

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**REKTUM KANSERLERİNDE TÜMÖR LOKALİZASYONU İLE  
SERUM CEA VE CA 19-9 DÜZEYLERİ ARASINDA  
KORELASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Fırat YILMAZ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI:  
Prof. Dr. Güngör UTKAN**

**ANKARA 2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**REKTUM KANSERLERİNDE TÜMÖR LOKALİZASYONU İLE  
SERUM CEA VE CA 19-9 DÜZEYLERİ ARASINDA  
KORELASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Fırat YILMAZ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI:  
Prof. Dr. Güngör UTKAN**

**ANKARA 2020**

# KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

## ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr. Fırat Yılmaz	Sınav tarihi: 20 /02 /2020
Anabilim/Bilim Dalı : İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Güngör Utkan	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Rektum Kanserlerinde Tümör Lokalizasyonu ile Serum CEA ve CA19-9 Düzeyleri Arasında Korelasyonun Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

**Prof. Dr. Hakan AKBULUT**  
Jüri Başkanı  
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**Prof. Dr. Güngör UTKAN**  
Jüri Üyesi  
Tez Danışmanı  
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**Prof. Dr. Sadettin KILIÇKAP**  
Jüri Üyesi  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini bize aktaran, her açıdan yardımını esirgemeyen değerli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ahmet DEMİRKAZIK'a, tezin konusunun belirlenmesinde, yapıma sürecinde beni yalnız bırakmayan, her aşamada yardım ve bilgisini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Güngör UTKAN'a, çalışmanın yürütülmesi sırasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Hakan AKBULUT'a ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tüm hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman desteğini kalbimde hissettiğim, hayat arkadaşım, biricik eşim, Niyet Pelin ÇAVDAR YILMAZ'a, tezin yazım süreci boyunca Dünya'ya gözlerini açmaya hazırlanan biricik oğlumuzu ve bugünlere gelebilmemde sonsuz emekleri olan aileme sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca yol gösteren, bilgilerini paylaşan, deneyimlerinden yararlandığım uzman doktorlarımıza ve birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum her biri çok değerli sevgili asistan arkadaşlarıma ayrıca teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY .....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. REKTUM ANATOMİSİ .....	4
2.2. REKTUM KANSERİ .....	8
2.2.1. Epidemiyoloji .....	8
2.2.2. Polipler ve Moleküler Patogenez .....	8
2.2.3. Etyoloji Ve Risk Faktörleri .....	9
2.2.4. Kolorektal Karsinom Histopatolojik Tipleri .....	10
2.2.5. Klinik Belirti ve Bulgular.....	10
2.2.6. Genel Popülasyonda Kolorektal Kanser Taraması.....	11
2.2.7. Yüksek Riskli Popülasyonda Kolorektal Kanser Taraması .....	13
2.2.8. Ülkemizdeki Kolorektal Kanser Tarama Programı.....	14
2.2.9. Tanı.....	14
2.2.10. Evreleme.....	16
2.2.11. Tedavi.....	21
2.3. CEA VE CA 19-9, REKTUM KANSERİ AÇISINDAN ÖNEMİ.....	23
3. MATERYAL VE METOD .....	26

3.1. HASTALAR VE YÖNTEM, VERİ TOPLAMA .....	26
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	27
4. BULGULAR .....	28
5. TARTIŞMA .....	37
6. SONUÇLAR .....	41
ÖZET.....	42
ABSTRACT.....	44
KAYNAKLAR .....	46



## KISALTMALAR DİZİNİ

- ACG** : Amerikan Gastroenteroloji Akademisi (American College of Gastroenterology)
- ACP** : Amerikan Doktorlar Akademisi (American College of Physicians)
- ACS-MSTF** : Amerikan Kanser Topluluğu-ABD Dernekler Federasyonu Görev Gücü (American Cancer Society ve United States Multi-Society Task Force)
- AGA** : Amerikan Gastroenteroloji Derneği (American Gastroenterology Association)
- AJCC** : Amerika Birleşik Kanser Komitesi (American Joint Committee of Cancer)
- APC** : Adenomatöz Polipozis Koli (Adenomatous Polyposis Coli)
- ASCO** : Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology)
- BT** : Bilgisayarlı Tomografi
- CEA** : Karsinoembriyonik Antijen (Carcinoembryonic Antigen)
- CA 19-9** : Karbohidrat Antijen 19-9 (Carbohydrate Antigen 19-9)
- CIN** : Kromozomal İnstabilite (Chromosomal Instability)
- CIMP** : CpG Adacık Metilatör Fenotipi (CpG Island Methylator Phenotype)
- DCC** : Kolorektal Kanserde Silinir (Deleted in Colorectal Cancer)
- EGFR** : Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (Epidermal Growth Factor Receptor)
- EGTM** : European Group on Tumor Markers
- ERUS** : Endorektal Ultrason
- HNPCC** : Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser (Hereditary Nonpoliposis Colorectal Cancer)
- LOH** : Heterozigosite Kaybı (Loss of Heterzygosity)
- MRG** : Manyetik Rezonans Görüntüleme
- MSI** : Mikrosatellit İnstabilitesi
- MAP** : MUTYH-İlişkili Polipozis (MUTYH-Associated Poliposis)

