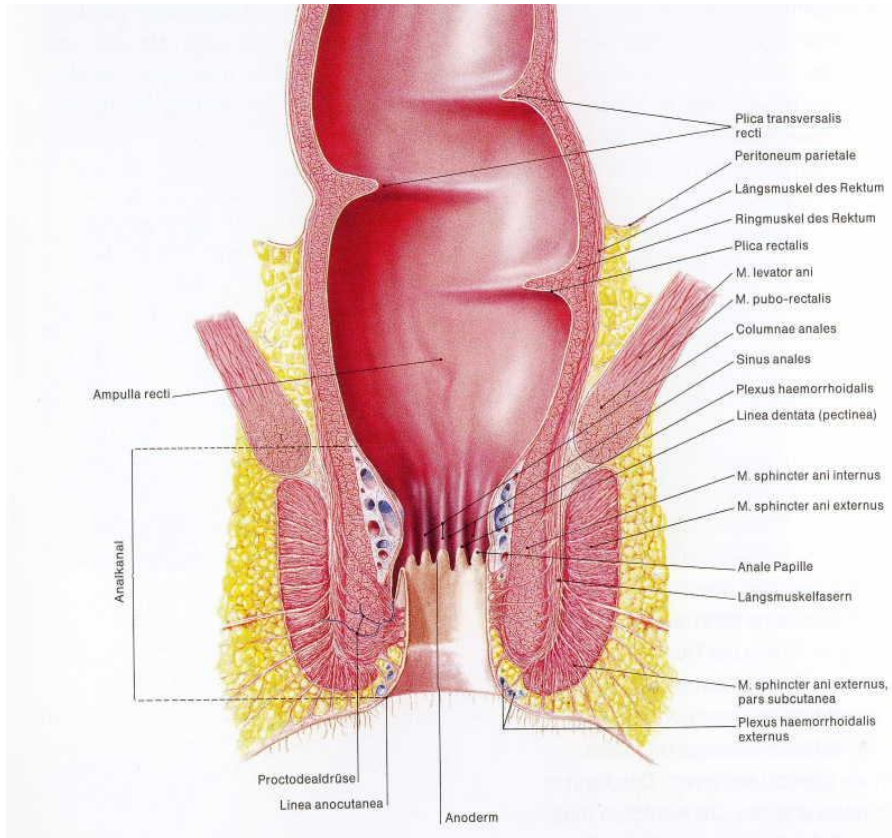
Peritonun altında her iki yanda rektum ile pelvis tabanı arasında bağ dokusu da içeren bir yağ dokusu bulunmaktadır. Rektumun her iki yanındaki fibroz yapılar pelvik fasciaya uzanarak rektumun lateral ligamanlarını oluştururlar. Bu ligamanlar rektuma destek sağlar ve içerisinde orta hemoroidal arterler bulunur. Rektumun arkasında perirektal yağ dokusunu saran ince bir fascia vardır. Bu ince fascia "fascia propria recti" (visceral fascia) olarak isimlendirilir ve rektum arkasındaki yağ dokusunu, damarları, sinirleri ve lenfatikleri çevreler. Fascia proprianın arkasında sakrum ve koksiks üzerinde uzanan oldukça kuvvetli, kalın bir fascia bulunur. Bu parietal pelvik fascia "Waldeyer fasciası" olarak bilinir. Waldeyer fasciası aşağı öne doğru uzanarak anorektal bileşke noktasında rektumun fascia propriası ile birleşir. Önde ise anterior peritoneal refleksiyondan başlayıp aşağıda urogenital diafragma kadar uzanan ekstraperitoneal rektumu saran visceral pelvik fascia yer alır ve yanlarda lateral ligamanlara uzanır. Bu fascia "Denonviller fasciası" olarak bilinir. Önünde erkeklerde prostat ve vesicula seminalisler, kadınlarda vajen bulunur (16,17).

Cerrahi anal kanal yaklaşık 4 cm uzunlukta olup, kalın bağırsağın sonlandığı kısımdır. Rektumun levator kasını delerek geçtiği noktadan başlayıp anüsün ağzında sonlanır. Normalde tonik bir kasılma içinde olup devamlı kollaps durumundadır. Arkasında koksiksle yağ, bağ ve fibromusküler doku ile ilişkidir. Her iki yanından inferior hemoroidal damarları, lenfatikleri ve sinirleri içeren yağ dokusundan oluşan ischiorectal fossalar bulunur. Önde erkeklerde ürogenital diyafragmanın arka kenarıyla komşudur ki, bu bölge membranöz uretrayı içerir. Kadınlarda ise önde vajenle komşuluk gösterir.

Anal kanal yukarıda mukozal, aşağıda kutaneal parçadan oluşur. Bu iki bölgenin birleştiği kısım “Pektineal çizgi” (Dentate Line) diye bilinir. Bu hattın yukarısı normal rektum mukozası gibi kolumnar epitel ile örtülü iken, aşağısı kıl ve ter bezi içermeyen modifiye cilt ile örtülüdür (18).

Pektineal hattın üzerinde anal valvler bulunur. Bu valvler anal sinüs veya kripta olarak bilinir. İntermusküler mesafedeki anal bezlerin kanalları bu sinüslere açılır. Pektineal hattın üst kısmında ayrıca yukarıdan aşağıya uzanan 6-14 adet mukozal katlantı şeklindeki “Morgagni Kolonları“ vardır.

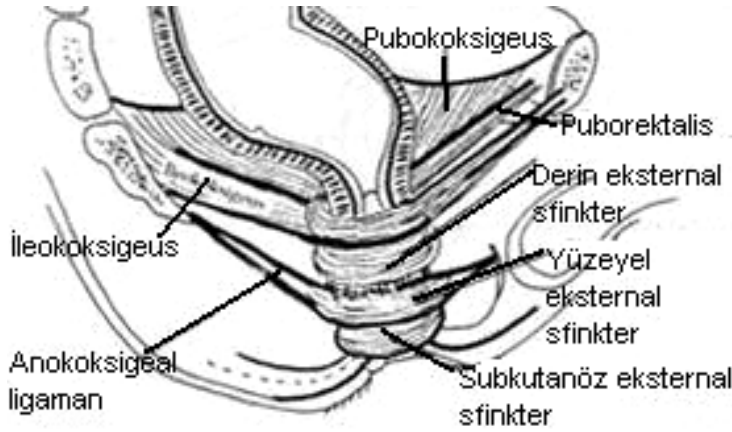
Cerrahi anal kanalı çevreleyen silindirik şekilde iki adet kas grubu vardır. İç kısmındaki “internal sfinkter” kası rektumun sirkuler kas liflerinin kalınlaşarak aşağı doğru uzanan parçasından oluşur. Düz kas yapısındadır ve visceral sinirler ile innerve olur. Dış kısmındaki “eksternal sfinkter” kası çizgili kas yapısındadır ve somatik sinirlerle innerve olur. Cerrahi anal kanalı tümüyle dıştan çevreleyen eksternal sfinkter kası üç demetten oluşur. En içteki derin kısmı anorektal bileşke bölgesinde, puborektal kasın hemen altında anal kanalı çepeçevre sarar. Ortadaki parça (Superfisiyal eksternal sfinkter) koksiksin arka yüzünden orijinini alarak anal kanala doğru uzanarak iki parçaya ayrılır ve internal sfinkterin lateralinden anal kanalı sarar, önde tekrar birleşerek santral perineal tendona insersiyo yapmak üzere uzanır. En alttaki kas grubu (subkutanöz eksternal sfinkter) ise anal kanalın alt kısmını (internal sfinkterin kaudalinde) çepeçevre sarar (19,20).



Şekil 2.1. Rektum anatomisi.

Cerrahi anal kanal başlangıç kısmında puborektalis kası, eksternal sfinkterin derin parçası ve internal sfinkterin proksimal kısmı ile birlikte anorektal halkayı oluşturur. Bu halka rektal tuşede anal kanalın özellikle lateral ve posterior kısmında kolayca hissedilir.

Pelvisin tabanını oluşturan pelvik diyafram 2 kas grubundan oluşmuştur: Levator ani ve koksigeus kasları. Levator ani kası 3 grup kastan oluşmaktadır: Puborektalis, iliokoksigeus ve pubokoksigeus. Anal kontinansa çok büyük rolü olan puborektalis kası simfizis pubisin arka yüz alt kısmından orjinini alır. İki parça halinde posteriora uzanarak anal kanal üst kısım lateralinden geçerek arkasından birleşirler. Çizgili bir kas olan Levator aninin innervasyonu 4. sakral sinirden sağlanır. Puborektalis bölümü 4. sakral sinire ek olarak eksternal anal sfinkter gibi pudental sinirlerle de innerve olur (14).



Şekil 2.2. Perianal kaslar ve anal sfinkterler.

2.3.1. Rektumun arter, ven ve lenfatikleri

Rektum ve anal kanal genellikle üç değişik arter tarafından beslenir:

Superior hemoroidal arter (a.rectalis superior), inferior mezenterik arterin son bölümünden oluşur. Rektumu besleyen ana arterdir. Sakrum önünde retrorektal bölge boyunca aşağı doğru uzanır.

Middle hemoroidal arter (a.rectalis media), sağlı sollu iki adettir ve internal iliak arterden köken alır. Pelvik peritonun altında, levator ani kasının üzerinde, lateralden mediale doğru lateral rektal ligamanlar içinde seyreder.

Inferior hemoroidal arterler (a.rectalis inferior), sağlı sollu iki adettir ve internal iliak arterin dalı olan internal pudendal arterden çıkarlar. Levator ani kasının altında ischiorectal fossada lateralden mediale anal kanala doğru uzanırlar.

Rektum cerrahisi deneyimleri göstermiştir ki, superior rektal arter kesilip bağlandığında, ön peritoneal refleksiyonun üzerinde 10 cm'lik rektum güdüğü orta ve inferior rektal arterlerle yeterince beslenebilmektedir. Hatta lateral rektal ligamanların kesilmesiyle bile ön peritoneal refleksiyona kadar rektal güdük yeterince kanlanmaktadır.

Venler arterlerin ismini taşıyıp onlarla paralel seyir gösterir. Superior hemoroidal ven yukarı doğru uzanarak inferior mezenterik vene dökülürken orta ve inferior hemoroidal venler laterale doğru uzanarak internal iliak venlere boşalırlar. Anal kanal boyunca iki adet submukozal venöz pleksus vardır. Superior hemoroidal pleksus anal kanalın 2/3 üst kısmında ve distal rektumda, submukozal yerleşim

gösterir. Superior ve middle hemoroidal venlere drene olur. İnferior hemoroidal pleksus anal kanalın 1/3 alt kısmında (pektineal hattın altında) subkutaneal yerleşim gösterir. Daha çok inferior hemoroidal vene drene olur (21).

Anal kanal ve rektumda submukozal ve subserozal olarak yerleşim gösteren intramüral lenfatikler vardır. Bunlar ektramüral lenfatiklere drene olurlar. Ektramüral lenfatikler bölgeyi besleyen damarlar boyunca yerleşim gösterirler. Anorektal bölgenin ektramüral lenfatikleri genel olarak üç değişik yöne drenaj gösterirler. Bir kısım lenfatikler yukarıya, superior hemoroidal damarlar boyunca inferior mezenterik damarlara, oradan da paraaortik lenf nodlarına drene olurlar. İkinci bir kısım lenfatikler ise yanlara, orta ve inferior hemoroidal damarlar boyunca yayılım gösterirler. Buradan internal iliak ve inguinal lenfatiklere drene olurlar. Üçüncü bir yol ise aşağı, pararektal lenf nodları aracılığıyla anal ve perianal pleksuslara doğru drenajdır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki anterior peritoneal refleksiyonun üst bölgesi (rektum 2/3 üst kısmı) yalnız yukarı doğru drene olurken rektumun alt 1/3 kısmı ise üç yönlü drenaj gösterebilmektedir (22).

2.3.2. Rektumun innervasyonu

Rektum otonom sinir sistemin sempatik ve parasempatik lifleriyle innerve olur. Parasempatik innervasyon sakral parasempatik sinirlerle (N. erigentes) gerçekleşir (S1-S2-S3). Bu sinirler aşağı, öne rektumun latereline doğru uzanıp sempatik liflerle birleşerek pelvik pleksusu (inferior hipogastrik pleksusu) oluştururlar. Parasempatik lifler buradan rektum ve anüsü innerve ettiği gibi üriner ve seksüel organları da innerve ederler.

Sempatik sinirler spinal kordun L1-L2-L3 segmentlerinden gelişir. Paravertebral sempatik sinirlerden geçerek preaortik pleksusları ve aşağı uzanarak aortik bifurkasyonun altındaki superior hipogastrik pleksusu oluştururlar. Bu noktadan sağlı sollu iki kol halinde (hipogastrik sinir) aşağı doğru inerek rektumun latereline parasempatik liflerle birleşerek pelvik pleksusu (inferior hipogastrik pleksusu) oluştururlar. Buradan kalkan sempatik lifler de aynen parasempatiklerde olduğu gibi rektum ve anüs ile birlikte üriner ve seksüel organları da innerve ederler.

İnternal anal sfinkterin motor lifleri sempatik L5 ve parasempatik S2, S3, S4'den gelir. İnternal anal sfinkterin tonusu hem sempatik, hem de parasempatik lifler tarafından sağlanır. Bu kasın kontraksiyonu sempatik liflerin uyarısı ile olurken,

gevşemesi ise kısmen intrinsek bir refleks ile meydana gelir. Anorektal halkanın üstündeki rektum duvarında gerilme, internal anal sfinkterde gevşeme meydana getirir.

Eksternal anal sfinkterin motor lifleri pudental sinirin S2, S3, S4 köklerinden gelir. Lifler karşılıklı olarak çaprazlaşır. Bu nedenle tek taraflı olarak pudental sinirin kesilmesi eksternal anal sfinkter fonksiyonunu bozmaz.

Anal valvelerin 1-1.5 cm üzerinden başlayan ve anal verge'ye kadar uzanan anal kanal bölümünün epitelinde serbest sinir uçları (ağrı), Meisner cisimcikleri (dokunma), Krause cisimcikleri (soğuk), Golgi-Mazzoni cisimcikleri (basınç) duyuların algılanmasını sağlar. Anal kanalın bu kısmının duyusu pudental sinirin inferior hemoroidal dalı ile sağlanır. Rektal mukozada ise miyelinsiz sinir lifleri olmasına rağmen anal kanalda olduğu gibi serbest sinir uçları yoktur (21).

2.4. Rektumun Fizyolojisi

Rektum bağırsak içeriğinin depolanmasını ve anal kanala itilmesini sağlar. Anal kanalın esas fonksiyonu ise, defekasyon regülasyonu ve kontinansı korumaktır. İstirahat basıncı daha çok internal sfinktere bağlıdır. Bu basıncın yüksek olması gaita pasajına resistansı artırır. Sıkışma basıncı eksternal anal sfinkter ve puborektal kas kontraksiyonundan meydana gelir. Sıkışma basıncı, rektal içerik proksimal anal kanalda yerleştiği zaman, kaçacağı önlemede yardımcı olur. Kontinansın sağlanmasında ana mekanizma, rektum ve anal kanal arasındaki basınç farkıdır. Anorektal açıda, fekal kontinansa katkıda bulunur. Bu açı, sfinkter benzeri etki ya da valve benzer etki yapar. Anorektal duyu ise, enterik içeriğin karakterini ayırt etmekte yardımcıdır ki bu içerik, rektal muskuler duvar veya pelvik taban muskuler yapısındaki duyu reseptörleri ile lokalize edilir. Anal kanala enterik içeriğin ulaşması için, rektum distansiyonu ve kontraksiyonu olurken, internal sfinkter gevşemelidir. Rektoanal inhibitör refleks denen bu refleks, internal sfinkteri innerve eden myenterik pleksusun inhibitör nöronları ve intramural sinirlerle ilişkilidir. Kontinans için diğer önemli faktörler ise, pelvik taban kas aktivite koordinasyonu, rektal komplians, tonus ve kapasitesi, gaita volümü ve kıvamıdır (23).

2.5. Rektumun Histolojisi

Lümeni çevreleyen rektum duvarı dört ana tabakadan oluşur. En içte yer alan mukoza ; epitel, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşmaktadır. Lamina propria, kan ve lenf damarlarından zengin gevşek bir bağ dokusudur. Submukoza; mukozayı destekler ve kollajenden meydana gelir. Lenfatikleri, sinirleri ve vasküler elemanları içerir. Parasempatik ganglionlar mukozal glandlara ve muskularis mukozaya dallar gönderir. Bu submukozal plexusua meissner pleksusu denir. Muskuler tabaka; içte sirküler, dışta longitüdinale kas tabakalarından oluşur, bu kaslar arasında myenterik sinir pleksusu (Auerbach pleksusu) bulunur. En dışta ise serosa yer alır. Bu tabaka, mezotelyum olarak adlandırılan tek katlı yassı epitel ile döşeli olup, kan, lenf damarları ve yağ dokusundan zengin bir tabakadır (24).

2.6. Rektum Kanserlerinde Patoloji

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflamasına göre rektumda görülebilen malign epitelyal tümörler; adenokarsinoma, müsinöz adenokarsinoma, taşlı yüzük hücreli karsinoma, skuamöz hücreli karsinoma, adenoskuamöz karsinoma, küçük hücreli karsinoma, indifferansiye karsinomalardır. Adenokarsinomalar rektum kanserlerinin %95'ini oluşturur. Bu kanserlerin %10-15'i müsin salgılar ve prognozları daha kötüdür. Adenokanserlerin %20'si iyi diferansiye (Grade I), %60'ı orta derecede diferansiye (Grade II), %20'si ise kötü diferansiye (Grade III)'dir. Kötü diferansiye olanlar erken metastaz yaparlar (25). Makroskopik olarak polipoid, ülseratif, annüler tip ve skirroz tip olmak üzere dört grupta sınıflandırılırlar (26).

Rektum kanserinde “invaziv” kelimesinin kullanılabilmesi için en azından muskularis mukozada tutulum olması gerekmektedir, çünkü tümör ancak bu mesafede vasküler ve lenfatik yapılara ulaşarak metastaz yapabilir (27). Morson rektum duvarına sınırlı, hareketli, küçük, muskularis mukozaya ancak ulaşmış bir tümörün bile pararektal lenf düğümlerine metastaz yapma olasılığının %10 olduğunu belirtmiştir (28).

2.7. Rektum Kanserlerinde Epidemiyoloji

Günümüzde kolorektal kanserler tüm maligniteler arasında kadınlarda meme kanserinden, erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Daha çok ileri yaş hastalığı olarak bilinen kolorektal kanserlerin görülme sıklığı 50 yaşından sonra artar ve 70-80 yaşları arasında en yüksek oranı bulur. Kolorektal kanserlerinin %8'i 40 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. Familial polipozis kaynaklı kolorektal kanserler 20 yaş altında da görülebilmektedir. Erkek ve kadında kolon kanserine yakalanma riski yaklaşık aynı olmasına rağmen, rektum kanseri erkeklerde daha sıktır (29).

Kolorektal kanser batı ülkelerinde sık görülürken, doğu ülkelerinde daha az oranda görülmektedir. Amerika'ya göç eden Japonlar'da ilk jenerasyonda kolorektal kanser insidansı düşük iken, ikinci jenerasyonda insidans artmakta ve ABD popülasyonundakilere eşit düzeye çıkmaktadır. Bu veriler kolorektal kanser gelişiminde çevre faktörlerin önemini ortaya koymaktadır. Kolorektal kanserlerin %85'inin çevresel faktörlerle ilişkili olduğuna inanılmaktadır (30).

Ülkemizde kolorektal kanser insidansına ait yeterince istatistiksel veri mevcut değildir. 1994 verilerine göre kolorektal kanser insidansı erkeklerde 100.000'de 2.3, kadınlarda ise 100.000'de 1.5 olarak bulunmuştur. Ülkemizde 1977-1995 yılları arasında takip edilmiş 1106 kolorektal kanserli olguya ait veriler değerlendirildiğinde, yıllarla birlikte bir artış olduğu ve bu artışın özellikle 1985 yılından sonra olduğu saptanmıştır (31).

2.8. Rektum Kanserlerinde Etiyoloji

Diyet

Protein ve yağdan zengin diyet ile beslenmenin rektum kanseri ile korelasyon gösterdiğini iddia eden çalışmalar mevcuttur (32). Lifli gıdalardan zengin beslenmenin ise rektal kanseri önleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bu etkiyi diyetteki karsinojen maddeleri dilüe ederek ve mukoza ile temas süresini kısaltarak gösterir (33). Kolorektal karsinogenezin tüm basamaklarında nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımının koruyucu etkilerini gösteren gözlemsel kanıtlar bildirilmektedir (34).

Çevresel Faktörler

Tozlu ortamlarda çalışmak, kötü kokulu gazlara maruz kalmak endüstri işçisi olmak gibi etiyolojik faktörlerden söz edilmektedir. Hareketli bir yaşamın ve güneş ışınlarının koruyucu etkisi raporlanmıştır (35).

Genetik Faktörler

Rektum kanserlerinin %10-15'ini ailesel olgular oluşturmaktadır. Kanser kalıtımında en çok suçlanan genler “Adenomatous Polyposis Coli” (APC) geni, p53 geni, “mismatch repair (MMR)” genleridir (36). Kolorektal kanserli hastaların birinci derece akrabalarında riskin 2.25 kat olduğu 27 çalışmayı içeren bir meta analizde tespit edilmiştir (37).

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Uzun yıllar devam eden inflamatuvar barsak hastalığının rektum kanseri riskini artırdığı bilinmekle birlikte tam riski tespit etmek zordur. Ülseratif kolit hastalarında kolon ve rektum kanser prevalansı 116 çalışmayı içeren bir metaanalizde birlikte değerlendirilmiş ve prevalans %3.7 olarak tespit edilmiştir Bu çalışmaların 19 tanesinde hastalık süresi de incelenmiş ve 10 yıllık ülseratif koliti olan bir hastada kolorektal kanserin kümülatif oranı %2 olarak bulunmuşken, 20 yıllık hastada %8 ve 30 yıllık hastada %18 olarak bulunmuştur. Crohn hastalığı kanser riskini ülseratif kolit kadar artırmaz. Ancak normal popülasyona göre riskin 20 kat arttığı bilinmektedir. Başlangıç yaşı 30'un altında ise bu risk daha da artmaktadır (38).