- NCCN** : Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network)
- NIH** : Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health)
- PET** : Pozitron Emisyon Tomografisi
- PIK3CA** : Phosphatidylinositol-4,5-Biphosphate3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
- UGT1A1** : UDP glucuronosyltransferase family 1 member A1
- USPSTF** : Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü (United States Preventive Services Task Force)
- VEGF** : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)



## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Sayfa No:**

- Şekil 2.1.** Rektum ve anal kanalın koronal kesitten görünümü..... 5
- Şekil 2.2.** Anatomik lokalizasyona göre mezorektum..... 6
- Şekil 2.3.** Endorektal ultrasonla görüntülenen rektumun tabakaları ..... 18



## TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No:
<b>Tablo 2.1.</b> Kolorektal kanser tarama modaliteleri ve kontrol aralığı .....	12
<b>Tablo 2.2.</b> Rektum Kanserlerinde TNM Evreleme Sistemi .....	19
<b>Tablo 2.3.</b> Rektum Kanseri Evrelemesi.....	21
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların klinikopatolojik özelliklerinin ortanca serum CEA düzeyine göre karşılaştırılması .....	28
<b>Tablo 4.2.</b> Hastaların klinikopatolojik özelliklerinin ortanca serum Ca 19-9 düzeyine göre karşılaştırılması .....	30
<b>Tablo 4.3.</b> Hastalar primer tümör lokalizasyonuna göre üst-orta-alt rektum olarak ayrıldığında klinikopatolojik özelliklere göre lokalizasyon ile ortanca serum CEA düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi .....	31
<b>Tablo 4.4.</b> Hastalar primer tümör lokalizasyonuna göre proksimal ve distal rektum olarak ayrıldığında klinikopatolojik özelliklere göre lokalizasyon ile ortanca serum CEA düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi .....	32
<b>Tablo 4.5.</b> Hastalar primer tümör lokalizasyonuna göre üst-orta-alt rektum olarak ayrıldığında klinikopatolojik karakteristiklere göre lokalizasyon ile ortanca serum Ca 19-9 düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi .....	33
<b>Tablo 4.6.</b> Hastalar primer tümör lokalizasyonuna göre proksimal ve distal rektum olarak ayrıldığında klinikopatolojik özelliklere göre lokalizasyon ile ortanca serum Ca 19-9 düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi .....	34
<b>Tablo 4.7.</b> Normal (<5 ng/mL), yüksek (≥5 ng/mL) tedavi öncesi serum CEA düzeyine sahip hastaların primer tümör lokalizasyonları .....	35

<b>Tablo 4.8.</b> Normal (<35 U/mL), yüksek ( $\geq$ 35 U/mL) tedavi öncesi serum CA 19-9 düzeyine sahip hastaların primer tümör lokalizasyonları .....	35
---	----



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler erkeklerde prostat ve akciğer kanserinden sonra, kadınlarda meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sıklıktadır. Tüm kanserler arasında kolorektal kanserler sıklık sırasına göre dördüncü sırada bulunmakta, kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserlerinden sonra ikinci sıradadırlar (1). Rektal kanserler ise kalın bağırsağın ikinci en sık görülen kanserleridir (2). Batılı kaynaklarına göre rektum kanserleri total kolorektal kanser insidansının yaklaşık %35'ini oluşturuyor olup yılda 15-25 vaka/100.000 sıklığında görülmektedir. Her iki cinsiyette de sıklığı giderek artmaktadır. Yıllık mortalitesi 4-10/100.000 olup ortalama tanı yaşı 70'tir (3).

Kolon ve rektumun embriyolojik kökenleri farklıdır. Kolon orta bağırsaktan köken alırken, rektum arka bağırsaktan köken alır. Embriyolojik, fizyolojik ve anatomik farklılıklardan dolayı rektal kanserler proksimal kolon kanserlerinden farklı moleküler patolojik mekanizmalara sahiptir ve bu iki lokalizasyondan çıkan kanserlerin ayırt edici özellikleri vardır(3).

Rektum, üçüncü sakral vertebra veya sakral promontorium hizasındaki rektosigmoid bileşkeden başlayıp anorektal halkada sonlanır. Uzunluğu yaklaşık 15 cm'dir. Kolonoskopi ile anorektal halkadan ölçülebildiği kadarıyla  $\leq 15$  cm uzaklıktaki tümörler rektal tümör olarak nitelenir. Tümörlerin alt sınırlarının anorektal halkadan uzaklıklarına göre alt ( $<5$  cm), orta (5-10 cm), üst (10-15 cm) rektal tümörler olarak sınıflanır. Farklı kaynaklarda da rektal tümörler alt sınırlarının anorektal halkadan uzaklıklarına göre distal ( $<5$  cm), proksimal (5-15 cm) olarak ikiye ayrılırlar (2). Tümör evrelemede, rezektabilitenin değerlendirilmesi ve cerrahi tipinin belirlenmesinde rektumun anatomik özellikleri ve tümörün yerleşimi önemlidir (3).

Rektum kanseri tanısı konulduktan sonra ilk yapılması gereken lokal yayılım ve uzak metastazın araştırılması ve ona göre tedavi ve takibin planlanmasıdır (1, 2). Abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT), pelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve endorektal ultrason (ERUS) primer rektal tümörün lokal değerlendirilmesinde kullanılabilecek görüntüleme yöntemleridir. Uzak metastazların değerlendirilmesinde de akciğer BT'si, karaciğer MRG'si veya PET (pozitron emisyon tomografisi) kullanılmaktadır (3).

Rektumun proksimal 2/3'lük alanı peritonla kaplı iken distal 1/3'lük bölgenin serozası yoktur. Proksimal rektumun venöz drenajı portal sistem üzerindedir ve en sık metastaz yeri karaciğerdir. Distal rektumun venöz drenajı ise vena kava inferior üzerindedir ve en sık metastaz akciğere beklenir (3). Kolon ve rektum arasındaki, hatta rektumun kendi içerisindeki farklı özelliklerden yola çıkılarak farklı yerleşimlerden çıkan kanserlerde farklı süreçler ve farklı biyobelirteçler söz konusu olabilir. Örnek olarak K-RAS mutasyonlarının kolon kanserlerinde daha spesifik olduğu, mikrosatellit instabilite (MSI) özelliği gösteren kolon kanserlerinin proksimal kolona yatkınlık gösterdiği bilinmektedir (4).

NIH (National Institute of Health-Ulusal Sağlık Enstitüsü) biyobelirteç terimini kanda, diğer vücut sıvılarında veya dokularda bulunup normal veya anormal bir süreç, durum veya hastalığı belirten biyolojik moleküller olarak tanımlar. Protein, DNA, RNA, microRNA, epigenetik değişiklik veya antikor yapısındadır. Biyobelirteçlere örnek olarak MSI (kötü differansiyasyon, 5-FU bazlı tedavi direnci, sağ kolona yatkınlık, iyi prognoz), kromozom 18 q LOH (loss of heterozygosity) (varlığında kötü prognoz, tedavi direnci), p53 mutasyonu (varlığı kötü prognostiktir), tedaviyi yönlendirebilecek K-RAS, EGFR, BRAF, PIK3CA gen mutasyonları, irinotekan tedavisiyle potansiyel toksisiteyi gösterebilecek UGT1A1 gen polimorfizmi, VEGF, Ezrin proteini verilebilir (5).

Tümör belirteci terimi ise çoğunlukla protein ve glikolipid yapısında olmak üzere değişik hücre gelişim evrelerinde karsinogenez sebepli ortaya çıkan biyolojik maddeler olarak tanımlanmıştır. Örnek olarak tümör ilişkili antijenler verilebilecek olup, klinik önemi en büyük olan gruptur (6). Kolorektal kanserlerde CEA (karsinoembriyonik antijen) ve Ca 19-9 (karbohidrat antijen) önemli tümör belirteçleridir. Erken evre hastalıkta düşük sensitiviteyi, diğer bazı kanserlerde ve kanser dışı durumlarda da artabilmeleri sebebiyle tarama veya tanı testi olarak kullanılmazlar. CEA'nın cerrahi tedavi planlama, tedavi sonrası takip ve prognozun ön görülmesinde, postoperatif takipte önemi mevcuttur. CEA düzeyinin prognoz tahmini açısından preoperatif ölçülmesi de önerilmektedir. Diğer belirteçlerle kıyaslandığında rekürrens ve relapsların, olası uzak metastazların erken saptanmasında serum CEA düzey takibinin önemi mevcuttur (7). Ca 19-9 glikoprotein yapıda olup kolorektal kanserlerdeki sensitivitesi CEA'ya göre düşüktür. Yine de Ca 19-9

yüksekliği kötü prognoz faktörü olarak değerlendirilmektedir. Zhang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada serum Ca 19-9 düzeyinin anatomik lokalizasyona özel olarak farklı düzeylerde salgılanabileceği gösterilmiştir. Rektal kanserlerde erken evrede kolon kanserine göre Ca 19-9 serum düzeyinde anlamlı yükseklik gözlenmiştir (8).

Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız rektum adenokarsinomu primer tümör lokalizasyonu ile serum CEA, Ca 19-9 düzeyleri arasında ilişki varlığını araştırmaktır.