Radyasyon

Pelvis değişik nedenlerle radyoterapi verilmesinden sonra gelişen sporadik kolorektal kanser vakaları bildirilmiştir. Bu olgularda tümör hücreleri karakteristik olarak yüksek miktarda müsin üretmektedir (32).

Rektum Kanserinde Karsinogenez

Rektum kanserlerinin %90-95'i bir adenomdan kaynaklanır ve belirli aşamalardan geçerek invaziv kansere dönüşür (39). Rektum kanseri gelişim mekanizmaları yönünden en iyi incelenmiş tümör türlerindendir. Epitel hücresinin neoplazik sürece girmesi için gerekli olan genetik değişimler temelde birbirinden farklı iki mekanizma ile açıklanmıştır. Bunlardan biri allelik kayıpla ve anöploidi ile

karakterize olan kromozomal kararsızlıklar “genomic instability”, diğeri bazı karmaşık DNA mutasyonları ve diploidinin artması ile kendini gösteren “microsatellite instability (MSI)” değışikliklerdir (40).

İlk aşamada 5. kromozomun uzun kolunda yerleşmiş olan sinyal iletişiminin bir elemanı olan APC geni işlevini yitirir. Hücre çekirdeğine bölünme uyarısını ileten B-catenin üzerindeki baskılanma böylece ortadan kalkar. Sonuçta hücre proliferasyonu, migrasyonu ve adhezyonunda bozukluklar oluşur. Kriptin tepesinde anormal hücrelerin birikmesi ile anormal kript odağı “Abnormal Crypt Focus (ACF)” meydana gelir. Prolifere olan hücrelerin fekal mutajenler ile teması sonucu diğerk mutasyonlar oluşur ve sıralı klonal büyüme ile erken adenoma meydana gelir. Adenom içindeki K-ras mutasyon oranı arttıkça erken adenom intermediate adenoma ilerler. 18. kromozomun uzun kolunda “Delayed in Colorectal Cancer (DCC)” meydana gelen kayıpla geç adenom evresine ulaşılır. Adenomdan karsinoma geçişteki en önemli adım p53 gen mutasyonudur. Bu gen hücre siklusunun en önemli düzenleyicilerindendir ve onarılamayacak hatalarda hücreyi apoptozise götürür (41). Klasik adenom karsinom sekansı dışında MMR genlerinde olabilecek kusurlar rektal kanserlere yol açabilirler. “Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC)” otozomal dominant kalıtım özelliğı gösterir. Özelliğı erken yaşta (ortalama 40-45 yaşlar) kolorektal kanser oluşmasıdır. Bu hastalığı bulunan fertlerin %70’inde kolorektal kanser gelişir. HNPCC yolunda ise DNA kusurları onarılamaz ve çeşitli mutasyonlar süratle birikerek kanser gelişir. Genellikle APC mutasyonu veya polip oluşumu ile ilişkili olmayan ülseratif kolit, displazi, karsinom şeklinde kanser oluşumu tam olarak aydınlatılamamış bir diğerk yoldur (42).

2.9. Rektum Kanserlerinde Klinik Bulgular

Rektal kanserler gelişmeleri sırasında sessizdirler. İlk görülen semptomlar rektal kanama ve mukuslu diyaredir. Kanama çoğı zaman bir hemoroid, fissür kanaması ile karıştırılabilir. Tümör büyüdüğü rektumda dolgunluk hissi ve defekasyonla yeterince boşalamama hissi ön plana çıkar. İleri dönem olgularda iltihaplı, mukuslu, kanlı sulu ishallerin sayısı artar, adeta gece gündüz hastayı tuvalete taşır. Her defekasyon sonrası yetersiz boşalma ve tenezm hastayı rahatsız etmeye ve tekrar tekrar tuvalete taşımaya devam eder. Artık hastalarda iştahsızlık, kilo kaybı ve anemi bulguları ön

plana çıkmıştır. Sonuçta kanserin aşırı büyümesi sonucu rektum lümeni daralacağından hasta gaz-gaita çıkaramayabileceği gibi, paradoksal inkontinans tablosuna da girebilir. Bu durumda distansiyon ve abdominal kramplar da tabloya eşlik edebilir. Hastalığın terminal döneminde ağrı ön plana çıkar. Çoğu zaman yapılacak bir rektal tuşe ile hastaya tanı konabilir. Rahman'ın çalışmasında sigmoid kolon ve rektum kanserli hastalarda semptomlar ve görülme sıklığı aşağıdaki gibi bildirilmektedir:

Rektal kanama %78

Konstipasyon ve diyare %28

Barsak alışkanlığında değişiklik %20

Tenesmus %17

Kilo kaybı %17

Diyare %11

Konstipasyon %5,5

Ayrıca ileri evre rektum tümörü olan hastalarda tümörün kitlesel etkisine ve direkt invazyona bağlı mesane ve genital organlara ait semptomlar ortaya çıkabilir (43).

2.10. Rektum Kanserlerinde Tanı Yöntemleri

Erken tanı rektum kanserlerinin mortalitesini dramatik şekilde düşürmektedir. Bu nedenle risk gruplarının periyodik şekilde taranması gerekir.

Rektum kanserlerinde tanı yöntemleri:

Anamnez, ayrıntılı sistemik ve pelvik muayene,

Radyolojik ve endoskopik çalışmalar,

Baryum lavmanlı grafi ve kolonoskopi,

Proktosigmoidoskopi,

Akciğer grafisi,

Abdominal ultrasonografi (USG),

Endorektal USG (EUS) ile görüntüleme,

Bilgisayarlı tomografi (BT),

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG),

Pozitron emisyon tomografisi (PET)-BT,

Rutin laboratuvar alışmaları:

Tam kan sayımı,

Kan biyokimyası.

Hastanın anamnezi sırasında ailesel hikaye dikkatle ve ayrıntılı sorgulanmalıdır. Çünkü tarama testleri kullanılarak hastalığın erken evrede saptanması ve kür sağlanması mümkündür.

Fizik muayenede primer tümörün lokalizasyonu ve potansiyel metastaz bölgeleri değerlendirilmelidir. Rektal kanserli hastalarda yapılan digital rektal muayene ve endoskopi lezyonun lokalizasyonu ve anal verge'den uzaklığı hakkında bilgi verir. Digital rektal muayenenin tümörün invazyon derinliğini doğru değerlendirme oranı %44-83'dür (44). Doğruluk oranında bu değişkenliğin nedeni, muayene eden parmağın uzunluğuna ve hekimin deneyimine bağlı olmasıdır. Metastatik lenf nodu tutulumunu saptamadaki doğruluk oranı ise yaklaşık %50 civarındadır (45). Rektal muayene sırasında önde yerleşmiş rektum dışı kitle varsa peritoneal yayılım yönünden dikkatli olmak gerekir.

Kadınlarda yapılan vajinal muayene rektovajinal invazyon hakkında bilgi verir. Metastatik lenf nodlarını saptamak için inguinal ve supraklaviküler bölgeyi iyi değerlendirmek gereklidir. Özellikle dentat çizgiye yakın lezyonlarda inguinal bölge mutlaka değerlendirilmelidir.

Abdominal muayenede karaciğer metastazı açısından karaciğerin büyüklüğü, kenarı ve yüzeyi değerlendirilmeli, ayrıca karında kitle ve asit varlığı incelenmelidir.

Kolonoskopi, lezyonun ekzofitik veya ülseratif oluşunu, lezyonun mobilitesi ve büyüklüğünü değerlendirmede yardımcıdır. Baryum lavmanlı grafi ve endoskopi ile hem ikincil primer tümörler araştırılır, hem de endoskopi sırasında şüpheli lezyonlardan biyopsi yapma olanağı sağlanır. Eğer hastada preoperatif radyoterapi ve ardından sfinkter koruyucu operasyon yapılması planlanmışsa ya da endokaviter radyoterapi uygulanacaksa, radyolojik tanı yöntemleri kullanılarak tümörün invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumu hakkında daha ayrıntılı bilgi sağlanabilir.

Çift kontrastlı baryumlu grafi, dolma defektleri, stenoza, polipler ve senkron tümörlerin saptanmasında faydalıdır.

Abdominal USG, tanıda uzak metastazların ve lenfadenopatilerin değerlendirilmesinde kullanılır.

Bu araştırmalar sırasında EUS, BT ve MRG kullanılır. BT ve MRG'nin invazyon derinliğini ve lenf nodu varlığını göstermedeki rolü kısıtlıdır. Her iki yöntem de özellikle lokal ileri evre rektal kanserlerde duvarın tam kat tutulumunu ve çevre organlarla rektum arasındaki yağ planının silinmesine bağlı pelvik yapılara invazyonu değerlendirmede yardımcı olmalarına rağmen, erken evre rektum kanserlerinde rektal duvar iğerisindeki invazyon derinliğini saptamada digital rektal muayeneden daha fazla bilgi sağlamadığı bildirilmektedir (46). Pelvik BT ve MRG'nin tümör invazyon derinliğini göstermedeki değerı EUS'dan daha düşük olmakla birlikte %60-90 civarındadır (44,45,47).

BT ve MRG rektum dışı yapılara invazyonu net olarak göstermeleri nedeniyle ileri evre rektal kanserlerde tümör evresini daha doğru gösterirler. Bazı çalışmalarda tümör evresini saptamada MRG daha üstün bulunurken, bazı çalışmalarda MRG'nin tümör evresini değerlendirmedeki etkinliği BT'den daha düşük bulunmuştur. Ayrıca MRG'nin lateral pelvik lenf nodlarını değerlendirmedeki doğruluk oranı da daha düşük olarak bildirilmektedir (48,49). BT ve MRG'de değerlendirilen alan EUS'a göre daha büyüktür, değerlendirmeyi yapan kişinin deneyimine çok fazla bağımlı değildir ve stenotik rektal tümörlerde de rahatlıkla kullanılabilir. Özellikle distal rektumun erken evre lezyonlarını değerlendirmede EUS daha etkilidir. EUS ile mezenterik lenf nodlarının metastatik tutulumunu değerlendirmek BT ve MRG kullanılarak yapılan değerlendirmeye göre daha doğru bilgi verir. EUS'un muskularis propria ötesine penetre olmuş (T3) tümörü doğru olarak değerlendirme oranı %70-90'dır. Lokal lenf nodu tutulumunu doğru değerlendirme oranı ise %50-80 arasındadır. EUS normal büyüklükteki lenf nodlarında mikroskopik depozitleri tespit edemeyebilir, ek olarak inflamatuvar lenf nodlarını da yanlış pozitif gösterebilir. EUS'un diğer bir olumsuzluğu, transduserden daha uzakta yerleşmiş tümörler ve stenotik rektal duvardaki tümörleri değerlendirmede yetersiz kalmasıdır. Ayrıca değerlendirmeyi yapan kişinin deneyimine bağımlıdır (47,50).

Her üç yöntem de malign lenf nodlarını benign olanlardan ayırmada yeterli değildir (51,52). Preoperatif uygulanan radyoterapi ve kemoterapi ile dokuda meydana gelen inflamasyon ve fibrozis sonucu her üç yönteminde duyarlılığı ve güvenilirliği azalmaktadır. Anatomik katlar ve yüzeyler arasındaki değişikliği ayırt etmek güçleşerek patolojik evreden daha yüksek görüldüğu bildirilmektedir (52,53,54).

PET-BT Fluorodeoksiglukoz (FDG) ile zenginleştirilmiş pozitron emisyon tomografisi kanser hücrelerinin FDG'ye aç olmaları ilkesinden yola çıkılarak geliştirilmiştir. PET-BT'nin primer rektum kanserinin teşhisinde ve evrelemesinde pratikte yeri yoktur. Genellikle metastatik ve nüks hastalığın teşhisinde kullanılır.

Rektal kanserlerin tanı ve tedavi sonrası izleminde kullanılan tümör belirteçleri mevcuttur ve karsinoembriyonik antijen (CEA) en iyi bilinenidir. Tedavi öncesi CEA seviyesi ile tümörün patolojik evresi, nodal tutulum ve eş zamanlı karaciğer metastazı varlığı arasında belirgin ilişki olduğu gösterilmiştir (55). CEA'nın preoperatif değerlendirilmesi prognozda etkili olup, özellikle semptom vermeyen dönemde tekrarlayan hastalığı göstermede en duyarlı test olduğu bildirilmektedir (56).

2.11. Rektum Kanserlerinde Tarama Yöntemleri

Cerrahi tedavi ve adjuvan kemoradyoterapiye rağmen kolorektal kanserli olguların %60-65'i hala kanserden kaybedilmektedir. Bu yüksek ölüm oranını düşürebilmenin tedavi aşamalarıyla değil, sadece hastalığın erken tanısıyla mümkün olacağı bu gün için kabul edilmesi gereken önemli bir noktadır. Çünkü var olan tedavi yöntemleriyle ancak hastalık lokal dönemde iken yakalandığında kür şansı mümkündür. Kolorektal tümörlerde evreler dikkate alınmaksızın 5 yıl yaşamın %50 oluşuna karşılık erken teşhis ve tedavi edilen asemptomatik lokal hastalık olan (Evre 1-2) olgularda 5 yıllık yaşamın %90 oluşu erken tanının önemini ortaya koymaktadır. Hastalığı lokal dönemde, asemptomatik iken teşhis edebilmek için birçok tarama yöntemi önerilmiş ve araştırılmıştır (57).

Tarama testi olarak rutin endoskopik inceleme önerilen bir girişim değildir. Ancak kolorektal semptomu olan özellikle 40 yaşın üzerindeki tüm olguların fizik incelemesinin bir parçası olarak endoskopi rutin olarak yapılmalıdır.

Tarama testi olarak serum CEA düzeyinin ölçülmesi yapılmaktadır. Pankreas, meme, akciğer ve mide kanserlerinde de pozitif olabileceği gibi üremik ve sirotik hastalarla, sigara içen normal şahıslarda da pozitif sonuç alınabildiğinden tarama testi olarak değeri düşüktür.

Tarama testi olarak dışkıda hemoglobin araştırılması bugün için kullanılan en popüler tarama testidir. Yöntem, uygun olarak yapıldığında tarama testi olarak endoskopiden daha üstün bir test olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca çabuk, ucuz ve

kolay yapılabilen bir testtir. Dışkıda hemoglobin testi pozitif olanlarda çift kontrastlı kolon grafisi veya tercihan kolonoskopi yapılmalıdır. Şayet yapılan kolon incelemeleri negatif çıkarsa o zaman üst gastrointestinal sistem taramasına yönlendirilmelidir. Literatüre göre dışkıda hemoglobin sonucu pozitif olanlarda %10-20 oranında karsinom, %15-25 oranında çapı 5 mm'den büyük adenom mevcuttur.

Sonuç olarak Amerikan Kanser Derneğinin kolorektal kanser tarama programında önerdiği yöntem şudur:

- 40 yaşının üzerindeki bireylerde her yıl bir kez rektal tuşe
- 50 yaşının üzerindeki olgularda yılda bir kez dışkıda hemoglobin bakılması (yüksek riskli hastalarda bu teste 40 yaşından sonra başlanmalıdır)
- 50 yaşın üzerindeki bireylerde 3-5 yılda bir sigmoidoskopi yaptırılmalıdır (57).

2.12. Rektum Kanserlerinde Yayılım Yolları

2.12.1. İntramüral (Submukozal) yayılım (Lateral yayılım)

Submukozal lenfatik ağ ve intramüral lenfatiklerin tutulumu ile olur. Yakın zamana kadar bu yayılımın proksimalde 7-8 cm, distalde 4-5 cm olduğu kabul edilirdi. Bu nedenle rektum kanserleri için rezeksiyon yapılırken tümörün makroskopik olarak bittiği noktadan başlanarak 5 cm'lik sağlam doku rezeksiyonu gerekliliği savunulurdu. Ne var ki alçak anterior rezeksiyon uygulanan olgularda bu kadar distal sağlam dokuyu çıkarmak her zaman mümkün olmamaktadır. Hughes ve arkadaşlarının (1983) bu konuda yaptıkları 42 olgulu incelemelerinde sadece ikisinde distal intramüral yayılım saptamışlardır. Bu iki olgunun sadece birinde submukozal mikroskopik yayılımın 2 cm kadar olduğunu bildirmektedirler. Bunların sonucu olarak 2 cm'den öteye intramüral yayılımın çok nadir olacağını ve 2-2.5 cm'lik distal uzaklığın kabul edilebilir bir değer olduğunu vurgulamaktadırlar (58).

2.12.2. Lenfatik yayılım

Rektumda lenfatik yayılım genelde 3 yöne doğru olabilir: yukarı (proksimale), laterale ve aşağı (distale) doğru. Rektumun 2/3 üst kısmında (anterior peritoneal refleksiyonun yukarısı) lenfatik yayılım yukarı, proksimale doğru, superior rektal damarlar boyunca paraaortiklere giderken, 1/3 alt kısmında hem yukarı, hem de orta rektal damarlar boyunca laterale, iliak nodlara doğru gitme eğilimi gösterebilir.

Rektum kanserlerinde tümör duvarda lokalize (T2) ise lenf nodu metastazı %45 oranında görülürken, T3 tümörlerde lenf nodu metastazı %90'a çıkmaktadır. Tümörün histolojik tipine göre incelediğimizde ise grade 1 tümörlerde %25, grade 2 tümörlerde %50, grade 3 ve undiferansiye tümörlerde ise %80 oranında lenf nodu metastazı saptanmaktadır (59).

2.12.3. Hematojen yayılım

Rektum kanseri olan olguların yaklaşık %50'si kanser nedeniyle kaybedilmektedir. Kanser nedeniyle ölen olguların %80'inde kan yoluyla gelişen uzak metastazlar saptanmaktadır. Hematojen metastaz genelde portal ven yoluyla geliştiğinden ilk hedef organ karaciğer olmaktadır. Daha sonra sırasıyla akciğer, kemik, böbrek ve santral sinir sistemi gelmektedir. Rektum kanserinden ölenlerin otopsisinde karaciğer metastazı %30-50 oranında görülürken, akciğer metastazı %5 oranında görülmektedir. Bu olgularda daha az oranında kemik, böbrek, adrenal ve santral sinir sistemi metastazları saptanmaktadır. Dolaşımdaki tümör hücrelerinin karaciğer implantasyonuna neden olan önemli bir faktör de tümör hücrelerinin fibronektine olan eğilimi ve karaciğerin daha az laminin içermesidir.

2.12.4. Komşuluk yoluyla yayılım

Serozayı aşmış tümörler komşuluk yoluyla diğer organlara ve peritona yayılım gözlenir.

2.12.5. İmplantasyon metastazları

Primer tümörden kopan veya dökülen tümör hücrelerinin başka bir yüzeye tutunarak yeni tümör odaklarının oluşmasıdır. İntraluminal, peritoneal veya ameliyat kesi yerlerinde oluşabilir. İntralüminal implantasyon tümörden dökülen hücrelerin mukozada yeni bir tümöral odak oluşturması ile meydana gelir. Bu sebeple primer tümörün distalinde oluşur.

2.12.6. Perinöral yayılım

Primer tümörün 10 cm kadar uzaktaki perinöral alanlara kolorektal kanserlerin istila etme kabiliyeti tanımlanmıştır. Düşük sağ kalım göstergesidir.

2.13. Rektum Kanserlerinde Evrelendirme

Rektum kanserinin patolojik evrelemesinde birçok sınıflama tarif edilmiştir. Bunlardan en eskisi Dukes (60), Dukes'ten modifiye edilerek geliştirilen Astler-Coller (61) ve günümüzde en çok kabul gören TNM sınıflamasıdır (62). Geliştirilen bu evreleme sistemleri ile hastaya en uygun tedavi şeklinin belirlenmesi, prognoz tahmin edilmesi ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi mümkün olmaktadır. TNM sınıflaması Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer-AJCC) ve Kansere Karşı Uluslararası Birlik (Union Internationale Contre le Cancer-UICC) çalışma gruplarının geliştirdiği ve günümüzde en yaygın biçimde kullanılan patolojik sınıflama olup, son şekli 2002 yılında yayınlanmış sınıflamasıdır (62).

Rektum tümörlerinde TNM sınıflandırması

Tümör büyüklüğü (T)

- Tx : Tümör büyüklüğünü belirleyen kriterler eksik (örneğin operasyon geçirmiş).
- To : Primer tümör yok.
- Tis : Carcinoma in situ
- T1 : Tümör mukoza veya submukozada lokalize.
- T2 : Tümör barsak duvarında, fakat onu aşmamış.
- T2a : Muskularis propriada kısmi invazyon var.
- T2b : Muskularis propriada tam invazyon var.
- T3 : Bütün barsak duvarında tümör var. Komşu dokularda invazyon olabilir veya olmayabilir. Fistül olabilir ya da olmayabilir.
- T4 : Direkt yayılımla komşu dokuların da ötesinde tümör varlığı ya da organlara tümör infiltrasyonu.

Lenf nodulü (N)

- Nx : Belirtmek için yeterli bilgi yok.
- No : Lenf nodu tutulum yok.
- N1 : Primer lezyona komşu regional lenf nodlarında 1-3 nodda metastaz var.
- N2 : 4 veya daha fazla perirektal lenf nodunda metastaz var.
- N3 : Vasküler kökün adıyla anılan lenf noduna ve/veya cerrah tarafından fark edilen apikal lenf noduna metastaz yapmış.