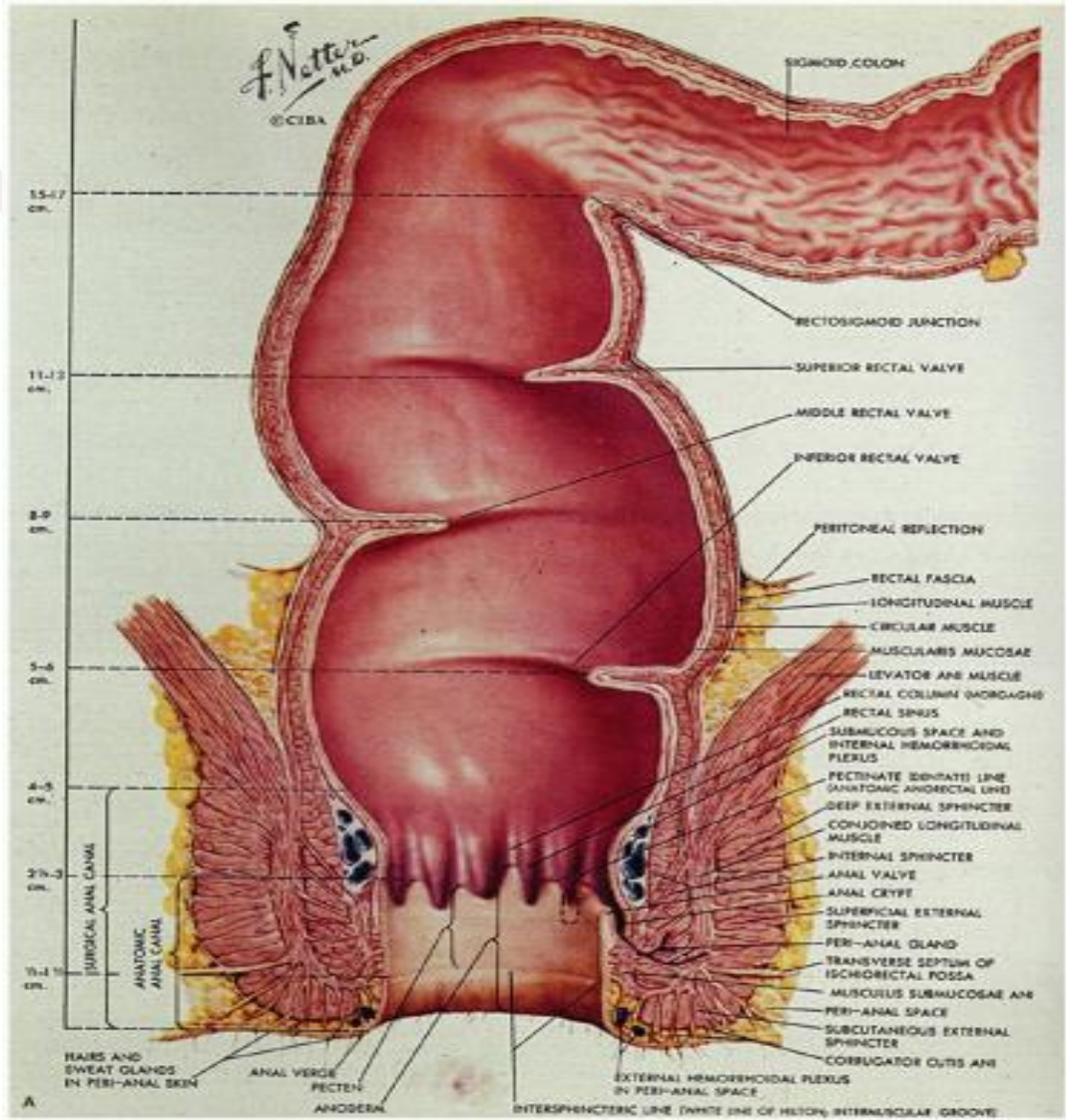
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. REKTUM ANATOMİSİ

Rektum ve anal kanal kalın bağırsağın son kısmını oluşturur. Kolon orta bağırsaktan köken alırken rektum arka bağırsaktan köken alır. Rektum pelviste yer alır. Sakral promontorium veya S3 vertebra düzeyinde başlayıp distale doğru 15 cm kadar uzanır. Rektumun distalde nerede bittiği konusunda farklı bilgiler mevcuttur. Anatomi kaynaklarında dentat çizgide biter ve anal kanal başlar, ancak cerrahi kaynaklarında anorektal halka anal kanala geçiş yeri kabul edilir. Anal kanal da yaklaşık 2-4 cm olup anal kıvrımda sonlanır. Anorektal halkadan itibaren ilk 5 cm alt rektum, 5-10 cm arası orta rektum, 10-15 cm arası üst rektum olarak adlandırılır. Rektum, sakrum ve koksiksin kavislerine uygun olarak kavisler yapar. Sakrumun önünde konkavitesi öne bakan *flexura sacralis*'i oluşturur. Aşağı ve arkaya doğru seyrederek pelvik diyaframdan geçip anal kanal olarak uzanır. Rektumdan anal kanala geçiş yeri koksiks tepesinin 3-4 cm aşağısında bulunur. Rektum ve anal kanalın birleşme yerinde arkaya doğru olan konkavlığa *flexura perinealis* adı verilir. Ön arka yöndeki bu eğriliklere ek olarak rektum yan taraflara da 3 yerde kayma gösterir. Bu kaymalar rektum lümeninde Houston plikaları adı verilen submukozal katlantılar sebebiyle meydana gelir. Üstteki sağ tarafa, en belirgin olan ortadaki sol tarafa, aşağıdaki ise sağa doğru konveksite gösterir. Rektumun geniş olan alt kısmına *ampulla recti* denilir. Rektum, sigmoid kolondan farklılıklar gösterir. Sigmoid kolonda var olan *haustra coli*, *appendices epiploicae* ve mezenter, rektumda bulunmaz. *M. levator ani* pelvik tabanın büyük kısmını meydana getirir. *M. levator ani*; *m. iliococcygeus*, *m. pubococcygeus*, *m. puborectalis* olmak üzere 3 parçadan meydana gelir. Pelvik kavitedeki iç organları destekler ve defekasyonu koordine etmeye yardım eder. *M. levator ani* üst ramus pubisin arka yüzeyinden başlayıp iskiumun iç yüzeyine tutunur. *M. puborectalis*, anorektal halkanın yapısına katkıda bulunur. Anorektal halka internal anal sfinkterin üst sınırını gösteren kuvvetli bir kastır (9).

Rektumun sadece proksimal 2/3'ü peritonla örtülüdür. Peritonla örtülü bölümün üst yarısının ön ve yan tarafları, alt yarısının sadece ön tarafı peritonla örtülüdür. Rektumun distal 1/3'ünü ise periton kaplamaz. Endopelvik fasya, diğer adı

Denonvilliers fasyası rektumun alt 1/3'ünü örter. Periton erkeklerde rektumun ön yüzünden mesaneye atlar ve iki organ arasında *excavatio rectovesicalis* denilen çıkmaz oluşur. Kadınlarda ise uterusun üzerine atlayarak *excavatio rectouterina* (Douglas çıkmazı) meydana gelir. Peritonun rektum üzerinden öne doğru döndüğü yere peritoneal refleksiyon adı verilir. Bu bölge erkeklerde anüsten 7.5 cm, kadınlarda anüsten 5.5 cm yukarıda bulunur (10).

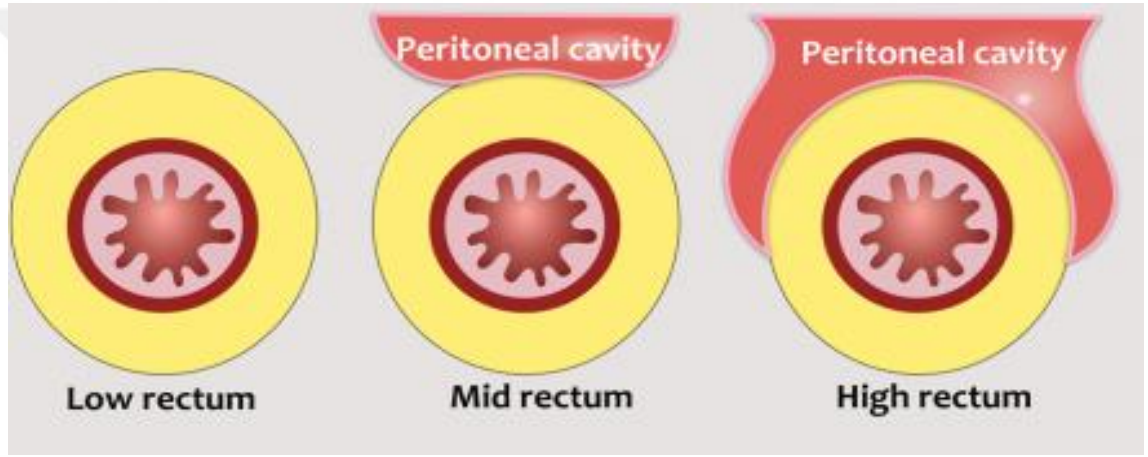


Şekil 2.1. Rektum ve anal kanalın koronal kesitten görünümü

(www.abdominalkey.com'dan alınmıştır)



Sigmoid kolonda peritonun kas tabakasına sıkı tutunmasından farklı olarak rektumda periton kas dokusuna sıkıca tutunmaz, ikisi arasında bol miktarda yağ ve bağ dokusu bulunur. Mezurektum rektumu çevreleyen yağlı dokudur (Şekil 2.2). Rektum kanseri cerrahi yöntemlerinden biri olan total mezorektal eksizyonda önemli bir yapıdır. Olası metastatik lenf nodlarını ve kan damarlarını içerir. Mezurektum sınırı belirgin kollajenöz lifli bir yapıyla sarıdır. Buna mezorektal fasya denir. Mezurektal fasya, visseral fasya olup presakral fasya ise parietal fasyadır. S4 düzeyinde mezorektal fasya ile presakral fasya dens bir bağ doku ile bağlanır. Buna Waldeyer's fasyası (retrosakral fasya) adı verilir (10).



**Şekil 2.2.** Anatomik lokalizasyona göre mezorektum

(www.radiologyassistant.nl'den alınmıştır)

**Rektumun arteryal dolaşımı:** Superior, orta ve inferior rektal arterlerle beslenir. Abdominal aorta bifurkasyondan önce son dalı olan inferior mezenterik arteri verir, inferior mezenterik arterin bir dalı olan superior rektal (hemoroidal) arter ile rektum ve anal kanalın üst 1/3'ü beslenir. İnternal iliak arterin bir dalı olan orta rektal (hemoroidal) arter ile distal rektum ve proksimal anal kanal beslenir. İnternal pudental arterin bir dalı olan inferior rektal arter ise distal rektum ve anal kanalı besler. Bu arterler kendi aralarında anostomoz yaparlar, bu sayede rektal iskemi insidansı düşüktür (9).

**Rektumun venöz drenajı:** Rektumun venöz drenajı portal veya kaval sistem üzerinden gerçekleşir. Rektum üst bölmünden başlayan venler birleşerek superior

rektal (hemoroidal) veni oluşturur ve inferior mezenterik vene dökülür. Orta bölümden başlayan venler birleşerek orta rektal (hemoroidal) veni oluşturur, internal iliak vene drene olur. Rektum alt kısımdan gelen venler ise verleşerek inferior rektal (hemoroidal) veni oluşturur, pudental vene dökülür (9). Böylece proksimal rektumun venöz drenajı portal ven üzerinden olurken distal rektum sistemik venlere yani vena kava inferior üzerinden drene olur.