Uzak metastaz (M)

- Mx : Uzak metastazı o anda belirleyecek yeterli bilgi yok
- Mo : Bilinen uzak metastaz yok
- M1 : Uzak metastaz var

TNM'ye göre Evrelendirme

T N M	
Evre 0	Tis, No, Mo
Evre 1	T1-2, No, Mo
Evre 2	T3-4, No, Mo
Evre 3	Herhangi T, N1-3, Mo
Evre 4	Herhangi T veya N, M1

2.14. Rektum Kanserlerinde Tedavi

Rektum kanserlerinin tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi yöntemleri ayrı ayrı veya birlikte kullanılabilir. Potansiyel kürabl rektal kanserlerinin primer tedavisi cerrahidir ve erken evrede yakalanan rektum tümörlerinde sağ kalım diğer evrelere göre belirgin derecede iyidir.

2.14.1. Cerrahi tedavi

Vakaların yaklaşık %40-45'inde yalnızca cerrahi tedavi ile kür sağlanmaktadır (63). Bugün rektum kanseri tedavisinde seçenekler vardır. Bunlar, lokal tedaviler, onarıcı anterior rezeksiyon, abdominoperineal rezeksiyon, total mezorektal eksizyondur. Yıllar geçtikçe her bir ameliyatın endikasyonları, rezeksiyonun yeterli emniyet sınırı konusunda değişen anlayışlar ve yeni cerrahi tekniklerin etkisiyle değişmiştir.

2.14.1.1. Lokal tedavi

Eskiden APR ile tedavi edilen rektum kanserleri, günümüzde bir dizi teknik kullanılarak lokal olarak tedavi edilebilmektedir. Bunlar transanal eksizyon, transanal endoskopik mikrocerrahi (TEM) ve endokaviter radyasyon gibi yöntemlerdir.

2.14.1.1.1. Transanal eksizyon: Rektumun T1 kanserinde radikal rezeksiyon (APR, LAR) ile karşılaştırıldığında Transanal Lokal Eksizyon (TLE) ile morbidite ve uzun dönem fonksiyonel problemler minimaldir. Ancak son zamanlarda yayınlanan veriler TLE ile tedavi edilen hastalarda radikal rezeksiyon uygulananlara göre lokal nüks oranlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Lokal nüks oranları TLE'den sonra %7-40 arasında bildirilmiştir. Seçilmiş hastalarda toplam sağkalım oranları %70-89 arasındadır (64,65,66).

Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)'da yapılan bir çalışmada TLE uygulanan T1 rektal tümörlü 67 hastada 10 yıllık sağkalım oranı %74 olarak bulunmuştur (67). TLE sonrası patoloji sonucu alındığında ilk 30 gün içinde acil radikal rezeksiyon gerekip gerekmeyeceği irdelenmelidir. Yüksek riskli tümör karakteristiklerinde (grade 3 histolojik tip, lenfovasküler invazyon olması, tümör çapının 3 cm'den büyük olması), temiz cerrahi sınır için reeksizyona uygun olmayan vakalarda maksimum lokal hastalık kontrolü için erken dönem radikal rezeksiyon gerekebilmektedir. Yine MSKCC'da 21 hastayı içeren bir çalışmada TLE sonrası erken radikal cerrahi uygulanan risk faktörlü hastalar ile TLE sonrası nüks gelişmesi üzerine radikal cerrahi uygulanan hastalar karşılaştırılmış ve ilk grupta hastalıksız sağ kalım %94, ikinci grupta ise %55 olarak tespit edilmiştir (67).

2.14.1.1.2. Transanal endoskopik mikrocerrahi (TEM): TEM standart transanal eksizyon için ulaşılması güç rektal kanserlerin çıkarılması için bir seçenektir (68). Özel tasarlanmış 25 cm uzunluğunda, 40 mm çapında bir endoskop yardımıyla rektum ön duvarında 10 cm'e kadar olan, rektum yan duvarlarında 15 cm'e kadar olan ve rektum arka duvarında 20 cm'e kadar olan tümörler çıkarılabilirler. Hasta seçimindeki kriterler TLE'dekilerle aynıdır. Uygun hastalar seçildiğinde TEM, radikal rezeksiyon ile benzer sonuçlar vermekle birlikte morbidite ve mortalitesi daha düşüktür (69).

2.14.1.1.3. Endokaviter radyasyon: Rektum kanserlerinin lokal tedavisinde kullanılan bir diğer tekniktir. Hem küratif, hem palyatif amaçlı kullanılabilir.

Radyasyon hasarı tümör yüzeyi ile sınırlı kalır. Fraksiyon planı klasik değildir ve merkeze göre değişir, fakat genelde tümöre 3-5 doza bölünmüş 9000-15000 cGy (santigrey) verilir. Hastaya bu tedavi ayaktan gidip gelerek uygulanır.

2.14.1.2. Anterior rezeksiyon

Rektosigmoid ve üst rektum tümörlerinde uygulanır. Rezeksiyon yüksek seviyede ve distal barsak ansının kanlanması iyi olduğu için anastomoz kaçağı riski LAR'a göre daha düşüktür. Sigmoid kolonun diseksiyonu esnasında üreterler korunmalıdır. Rektum mobilizasyonu direkt bakı altında keskin diseksiyonlarla yapılır. Diseksiyon esnasında sakral promontoryum seviyesinde pelvik sinir pleksuslarının korunmasına dikkat edilmelidir. Lateral ligamanlar diatermi kullanılarak diseke edilebilir. Ön tarafın diseksiyonunda erkeklerde seminal veziküllere dikkat edilmelidir. Diseksiyon teorik olarak tümörün alt sınırının 2 cm ötesine, mezorektumda ise 5 cm altına kadar sürdürülmesi yeterli kabul edilir.

2.14.1.3. Low anterior rezeksiyon (LAR)

Tümörün anal verge üzerinde olması LAR'a karar vermede en önemli faktördür. Hasta seçimini etkileyen diğer faktörler hastanın vücut yapısı, tümörün yeri ve büyüklüğü, tümörün mobilitesi, tümörün histolojik derecesi, metastatik hastalık olup olmadığı, ameliyat öncesi kontinens durumu, cerrahın tercihi ve deneyimi ve hastanın genel tıbbi durumudur. Lokal tekniklerle tedavi edilemeyen hastaların çoğu anterior rezeksiyon ile uygun olarak tedavi edilebilirler. Genelde rektumun 1/3 üst bölümünde yer alan lezyonlara kolayca anterior rezeksiyon yapılabilir. Orta ve alt 1/3'te yer alan lezyonların tedavisi daha zordur. Genelde koloanal anastomoz düşünülüyorsa anal verge'ye 4 cm'den daha yakın lezyonlara LAR yapılması akıllıca olmaz. Son çalışmalar rektum kanserlerinin %95'inin 2 cm'den az distal intramüral yayılımı olduğunu ortaya koymuştur. Distale doğru 2 cm'den fazla intramüral yayılımı olan olguların çoğunun ileri evre ve kötü diferansiye tümörlerdir ve bu tümörler de uygulanan cerrahi tedavilerde başarılı sonuç almak zordur. Bu nedenle küratif amaçlı rezeksiyonlarda tümörün distalinde 2 cm'lik emniyet kısmı bırakılması gerekir. En düşük lokal rekürrens oranları total mezorektal eksizyon tekniği kullanılarak elde edilmekte olup, orta ve distal 1/3 rektum tümörlerinin rezeke edilirken tüm mezorektumla birlikte çıkarılması önerilmektedir. Klasik bilgilere göre inferior

mezenterik arterin yüksek ligasyonu veya geniş pelvik lenfadenektomi de sağ kalımı etkilememektedir. Klinik bildiriler LAR'lu hastaların %50'sinin ameliyat sonrası anal kontinansa yetersizlik sorunları yaşadığını göstermektedir (70).

2.14.1.4. Koloanal anastomoz

Anterior rezeksiyonun en son aşaması rektumun tam rezeksiyonunu takiben koloanal anastomoz yapılmasıdır. Ya çift stapler tekniği ile veya transanal olarak manuel yapılır. LAR sonrası karşılaşılan kötü işlevsel sonuçlar anal inkontinans ve çamaşırların sürekli kirlenmesi olup, koloanal anastomozlardan sonra daha da belirgin olurlar. Bu durum; rektum kapasitesinin azalması ve rezervuar işlevinin kaybına, anal sfinkterin veya sinirlerin zedelenmesine, normal anorektal refleksin kaybına veya bu faktörlerin tümüne birden bağlı olabilir.

Morbidite ve mortaliteye baktığımızda ameliyat sırasında ve sonrasında uygulanan yoğun bakım olanaklarının günümüzde ulaştığı başarılı nokta nedeniyle anterior rezeksiyon sonrası mortalite oranı günümüzde yalnızca %1-3 civarındadır. Yine de bu ameliyat sırasında ve sonrasında komplikasyonlar hiçte azımsanamayacak kadar sık gözlenmektedir. Hastaların %3-15'inde geçici üriner fonksiyon bozukluğu görülür. Özellikle erkeklerin önemli bir kısmında seksüel fonksiyon bozukluğu görülebilir. Üreter yaralanması enderdir, fakat ameliyat sırasında tespit edilemeyen ve sonradan ortaya çıkan bulgularla kendini gösteren hasta sayısı önemli orandadır. Üreter yaralanmalarının %20-30'u ameliyat sırasında saptanıp gerekli girişimler yapıldığı halde %70-80 olguda ancak postoperatif dönemde tanı konabilmektedir. Ameliyat sırasında presakral venlerin yaralanmasına bağlı kanamalar da önemli bir sorun oluşturabilmektedir, ancak anatomik düzlemlere tam olarak uyulması ve posterior diseksiyonun künt değil de keskin yapılması ile bu tip kanamaların önüne geçmek mümkündür. Anastomoz kaçağı anterior rezeksiyon yapılan rektum tümörlü olguların %5-10'unda görülmektedir. Çoğu anastomoz kaçağı herhangi bir klinik bulguya neden olmaz. Rutin kontrastlı çalışmalarda bulunan subklinik kaçak oranı %50'ye kadar yükselebilmektedir. Stapler kullanımının devreye girmesiyle anastomoz kaçaklarının azalacağı iddia edilmişse de çalışmaların çoğunda stapler kullanımının kaçak oranını değiştirmedığı görülmektedir. Peritoneal bulgular veya septik tablo olmayan stabil hastalarda sınırlanmış anastomoz kaçağı ameliyata gerek kalmadan, oral beslenmenin kısıtlanması ve antibiyotik kullanımıyla tedavi edilebilir.

Fakat peritonit veya sepsis bulgularının gözlemlendiği olgular agresif tedavi, drenaj ve kolostomi içeren cerrahi girişimleri gerektirir.

2.14.1.5. Abdominoperineal rezeksiyon-APR (Miles prosedürü)

Sfinkter koruyucu teknikler için uygun olmayan alt rektum kanserlerinde uygulanır. Rektum ve mezorektuma ilaveten, levator ani kasının önemli bir bölümünü, anal sfinkterleri, anal kanal ve anüsü lenfatikleri ile birlikte bütün halinde çıkaran cerrahi işlemdir. 1908 yılında Miles tarafından tarif edildiği için Miles Operasyonu olarak da adlandırılır. LAR'da olduğu gibi rektum mobilizasyonuna başlanır ve levator kaslara kadar ilerlenir. Rezeksiyonun üst sınırı gerçekleştirildikten sonra rektum perinede bırakılır ve uç kolostomi ağızlaştırılır. Takiben perineal aşamaya geçilir. Anüs etrafından yapılan eliptik kesi ile levator kaslara kadar ilerlenir. Kasların bir kısmı da piyesin üzerinde kalacak şekilde serbestleştirilir spesimen dışarı alınır. Rezeksiyon tamamlandıktan sonra perine primer olarak kapatılır. Anterior tümörlü kadınlarda posterior vajinektomi de düşünülmelidir (71).

LAR veya APR sonrası sağkalım, erken evre rektal kanserlerde 5 yıllık sağkalım oranları %90'lar civarında iken evre 2-3 kanserlerde %40-60, evre 4 kanserlerde %6'ın altındadır. Genel olarak küratif amaçlı cerrahiye rağmen rektum kanserli hastaların yaklaşık %50'sinde lokal rekürrens veya uzak metastaz veya her ikisi de birden gelişecektir (72).

2.14.1.6. Total Mezorektal Eksizyon (TME)

Bu prosedürün amacı rektum drenajını toplayan lenf nodlarını içeren mezorektumu intakt bir şekilde çıkarmaktır. Bu teknik ayrıca pelvik otonomik sinir korunmasına da müsaade eder. TME ile rezeke edilen spesimenlerin %96'sında negatif lateral sınır elde edilmiştir (73).

TME tekniği ilk kez 1982 yılında Heald ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir. 100 hastalık seride 2 yıllık takip sonuçlarına göre lokal nüks görülmediğini bildirmiştir (74). Daha sonra yapılan bağımsız araştırmalarda bu serideki 5 yıllık lokal nüks oranı %4 olarak tespit edilmiştir (75). Günümüzde artık rektumun orta ve alt 1/3'üne yerleşmiş tümörlerde TME cerrahi tedavinin vazgeçilmez bir parçası olmuştur (76).

Rektum ve mezorektumu endopelvik fasiya tarafından bir zarf gibi kaplanmıştır. Bu zarf ile komşu organlar temas halindedir. Keskin pelvik diseksiyon için bu fasiyal planların çok iyi şekilde anlaşılması gerekmektedir. Tekniğe genelde rektumun posterior diseksiyonu ile başlanır. Viseral pelvik fasiya (rektal proper fasiya) boyunca avasküler rektorektal boşlukta keskin diseksiyon ile ilerlenir. Bu boşlukta ilerlerken S4 vertebra seviyesinde rektosakral fasiya (Waldeyer fasiyası) fark edilir. Bu fasiya fark edilmezse presakral venöz ağa, rektuma ve inferior hipogastrik sinire zarar verilebilir. Bu fasiyanın zayıf olduğu vakalarda elle yapılacak künt diseksiyon ciddi ve kontrol edilmesi güç presakral venöz kanamalara neden olabilir.

Lokal rekürrense baktığımızda rektum kanserlerinin küratif amaçlı rezeksiyonu sonrasında bildirilen lokal rekürrens oranları için %5 ile %30 arasında değişen rakamlar bildirilmektedir. Bu rekürrenslerin çoğu rezeksiyondan sonra ilk 2 yıl içinde meydana gelmektedir (77).

Lokal rekürrensler ile ilgili semptomlar çok değişik olabilir ve şiddetli pelvik ağrıyı, ülser perineal lezyonları, bağırsak tıkanmasını, enterokutanöz fistülleri veya alt ekstremitelerin ileri derecede ödemi de içerebilir. Lokal rekürrens oranını etkilediği gösterilen faktörler cerrahi teknik, tümör evresi ve derecesi, primer tümörün yeri ve negatif cerrahi sınırın sağlanamamasıdır. Lokal rekürrens oranını azaltma çabaları TME gibi cerrahi tekniğin değiştirilmesi ve adjuvan radyoterapi uygulanması üzerine odaklanmıştır. Lokal rekürrens tanısı BT veya endorektal USG ile konabilir. Bu hastalarda potansiyel küratif tek seçenek cerrahidir. Pelvik ekzantrasyon veya distal sakrektomi gerektirebilir. Rezeke edilemeyen nüklü hastalarda radyoterapi önemli oranda bir palyasyon sağlayabilir.

2.14.2. Cerrahi dışı tedaviler

Adjuvan tedavinin amacı, metastatik hastalık gelişmesini azaltmak ve kanserden ölümlerin azalmasını sağlamaya çalışmaktır.

2.14.2.1. Kemoterapi

Adjuvan, neoadjuvan veya palyatif amaçla sistemik, bölgesel veya intraperitoneal kemoterapi uygulanabilir. Kemoterapi için çeşitli rejimler denenmiş, kolorektal kanserlerin sistemik tedavisinde 5FU (5-Fluorouracil)+levamisol protokolü standart rejim olarak kabul edilmiştir. 5FU 600 mg/kg/m²/gün dozunda 3 haftada bir

beş gün veya haftada bir gün olarak verilebilir. 5FU etkinliğini arttırmak için tedaviye levamisol eklenmiştir. Levamisol'e tolerans göstermeyen hastalarda 5FU+FA (folinik asit) kombinasyonu tercih edilir. Sistemik kemoterapi rektal kanserlerin küratif tedavisinden sonra lokal rekürrens ve metastazların ortaya çıktığı durumlarda veya serozayı aşmış tümörlerde ya da lenf nodu tutulumunda uygulanmalıdır. İntraperitoneal hipertermik kemoterapi tekniği yaygın olarak kullanılan bir yöntem değildir.

2.14.2.2. Radyoterapi

Ameliyat öncesinde veya sonrasında tek başına radyoterapi veya kemoterapi ile birlikte radyoterapi uygulanması konusu randomize ve non randomize birçok çalışmada araştırılmıştır. Radyasyon tedavisi rezeksiyondan önce iyi kanlanan ve iyi oksijenlenen bir tümörde daha etkili olabilmektedir. Ancak ameliyat öncesi radyoterapinin bazı dezavantajları da vardır. Tüm rektum kanserli hastalara uygulanması gereksizdir. Özellikle Evre 1 hastalarda endikasyonu yoktur. Ayrıca ameliyat öncesi radyoterapi cerrahi girişimi 6-10 hafta geciktirebilir. Ancak pelvise fiks ve büyük çaplı tümörlerde ameliyat öncesi radyoterapinin, evreyi düşürerek hastaların kürabl rezeksiyon şansını arttırdığı da bilinmektedir. Önerilen preoperatif radyoterapi dozu 4-6 hafta süre ile 4500-4600 cGy'dir.

Kanser enstitülerince Evre 2 ve 3 tümörlerde ve kötü prognostik faktörlere sahip hastalarda; hem primer tümör yatağına, hem de internal iliak, rektosakral, obturator ve arteria iliaca communis çevresindeki lenf nodüllerine postoperatif radyoterapi verilmesi önerilmektedir. Yine radyoterapi ile eşzamanlı 5-FU tedavisinden hastaların daha çok yarar göreceklərini bildiren yayınlar da mevcuttur. Yapılan çalışmalara göre postoperatif radyoterapi lokal rekürrenslər büyük ölçüde önlemekte, fakat uzak metastaz ve total sağ kalım üzerine herhangi bir etkisi olmamaktadır (78).

2.14.3. Evreye göre tedavi seçenekleri

Tedavi seçimini belirlemekte hastalığın evresi çok önemli bir faktör olduğu için, rektum kanserlerinin cerrahi tedavisini evrelendirme temelinde tartışmak daha uygundur.

T1N0M0: Anal kanalda distal 10 cm'de lokalize olup lenfatik veya vasküler invazyon bulgusu olmayan grade 1 veya grade 2 tümörler transanal eksizyon için

uygundurlar. Tedaviye daha iyi yanıt verecek tümörler 3 cm'den küçüktürler ve bağırsak duvarının çevresinin 1/3'ünden azını tutarlar. Ekzofitik lezyonlar ülser olanlardan daha iyi sonuç verirler. T1 tümörlü hastaların %3-10'unda lenf nodu metastazı görüldüğü bildirilmektedir. Transanal eksizyonla tedavi edilen T1 rektum kanserli hastaların kansere özgü sağkalım oranı yaklaşık %90'dır. Lokal eksizyon sonrası lokal rekürrens gelişen hastaların %40'ında radikal cerrahiyle kür sağlanabilmektedir (64,65).

Endokaviter radyasyon T1N0M0 tümörlü hastalarda alternatif tedavidir. Lokal anestezi altında hafif sedasyon yapılarak uygulanır. Bu nedenle endokaviter radyasyon genel sağlık durumu bozuk, regional anestezi ve genel anestezi verilemeyecek derecede düşkün hastalarda kullanılır. Endokaviter radyasyon tedavisinin dezavantajı patolojik değerlendirmenin yapılabileceği bir piyesin elde edilemeyecek olmasıdır.

Anal verge'den 10 cm'den yukarıda yeralan T1N0M0 lezyonlar genellikle anterior rezeksiyonla tedavi edilebilirler. Fakat yeterli deneyimi olan cerrahlar için transanal endoskopik mikrocerrahi yöntemi de bu tip hastalar da uygulanabilecek diğer bir alternatiftir.

T2N0M0: T2 tümörlü hastaların %20 kadarında lenf nodu metastazları görülür. Bu nedenle muskularis propriaya geçmiş kanserleri olan hastaların çoğu kanserin seviyesine göre LAR veya APR ile tedavi edilmelidir. Ancak T2 lezyonlarda belli klinik koşullar varsa transanal eksizyon yapılabilir. Örneğin, yüzeysel T2 lezyonlu hastalar EUS ile saptanabilirler ve transanal eksizyona adaydırlar. Tıbbi durumu kötü hastalar en az morbiditeyle tedavi edilebilirler. APR gerektirecek distal rektum tümörlü hastalar eğer kalıcı stomayı reddederse transanal eksizyonla tedavi edilebilirler. Tümör grade 2 veya 3 olmalı, vasküler veya lenfatik invazyon göstermemelidir. Transanal eksizyon sonrası hastalara eksternal radyoterapi uygulanması gereklidir. Tıbbi yönden yüksek riskli hastalara en iyi tedavi olmasa da (%40'a varan lokal rekürrens yüzünden) endokaviter radyoterapi uygulanabilir.

T3N0M0: T3 lezyonlu hastaların %30-50'sinde lenfatik metastaz görüldüğünden, en iyi kür şansı LAR veya APR ile tedavi edilen hastalarda sözkonusudur. Adjuvan tedavi konusunda karar en son patolojik evreye ve cerrahi sınırların durumuna göre verilmelidir.

T(1,2,3)N1M0: Ameliyat öncesi tanı konan lenf nodu pozitif hastalarda lokal tedavinin hiçbir rolü yoktur. Bu hastalarda radikal cerrahi tedavi yapıp nihai patolojik evreleme tamamlandıktan sonra kemoterapi ve radyoterapi uygulanmalıdır. Başka bir alternatif de kemoterapi ve radyoterapi ile tümörü küçültüp evresini düşürdükten sonra rezeksiyon yapmaktır.

T4N(0,1)M0: Fikse veya bağlı lezyonlar olguların %50'den azında kür amaçlı rezeke edilebilirler. Ameliyat öncesi radyoterapi tümörü küçültür, rezektabiliteyi artırır ve lokal rekürrens oranını düşürmektedir. Rektum kanserli hastaların %16 kadarında komşu organ tutulumu görülür. En sık tutulan organlar uterus, adneksler, vajen arka duvarı ve mesanedir. Tutulan organların tümü rektumla birlikte (en bloc) çıkarılmalıdır. Komşu organa yayılmanın makroskopik kanıtı her zaman histolojik olarak doğrulanamayabilir ve olguların %40-50'sinde klinik, laboratuvar ve operatif bulgularla yetinmek zorunluluğu olabilir. Komşu organlarda makroskopik ve/veya mikroskopik tutulum olan hastaların prognozu daha kötüdür.

T(herhangi)N(herhangi)M1: Uzak metastazların varlığı cerrahi tedavi seçimini etkileyebilir. Palyatif LAR veya APR'nin kısmen tedavide rolü olabilmektedir. Potansiyel rezektabl karaciğer ve akciğer metastazlı hastaların primer tümörü standart rezeksiyonla tedavi edilmeli ve uygun ise metastazlara aynı seansta veya ikinci bir seansta müdahale edilmeye çalışılmalıdır. Bu hastalarda ameliyat sonrası radyoterapi ve kemoterapi asıl tedavi protokolü olarak verilmelidir.

3. MATERYAL VE METOD

Mayıs 1996 - Aralık 2005 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalına başvuran, histopatolojik olarak rektum adenokarsinomu tanısı ile opere edilen 100 hasta değerlendirmeye alındı.

Hastalar ile ilgili verilere, hastane bilgisayar sistemi ve bölüm dosyalarının retrospektif olarak incelenmesiyle ulaşıldı. Hastaların ad soyadı, doğum yeri, yaş, cinsiyet, hastane dosya numarası, adres ve telefon numarası gibi demografik özellik ve tanıtıcı bilgi verileri, ameliyat tarihi ve ameliyat tipi gibi perioperatif dönem verileri, tümörün histopatolojik tanısı, tümörün çapı, distal cerrahi sınıra mesafesi, rektumda yerleşim yeri, histolojik grade, cerrahi sınırların durumu, lenfatik ve perinöral invazyon varlığı, tümörün evresi gibi patoloji verileri, adjuvan ve neoadjuvan tedavi alıp almadığı, metastaz araştırma kayıtları, lokal nüks ve metastaz tespit tarihleri, son takip tarihi, ölüm tarihi gibi takip dönemi verileri kayıtlanmış ve incelenmiştir.

Evrelendirme, tümörün invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumu göz önüne alınarak AJCC-2002 TNM sınıflamasına göre yapıldı. Histopatolojik inceleme ve immünohistokimyasal (IHC) boyama hastanemizin patoloji laboratuvarında yapıldı. Rutin H&E boyaması yapılarak 46 hastada lenf nodu metastazı saptandı ve H&E boyaması ile lenf nodu tutulumu saptanmayan 54 hastanın lenf noduna 1/100 Ber-EP4 (Genetex) antikor kullanılarak IHC yöntemlerle lenf nodundaki mikrometastazlar araştırıldı. AJCC - Kanser Evreleme Kılavuzu mikrometastatik tümörleri ayırma protokolüne uygun olarak iki ayrı kategoriye ayırmıştır. Lenf nodundaki izole tümör kümelerini (ITC), 0.2 mm'den büyük olmayan hücrelerde tek hücre veya küçük kümeler olarak, mikrometastazları (MM) 0.2 mm'den büyük, 2 mm'den daha küçük boyutlarda olan kanser hücreleri olarak tanımlandı ve makrometastazlar ise 2 mm'den daha büyük olan lenf nodlarındaki kanser hücreleri olarak tanımlandı.

Çalışmadaki hastalarımızın 54'ünde lenf nodu metastazı yokken (No), 46 hastada lenf nodu metastazı mevcuttu (N1-N2). Lenf nodu metastazı olmayan 54 hastanın 15'inde (%27,7) IHC boyama ile mikrometastaz saptandı.

Rektum kanserli hastalarda cerrahinin tipi, tümörün lokalizasyonu, adjuvan tedavi alıp almadığı, lokal nüks, uzak metastaz varlığı, T evresi, patolojik tanısı, histolojik grade, distal cerrahi sınır, tümör boyutu, ortalama takip süresi, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, 5 yıllık sağkalım ve hastalıksız sağkalım verileri istatistiksel analize tabi tutulup, lenf nodu tutulumu olmayan rektum kanserli hastaların lenf nodundaki mikrometastazların klinik önemi araştırıldı.

Genel sağ kalım, cerrahi tarihinden son takip süresi veya rektum kanseri nedeniyle ölümüne dek geçen süre olarak tanımlanmıştır. Hastalıksız sağkalım ise, cerrahi tarihinden nüks veya metastaz saptanmasına dek geçen süre olarak tanımlanmıştır.

3.1. İmmün Boyama

Metastatik tutulum olmayan toplam 1108 lenf noduna kesit yapıldı ve 1/100 Ber-EP4 (Genetex) ile immünohistokimyasal boyama yapıp mikrometastazlar araştırıldı.

Kesit yapılan lenf nodları %10'luk formaldehidte 24 saatlik fiksasyon sonrası takibe alındı. Histolojik materyaller takip sonrasında parafinize bloklar haline getirilip 3 mikronluk kesitler alındı. İmmünohistokimyasal çalışmada kullanılacak örnekler pozitif şarjlı lamlara alınarak 56°C'de 1 gece deparafinize edildi. Ksilen ve azalan alkol konsantrasyonlu alkol serisinden geçirilerek distile suyla yıkandı. Sitrat bafur (Ph:6,0) da, mikrodalgada 20 dakika işlem yapıp antijenik yapılar açığa çıkarıldı. Mikrodalgadan çıkarılan yapılar soğumaya bırakıldı. Distile suyla yıkandı ve %3'lük hidrojenperoksit ile 10 dakika işlem yapıp distile sudan geçirilip, Tween 20 ile phosphate bafur saline (PBS) ile yıkanıp, blok solüsyonuna konulup 10 dakika beklendi. Oda sıcaklığında 60 dakika primer antikor 1/100 Ber-EP4 (Genetex) de tutuldu. PBS ile yıkama sonrası biotin ile 15 dakika reaksiyona sokulup, PBS yıkama, sonrasında streptavidin ile 15 dakika reaksiyona sokuldu. Tekrar PBS yıkama yapıp, 10 dakika kromagen reaksiyonu sonrası distile sudan geçirilerek 2 dakika zıt boyama (hematoksilen) yapıp usule uygun halde kapatılıp preparat haline getirildi.

3.2. İstatistiksel Yöntem

Değişkenlerin dağılım özelliklerini incelemek amacıyla Shapiro Wilk Normallik testi uygulanmıştır. Parametrik test varsayımlarına uyan değişkenlerin iki grup

arasında karşılaştırılması için Student T Testi uygulanmıştır. Grup sayısı ikiden çok olduğu durumlarda ise Tek Yönlü Varyans Analizi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Pearson Ki Kare Analizi ve Fisher'in Kesin Ki Kare Testi yapılmıştır. Hastalarda yaşam süresi analizleri için Kaplan-Meier yöntemi uygulanmış ve istatistiksel farklar Log-rank testi ile incelenmiştir. Tüm değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde gösterilmiştir. Tüm analiz ve hesaplamalar SPSS 18.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Histopatolojik olarak rektum adenokarsinom tanısı alıp opere edilmiş 100 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 62'si erkek, 38'i kadın idi. Ortalama yaş 58.4 ± 12.3 (24-80) ve ortalama takip süresi 39.3 ± 23.4 ay (0-113 ay) olarak tespit edildi. Hastaların klinikopatolojik özellikleri aşağıdaki Tablo 4.1'de özetlenmiştir. Başvuruda senkron karaciğer metastazı saptanan 5 hastadan 4'ü 5 yıllık takip içerisinde kaybedilmiştir.

Rektum kanserinden opere olan 100 hastanın toplam 1388 lenf nodu H&E boyası ile incelendiğinde 46 (%46) hastanın 280 (%20.2) lenf nodunda metastaz mevcut iken (LN+), 54 (%54) hastanın 1108 (%79.8) lenf nodunda metastaz yoktu (LN-). Metastaz olmayan 54 hastanın 1108 lenf nodları IHC boyama yöntemi ile incelendiğinde 15 (%27.7) hastanın 15 lenf nodunda (%1.35) mikrometastaz (MM) saptandı.

Çalışmada vaka başına incelenen ortalama lenf nodu (LN) sayısı 13.8 ± 9.6 idi. LN(-) hastaların vaka başına ortalama incelenen lenf nodu sayısı 11.4 ± 7.7 ve LN(+) hastaların ise 6 ± 8.6 'dır.

Olguların çoğunluğu erkeklerden oluşmakta olup, LN(-) hastaların 21'i (%38.9) kadın, 33'ü (%61.1) erkek, LN(+) hastaların 17'si (%37) kadın, 29'u (%63) erkekti. LN(-) hastaların yaş ortalaması 58.1 ± 11.6 ve LN(+) hastaların yaş ortalaması 58.9 ± 13.1 olup benzerdi.

Tablo 4.1. Hastaların klinikopatolojik özellikleri.

Özellik	Sayı
Yaş	
Ortalama	58
Aralık	24-80
Cinsiyet	
Erkek	62
Kadın	38
Tümör boyutu	
Ortalama (cm)	4.8±1.6
Aralık	4.4-5.1
Distal cerrahi sınır	
Ortalama (cm)	2.3±2.1
Aralık	1.9-2.7
Patoloji	
Adenokarsinom	79
Müsinöz adenokarsinom	21
Histolojik grade	
İyi diferansiye	20
Orta diferansiye	73
Kötü diferansiye	7
Lokalizasyon	
0-5 cm (alt rektum)	57
6-10 cm (orta rektum)	27
11-15cm (üst rektum)	16
TNM evresi	
Evre 1	19
Evre 2	21
Evre 3	42
Evre 4	5
Cerrahi	
Low anterior rezeksiyon	64
Abdominoperineal rezeksiyon	36
Adjuvan tedavi	
Pozitif	80
Negatif	20
Lokal nüks	
Pozitif	25
Negatif	75
Uzak metastaz	
Pozitif	31
Negatif	69
Lenfatik invazyon	
Pozitif	20
Negatif	80
Perinöral İnvazyon	
Pozitif	20
Negatif	80

Ortalama takip süreleri LN(-) olan grupta 45.1 ± 21 ay iken, LN(+) grupta 32.5 ± 23.5 ay olarak bulunmuş olup, ortalama takip süresi açısından her iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. LN(-) ve LN(+) hastalarda cinsiyet, yaş ve ortalama takip süreleri.

Özellikler		LN (-) n:54	LN (+) n:46	P değeri
Cinsiyet	Kadın	21 (%38,9)	17 (%37)	> 0.05
	Erkek	33 (%61,1)	29 (%63)	
Yaş	(24-80 yaş)	58,1 $\pm$ 11,6 (34-80)	58,9 $\pm$ 13,1 (24-79)	> 0.05
Ortalama takip süresi	(0-113 ay)	45,1 $\pm$ 21 ay (1-80 ay)	32,5 $\pm$ 23,5 ay (0-113 ay)	< 0.05

Tümör boyutu LN(-) olanlarda 5.1 ± 1.8 cm iken, LN(+) hastalarda 4.5 ± 1.4 cm saptanmış olup, gruplar arası yapılan karşılaştırmada tümör boyutu açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Distal cerrahi sınır LN(-) olanlarda 2 ± 1.9 cm, LN(+) olanlarda 2.6 ± 2.3 cm olup, gruplar arası yapılan karşılaştırmada distal cerrahi sınır açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.3). Çalışmamızda LN(+) olan 1 hastada cerrahi sınırda tümör mevcut olup bu hastada lokal nüks gelişti ve hasta 5. yılda kaybedildi.

Tablo 4.3. LN(-) ve LN(+) hastalarda tümör boyutu ve distal cerrahi sınır.

Özellikler		LN (-) n:54	LN (+) n:46	P değeri
Tümör boyutu	(1.6-10 cm)	5.1 $\pm$ 1.8 cm (1.6-9 cm)	4.5 $\pm$ 1.4 cm (2.2-10 cm)	> 0.05
Distal cerrahi sınır	(0-10.5cm)	2 $\pm$ 1.9 cm (0-10 cm)	2.6 $\pm$ 2.3 cm (0-10.5 cm)	> 0.05

Olguların histopatolojik tanılarının %79'unu adenokarsinom oluşturmaktadır. LN(-) hastaların 47'si (%87) adenokarsinom, 7'si (%13) müsinöz adenokarsinom tanısı aldı. LN(+) olan hastaların 32'si (%69.6) adenokarsinom, 14 (%30.4) hastada müsinöz adeno karsinom tanısı almıştır. Histopatolojik tanı açısından her iki grup

karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. LN(-) ve LN(+) hastalarda histopatolojik tanı.

Özellikler		LN (-) n:54	LN (+) n:46	P değeri
Histopatolojik tanı	Adeno Ca	47 (%87)	32 (%69.6)	< 0.05
	Müsinöz Adeno Ca	7 (%13)	14 (%30.4)	

Uygulanan cerrahi yöntemlere göre, LAR (%64) daha fazla yapılmış olup, LN(-) hastaların 37'sine (%68.5) LAR, 17'sine (%31.5) Miles operasyonu yapıldı. LN(+) hastaların 27'sine (%58.7) LAR, 19'una (%41.3) Miles operasyonu yapıldı.

Tümör lokalizasyonuna göre, LN(-) hastaların 30'u (%55) alt rektumda, 16'sı (%29.6) orta rektumda ve 8'i (%14.8) üst rektumda lokalize idi. LN(+) hastaların 27'si (%58.7) alt rektumda, 11'i (%23.9) orta rektumda ve 8'i (%17.4) üst rektumda lokalize idi.

LN(-) hastaların histolojisi 13'ü (%24.1) grade 1, 39'u (%72.2) grade 2 ve 2'si (%3.7) grade 3'dür. LN(+) hastaların 7'si (%15.2) grade 1, 34'ü (%73.9) grade 2 ve 5'i (%10.9) grade 3 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda grade 3 LN(+) 5 vakanın 1'i yaşamakta olup, 3'ü kaybedildi ve 1 hastanında akciğer ve beyin metastazı olup takiptedir. LN(-) 13 hastanın 1 tanesi malign melanom kanseri nedeniyle kaybedilmiş olup, 12 hasta yaşamaktadır.

Olguların çoğunluğu T2 (%21) ve T3 (%67) evresinde bulunmaktaydı. LN(+) hastaların 5'i (%10.9) T2, 33'ü (%71.7) T3 ve 7'si (%15.2) T4 evresinde idi.

Tablo 4.5. LN(-) ve LN(+) hastalarda tümör evresi.

		LN (-) n:54	LN (+) n:46
T evresi	T1	4 (%7.4)	1 (%2.2)
	T2	16 (%29.6)	5 (%10.9)
	T3	34 (%63)	33 (%71.7)
	T4	0	7 (%15.2)

Olgulardaki lenfatik invazyon LN(-) hastaların 4'ünde (%7.4) var iken, 50 hastada (%92.6) yoktu. LN(+) olan hastaların 16'sında (%34.8) var iken, 30'unda (%65.2) yoktu. Lenfatik invazyon açısından her iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.6).

Perinöral invazyon LN(-) hastaların 3'ünde (%5.6) var iken, 51 hastada (%94.4) yoktu. LN(+) olan hastaların 17'sinde (%37) var iken, 29 hastada (%63) yoktu. Perinöral invazyon açısından her iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. LN(-) ve LN(+) hastalarda lenfatik ve perinöral invazyon dağılımı.

Özellikler		LN (-) n:54	LN (+) n:46	P değeri
Lenfatik invazyon	Yok	50 (%92.6)	30 (%65.2)	< 0.05
	Var	4 (%7.4)	16 (%34.8)	
Perinöral invazyon	Yok	51 (%94.4)	29 (%63)	< 0.05
	Var	3 (%5.6)	17 (%37)	

Çalışmamızda LN(-) olan 54 hastanın 16'sı (%29.6) ve LN(+) olan 46 hastanın 4'ü (%8.7) adjuvan tedavi almadığı saptandı. LN(-) olan 54 hastanın 38'ine (%70.4) ve LN(+) olan 46 hastanın 42'sine (%91.3) adjuvan tedavi verildi. LN(+) olup, adjuvan tedavi almayan 4 hastanın 3'ü ileri yaş olduğu için istemedi, 1 hasta da postop birinci ayda kaybedildiği için adjuvan tedavi verilemedi.

Toplamda 25 olguda (%25) lokal nüks görülmüş olup, bunların 9'u (%16.7) LN(-) olanlarda, 16'sı (%34.6) LN(+) olanlarda görülmüştür. Lokal nüks açısından her iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. LN(-) ve LN(+) hastalarda lokal nüks dağılımı.

Özellikler		LN (-) n:54	LN (+) n:46	P değeri
Lokal nüks	Yok	45 (%83,3)	30 (%65,2)	< 0.05
	Var	9 (%16,7)	16 (%34,8)	

Olgulardan %31’inde postop uzak metastaz saptandı. Uzak metastaz LN(-) olan 9 hastada (%16.7) görülürken, 45 hastada (%83.3) yoktu. LN(+) olan 22 hastada (%47.8) uzak metastaz varken, 24 hastada (%52.2) görülmedi. Uzak metastaz açısından her iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.8). LN(+) olan 4 hastada senkron karaciğer metastazı saptanmış olup, toplamda 15 hastada karaciğer metastazı vardı. 4 hastada akciğer metastazı, 1 hastada kemik metastazı ve 2 hastada yaygın metastaz vardı. LN(-) olan 5 hastada karaciğer, 1 hastada akciğer, 2 hastada kemik ve 1 hastada yaygın metastazlar saptandı.

Tablo 4.8. LN(-) ve LN(+) hastalarda uzak metastaz varlığı.

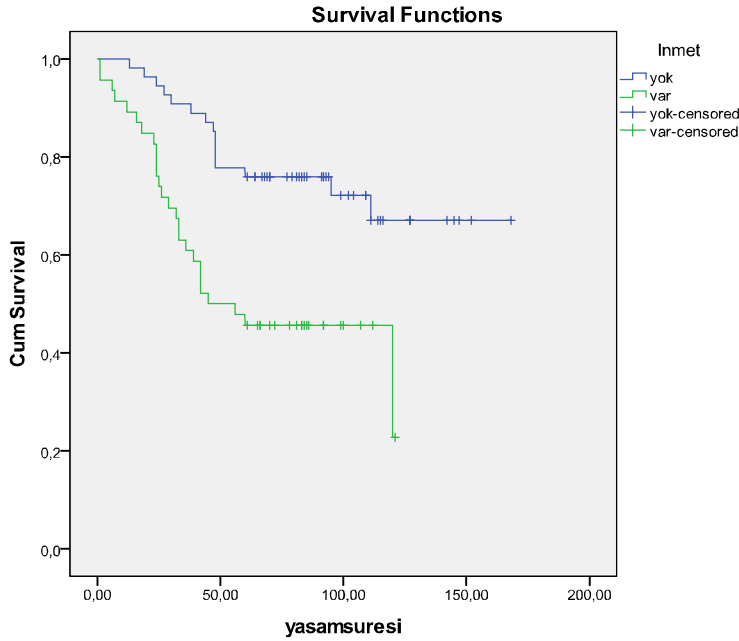
Özellikler		LN (-) n:54	LN (+) n:46	P değeri
Uzak metastaz varlığı	Yok	45 (%83.3)	24 (%52.2)	< 0.05
	Var	9 (%16.7)	22 (%47.8)	

Hastaların 5 yıllık sağ kalımlarına bakıldığında, toplamda 38 hasta (%38) kaybedilmiştir. LN(-) olanlarda 13 (%24.1) hasta kaybedilirken, LN(+) olanlarda 25 (%54.3) hasta kaybedilmiştir. LN(-) olan olgulardan 1 tanesi malign melanom kanserinden, 2 tanesi kalp krizi nedeni ile geriye kalan 10 hasta ise tümöre bağlı kaybedilmiştir. LN(+) olan olguların 4 tanesi kalp krizinden, 1 tanesi subaracnoid kanama nedeni ile geriye kalan 20 hasta ise tümöre bağlı kaybedilmiştir.

LN(-) olan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %75.9 iken, LN(+) olan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %45.7 olarak hesaplandı. 5 yıllık sağkalım açısından her iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Genel sağ kalımlara bakıldığında LN(-) hastaların genel sağ kalım oranı %72.2 iken, LN(+) olan hastaların genel sağ kalım oranı %43.5 olarak hesaplandı. Genel sağkalım açısından her iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Şekil 4.1 de grafik olarak verildiği üzere LN(+) olan olguların yaşam süresinin LN(-) olan olgulara göre daha kısa olduğu görülmektedir (Şekil 4.1.)



Şekil 4.1. LN+ ve LN- olgularda yaşam süresinin değerlendirilmesi.