**Rektumun lenfatik drenajı:** Arteriyal dolaşımı takip eder. Superior rektal lenfatikler retroperitondaki inferior mezenterik lenf nodlarına drene olur. Lateral bölgeler, orta ve alt rektum ise internal iliak lenf nodlarına drene olur (9).

**Rektumun İnnervasyonu:** Otonom sinir sistemi ile uyarılır. Sempatik uyarıyı sağlayan sinirler medulla spinalisin L1-2-3 segmentinden çıkar. Preaortik pleksusu oluşturup kaudale seyrederek mezenterik pleksusu oluşturur. Oradan rektuma ulaşır. Parasempatik uyarıyı sağlayan sinirler S2-3-4 sinir kökünden (*nervi erigentes*) çıkar ve anteriora gider, pelvik pleksusu oluşturmak üzere sempatik sinirlerle birleşir. Pelvik pleksus levator ani kasının superolateralindedir. Pelvik pleksus üriner, genital organlar ve rektumu uyarır (9).

### **Rektumun Histolojik Tabakaları**

Histolojik olarak rektum kalın bağırsağın diğer kısımları ile benzerdir. Mukoza, submukoza, muskularis propria ve serozası bulunur.

**Mukoza:** Silindirik epitel hücreleri ve goblet hücreleri ile; tipik intestinal epitel ile örtülüdür. Anal tranzisyonel zonda kolumnar epitelin yerini çok katlı yassı non keratinize epitel alır. Epitel tabakadan sonra kan ve lenfatik damarlardan zengin bağ doku (lamina propria) ve ince kas tabakası (muskularis mukosa) yer alır (9).

**Submukoza:** Submukoza gevşek bir bağ doku olup kan damarları, lenfoid foliküller ve parasempatik liflerden oluşan submukozal Meissner pleksusu yer alır. Rektal venöz pleksus mevcuttur (9).

**Muskularis propria:** İnternal sirküler ve eksternal longitudinal kaslar ve aralarında Auerbach pleksusu denen parasempatik gangliyonlar yer alır. İnternal sirküler kas tabakası eksternal anal sfinkteri meydana getirir (9).

**Seroza:** En dış tabakadır. Proksimal kısımda periton olup distal kısımda yoktur(9).

MRG ve ERUS ile rektal tümörün lokal yayılımı değerlendirilirken, rektumun mikroskopik anatomisi incelenir. T2A sekansında gözlenen en içteki hiperintens tabaka mukoza ve submukozadan meydana gelir. MRG ile bu ikisi ayırt edilemezken, ERUS ile ayırt edilebildiğini ve edilemediğini belirten farklı kaynaklar mevcuttur. Dışa doğru T2A sekansında hipointens ve hiperintens olan iki tabaka sırasıyla muskularis propriya ve perirektal yağ dokudur (11).

## **2.2. REKTUM KANSERİ**

### **2.2.1. Epidemiyoloji**

Kolorektal kanserler erkeklerde prostat ve akciğer kanserinden sonra, kadınlarda meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sıklıktadır. Tüm kanserler arasında kolorektal kanserler sıklık sırasına göre dördüncü sırada bulunmakta, kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserlerinden sonra ikinci sıradadırlar (1). Ülkemizde 2016 yılında yayınlanan kanser istatistiklerine göre de kolorektal kanserler hem erkek, hem kadınlarda üçüncü sıklıkta görülmektedir (12). Kolorektal kanserler içerisinde proksimal kolon kanserlerinden sonra rektum kanserleri sıklık açısından ikinci sıradadır. Özellikle gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir. Tarama yöntemlerinde gelişme ve bireylerin bilgilendirilmesi ile hastalığın insidansı yıllık olarak %3 artış göstermektedir. Kolon kanserlerinden farklı olarak rektum kanserlerinde tanı yaşı daha küçük olup ortalama tanı yaşı erkeklerde 63, kadınlarda 65'tir, genetik yatkınlık söz konusuysa çok daha erken yaşlarda görülebilmektedir (13).

### **2.2.2. Polipler ve Moleküler Patogenez**

Kolorektal kanserler kromozomal instabilite (CIN), CpG adacık metilatör fenotipi (CIMP), MSI olmak üzere 3 farklı mekanizma veya bunların kendi arasında kombinasyonu ile meydana gelir. Klasik CIN yolağı adenomatöz polip gelişimine yol açar. Adenomatöz polipler dışında nonneoplastik hamartomlar ve hiperplastik polipler de polipoid görünümde olup, premalign karakterde olanlar sadece adenomatöz