LN(-) olan hastaların 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı %68.5 iken, LN(+) olan hastaların %39.1 idi. 5 yıllık hastalıksız sağkalım açısından her iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

LN(-) olan hastaların hastalıksız genel sağ kalım oranı %55.6 iken, LN(+) hastaların %43.5 idi. Hastalıksız genel sağkalım açısından her iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

LN(-) olan olgularla LN(+) olan olguları karşılaştırdıktan sonra lenf nodu metastazı olmayan, LN(-) 54 hastanın 1108 lenf noduna IHC tekniklerle yeniden bakıldı ve 15 (%27.7) hastada, 15 (%1.3) lenf nodunda mikrometastaz (MM+) saptandı. MM(+) grupta 5 hasta (%33.3) Evre 1 iken, 10 hasta (%66.7) Evre 2'dir. Geriye kalan 39 hastanın lenf nodlarında mikrometastaz veya makrometastaz yoktu. Lenf nodunda mikrometastaz veya makrometastaz olmayan (MM-) 39 hasta, MM(+) olan 15 hasta ve LN(+) olan 46 hasta karşılaştırıldı. Gruplarda patolojik tanı çoğunlukla adeno karsinom olup, müsinöz adeno karsinom LN(+) olan grupta diğer gruplara göre daha fazla görülmüştür (%30.4). MM(-) grup ile MM(+) gruptaki hastaların adenokarsinom ile müsinöz adenokarsinom dağılımı benzerdir. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada patolojik tanı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.9). Müsinöz adenoca MM(+) grupta az sayıda hastada görülmüştür. Bu 2 hastanın birinde lokal nüks ve metastaz gelişip dördüncü

yılda kaybedildi. Diğer hasta ise postop adjuvan tedavi sonrası remisyona girmiş olup takiptedir.

Tablo 4.9. MM(-), MM(+) ve LN(+) hastaların patolojik tanısı.

Özellikler	MM (-) n:39	MM(+) n:15	LN(+) n:46	P değeri
Patolojik tanı	Adeno Ca 34 (%87.2)	13 (%86.7)	32 (%69.6)	> 0.05
	Müsinöz Adeno Ca 5 (%12.8)	2 (%13.3)	14 (%30.4)	

Tümör histolojisi gruplarda benzer dağılımda olmakla birlikte, çoğunlukla grade 2 histolojik tip görülmektedir. MM(-) grupta 30 (%76.9) hastada, MM(+) grupta 9 (%60) hastada ve LN(+) grupta 34 (%73.9) hastada grade 2 tümör görülmektedir. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada histolojik grade açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.10). MM(+) grupta grade 3 tip, 1 hastada görüldü ve bu hastada birinci yılda lokal nüks gelişip ikinci yılda kaybedildi.

Tablo 4.10. MM(-), MM(+) ve LN(+) hastaların histolojik tipin dağılımı.

Özellikler	MM (-) n:39	MM(+) n:15	LN(+) n:46	P değeri
Histolojik grade	Grade 1 8 (%20.5)	5 (%33.3)	7 (%15.2)	> 0.05
	Grade 2 30 (%76.9)	9 (%60)	34 (%73.9)	
	Grade 3 1 (%2.6)	1 (%6.7)	5 (%10.9)	

Tümör evresine bakıldığında hastaların çoğunluğu T3 evresinde idi. Bu durumda TNM evrelemesine göre MM(+) gruptan 5 hasta (%33.3) Evre 1 iken, 10 hasta (%66.7) Evre 2'dir. LN(+) gruptan 7 (%15.2) hasta T4 olup, diğer gruplarda T4 evresinde hasta yoktur (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. MM(-), MM(+) ve LN(+) hastaların tümör evresi dağılımı.

Özellikler	MM (-) n:39	MM(+) n:15	LN(+) n:46
Tümör evresi	T1 3 (%7.7)	1 (%6.7)	1 (%2.2)
	T2 12 (%30.8)	4 (%26.7)	5 (%10.9)
	T3 24 (%61.5)	10 (%66.7)	33 (%71.7)
	T4 0	0	7 (%15.2)

Lenfatik invazyon MM(-) grupta 3 (%7.7) hastada, MM(+) grupta 1 (%6.7) hastada ve LN(+) grupta 16 (%34.8) hastada saptanmış olup, lenfatik invazyon açısından LN(+) grup diğer gruplar ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). MM(+) ile MM(-) grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.12).

Perinöral invazyon MM(-) grupta 2 (%5.1) hastada, MM(+) grupta 1 (%6.7) hastada ve LN(+) grupta 17 (%37) hastada saptanmış olup, perinöral invazyon açısından LN(+) grup diğer gruplar ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) MM(+) ile MM(-) grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.12). LN(+) olan olgularda lenfatik ve perinöral invazyon daha fazla saptanmıştır.

Tablo 4.12. MM(-), MM(+) ve LN(+) hastaların lenfatik ve perinöral invazyon dağılımı.

Özellikler		MM (-) n:39	MM(+) n:15	LN(+) n:46	P değeri
Lenfatik invazyon	Yok	36 (%92,3)	14 (%93,3)	30 (%65,2)	< 0.05
	Var	3 (%7,7)	1 (%6,7)	16 (%34,8)	
Perinöral invazyon	Yok	37 (%94,9)	14 (%93,3)	29 (%63)	< 0.05
	Var	2 (%5,1)	1 (%6,7)	17 (%37)	

Toplamda 25 hastada (%25) lokal nüks görülmüştür. MM(+) hastaların 3'ünde (%20) lokal nüks görülürken, MM(-) hastaların 6'sında (%15.4) ve LN(+) hastaların 16'sında (%34.8) lokal nüks görülmüştür. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada lokal nüks açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. MM(-), MM(+) ve LN(+) hastaların lokal nüks dağılımı.

Özellikler		MM (-) n:39	MM(+) n:15	LN(+) n:46	P değeri
Lokal nüks	Yok	33 (%84.6)	12 (%80)	30 (%65.2)	> 0.05
	Var	6 (%15.4)	3 (%20)	16 (%34.8)	

Uzak metastaz ise MM(+) grupta 2 (%13.3) hastada, MM(-) grupta 7 (%17.9) hastada ve LN(+) grupta 22 (%47.8) hastada görülmüştür. Uzak metastaz açısından LN(+) grup diğer gruplar ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p<0.05$). MM(+) ile MM(-) grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.14).

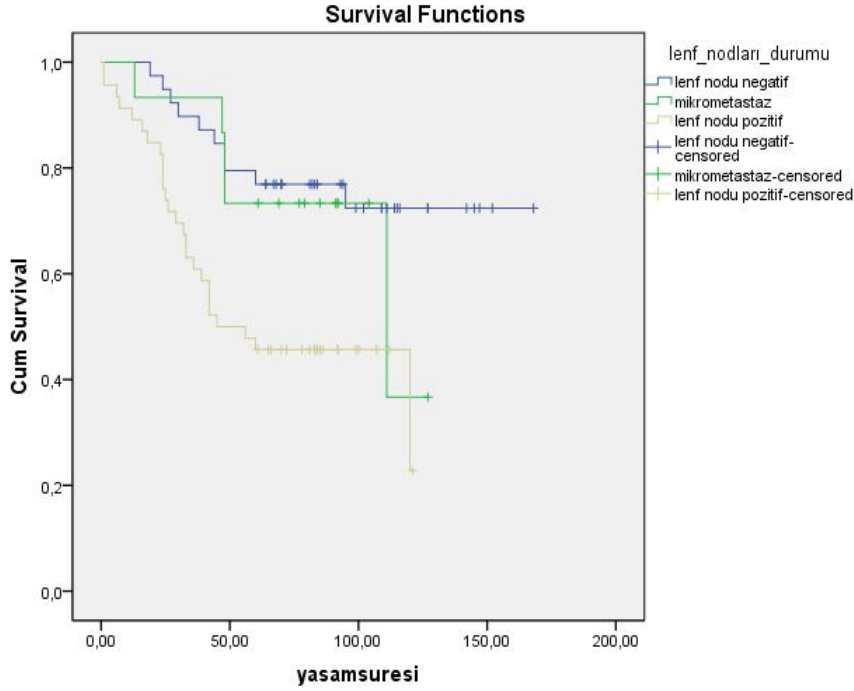
Tablo 4.14. MM(-), MM(+) ve LN(+) hastaların uzak metastaz dağılımı.

Özellikler		MM (-) n:39	MM(+) n:15	LN(+) n:46	P değeri
Uzak metastaz durumu	Yok	32 (%82.1)	13 (%86.7)	24 (%52.2)	< 0.05
	Var	7 (%17.9)	2 (%13.3)	22 (%47.8)	

Olguların 5 yıllık mortalitesine bakıldığında 38 hasta (%38) kaybedilmiştir. MM(+) hastaların 4'ü (%26.7) kaybedilmiş olup, bu hastaların hepsi tümöre bağlı kaybedilmiştir. MM(-) hastaların 9'u (%23.1) kaybedilmiş olup, bu hastaların 6'sı tümöre bağlı, 1 hasta kalp krizi, 1 hasta ileus ve 1 hastada malign melanom kanserinden kaybedilmiştir. LN(+) olan hastaların 4 tanesi kalp krizinden, 1 hasta hipertansiyona bağlı subaracnoid kanama nedeni ile geriye kalan 20 hasta ise tümöre bağlı kaybedilmiştir.

5 yıllık sağ kalımlarına baktığımızda MM(-) hastaların %76.9, MM(+) hastaların %73.3 ve LN(+) hastaların %45.7 olduğu tespit edildi. 5 yıllık sağkalım açısından LN(+) hastalar diğer gruplar ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Hastaların genel sağ kalımlarına baktığımızda MM(-) hastaların %74.4, MM(+) hastaların %66.7 ve LN(+) hastaların %43.5 olduğu tespit edildi. Genel sağ kalım açısından LN(+) hastalar diğer gruplar ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).



Şekil 4.2. MM(-), MM(+) ve LN(+) olguların yaşam süresinin değerlendirilmesi.

Bu grupların 5 yıllık hastalısız sağ kalım oranlarına bakıldığında MM(-) hastada %66.7, MM(+) hastada %73.3 ve LN(+) hastada %39.1 olarak tespit edildi. 5 yıllık hastalısız sağ kalımda gruplar karşılaştırıldığında LN(+) hastalar diğer gruplara göre daha düşük sağkalıma sahip olup, diğer gruplarla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Genel hastalısız sağ kalım oranı MM(-) hastada %51.3 iken, MM(+) hastada %66.7 ve LN(+) hastalarda %43.5 olarak tespit edilmiş olup, gruplar arası yapılan karşılaştırmada genel hastalısız sağ kalım oranı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). MM(-) ile MM(+) hastaların 5 yıllık ve genel sağ kalım, 5 yıllık hastalısız ve genel hastalısız sağ kalım oranları istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanser sık rastlanan bir karsinomdur. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 2005 kanser istatistik verilerine göre kolorektal kanserler Türkiye genelinde %7.51 oranı ile yedinci sırada, erkeklerde %8.69 ve kadınlarda %6.31 oranları ile altıncı sırada yer almaktadır (1). Rektum kanserleri kolorektal kanserlerin üçte birlik bölümünü oluşturur. Son yıllarda tanıda kullanılan yöntemlerin gelişmesi, tarama programlarının yaygın şekilde uygulanmaya başlanması, yeni cerrahi teknikler ile radyoterapi ve sistemik tedavide yeni yöntemlerin kullanılması ile kolon kanserinin daha erken evrelerde yakalanması ve daha yüksek sağ kalım oranlarının elde edilmesini sağlamıştır (79).

Bu kadar sık görülen bir kanser için sağ kalımı etkileyen prognostik faktörlerin belirlenmesi, hastalığın doğru evrelendirilmesi ve tedavi strateji seçimi önem arz etmektedir. Kolorektal kanserler için önemli prognostik faktörlerin başında tümörün patolojik evresi ve lenf nodu tutulumunun varlığı gelmektedir. Rektum kanserlerinde günümüz için tek küratif tedavi seçeneği tümörün yeterli uzunlukta sağlam üst ve alt cerrahi sınırlar içinde ve drene olduğu mezenterik lenf nodları ile beraber tamamen çıkarılmasıdır. Bazı araştırmacılar tam bir lenfadenektominin terapotik faydalarına inanırken, diğerleri sadece daha doğru bir evreleme imkanı sağladığını düşünmektedir (80).

Adjuvan kemoterapi protokollerine karar verilirken dikkat edilen en önemli faktör lenf nodlarının tutulumudur (81). TNM evreleme sisteminde metastatik lenf nodu sayısı önemlidir. Rektum kanserlerinde metastatik lenf nodları çok önemli bir prognoz belirteçidir. Lenf nodu metastazlarının sayısında uzun dönem sonuçlar için bağımsız bir prognostik faktördür (82). Bu yüzden lenf nodundaki mikrometastazlar da tespit edilmelidir. Yetersiz evreleme sonucunda hastalar adjuvan tedavinin olası faydalarından yararlanamayarak düşük sağkalım oranları gösterebilmektedir.

Metastatik lenf nodlarının sayısı; diseksiyon genişliğinden, cerrahi teknikten, patoloğun değerlendirmesinden ve lenf nodu izolasyonunda kullanılan teknikten etkilenmektedir. Yetersiz lenf nodu diseksiyonunda TNM evrelemesi de sağlıklı olmamaktadır. Doğru evreleme için çıkarılması gereken yeterli lenf nodu sayısı konusunda birçok araştırma yapılmış ancak halen net bir sayı üzerinde anlaşılammıştır (83). Kolorektal kanser rezeksiyonu uygulanmış hastalarda doğru

evreleme için başta AJCC kılavuzları, “National Cancer Institute (NCI)” ve “American Society of Clinical Oncology (ASCO)” olmak üzere birçok kuruluş en az 12 lenf nodunun diseke edilmesi gerektiğini belirtmişler (84). Chang ve arkadaşları tarafından yapılan 9 ülkeden 17 çalışmanın gözden geçirildiği analiz çalışmasında evre II ve evre III kolon kanserli hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısı arttıkça sağ kalımın arttığı belirtilmiştir (85). Sinan ve arkadaşlarının kolorektal kanserli 223 hasta ile yaptığı çalışmada yeterli sayıda lenf nodu çıkarılmasının evreleme, prognoz ve adjuvan kemoterapi gibi daha ileri tedavi yöntemleri için hayati önem taşıdığını tespit etmiştir (86).

Çıkarılan lenf nodu sayısı arttıkça hastanın evrelemesi daha doğru yapılmakta ve tedavi protokolu evreye göre planlanmaktadır. Bizim çalışmamızda vaka başına incelenen ortalama lenf nodu sayısı 13.8 ± 9.6 olup, evreleme ve tedavi protokolün belirlenmesi için yeterlidir.

Kolon tümörleri her iki cinstede aynı oranda gözlenmesine karşın rektum tümörleri literatürdeki hemen hemen tüm serilerde erkeklerde daha sık bildirilmekte olup bunun nedeni kesin olarak bilinmemektedir (29). Han-Shiang ve arkadaşları tarafından 2082 kolorektal hasta ile yapılan çalışmada, erkek cinsiyetin kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (87). Ancak çalışmaların çoğunda erkek ve kadın cinsiyet arasında prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığı görülmüştür (88). Çalışmamızda erkek hasta daha fazla görülmüş olup, cinsiyetin prognoz üzerine bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Kolorektal kanser görülme sıklığı 40 yaşından sonra giderek artmaktadır ve 60-75 yaş arası pik yapmaktadır (89,90,91). Çalışmamızdaki hastaların yaşları 24 ile 80 arasında değişmektedir ve her iki grupta ortalama yaş 58 olarak hesaplanmıştır. LN(-) ve LN(+) hastalar arasında yaş ortalaması benzer olup hastalığın görülme sıklığı açısından ortalama yaşları literatürle uyumludur.

Tümör çapı ile prognoz arasında ilişki olduğunu belirten araştırmacılar varsa da, genel olarak literatüre bakıldığında tümör çapı ile prognoz arasında belirgin bir ilişki bulunmadığı kabul edilmektedir (92,93,94). Park ve arkadaşları tarafından 2230 kolorektal karsinomlu hastada yapılan çalışmada tümör çapı prognozla ilişkisiz bulunmuştur (88). Çalışmamızda lenf nodları ile tümör çapı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tümörün lokalizasyon yeri rektum kanseri için uygulanacak cerrahi prosedürün tipini tayin etmede ve birçok seride olduğu gibi prognoz açısından önemli bir özellik arz etmektedir. Park ve arkadaşları tarafından 2230 kolorektal karsinomlu hasta ile yapılan çalışmada tümörün yerleşim yerinin prognozla ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (88).

Çalışmamızdaki hastaların tümör lokalizasyonu, LN(-) olanların %55'i ve LN(+) olanların %58'i distalde (0-5 cm) lokalize olup, rektum tümörlerinde distal lokalizasyonun daha fazla olduğu dikkat çekmektedir. Çalışmamıza benzer şekilde Wang ve arkadaşları tarafından lenf nodu pozitif hastalarda prognostik faktörlerin araştırıldığı çalışmada, tümörün yerleşim yerinin prognoz üzerine etkisi olmadığı ortaya konmuştur (95).

Çalışma kapsamına giren hastalara uygulanan cerrahi prosedürler incelendiğinde 64 hastaya LAR ve 36 hastaya abdominoperineal rezeksiyon uygulandığı gözlemlendi. Hojo ve arkadaşlarının yayınladıkları, yaş ortalaması 58 olan 134 rektum kanserli hasta serisinde 52 hastaya APR, 82 hastaya sfinkter koruyucu prosedürler uygulanmıştır (96). Rektumda tümörün lokalizasyon yeri ve evresi uygulanacak cerrahi prosedürü ve prognozu belirleyen en önemli faktördür. Bizim çalışmamızda olduğu gibi, yapılan araştırmalarda anterior rezeksiyon ve LAR gibi sfinkter koruyucu prosedürlerle APR arasında sağ kalım ve lokal rekürrens açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir (97). LAR ve APR arasında lokoregional rekürrens açısından istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı gibi, uzun dönem survival açısından da bu iki tip ameliyatın sonuçlarının benzer olduğu görülmüştür (98). Günümüzde rektum kanserinin radikal cerrahi tedavisinde en çok tercih edilen yöntemler sfinkter koruyucu tedavi seçenekleridir. Bu seride LN(-) hastalar (%68.5) ile LN(+) hastalara (%58.7) sfinkter koruyucu girişimler daha fazla uygulanmış olup, operasyon tipi ile lenf nodları arasında önemli bir fark saptanmamıştır.

Lenfomalar ve karsinoidlere seyrek olarak rastlanılsa da, rektum tümörlerinin en sık histolojik tipi adenokarsinomlardır. Histopatolojik tanıda kalın bağırsak tümörlerinin %95'i klasik adenokarsinomdur. Bunlar değişik derecede müsin salgılayan grade 1, grade 2 ve grade 3 adenokarsinomdur. Müsinöz adenokarsinomun başvuru zamanı ileri evredir. Prognozu klasik adenokarsinoma göre daha kötüdür (99,100). Numata ve arkadaşları tarafından 2817 kolorektal kanser hastası ile yapılan

çalışmada müsinöz karsinomların müsinöz olmayanlara göre daha düşük sağ kalımla ilişkili olduğu belirlenmiştir (101).

Bizim çalışmamızda histopatolojik tanı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmış olup ($p<0,05$), adenokarsinom daha fazla görülmektedir. Müsinöz adenokarsinom LN(+) olan grupta LN(-) olan gruba göre daha fazla görülmüş olup, LN(+) hastalarda daha düşük bir sağ kalım saptanmıştır.

Tümörlerin histolojik grade'i prognoz üzerinde etkili faktörlerden birisidir (95). Cohen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada histolojik grade anlamlı prognostik faktör olarak bulunmuştur (102). Proksimal rektumda lokalize, lenfo vasküler invazyonu olmayan ve ekzofitik tümörlerde prognoz daha iyi olmaktadır. Grade 3 tümörlerde sağ kalım oranları çok düşük olduğu halde, grade 1 tümörlerde daha uzun yaşam süreleri mümkündür (103). Literatür verilerine göre adenokanserlerin %20'si grade 1, %60'ı grade 2, %20'si ise grade 3'dür. Grade 3 olanlar erken metastaz yapmaktadırlar(25). Bazı çalışmalarda ise istatistiksel anlamlı ilişki gösterilememekle birlikte, grade ile lokal nüks görülme oranının arttığı bildirilmektedir (104,105).

Bizim çalışmamızda hastaların çoğunluğu grade 2'dir. LN(-) hastaların %72.2'si ve LN(+) hastaların %73.9'u grade 2 olup dağılım benzerdir. Literatüre benzer bir şekilde, grade 1 tümörlerin sağ kalım süresinin daha fazla olduğu gözlemlenirken, Grade 3 LN(+) hastaların prognozunun daha kötü olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızda LN(-) grade 1 rektum tümörlerinde prognoz daha iyi seyretmiştir.

Rektum kanserinde standart tedavi şekli cerrahidir (106). Bununla birlikte tek başına cerrahi ile sağ kalım oranları iyi değildir. Adjuvan tedaviye ihtiyaç vardır. Eş zamanlı kemoradyoterapi uygulaması 1998 yılında birçok merkezin katıldığı toplantıda standart tedavi olarak önerilmiştir (107). Anabilim Dalımızda da bu öneriye paralel olarak hastalara kemoradyoterapi uygulaması yapılmaktadır.

Cerrahiye preop veya postop dönemde kemoradyoterapi eklemek için üç temel endikasyon vardır. Bunların ilki rezektabl tümörlerde lokal nüksü azaltmak, ikincisi lokal ileri evre tümörleri küçülterek cerrahiye uygun hale getirmek ve üçüncü olarak da aşağı yerleşimli tümörlerde sfinkter koruyucu cerrahi şansını artırmaktır. İki meta-analiz de adjuvan radyoterapinin önemi gösterilmiştir. Her iki çalışmada da cerrahiye radyoterapi eklenmesinin lokal nüks riskini anlamlı olarak düşürdüğünü ve sağ kalıma da bir miktar etkisinin olduğu sonucunu vermiştir (108). Adjuvan olarak

uygulanan radyoterapi ile pelvik nükslerde %33-50 oranında azalma sağlandığı gösterilmiştir. Kulieva arkadaşlarının 143 rektum kanserli çalışmasında kemoradyoterapinin 3 yıllık genel ve hastaliksız sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir (109). Wolmark ve arkadaşlarının 348 rektum kanserli birinci grup hastalarına cerrahi sonrası sadece kemoterapi verilmiş, lokal nüks %13.5 ve 5 yıllık sağkalım %41.2 olarak bulunmuştur. 346 hastadan oluşan diğer gruba da cerrahi sonrası kemoradyoterapi verilmiş olup, lokal nüks %7.7 ve 5 yıllık sağkalımın %41 olduğu bulunmuştur. Postop adjuvan radyoterapinin sağ kalıma etkisi olmayıp lokal nüksü azalttığı gösterilmiştir (78). Rektum kanserli hastalara tedavi amaçlı yalnızca kemoterapi verilmesinin yaşam süresini uzatmadığı saptanmış olup, radyoterapi ile birlikte uygulandığında lokal nüksü azaltmakta olduğu gösterilmiştir (110).