poliplerdir. Adenomatöz polip karsinogenezinde k-ras protoonkogen nokta mutasyonu, DNA hipometilasyonu, APC gen mutasyonu, 18. kromozom uzun kolunda yer alan DCC gen mutasyonu, p53 tümör supresör gen mutasyonu gibi birçok moleküler değişiklikten bahsedilmektedir. Adenomatöz polipler villöz, tübüler ve tübülovillöz adenom olmak üzere üçe ayrılırlar. Villöz adenomlar tübüler adenomlara göre en az üç kat daha yüksek sıklıkta malignleşiyor olup boyutlarına, saplı ya da sesil olmalarına, displazi derecesine bağlı olarak malignite riski oluşturmaktadırlar. CIMP yolağında MGMT, MLH1 gibi farklı tümör supresör genlerin hipermetilasyonu olur. BRAF mutasyonu ile ve mikrosatellit instabilitesi ile ilişkilidir. Mikrosatellit instabilitesi ise DNA mismatch tamir genlerinde bozukluk sonucunda gelişir. Lynch sendromu patogenezinin de mikrosatellit instabilite sorumludur. Ancak kolorektal kanserlerde saptanan mikrosatellit instabilite çoğunlukla sporadiktir. Mikrosatellit instabil tümörler daha çok proksimal kolona yatkındır, differansiyasyon kötüdür. Ancak prognozları mikrosatellit stabil olanlardan daha iyidir (14).

### **2.2.3. Etyoloji Ve Risk Faktörleri**

Kolon ve rektum kanserlerinin gelişmesinde birbirinden farklı genetik ve çevresel etkenlerden bahsedilmektedir. Aile hikayesinin rektum kanserine göre kolon kanserinde daha güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (15). Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) sendromu, herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC-herediter geçişli kolorektal kanserin en sık sebebi) ve MUTYH-ilişkili polipozis (MAP) ailesel kolon kanserlerine örnek olarak verilebilir. K-ras mutasyon prevalansı ve p53 gen mutasyon paternleri rektal kanserlerde kolon kanserlerine göre farklıdır. Distal kolon ve rektum kanserlerinde karsinogenez daha çok adenomatöz polip üzerinden olup proksimal kolon kanserlerinde de-novo yolaklar daha önemlidir. FAP'ın daha ağırlıklı distal kolon ve rektum, HNPCC'nin daha ağırlıklı proksimal kolondan gelişmesi bu bilgiyi destekler niteliktedir (16).

Yaş ve cinsiyet kolorektal kanserlerde önemli risk faktörleridir. Uzun boylu kolon kanseri riski arasında önemli bir ilişki mevcuttur. Vücut kitle indeksinde (VKİ) her 5 kg/m<sup>2</sup> artışın kadınlarda kolorektal kanser insidansını %9, erkeklerde %24 artırdığı gösterilmiştir. VKİ'deki artış kolon kanseri riskini hem erkek, hem kadınlarda

anlamli artırirken, rektum kanseri acısından daha çok kadınlarda riski artırdığı gösterilmiştir. Yüksek kalorili ve kırmızı etten, hayvansal yağdan zengin diyet, kalsiyum ve magnezyumdan fakir beslenme, işlenmiş et ve alkol tüketiminde fazlalık, rektum kanserinden çok kolon kanserinde önemli risk faktörleridir. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları da kolorektal kanser sıklığını artırmaktadır (15). Sigara tüketimi ile kolon kanserinden çok rektum kanserleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (17). Prostat kanseri tedavisi amaçlı pelvik alana verilen radyoterapi de rektum kanseri riskini artırmaktadır (18). Bir meta-analiz çalışmasında diyabetes mellitus tanılı olanlarda, diyabet tanısı olmayan bireylere göre kolon ve rektum kanserlerinde sırasıyla %38 ve %20 risk artışı gözlenmiştir (19).

#### **2.2.4. Kolorektal Karsinom Histopatolojik Tipleri**

Kolorektal karsinomların %90'ından fazlası adenokarsinom yapısındadır. Tipik adenokarsinoma glandüler formasyonla karakterizedir, histolojik tümör evrelemede bu yapı incelenir. İyi differansiye adenokarsinomlarda %95'in üzerinde gland formasyonu gözlenir. Orta differansiye adenokarsinomda %50-95 gland formasyonu gözlenir. Az differansiye adenokarsinom ise çoğunlukla solid yapıda olup %50'den az gland formasyonu gözlenir. Kolorektal karsinomların yaklaşık %70'i orta derece differansiye olup yaklaşık %10'u iyi, %20'si kötü differansiyedir (20). Adenokarsinomun Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına göre kribriform komedo tipi adenokarsinom, medüller karsinom, mikropapiller karsinom, müsinöz adenokarsinom, *serrated* adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom alttipleri mevcuttur. Adenokarsinom dışı diğer kolorektal karsinom histolojik tipleri ise adenoskuamöz karsinom, *spindle* hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve andifferansiye karsinomdur (21).

#### **2.2.5. Klinik Belirti ve Bulgular**

Kolorektal kanser hastalarının bir kısmı tanı anında asemptomatik olup, tarama programları ile saptanır. Ancak rektum kanserlerinde önemli bir kısım da belirtiler sonrası tanı alır. Genellikle en azından lokal ileri evre hastalıktan itibaren belirtiler meydana gelmeye başlar. Rektal kanama rektum kanserlerinin en sık başvuru

belirtisidir. Daha ileri evre hastalıkta tenesmus, tam defekasyon yapamama hissi, gaytalarda küçülme, kramp, pelvik ve rektal ağrı, obstrüksiyon bulguları gözlenebilir (22).