Çalışmamızda LN(+) olan olguların %91.3'üne, LN(-) olguların %70.4'üne adjuvan kemoradyoterapi tedavisi verilmiş olup, LN(+) olguda %34.8 lokal nüks görülmüş olup, 5 yıllık sağkalım %45.7 olarak saptanmıştır. Toplam lokal nüks %25 olarak görülmüş olup, hastaların %80'i adjuvan kemoradyoterapi tedavisi almıştır.

Rektum tümörlerinde yüksek nüks oranları; birçok yazar tarafından ameliyat sırasında yeterli genişlikte rezeksiyon yapılmamasına, nodal tutulumu yönelik yetersiz diseksiyon yapılmasına ve geride tümör hücresi bırakılmasına bağlanmıştır. Gelişen cerrahi tekniklere rağmen lokal nüks oranları halen %10-30 arasında seyretmektedir (111). Longitudinal yayılımın lokal rekürrense etkisini ortadan kaldırmak açısından cerrahi rezeksiyon sınırlarının geniş tutulması ve cerrahi sınırlarda tümör olmaması önemlidir. Rezeke edilen spesmenlerde cerrahi sınırların incelendiği bir çalışmada olguların %27'sinde cerrahi sınırlarda tümör bırakıldığı ve bunların %86'sında iki yıl içinde rekürrens geliştiği saptanmıştır. Negatif cerrahi sınır olan olgularda ise aynı süre içinde lokal rekürrens gelişme oranı sadece %3 bulunmuştur (112).

Lokal rekürrens açısından risk faktörleri olarak tümörün histopatolojik tipi (müsinöz tip), lenfovasküler invazyon varlığı, ileri evrede olması, tümör morfolojisinin nonekzofitik olması, anal verge mesafenin kısa olması gibi özellikler de önemlidir (108). Tümör hücreleri lenfatik ve venöz infiltrasyonlarla yayılabildiği için ameliyatta no-touch prensiplere göre hareket edilmesinin tümör yayılımını azaltıcı etkisinin olacağı eskiden beri bilinen ve kabul edilen bir özellik olmakla birlikte hiçbir zaman klinik olarak kanıtlanması mümkün olmamıştır.

Cerrahi uygulamalarda bölgenin anatomik yapısı ve çevredeki normal anatomik yapılara zarar verme korkusu cerrahi sahada mikroskopik de olsa tümör dokusu bırakılmasına sebep olabilir. Rektum kanseri ameliyatlarından sonra ortaya çıkan lokal nükslerde ameliyat sırasında bakiye kalan kanser hücrelerinin (mikrometastazlar) yayılımının önemli bir neden olduğu yapılmış olan çalışmalarda gösterilmiştir (113). Bir çalışmaya göre lokal nükslerin ortalama görülme zamanları 24-34 ay arasında değişmekte olup, tüm nüksleri saptayabilmek için ortalama 5 yıllık bir takibin gerekli olduğu vurgulanmıştır (114). Weirman ve arkadaşlarının yaptığı 229 rektum kanserli hastadan oluşan bir çalışmada lokal nüks %12.7 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım %87 olarak bulunmuştur (115). Wolmark ve arkadaşlarının 348 rektum kanserli hastada yaptığı çalışmada ise lokal nüks %7.7 ve 5 yıllık sağkalımı %41 olarak bulmuştur (78).

Rektum kanserlerinde Evre 2-3 olgularda lokal nüks yalnız cerrahi ile tedavi edilenlerde %20-70 oranlarında, postop radyoterapi uygulamalarında %16-25 oranlarında ve postop kemoradyoterapi uygulananlarda ise %8-13 oranlarında bulunmuştur (116). Başka bir çalışmada lokal nüks oranı evre 2 de %4.3 evre 3'te %20.2 ve toplamda %13.5 oranındadır (117). Bir diğer çalışmada ise rektum kanserlerinin küratif amaçlı rezeksiyonu sonrasında bildirilen lokal rekürrens oranları için %5 ile %30 arasında değişen rakamlar bildirilmektedir. Lenf nodunda IHC boyama yöntemleri ile saptanan mikrometastazlar gelecekte nükse sebebiyet veren bir potansiyele sahiptir (77).

Bizim çalışmamızda lokal nüks LN(-) olanlarda %16.7 ve LN(+) olanlarda %34.8 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte LN (+) hastaların lokal nüks süresi, LN(-) hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa bulundu ($p<0.05$). Çalışmamıza benzer şekilde, Andrea'nın (45) derlemesinde, Glimelius'un (118) Stockholm Rectal Cancer Study Group çalışmasının analizinde, MDACC serisinde ve birçok tek merkezli çalışmada lenf nodu tutulumu ile lokal nüks arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (115). Lenf nodu tutulumu olmayan olgularda lokal nüksün daha az görüldüğü ve lenf nodu metastazı olanlarda lokal nüksün daha sık olduğu saptanmıştır (119).

Uzak metastaz oranları değerlendirildiğinde rektum kanserli Evre 2 hastalarda %20-28, Evre 3A hastalarda %15-31, Evre 3B hastalarda ise %37-53 oranlarında bildirilmiştir (120). Mustafa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, metastaz oranları

değerlendirildiğinde Evre 2’de 12 (%17,1) hasta, Evre 3’de 29 (%30.9) hasta ve toplamda 41 (%25.0) hastada görüldüğü saptandı. Evreler arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (121). Çalışmamızda toplamda 31 (%31) hastada uzak metastaz görüldü. LN(+) hastaların uzak metastaz oranı, LN(-) hastalara oranla önemli derecede daha fazla bulundu. Çalışmamızda lenf nodu tutulumu ile uzak metastazların arttığı görüldü. Lenf nodu tutulumu arttıkça metastazların artmakta olduğu, bunun da kötü prognoz ve düşük sağ kalım ile ilişkili olduğu tespit edildi.

Perinöral ve lenfatik invazyonun lenf nodu metastazında etkili faktör olduğu ve ayrıca vasküler invazyon, perinöral invazyon ve pozitif lenf nodu sayısının lokal kontrol ve nüksde etkili faktörler olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (115). Perinöral ve lenfatik invazyon varlığı genellikle ilerlemiş hastalığa işaret etmekte ve azalmış sağ kalım ile birliktelik göstermektedir (122,123,124). Yapılan çalışmalarda perinöral invazyon varlığının diğer kötü prognostik bulgularla birlikte olma eğiliminde olduğu saptanmıştır (122,125,126). Evre 1 rektal kanserlerde lenf nodu metastazı için lenfovasküler invazyon, kötü diferansiyasyon ve T2 evre bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır (127).

Mekele ve arkadaşları tarafından 50 yaş öncesi hastalarda prognostik faktörlerin araştırıldığı çalışmada perinöral ve lenfatik invazyon varlığı lokal rekürrens ve sağ kalım için kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (128). Ghazi ve arkadaşları tarafından kolorektal kanser nedeni ile opere edilen 1613 hastada 60 yaş öncesi hastalarda prognostik faktörlere bakıldığında perinöral invazyon varlığı ve yüksek evre tümör daha sık saptanmış olup buda lokal rekürrens ve sağ kalım için kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (129). Koca ve arkadaşlarının yaptığı rektum kanserli 221 hastalık çalışmada bazı prognostik faktörlerin lokal ileri evre rektal kanserlerde prognozu değerlendirmede önemli olduğunu göstermiştir. Bu prognostik faktörler; kötü tümör diferansiyasyonu, perinöral invazyon, postop yüksek CEA seviyesi, adjuvan kemoterapi almamak ve lenf nodu tutulumu olmasıdır (130).

Çalışmamızda LN(-) hastaların lenfatik ve perinöral invazyonu, LN(+) hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az bulundu ($p<0.05$). LN(+) hastaların perinöral ve lenfatik invazyon yapma özelliği fazladır. LN(+) hastalarda perinöral ve lenfatik invazyon yüksek bulunmuş olup buda lokal nüks ve uzak metastaz olasılığını artırmıştır. LN(+) hastalarda perinöral ve lenfatik invazyon kötü

prognozla ilişkili olduğu saptanmış olup, sonuçlarımıza göre LN(+), lenfatik ve perinöral invazyonu olan hastaların sağ kalımları düşük olmaktadır.

Hastaliksız sağ kalım ve 5 yıllık sağ kalım üzerinde en etkili faktör hastalığın evresidir. Evre 1 hastalarda kanser spesifik 5 yıllık sağ kalım %90 civarında iken, Evre 2 hastalarda %70, Evre 3 hastalarda ise %35 civarındadır (95). Bizim çalışma sonuçlarımıza benzer olan Japonya'da yapılmış bir çalışmada, tümör muskularis propriaya invaze ve lenf nodu metastazı olmayan hastalarda (Evre 2) 5 yıllık sağkalım oranı %79, ancak lenf nodu metastazı (Evre 3) olanların hayatta kalma oranı %52 olarak saptanmıştır (131). Amerika Birleşik Devletlerinde, lenf nodu metastazı olmayan ve olanlarda 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %55 ve %41'dir (132).

Bizim çalışmamızda da literatürdekilere benzer olarak LN(+) hastaların 5 yıllık sağkalım ve genel sağkalım oranı, 5 yıllık hastaliksız sağkalım ve genel hastaliksız sağkalım oranı düşük bulunmuştur.

LN(-) olan 54 hastanın 1108 lenf nodları İHC boyama yöntemi ile incelendiğinde 15 (%27.7) hastada ve 15 (%1.3) lenf nodunda MM(+) saptandı. LN(-) olan grupta vaka başına ortalama 11.4 ± 4.4 lenf nodu incelendi. Geriye kalan mikro ve makrometastatik lenf tutulumu olmayan 39 hasta MM(-) grup olarak adlandırılmıştır.

Küratif cerrahi geçiren histolojik olarak lenf nodu metastazı olmayan (Evre1-2) bazı hastalarda ameliyat sonrası %20-30 oranında nüks veya metastaz gelişmektedir (133,134,135).

Kolorektal kanserli lenf nodunda mikrometastaz rapor edilen çalışmaların çoğunda, histolojik olarak negatif lenf düğümlü kolorektal kanseri olan hastalar da, lenf nodundaki mikrometastaz prognostik öneme sahip değildir. Hastaların prognozu ile lenf nodundaki mikrometastazın durumu arasındaki ilişki detaylı olarak araştırılmamıştır (136-139). Lenf nodu tutulumu olmayan hastalar içindeki yüksek riskli hastaları belirlemek için mevcut evreleme sistemi yetersiz kalmaktadır. Yeni prognostik belirteçlerle yüksek riskli bu hasta grubunu tespit etmek mümkün olabilir ve dolayısıyla adjuvan tedaviye odaklanmayı sağlar. Bu hastalarda nüks ve ölüm için daha fazla prognostik faktörler arama, histolojik olarak negatif lenf düğümlerinde mikroskopik tümör hücrelerinin yayılımını tespit etmek için farklı yöntemlerin arayışına neden olmuştur. Çalışmalar mikrometastazların, tümör biyolojisi ve immünolojik dengesi açısından herhangi bir önemi olup olmadığı konusunda

bölünmüş durumdadır. İmmün sistemimiz ile bu tümör hücrelerini kontrol edebilir miyiz? Ya da MM'lar potansiyel sistemik hastalığın öncüsü müdür? Bu sorulara tam olarak cevap verilememiştir. MM varlığı, nüks ve sağ kalım üzerine herhangi bir etkisi olup olmadığı belirsizliğini korumakta olup, klinik önemi henüz tam olarak belli değildir.

Bazı çalışmalar gösterdi ki, rektum karsinomlarında İHC boyama teknikleri, H&E boyama ile atlanan mikrometastazları tanımlamak için kullanılabilir. Perirektal lenf düğümlerindeki mikrometastazların belirlenmesi için İHC avantajı kolorektal karsinom çalışmalarında bildirilmiştir (135,136,138,139,140,141,142,143).

Fisher ve arkadaşları (133) şimdiye kadar en büyük kolorektal karsinomlu hasta grubunda çalışmış ve 399 hastanın %18,3'ünde lenf nodunda MM bulmuştur. Isaka ve arkadaşlarının çalışmasında (144), rektum tümörlü 42 hastanın 9'unda (%21,4) , 644 lenf nodunun 19'unda (%2,4), Kronberg ve arkadaşlarının (145) çalışmasında rektum tümörlü 90 hastanın 26'sında (%28,9), Robert ve arkadaşlarının (146) çalışmasında lenf nodu tutulumu olmayan 85 kolorektal hastaya yapılan EP4 ile IHC boyamada 23 hastada (%27), Wang ve arkadaşlarının (147) çalışmasında 67 rektum kanserli hastanın 10'unda (%14,9), Messerini ve arkadaşlarının (148) çalışmasında kolorektal kanserli 395 hastanın 39'unun (%9,9) lenf nodunda, Fleming ve arkadaşlarının çalışmasında (149) 56 rektum kanserli hastanın 10'unda (%17,8), Davies ve arkadaşlarının (142) çalışmasında 105 kolorektal hastanın %16'sında MM saptandığı bildirilmiştir. Literatürde kolorektal kanserlerdeki MM'ların prognostik etkisi ile ilgili 16 çalışmanın dahil edildiği bir çalışmada MM %26,5 olarak saptanmıştır (150).

Farklı çalışmalarda lenf nodu tutulumu olmayan evre 1-2 hastaların lenf nodlarında mikrometastazlar %16-32 arasında bulundu. (133,136-139,142,144,145,146,150-157). Bizim verilerimiz daha önce bildirilen verilere benzer bir pozitiflik oranı (%27,7) göstermiş olup, literatürdeki oranlarla uyumludur.

Lenf nodu sayısı kolorektal kanserlerin evrelemesini etkilemektedir. Tam evreleme için gerekli olan en az lenf nodu sayısı 12 olması gerektiği bildirilmiştir (158). Sasaki ve Yasuda'nın çalışmalarında MM'ların sadece lenf nodlarındaki varlığı ile değil, aynı zamanda sayısındaki azalma da sağ kalımda düşme ile ilgili olduğu kabul edildi (155,159). Toplanan lenf nodu sayısı ile lenf nodu metastazı pozitif vakaların arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (160). Yetersiz lenf nodu çıkarılıp

incelenmesi, görünüşte lenf nodu negatif bireylerin sonucunu etkilemekte ve bundan dolayı hastalığın evresi düşmektedir (161,162,163). Yetersiz lenf nodu çıkarılmasının prognoza etkisi üzerindeki tartışmalar devam etmektedir. Tutulan lenf nodu sayısı rektum kanserli hastaların sonuçları üzerinde önemli etkilere sahiptir (157). Güvenilir bir evreleme için belli bir sayıda lenf nodu çıkarmak gerekmektedir. Bizim vaka başına incelenen lenf nodu sayımız 11.4 ± 4.4 olup, literatürle uyumludur. İncelenen lenf nodu sayısı arttıkça daha doğru lenf nodu tutulumu tespit edilecektir. Böylece hastanın evresi değişecek ve tedavisi ona göre planlanacaktır.

Çalışmalarda MM(-) ve MM(+) hastaların varlığı klinikopatolojik faktörlerle (yaş, cinsiyet, tümör boyutu, distal cerrahi sınır, tümör lokalizasyonu, tümör invazyonu, cerrahi tipi, adjuvan tedavisi, patolojik tanı, histolojik grade, lenfatik invazyon ve perinöral invazyon) ilişkili değildi (144,145,159).

MM(+) hastalar MM(-) ve LN(+) hasta grupları ile karşılaştırıldığında hastaların yaş, cinsiyet, tümör boyutu, distal cerrahi sınır, tümör lokalizasyonu, cerrahi tipi, tümör invazyonu, patolojik tanı, histolojik grade, lokal nüks durumu arasında MM(-) grup, MM(+) grup ve LN(+) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$).

MM(+) hastaların ortalama tümör boyutu (4.6 ± 2.1 cm), MM(-) hastalarla (5.1 ± 1.6 cm) benzer boyutta olup, LN(+) hastalara (2.6 ± 2.3 cm) göre daha büyük boyuttadır. Çalışmamıza benzer şekilde Yasuda ve arkadaşları (163) kolorektal kanserli 42 hastanın lenf nodunda mikrometastaz araştırdığı çalışmada, tümör boyutları ile mikrometastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Patolojik tanı MM(+) ile MM(-) gruplar arasında adenokarsinom benzer dağılımda olup, LN(+) hastalarda müsinöz adenokarsinom daha fazla sıklıkta görülmüştür. Çalışmamıza benzer şekilde Messerini ve arkadaşları (148) yaptığı çalışmada mikrometastatik lenf nodu olan ile olmayan vakalarda patolojik tanının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda MM(+) grupta müsinöz adenokarsinom az görülmüştür.

Grupların grade tipine bakıldığında grade 2 tüm gruplarda en sık görülmekte olup literatürle uyumludur. Grade 3 olan rektum tümörlü hastalar erken metastaz yaparlar (163). Broll ve arkadaşları 49 kolorektal kanserli hastanın 13'ünde (%26.5) lenf nodunda mikrometastaz saptanmış olup, bu 13 hastanın 5'i grade 2, 8'i grade 3

olarak tespit edilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde, mikrometastaz olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (164). Çalışmalarda lenf nodunda mikrometastaz olan hastalarda histolojik tipin prognoza etkisinin olmadığı görülmüştür (144,145,159). Literatüre benzer şekilde bizim çalışmamızda tüm gruplarda grade 2 tip daha fazla görülmüş olup, gruplar arasında histolojik tipin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Lenf nodunda mikrometastazı olup grade 3 olan hastada düşük sağ kalım izlenmiştir.

Lenf nodu tutulumu olmayan evre 1-2 kolorektal kanserli hastalarda 5 yıl içerisinde %10-30 nüks gelişmekte olup bu önemli bir sağlık sorunudur. Şu anda bu hastalara adjuvan kemoterapi verilmemektedir. Bunun nedeni yapılan randomize klinik çalışmalarda adjuvan kemoterapinin rutin kullanımını destekleyen hiçbir doğrudan kanıt saptanamamasıdır (165). Literatürde kolorektal kanserlerdeki MM'ların prognostik etkisi ile ilgili 16 çalışmanın sonuçları 109 kolorektal kanserle yapılan çalışma ile karşılaştırıldı. MM'in evre yükseltilmesi ve adjuvan kemoterapi tedavi sonrasında lenf nodu tutulumu olmayan hastalarla karşılaştırıldı ve iyi prognoz gösterdiği tespit edildi (150). Luca ve arkadaşlarının yaptığı 32 kolorektal kanserli evre 1 hastada, lenf nodu mikrometastazı erken kolorektal kanserli hastaların çoğunda tespit edilmiş (%72) olup, gizli metastatik hücreleri bulunan hastaların adjuvan kemoterapiden faydalanabileceği söylenmektedir (166). Başka bir çalışmada kolorektal adenokarsinomlu hastaların cerrahi sonrası nüks için yüksek risk altında olduğu belirtilip lenf nodu tutulumu olmayan evre 1-2 hastalara bile adjuvan kemoterapi verilmesi önerilmektedir. (167).

ASCO ve Society of Surgical Oncology üyelerinin erken kolon kanserlerinde lenf nodundaki mikrometastazları değerlendiren ulusal anketinde, mikrometastazı olan hastaların yüksek risk grubunu temsil edip etmediği ve adjuvan kemoterapiden fayda görüp görmeyeceğinin belli olmadığını, mikrometastazların tedavi kararını etkilemediği belirtildi (168). Çalışmamızda MM(+) grubun üçte biri adjuvan tedavi almış olup lokal nüks %20 olarak saptanmıştır.

MM(-) ve MM(+) gruplar arasında lenfatik ve perinöral invazyon arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Lenfatik ve perinöral invazyonun LN(+) hastaların prognozuna etkisinin olduğu görülürken, MM(+) grupta az sayıda gözlemlendiği için prognoza bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Literatüre bakıldığında Kazuhiro ve

arkadaşlarının lenf nodundaki mikrometastazlarla ilgili çalışmasında lenfatik ve perinöral invazyonun prognoza bir etkisinin olmadığı görülmüştür (159).

Lokal nükslerin %70-80'i ilk iki yıl içinde ortaya çıkar. Lenf nodu tutulumu olmayan evre 1-2 kolorektal karsinomlu hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası 5 yıl içerisinde %25-35 nüks görülmektedir. Bu nükslerin nedeni olarak lenf nodunda saptanan mikrometastatik tümör hücreleri sorumlu tutulmaktadır (169). Oeberg ve arkadaşlarının kolorektal kanserli 147 vakalık çalışmasında lenf nodunda mikrometastaz saptanan hastaların %20'sinde lokal nüks gelişmiştir, ancak sağ kalıma etkisinin olmadığı görülmüştür (137). Adell ve arkadaşlarının rektum kanserli 100 vakalık çalışmasında lenf nodunda mikrometastaz saptanan hastaların %31'inde lokal nüks gelişmiştir. MM'in nüks riskini artıracığı gösterilmiştir (138). Broll ve arkadaşlarının rektum kanserli 49 vakalık çalışmasında lenf nodunda mikrometastaz saptanan hastaların %20'sinde lokal nüks gelişmiştir. Mikrometastazın nüks riskini artırabileceği, fakat sağ kalıma etkisinin olmadığı gösterildi (139). Cutait ve arkadaşları 46 vakalık çalışmasında lenf nodunda mikrometastaz saptanan hastaların %26'sında lokal nüks gelişmiştir (152). Fleming ve arkadaşlarının 56 rektum kanserli çalışmasında, MM(+) olan hastaların %10'unda, MM(-) olan hastaların %17,4'ünde nüks gelişti (149). Kronberg ve arkadaşları 90 vakalık çalışmasında lenf nodu mikrometastazı olan hastaların %23.1, mikrometastaz olmayan hastaların %21.1'inde lokal nüks görülmüştür (145). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında 67 rektum kanserli hastanın lenf nodlarını incelediğinde 10 hastada MM, 45 hastada metastazsız ve 12 hastada lenf nodu metastazı saptandı. Lokal nüks mikrometastazlı grupta 3 hastada (%30), metastazsız grupta 3 hastada (%6.7) ve lenf nodu metastazı olan grupta 4 hastada (%33) saptandı. Lenf nodu metastazı olmayan hastalarla mikrometastazlar karşılaştırıldığında mikrometastazlı grupta yüksek lokal nüks görüldü (147). Yang ve arkadaşlarının çalışmasında lenf nodu metastazı olan grupta nüks oranı %23.8 iken, mikrometastaz olan grupta %20 olup, istatistiksel olarak anlamsızdı (157). İsaka ve arkadaşlarının 42 hastalık çalışmasında lenf nodu mikrometastazı olmayan 33 hastanın yalnızca 5'inde (%15.2) nüks varken, mikrometastazlı 9 hastanın 5'inde (%55.6) nüks vardı Bu fark, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Bu çalışmada MM'ların varlığı nüks olasılığını artırıp ve rektal tümörlü hastalarda düşük sağ kalım gösterdi (144). Amezaga ve arkadaşlarının yaptığı 85 evre 1-2 kolorektal karsinomlu hastada MM(+) grupta %36,5 MM(-)

grupta %22 lokal nüks görülmüş olup sağ kalıma bir etkisin olmadığı saptanmıştır (135). Fania ve arkadaşlarının yaptığı 36 kolorektal kanserli hastada lenf nodundaki MM'ların nüks için bağımsız bir prognostik faktör olduğu tespit edildi (170). Garcia ve arkadaşlarının 105 kolorektal kanserli hastada yaptığı çalışmada MM(+) hastalarda %23,1 MM(-) grupta ise %23,1 nüks saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ve MM'ların sağ kalıma etki etmediği bulunmuştur (171).

Ameliyat sonrası hastaların yakın takibe alınmasının sebebi, nüksü belirti vermeden ortaya koymaktır. Nüks rektum tümörlerinde tedavi şansı ancak yeniden radikal cerrahi girişim ile sağlanmaktadır. Radikal cerrahinin amacı hastalıksız cerrahi sınırlar elde edecek şekilde “en blok” rezeksiyonlardır. Nüks rektum tümörlerinin ancak %20-30'unda yeniden radikal cerrahi yapılabilmekte, bunlarında ancak üçte birinde uzun süreli sağ kalım ve iyi yaşam kalitesi elde edilmektedir.

MM(+) grupta lokal nüks MM(-) gruplara göre daha fazla görülmüş olup, mikrometastaz nüks olasılığını artırmaktadır. Lokal nüks görüldüğü zaman tedavisinde başarı sınırlıdır ve birçok morbiditeyle birlikte. Bazı çalışmalarda lokal nüksü azaltmak için, lenf nodunda mikrometastaz saptanan hastaların evrelemesinin doğru yapılması gerektiği ve adjuvan tedavinin bu grup hastalar için yararlı olabileceği belirtilmiştir (157,166,167).

Cerrahi ve sonrasında verilen adjuvan tedaviye rağmen uzak metastaz önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Uzak metastazlar rektum kanserlerinde en sık karaciğere olmaktadır. LN(+) hastalar, MM(-) ve MM(+) gruplar karşılaştırıldığında uzak metastaz açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla uzak metastaz görülmekteydi. MM(+) grupta %13.3 iken, MM(-) grupta %17.9 hastada uzak metastaz görülmüş olup, MM(-) grupta daha fazla uzak metastaz görülmüştür. Bu da mikrometastazın uzak metastazla bir ilişkisinin olmadığını gösterdi. Wang ve arkadaşlarının çalışmasında 67 rektum kanserli hastanın lenf nodları incelendiğinde 10 hastada MM(+), 45 hastada MM(-) ve 12 hastada LN(+) saptandı. Bu hastalarda uzak metastaz MM(+) olan 2 (%20) hastada, MM(-) olan 6 (%13,3) hastada ve LN(+) olan 3 (%25) hastada görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Fakat lenf nodu metastazı olan hastalarda sağ kalım oranları düşük ve nüks daha fazla gözlemlendi (147). Yine benzer şekilde Kronberg ve arkadaşlarının çalışmasında 90 hastanın 13'ünde (%14,4) uzak metastaz görüldü. MM(+) hastalarda 3 hastada (%11.5), MM(-)

hastalarda 10 hastada (%15.6) uzak metastaz görülüp, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (145).

Az sayıda çalışma ile lenf nodundaki mikrometastazlar ile sağ kalım arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (144,151,153,172,173,174). Fakat çalışmaların çoğu, böyle bir ilişkiyi göstermek için başarısız olmuştur (133,135,136,137-140,145,149,152,156,167,169,175-180). Davies ve arkadaşlarının çalışmasında evre1-2 kolorektal kanseri olan 105 hastanın lenf nodunda saptanan MM'ın klinikopatolojik faktörlerle ilişkisi olmadığı saptanmış olup, vasküler invazyonun bağımsız prognostik bir faktör olduğu tespit edilmiştir (142).

İsaka ve arkadaşları 42 hastalık çalışmasında hastaliksız sağ kalım MM(+) grupta %65 iken MM(-) grupta %85 olup istatistiksel olarak anlamlıydı. 5 yıllık sağ kalım ise MM(+) grupta %70 ve MM(-) grupta %85 olup, genel hastaliksız sağ kalımda MM(+) grup %35 iken MM(-) grup %85'dir. Bu çalışma göstermiştir ki iki grup arasında hayatta kalma oranında önemli bir fark vardı (148). Broll ve arkadaşları evre 1 / 2 kolorektal kanser hastaları için hastaliksız sağ kalım oranları açısından MM(+) ve MM(-) grup arasında anlamlı farklılıklar olduğunu gösterdi (139). Kronberg ve arkadaşları çalışmasında MM(+) grupta 5 yıllık sağ kalım %80.8 iken MM(-) grupta %90.4 bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamsızdı. Genel beş yıllık sağ kalım %85.2 idi. 5 yıllık sağ kalıma lenf nodundaki mikrometastazların herhangi bir etkisinin olmadığı bulunmuştur (145). Robert ve arkadaşlarının lenf nodu tutulumu olmayan 86 hastadan oluşan çalışmasında MM(+) olan hastaların 5 yıllık genel sağ kalımı %72 iken, MM(-) olan hastalarındaki %91 idi (146). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında mikrometastaz ve lenf nodu metastazı olan hastalar metastazı olmayan hastalara kıyasla olumsuz bir hastaliksız ve genel sağ kalım gösterdi. 5 yıllık sağ kalım lenf nodu metastazlarda %41.7 idi (147).

Bizim çalışmamızda 5 yıllık ve genel sağ kalım MM(+) grupla MM(-) grup da benzer oranda görülmüştür. 5 yıllık ve genel sağ kalım MM(-) ve LN(+) gruplar karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken MM(+) ile MM(-) gruplarda anlamsızdı. LN(+) hastalarda 5 yıllık sağ kalım %39.1 olup diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Messerini ve arkadaşlarının çalışmasında mikrometastaz olan hastalar lenf nodu negatif olan hastalardan daha düşük sağ kalım göstermiştir. Çok değişkenli analizde mikrometastaz varlığının bağımsız prognostik bir faktör olmadığını gösterdi (144).

Literatürde rapor edilen bu çelişkili sonuçlar, önemli farklılıklar gösteren faktörlere bağlı olabilir. Bunlar, her bir hastadan çıkarılan lenf nodu sayısı, incelenen lenf nodu bölümlerinin sayısı, kullanılan IHC belirteçler, hastaların sayısı, adjuvan tedavi ile cerrahi tedavi olabilir.

6. SONUÇLAR

Mayıs 1996 - Aralık 2005 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında yaptığımız çalışmada lenf nodundaki mikrometastazların hastaların yaş, cinsiyet, distal cerrahi sınır, tümör boyutu, cerrahi tipi, tümör lokalizasyonu, patolojik tanı, histolojik grade, adjuvan tedavi durumu, lenfatik ve perinöral invazyonu, lokal nüks ve uzak metastaz durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Bu çalışma lenf nodu tutulumu olmayan rektum tümörlerinde H&E boyama ile atlanan lenf nodundaki mikrometastazları tanımlamak için IHC boyama yöntemlerinin kullanılabileceğini göstermiştir.

Lenf nodundaki mikrometastazların klinik anlamından bahsedebilmek için, yani uzun vadedeki geç nükslerin görülmesindeki etkisinden bahsedebilmek için, bu hasta gruplarında en az 5 yıllık takibin yapılması gerekmektedir. Bizim çalışmamızda geç dönem nükslerde mikrometastazın herhangi bir etkisinin olmadığı yönünde bulgu elde etmiş olsak da, bu konuda daha sağlıklı verilere ulaşabilmek için hasta sayısının ve takip sürelerinin daha uzun tutulması gerektiği düşüncesindeyiz.

Küratif cerrahi sonrası yardımcı tedavi yönteminin uygulanıp uygulanmamasına karar verirken lenf nodundaki mikrometastazların araştırılması ve bunun bir kriter olarak kullanılması henüz literatürdeki verilere göre karar verilebilecek düzeyde değildir. Ancak çalışmaların bir kısmında mikrometastazların uzun vadede sistemik hastalığın habercisi olabilecekleri söylenmiş olsa da, genel eğilim bunların klinik anlamının olmadığı şeklindedir. Dolayısıyla sadece lenf nodundaki mikrometastazların varlığına bakarak cerrahiye ilave tedavi kararını vermek şu anki bulgularla mümkün gözükmemektedir. Buna karar vermek için de; çalışma sayılarının, takip sürelerinin ve hasta sayılarının arttırılması gerekmektedir.

7. ÖZET

REKTUM KANSERLERİNDE LENF NODLARINDA MİKROMETASTAZ VARLIĞININ KLİNİK ÖNEMİ

Kolorektal kanser sık rastlanan bir karsinomdur. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 2005 kanser istatistik verilerine göre kolorektal kanserler Türkiye genelinde %7.51 oranı ile yedinci sırada, erkeklerde %8.69 ve kadınlarda %6.31 oranları ile altıncı sırada yer almaktadır. Rektum kanserleri kolorektal kanserlerin üçte birlik bölümünü oluşturur. Rektum kanseri nedeni ile küratif cerrahi geçiren histolojik olarak negatif lenf nodu olan hastaların yaklaşık %20 ila %30'unda nüks gelişmektedir. Lenf nodunda tespit edilen mikrometastazların lokal nüks ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda rektum kanserli hastaların lenf nodlarında, immünohistokimyasal yöntemlerle tespit edilen mikrometastazların klinik önemi araştırıldı.

Mayıs 1996 - Aralık 2005 tarihleri arasında rektum adenokarsinom tanısı ile LAR veya Miles operasyonu yapılan 100 hastanın patolojik spesmenlerinden elde edilen lenf nodları H&E ve IHC boyalarla boyandı. Lenf nodun da metastaz olan 46 hasta (LN+) ve lenf nodunda metastaz olmayan 54 hasta (LN-) tespit edildi. Lenf nodunda metastazı olmayan 54 hastanın 15'inde (%27,7) mikrometastaz (MM+) saptandı. Geriye kalan 39 hastanın lenf nodunda mikro ve makrometastaz yoktu (MM-).

LN(-) hastalar ile LN(+) hastalar ve MM(+) hastalar ile MM(-) hastalar arasında klinikopatolojik faktörler ve sağ kalım karşılaştırıldı.

LN(-) ve LN(+) hastalar arasında ortalama takip süresi, histopatolojik tanı, lokal nüks, uzak metastaz, lenfatik ve perinöral invazyon, 5 yıllık sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım, 5 yıllık genel sağ kalım ve genel hastalıksız sağ kalım istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Bu konuda yapılmış çalışmalara benzer şekilde, MM(-) hastalar ile MM(+) olan hastalar karşılaştırıldığında klinikopatolojik parametreler, nüks, metastaz ve sağ kalım arasında ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

Çalışmamızda lenf nodu metastazı olmayan hastalarda mikrometastazların İHC boyamalar ile tespit edilebileceği ve lenf nodlarındaki mikrometastazların klinik bir öneminin olmadığı gösterilmiştir.

Mikrometastazların uzun vadede sistemik hastalığın habercisi olabileceği söylene de, genel eğilim bunların klinik anlamının olmadığı şeklindedir. Dolayısıyla sadece lenf nodundaki mikrometastazların varlığına bakarak cerrahi tedaviye ilave tedavi kararını vermek şu anki bulgularla mümkün gözükmemektedir. Buna karar vermek için çalışma sayılarının, takip sürelerinin ve hasta sayılarının arttırılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Rektum kanseri, lenf nodu metastazı, mikrometastazlar, immünohistokimyasal boyama, sağ kalım.

8. ABSTRACT

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE EXISTENCE OF LYMPH NODE MICROMETASTASES IN RECTUM CANCERS

Colorectal cancer is very common carcinoma. According to cancer statistics of the Health Ministry in our country 2005, Colorectal Cancers are ranked as the sixth row with the ratios 6.31% in females , 8.69% in males and the seventh row with the ratio of 7.51% overall Turkey. Rectum Cancers form the part of one-third of the Colorectal Cancers. Due to Rectal Cancer, recurrence develops at about 30% to 20% of patients who undergoing curative surgery and had negative lymph node as histologically .Micrometastasis which are detected in lymph node has been associated with the local recurrence. In our study, the clinical significance of micrometastases detected by immunohistochemical methods was investigated in the lymph nodes of the patients with rectal cancer.

May 1996 - December 2005 with a diagnosis of adenocarcinoma of the rectum that underwent LAR or Miles operations, the lymph nodes which were obtained from pathological specimens of hundred patients who underwent lymph nodes were stained with H&S and IHC dyes.

Lymph node metastases in the 46 patients (LN +) and 54 patients without lymph node metastasis (LN-) were detected. 15 out of 54 patients without lymph node metastasis (27.7%) micrometastases (MM +) was detected. In the lymph node of the remaining 39 patients had no micro-and makrometastaz (MM-).

LN (-) patients with LN (+) patients and MM (+) patients with MM (-) patients were compared between the clinicopathological factors and survival.

The mean follow-up period of LN (-) and LN (+) between patients, histopathological diagnosis, local recurrence, distant metastasis, lymphatic and perineural invasion, 5-year survival and disease-free survival, overall survival, and overall 5-year disease-free survival have statistically been founded meaningful ($p < 0.05$)

Similar to the studies in this issue, the relation between the clinicopathological parameters, recurrence, metastasis and survival have not been founded when MM (-) patients compared with MM (+) patients.

In our study, it has been shown that lymph nodes micrometastases have no clinical significance and micrometastases can be detected by IHC staining in patients without lymph node metastases.

Micrometastases are said to be the harbinger of systemic disease in the long-term but the overall tendency is in the form that there is no clinical relevance. Therefore, It does not seem possible to decide on additional treatment to surgical treatment with current symptoms only by referring to the existence of micrometastases in the lymph nodes. To decide this, the number of studies, the length of follow-up and the number of patients are required to be increased.

Key words: Rectal Cancer - Lymph Node Metastases – Micrometastases - Immunohistochemical Staining - Survival

9. KAYNAKLAR

1. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 2005 Yılı Türkiye Kanseri İstatistikleri.
2. Kollmorgen CF, Meagher AP, Wolff BG et al. The long-term effect of adjuvant postoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma on bowel function. *Ann Surg* 1994; 220(5): 676-82.
3. Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, et al. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998; 41(5): 543-9.
4. Madoff RD. Chemoradiotherapy for Rectal Cancer-When, Why, and How? *NEJM* 2004; 351(17): 1790-2.
5. Kurt M, Ozkan L, Yilmazlar T. Postoperative concomitant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2005; 52(65): 1411-5.
6. Rich T, Gunderson LL, Lew R, et al. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983; 52(7): 1317-29.
7. Haboubi NY, Clark P, Kaftan SM. The importance of combining xylene clearance and immunohistochemistry in the accurate staging of colorectal carcinoma. *J R Soc Med* 1992; 85: 386-8.
8. Riethmuller G, Pantel K, Funke I. Micrometastasis of epithelial tumors. In: K. Messmer and H. Stein (eds.), *Pathways in Applied Immunology*, pp.103-107. Berlin: Springer Verlag 1991.
9. Saadia R, Schein M. Local treatment of carcinoma of the rectum. *Surg Gynec Obst* 1988; 166: 481-6.
10. Keighley MRB, Williams NS. Surgical treatment of rectal cancer; *Surgery of the Anus, Rectum and Colon*. WB Saunders Company, London 1993; 939-1053.
11. Everett WG. A comparison of one layer and two layer techniques for colorectal anastomosis. *Br J Surg* 1975; 62: 135-40.
12. Fain SN, Patin S, Morgenstern L. Use of mechanical suturing apparatus in low colorectal anastomosis. *Arch Surg* 1975; 110: 1079-82.
13. Başaklar C. Medikal Embriyoloji. "Langman's Medical Embriology" Türkçe çevirisi. 7. Baskı, Palme Yayıncılık 1996; 250-9.
14. Buğra D. Kolon, rektum, anal bölge anatomisi. *Türkiye Klinikleri Cerrahi* 2004; 9:1-10.
15. Çimen A. "Anatomi" 3. Baskı, Uludağ Üniversitesi Basımevi 1992; 328-33.
16. Kuran O. "Sistematik Anatomi" 3. Baskı, Filiz Kitabevi 1993; 410-6.
17. Bisset IP, Hill GL, Chau KY. Extrafascial excision of the rectum: Surgical anatomy of the fascia propria. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 903-10.

18. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH (eds). Gray's Anatomy, 37th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone 1989; 1774-87.
19. Miller R, Lewis GT, Bartolo DCC. Sensory discrimination and dynamic activity in the anorectum: evidence using a new ambulatory technique. Br J Surg 1988; 75: 1003-7.
20. Goligher JC, Leacock AG, Brossy JJ. The surgical anatomy of the anal canal. Br J Surg 1955; 43: 51-61.
21. Siddharth P, Ravo B. Colorectal Neurovasculature and Anal Sphincter. Surg Cl North Am 1988; 68: 1185-95.
22. Ger R. Surgical Anatomy of the Pelvis. Surg Cl North Am 1989; 68: 1201.
23. Cheung O, Wald A. Review Article: The Management Of Pelvic Floor Disorders. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 481-95.
24. Fry RD, Fleshman JW, Birnbaum EH. Çeviri Yıldırım S, Baykan A:Kolon Rektum ve Anüs. In (eds) Schwatz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC. Principles of Surgery, 7. Ed, Ankara, Baran Ofset Matbaacılık 2004; 1283-402.
25. Cunningham JM. Semin Colon Rectum Surgery 1998; 9: 38-48.
26. Faeron ER, Vogelstein B. Cell. 1990; 61: 759-67.
27. Kehee J, Khetri VP. Staging and prognosis of colon cancer. Surg Oncol Clin 2006; 15: 67-93.
28. Morson BC. Histological criteria for local excision. Br J Surg 1985; 72: 23-5.
29. Gönen Ö. Kolorektal kanser epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Cerrahi 2004; 9: 11-4.
30. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantifiable estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst 1981; 66: 1191
31. TC Sağlık Bakanlığı. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. Ankara 1997.
32. Steele GD. Adenocarcinoma of the Colon and Rectum; Chapter 11; In (ed) Zuidema GD: Sheckelford's Surgery of The Alimentary Tract; Volume IV; WB Saunders Company 1996; pp 124-39.
33. Willent WC, Stamfer MJ, Colditz G. Relation of Meat, Fat and Fiber Intake to Risk of the Colon Cancer in a Prospektif Study Among Women; New England Journal Of Medicine 1990; 323; 1664-72.
34. Hawk ET, Umar A, Viner JL. Colorectal Cancer Chemoprevention: An Overview of The Science. Gastroenterology 2004; 126(5): 1423-47.
35. Slattery ML. Physical activity and colorectal cancer. Sports Med 2004; 34(4): 239-52.
36. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 2003; 348(10): 919-32.
37. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. Am J Gastroenterol 2001; 96(10): 2992-3003.

38. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The Risk of Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. *Gut* 2001; 48(4): 526–35.
39. Muto T, Bussey HJR, Morson B. The Evaluation of Cancer of the Colon and Rectum. *Cancer* 1975; 36: 2251-70.
40. Rodriguez-Bigas MA, Stoler DL, Bertario L. Colorectal Cancer: How Does It Start? How Does It Metastasize? *Surg Oncol Clin N Am* 2000; 9: 643-52.
41. Yamaner S. Kolorektal Kanser Genetiği, Bölüm1/9. In (eds) Alemdaroglu K, Akçal T, Bugra D. *Kolon Rektum Ve Anal Bölge Hastalıkları*, İstanbul, Tasarım Ofset Hazırlık ve Baskı, II.Baskı 2004; 111-8.
42. Luebeck EG, Moolgavkar S. Multistage carcinogenesis and the incidence of colorectal cancer; *J Natl Cancer Inst* 1999; 2; 91(11): 916-32.
43. Rahman SM, Mc Kibben B, Hardy TG. Preoperative versus postoperative adjuvant radioterapy for surgically curable carcinoma of them rectum and distal sigmoid colon. *South Med J* 1990; 83(7): 774-7.
44. Anderson BO, Hann LE, Enker WE. Transrectal US and operative selection for early carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 513-7.
45. Andrea KN, Abram Rech, Buse PM. Sphincter preservation therapy for distal rectal carcinoma. *Cancer* 1997; 79(4): 671-83.
46. Fazio VW. Curative local therapy of rectal cancer. *Int J Colorect Dis* 1991; 6: 66-73.
47. Hulsmans FJH, Tio TL, Fockens P. Assessment of tumor infiltration depth in rectal cancer with transrectal US caution is necessary. *Radiology* 1994; 190: 715-20.
48. Kim NK, Myung JK, Yun SH. Comparative study of transrectal US, pelvic CT and MRI in preoperative staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(6): 770-5.
49. Hodgman CG, Macarty RL, Wolff BG. Preoperative staging of rectal cancer carcinoma by CT and 0,15 T.MRI: preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 446-9.
50. Anderson BO, Hann LE, Enker WE. Transrectal US and operative selection for early carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 513-7.
51. Thaler W, Watzka S, Martin F. Preoperative staging of rectal cancer by endoluminal US vs MRI. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1189-93.
52. Fleshman JW, Myerson RJ, Fry RD. Accuracy of transrectal US in predicting pathologic stage of rectal cancer before and after preoperative RT. *Dis Colon Rectum* 1992; 35:823-9
53. Watanabe M, Sugimura K, Kurado S. CT assessment of post irradiation changes in the rectum and perirectal region. *Clin Imaging* 1995; 19: 182-7.
54. Kahn H, Alexander A, Rakinic J. Preoperative staging of irradiated rectal cancers using digital rectal examination, CT, EUS, and MRI. Does not accurately predict T0,N0 pathology. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(2): 140-4.

55. Lusinchi A, Wibault P, Lasser P. Abdominoperineal resection combined With pre and postoperative radiation therapy in the treatment of low-lying rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(1): 59-65.
56. Goldenberg DM, Neville AM, Carter AC. CEA; its role as marker in the management of cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1981; 101: 239.
57. Wanebo HJ. *Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Multidisciplinary Approach*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997; pp 667-80.
58. Hughes ES Polglase AL, Johnson WR. *Distal Colon Rectum* 1983; 26(9): 571-2.
59. Hojo K, Koyama Y, Moriya Y. Lymphatic spread and its prognostic value in patients with rectal cancer. *Ann J Surg* 1982; 144: 350-4.
60. Dukes CE. The surgical pathology of rectal cancer. *J Clin Pathol* 1949; 2: 95-8.
61. Astler VB, Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139: 846-52.
62. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publisher, 6th ed, 2002.
63. Nagtegaal ID, van de Velde CJH, Marijnen CAM. Low rectal cancer: A call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9257-64.
64. Paty PB, Nash GM, Baron P, et al. Long-term results of local excision for rectal cancer. *Ann Surg* 2002; 236: 522-9; discussion 529-30.
65. 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: 711-9; discussion 719-21.
66. Endreseth BH, Myrvold HE, Romundstad P, et all. Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1380-8.
67. Baron PL, Enker WE, Zakowski MF. Immediate vs. salvage resection after local treatment for early rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 177-81.
68. Guillem J, Stipa, F. Transanal endoscopic microsurgery with ultrasonien dissector. *American College of Surgeons Clinical Congress* 2003.
69. Neary P, Makin GB, White TJ, et al. Transanal endoscopic microsurgery: a viable operativen alternative in selected patients with rectal lesions. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1106-11.
70. Scott-Conner CEH. Çeviri: Terzi C, Canda AE. Rektum Kanseriinde Aşağı Anterior Rezeksiyon, Bölüm 45. In (ed) Scott-Conner CEH. *Chassin'ın Genel Cerrahide Ameliyat Stratejileri*. Ankara, Güneş Kitabevi 2005; 419-49.
71. Bugra D. Rektum Kanseri, Bölüm 9/42. In (eds) Alemdaroglu K, Akçal T, Bugra D. *Kolon Rektum Ve Anal Bölge Hastalıkları, İstanbul, Tasarım Ofset Hazırlık ve Baskı, II.Baskı* 2004; sayfa 477-504.

72. Borum ML. Colorectal Cancer Screening; Primary Care: Clinics In Office Practice 2001; 28(3): 661-74.
73. Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. Lancet 2000; 356: 93-6.
74. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The Mesorectum. Rectal Cancer Surgery: The Clue to Pelvic Recurrence? Br J Surg 1982; 69: 613-6.
75. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal Excision for Rectal Cancer. Lancet 1993; 341: 457-60.
76. Geibel J, Longo W. Modern Management of Rectal Cancer: A 2006 Update. World J Gastroenterol 2006; 28; 12(20); 3186-95.
77. Mc Call JL, Cox MR, Wattchow DA. Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer. Int J Colorectal Dis 1995; 10: 126-32.
78. Wolmark N. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. Journal of the National Cancer Institute 2000; 92: 388-96.
79. Tankurt E. Kolorektal Kanser Tanısında Endoskopi. Kolorektal Özel Sayısı. TürkiyeKlinikleri Journal Of Surgery 2004;9:54-56.
80. Yavuz Ö, Sevim Ö, Ali İlker F. Prognostic Value of Lymph Node Ratio for Colorectal Cancer. Balkan Med J 2011; 28: 86-90
81. Glimelius B, Dahl O, Cedermark B, et al. Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. Acta Oncol 2005; 44: 904-12.
82. Tayyab M, Sharma A, Macdonald AW, et al. Prognostic significance of lymph node ratio in patients undergoing abdominoperineal resection of rectum. Langenbecks Arch Surg. 2012 Aug 9.
83. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. Ann Surg Oncol 2003; 10: 213-8.
84. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 583-96.
85. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. J Natl Cancer Inst 2007; 99(6): 414-5.
86. Sinan H, Demirbas S, Ersoz N. Who is responsible for inadequate lymph node retrieval after colorectal surgery: surgeon or pathologist? Acta Chir Belg. 2012 May-Jun;112(3):200-8.

87. Han-Shiang C. Curative resection of colorectal adenocarcinoma: multivariate analysis of 5-year follow-up. *World J Surg* 1999; 23(12): 1301-6.
88. Park YJ, Park KJ, Park JG, et al. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999; 23(7): 721-6.
- 89- Aykan NF, Kolorektal Kanser. Topuz E, Karadeniz AN, Aydiner A (Editörler). *Klinik Onkoloji*. İstanbul, Sonuç Tic Ltd Şti 2000; 90-5.
- 90- Alici S, Aykan NF, Sakar B, et all. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. *Tohoku J Exp Med* 2003; 199(2): 85-93.
- 91- Kuşakçioğlu Ö. Kolorektal Kanser Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003; S 1-27.
- 92- Sökmen S. Kolorektal Kanserde Prognoz, Kolorektal Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004; 9: 57-65.
- 93- Küpelioglu AA. Kolorektal Kanserde Histopatoloji, Kolorektal Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004; 9: 25-7.
- 94- Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, et all. Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(7): 860-6.
- 95- Wang WS, Chen PM, Chiou TJ, et al. Factors predictive of survival in patients with node-positive colorectal cancer in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2000; 47(36): 1590-4.
- 96- Hojo K, Sawada T, Moriya Y. An analysis of survival and voiding, sexual function after wide iliopelvic lymphadenectomy in patients with carcinoma of the rectum, compared with conventional lymphadenectomy. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 128-33.
- 97- Di Matteo G, Mascagni D, Lentini A, et all. Advances in rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 50-3.
- 98- Moriya Y, Hojo K, Sawada T, Koyama Y. Significance of lateral node dissection for advanced rectal carcinoma at or below the peritoneal reflection. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 307-15.
- 99- Rosai J. Gastrointestinal tract. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Mosby 2004; 57: 776-855.
- 100- Tada T, Watanabe T, Kazama S, et all. Reduced p16 expression correlates with lymphatic invasion in colorectal cancers. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1756-60.
- 101- Numata M, Shiozawa M, Watanabe T. The clinicopathological features of colorectal mucinous adenocarcinoma and a therapeutic strategy for the disease. *World J Surg Oncol*. 2012 Jun 15;10:109.
- 102- Cohen AM, Tremittera S, Candela F, et all. Prognosis of node –positive colon cancer. *Cancer* 1991; 67: 1859-61.
- 103- Michelassi F, Block GE, Vannucci L, Montag A, Chapell R. A-5 to 21-year follow-up and analysis of 250 patients with rectal adenocarcinoma. *Ann Surg* 1988; 208: 379-89.

- 104- Romano G, Rotondano G, D'Alessandro V. Pelvic recurrences following resection of rectal cancer; a multivariate predictive model. *Int Surg* 1997; 82(1): 67-71.
- 105- Gunderson LL, Nelson H, Marterson JA. Locally advanced primary colorectal cancer: IOEB RT and ERT+/- 5-FU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(3): 601-14.
- 106- Kodner IJ. In: Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, (eds). *Rectal cancer in Maingots abdominal operations*. Stamford, CT: Appleton and Lange 1997; 1455-502.
- 107- De Gramont A, Bosset JF, Milan C. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly for advanced colorectal cancer: A French Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1998; 15: 808-15.
- 108- Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358: 1291-304. Camma. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis. *Jama* 2000; 284: 1008-15.
- 109- Kulieva NG, Zeinalov RS, Abdullaev AA .The adjuvant therapy within the scope of the combined treatment of the rectum carcinoma. *Khirurgiia (Mosk)*. 2011;(10):20-4.
- 110- Michel P, Di Fiore F Chemotherapy and rectal cancer. *Cancer Radiother*. 2011 Oct;15(6-7):436-9. Epub 2011 Aug 31.
- 111- Iacobuzio –Donahue CA. Epithelial Neoplasms of the Colorectum. In Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA (Eds): *Gastrointestinal and Liver Pathology*. Churchill Livingstone, Pennsylvania 2005; 367-94.
- 112- Quirke P, Dixon MF, Durdey P, et all. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical margin. *Lancet* 1986; 2: 996-9.
- 113- Gunderson LL. Clinical radiation oncology 1st ed. Gunderso LL, Teper JE(eds). Philadelphia: Churchill Livingstone 2001; 731-43.
- 114- Shivnani AT, Small W, Stryker SJ, et all. Preoperative chemoradiation for rectal cancer: Results of multimodality manangement and analysis of prognostic factors. *Am J Surg* 2007; 193: 389-94.
- 115- Roos A, Rusnak C, Weinerman. Recurrences and survival after surgical management of rectal cancer. *Am J Surg* 1999; 177: 392-5.
- 116- Willett CG, Lewandrowski K, Donnelly S. Are there patients with stage I rectal carcinoma at risk for failure after abdominoperineal resection?. *Cancer* 1992; 69: 1651-5.
- 117- Krook J, Moertel C, Gunderson LL. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-15.
- 118- Glimelius B, Isacson U, Jung B. Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer: evidence for a dose-response effect favoring preoperative treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(2): 281-7.
- 119- Mohiuddin M, Regine W, Marks G. Prognostic significance of tumor fixation of rectal carcinoma. *Cancer* 1996; 78(4): 717-22.

- 120- Gunderson LL, Sargent DJ, Teper JE. Impact of T and N Stage and Treatment on Survival and Relapse in Adjuvant Rectal Cancer: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1785-96.
- 121- Mustafa İ, Bülent A, Yakup B. Evre II-III Rektum Kanseri Hastalarda Adjuvan Kemoradyoterapi Sonuçları: Retrospektif Değerlendirme: *International Journal of Hematology and Oncology* 2007; 1(17).
- 122- Sökmen S. Kolorektal Kanserde Prognoz, Kolorektal Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004; 9: 57-65.
- 123- Majerus E, Birnbaum E, Picus J. Colorectal Malignancies. In: Govindan R, Arquette M (Eds.). *The Washington Manual of Oncology*. Philadelphia: Lippincott WW 2002; 191-202.
- 124- Doğusoy G. Kolon Kanserinin Patolojik Özellikleri. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği 2003; 413-20.
- 125- Lindmark G, Gerdin B. Prognostic predictors in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1219-27.
- 126- Mills SE. Intestinal Neoplasms. In: Cooper HS (Ed.). *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004; 1543-601.
- 127- Chang HC, Huang SC, Chen JS. Risk factors for lymph node metastasis in pT1 and pT2 rectal cancer: a single-institute experience in 943 patients and literature review. *Ann Surg Oncol*. 2012 ;19(8):2477-84.
- 128- Mekele J, Kiviniemi H, Laitinen S. Prognostic factors after surgery in patient younger than 50 years old with colorectal adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(46): 971-5.
- 129- Ghazi S, Lindfors U, Lindberg G, Analysis of colorectal cancer morphology in relation to sex, age, location, and family history. *J Gastroenterol*. 2012 ;47(6):619-34.
- 130- Koca D , Binicier C , Öztop B. Prognostic factors affecting recurrence and survival in patients with locally advanced rectalcancer. *J BUON*. 2012 ; 17 (2):291-8.
- 131- Koyama Y, and Kotake K. Overview of colorectal cancer in Japan: report from the registry of the Japanese society for cancer of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 2–9.
- 132- Steele GD Jr. The national cancer data base report on colorectal cancer. *Cancer*, 1994; 74: 1979–89.
- 133- Fisher ER, Colangelo L, Wieand S, Fisher B, Wolmark N. Lack of influence of cytokeratin-positive mini micrometastases in 'negative node' patients with colorectal cancer: findings from the national surgical adjuvant breast and bowel projects protocols R-01 and C-01. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(8): 1021–5.

- 134- Newland RC, Chapuis PH, Pheils MT. The relationship of survival to staging and grading of colorectal carcinoma: a prospective study of 503 cases. *Cancer* 1981; 47: 1424 –9.
- 135- Uribarrena-Amezaga R., Ortego J., Fuentes J., Prognostic value of lymph node micrometastases in patients with colorectal cancer in Dukes stages A and B (T1-T4, N0, M0). *REV ESP ENFERM DIG (Madrid)* Vol. 102. N.º 3, pp. 176-186, 2010.
- 136- Jeffers MD, O'Dowd GM, Mulcahy H. The prognostic significance of immunohistochemically detected lymph node micrometastases in colorectal carcinoma. *J Pathol* 1994; 172: 183–7.
- 137- Oberg A, Stenling R, Tavelin B. Are lymph node micrometastases of any clinical significance in Dukes' stages A and B colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1244 –9.
- 138- Adell G, Boeryd B, Franlund B. Occurrence and prognostic importance of micrometastases in regional lymph nodes in Dukes' B colorectal carcinoma: an immunohistochemical study. *Eur J Surg* 1996; 162: 637–42.
- 139- Broll R, Schauer V, Schimmelpenning H. Prognostic relevance Of occult tumor cells in lymph nodes of colorectal carcinomas: an mmunohistochemical study. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1465–71.
- 140- Davidson BR, Sams VR, Styles J,et all. Detection of occult nodal metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer (Phila)* 1990 65: 967–70.
- 141- Hata M, Machi J, Mamou J. Entire-volume serial histological examination for detection of micrometastases in lymph nodes of colorectal cancers. *Pathol Oncol Res.* 2011 Dec;17(4):835-41.
- 142- Davies M, Arumugam PJ, Shah VI. The clinical significance of lymph node micrometastasis in stage I and stage II colorectal cancer. *Clin Transl Oncol.* 2008;10(3):175-9.
- 143- Fleming FJ, Hayanga AJ, Glynn F, et al. Incidence and prognostic influence of lymph node micrometastases in rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33: 998-1002.
- 144- Isaka N, Nozue M, Doy M, Fukao K. Prognostic significance of perirectal lymph node micrometastases in Dukes' B rectal carcinoma: an immunohistochemical study by CAM5.2. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2065–8.
- 145- Kronberg U, Kostner FL, Soto G. Detection of lymphatic micrometastases in patients with stages I and II colorectal cancer: Impact on five-year survival. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1151–7.
- 146- Robert R, Jan F, Ralf G, et all. Prognostic evaluation and review of immunohistochemically detected disseminated tumor cells in peritumoral lymph nodes of patients with pN0 colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 430–7.
- 147- Wang C, Zhou ZG, Yu YY, et al. Patterns of lateral pelvic lymph node metastases and micrometastases for patients with lower rectal cancer. *EJSO* 2007; 33: 463-7.

- 148- Messerini L, Fabio C, Camillo C. Incidence and prognostic significance of occult tumor cells in lymph nodes from patients with stage IIA colorectal carcinoma. *Human Pathology* 2006; 37: 1259-67.
- 149- Fleming FJ, Hayanga AJ, Glynn F, et al. Incidence and prognostic influence of lymph node micrometastases in rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:998-1002.
- 150- Saad S, Mohammed K, Alpesh K, Detection and Prognostic Impact of Micrometastasis in Colorectal Cancer. *J. Surg. Oncol.* 2011;103:534–537.
- 151- Haboubi NY, Clark P, Kaftan SM. The importance of combining xylene clearance and immunohistochemistry in the accurate staging of colorectal carcinoma. *J R Soc Med* 1992; 85: 386–8.
- 152- Cutait R, Alves VA, Lopes LC. Restaging of colorectal cancer based on the identification of lymph node micrometastases through immunoperoxidase staining of CEA and cytokeratins. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 917–20.
- 153- Greenson JK, Isenhardt CE, Rice R, et al. Identification of occult micrometastases in pericolic lymph nodes of Dukes B colorectal cancer patients using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. Correlation with long-term survival. *Cancer* 1994; 73: 563–9.
- 154- Cote RJ, Houchens DP, Hitchcock CL. Intraoperative detection of occult colon cancer micrometastases using 125 I-radiolabeled monoclonal antibody CC49. *Cancer* 1996; 77: 613–20.
- 155- Sasaki M, Watanabe H, Jass JR. Occult lymph node metastases detected by cytokeratin immunohistochemistry predict recurrence in node-negative colorectal cancer. *J Gastroenterol* 1997; 32: 758–64.
- 156- Hitchcock CL, Sampsel J, Young DC, et al. Limitations with light microscopy in the detection of colorectal cancer cells. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1046–52.
- 157- Zheng YC, Zhou ZG, Li L. Distribution and patterns of lymph nodes metastases and micrometastases in the mesorectum of rectal cancer. *J of Surg Oncol* 2007; 96: 213–9.
- 158- Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 295-308.
- 159- Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann of Surg Oncol* 2001; 8(4): 300–4.
- 160- Scott KWM, Grace RH. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989; 76: 1165–7.
- 161- Tepper JE, O’Connell MJ, Niedzwiecki D. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 157-63.
- 162- Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon 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: 2912-9.

- 163- Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 213- 8.
- 164- Broll R, Schauer V, Schimmelpenning H, et all. Prognostic relevance of occult tumor cells in lymph nodes of colorectal carcinomas: an immunohistochemical study. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(12): 1465-71.
- 165- Koebrugge B, Bosscha K, Liefers GJ, et all. Can micrometastases be used to predict colon cancer prognosis? Hopes for the EnRoute+ study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Oct;5(5):559-61
- 166- Luca Reggiani B, Carmela Di G, Carmela De G. Lymph node micrometastasis and survival of patients with Stage I (Dukes' A) colorectal carcinoma. July 2011, Vol. 46, No. 7-8 , Pages 881-886.
- 167- Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL. Cancer of the colon. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th ed. New York: Lippincott-Raven 1997; 1144-96.
- 168- Scott S. Short, Alexander S. , Aviram N. Adjuvant Treatment of Early Colon Cancer With Micrometastases: Results of a National Survey. *J. Surg. Oncol*. 2012;106:119–122.
- 169- Tschmelitsch J, Klimstra DS, Cohen AM. Lymph node micrometastases do not predict relapse in stage II colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 601-8.
- 170- Fania S. Doekhie, Wilma E. M, Peter J. K. Detailed examination of lymph nodes improves prognostication in colorectal cancer. *Int. J. Cancer* 2010; 126, 2644–2652 .
- 171- Garcia-Saenz JA, Saenz MC, Gonzalez L. Significance of the immunohistochemical detection of lymph nodemicrometastases in stage II colorectal carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2006 Sep;8(9):676-80.
- 172- Bukholm IRK, Bondi J, Wiik P. Presence of isolated tumour cells in mesenteric lymph nodes predicts poor prognosis in patients with stage II colon cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 862-6.
- 173- Shimoyama M, Yamazaki T, Suda T, Hatakeyama K. Prognostic significance of lateral lymph node micrometastases in lower rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 333-9.
- 174- Rosenberg R, Friederichs J, Gertler R. Prognostic evaluation and review of immunohistochemically detected disseminated tumor cells in peritumoral lymph nodes of patients with pN0 colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 430.
- 175- Nicholson AG, Marks CG, Cook MG. Effect on lymph node status of triple levelling and immunohistochemistry with CAM5. 2 on node negative colorectal carcinomas. *Gut* 1994; 35: 1447-8.
- 176- Nakanishi Y, Ochiai A, Yamauchi Y, Moriya Y, Yoshimura K, Hirohashi S. Clinical implication of lymph node micrometastases in patients with colorectal cancers. *Oncology* 1999; 57: 276-80.

- 177- Andreola S, Leo E, Belli F, Gallino G, Sirizzotti G, Sampietro G. Adenocarcinoma of the lower third of the rectum: metastases in lymph nodes smaller than 5 mm and occult micrometastases; preliminary results on early tumor recurrence. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 413-7.
- 178- Choi HJ, Choi YY, Hong SH. Incidence and prognostic implications of isolated tumor cells in lymph nodes from patients with Dukes B colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 750-6.
- 179- Noura S, Yamamoto H, Miyake Y. Immunohistochemical assessment of localization and frequency of micrometastasis in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 759-67.
- 180- Palma RT, Waisberg J, Bromberg SH, Simão AB, Godoy AC. Micrometastasis in regional lymph nodes of extirpated colorectal carcinoma: immunohistochemical study using anti-cytokeratin antibodies AE1/AE3. *Colorectal Dis* 2003; 5: 164-8.