Kısmi tıkanma, peritoneal yayılım, peritonit, intestinal perforasyon gibi durumlarda karın ağrısı beklenir. Metastatik hastalarda da metastaz alanına bağlı olarak farklı belirti ve bulgular gözlenebilir. Daha nadir olmak üzere komşu organlara fistülizasyon, sebebi bilinmeyen ateş, abse oluşumu şeklinde atipik prezentasyonlar olabilir (23).

#### **2.2.6. Genel Popülasyonda Kolorektal Kanseri Taraması**

Kolorektal kanserler açısından tarama yapılmasındaki amaç yeterli popülasyona tarama yapıp, erken evre kanserler saptanarak ve polipler eksize edilerek mortaliteyi düşürmektir. Tarama sayesinde ileri evre kolorektal kanser insidansı düşmektedir. Dokümente kolorektal kanser hastalarının %30'u asemptomatikken tarama yöntemleriyle saptanmıştır (24).

Kolorektal kanser taraması; görüntüleme yöntemleri (diğer adı tek basamak tarama programı; kolonoskopi, fleksibl sigmoidoskopi, çift kontrastlı baryumlu grafi, bilgisayarlı tomografik kolonografi) veya gayta testleri (iki basamaklı tarama programının ilk basamağıdır; gaytada gizli kan testi, fekal DNA testi) ile yapılır (Tablo 2.1). Görüntüleme yöntemleri ile hem adenokarsinom, hem adenomatöz polipler saptanırken gayta testleri adenokarsinomu saptayabilir. Duyarlılığın artırılması için testler kombine olarak da yapılabilir. Gaytada gizli kan testi *guaiac* bazlı veya immunokimyasal bazlı yapılabilir. Günümüzde *guaiac* bazlı tetkik daha sık kullanılmaktadır. Gayta testinin pozitif saptanması durumunda ikinci basamak olarak görüntüleme yöntemlerinden biri uygulanır. Bazı rektum kanserleri parmakla rektal muayene ile saptanabiliyor olup günümüz tarama yöntemleri arasında önerilmez (25).

**Tablo 2.1.** Kolorektal kanser tarama modaliteleri ve kontrol aralığı

<b>GRUP</b>	<b>TEST YÖNTEMİ</b>	<b>KONTROL ARALIĞI</b>
<b>Görüntüleme Yöntemleri</b>	Fleksibl Sigmoidoskopi	5-10 yılda bir
	Kolonoskopi	10 yılda bir
	Çift Kontrastlı Baryum Grafisi	5 yılda bir
	Bilgisayarlı Tomografik Kolonografi	5 yılda bir
<b>Gayta Testleri</b>	Gaytada Gizli Kan Testi	Her yıl
	Fekal DNA Testi	Net değildir ancak 3 yılda bir önerilir

Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) (25).

Konu hakkında farklı kılavuzlar olup, kolorektal kanser taraması hakkında farklı öneriler mevcuttur. Amerikan Kanseri Topluluğu-ABD Dernekler Federasyonu Görev Gücü (American Cancer Society ve United States Multi-Society Task Force, ACS-MSTF) önerilerine göre ortalama riske sahip popülasyonda kolorektal kanser taramasına 50 yaşından itibaren başlanmalıdır. Beklenen ortalama yaşam süresi 10 seneden az kalana kadar taramaya devam edilmelidir. Gaytada gizli kan tetkikleri 3 gün art arda uygulanmalıdır. Pozitif saptanırsa kolonoskopi ile ileri inceleme gereklidir. Fleksibl sigmoidoskopi tercih edildiğinde 40 cm veya splenik fleksuraya kadar ilerlenmelidir (24).

Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı (NCCN) ve Amerikan Gastroenteroloji Akademisi (American College of Gastroenterology-ACG) kılavuzlarında tarama amaçlı ilk olarak kolonoskopi önerilmektedir. ACG kılavuzunda ortalama riske sahip popülasyonda taramaya başlangıç yaşı olarak 45 kabul edilmektedir (25, 26). Amerikan Doktorlar Akademisi (American College of Physicians-ACP), ve ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü (United States Preventive Services Task Force-USPSTF) kolorektal kanser taramalarına ACS-MSTF ile paralel olarak 50 yaşında başlanmasını ve 75 yaşında veya beklenen yaşam süresi 10 sene kaldığında kesilmesini önermektedir (27, 28). Farklı olarak ACP kolorektal kanser taramasında gaytada gizli kan tetkiğinin 2 senede bir yapılmasını önermektedir (27).

### 2.2.7. Yüksek Riskli Popülasyonda Kolorektal Kansere Taraması

Kolon ve rektum kanseri gelişiminde en önemli risk faktörlerinin birisi de genetik yatkınlıktır. FAP (Ailesel Adenomatöz Polipozis) ve HNPCC (Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kansere) gibi kansere yatkınlık yapan sendromlara sahip hastalar kolorektal kansere açısından normal popülasyona göre artmış risk altındadır. Kolorektal kansere tanılı birden fazla akraba, birinci derece yakınlarında kolorektal kansere öyküsü, akrabalarda erken yaşta (<50 yaş) kolorektal kansere öyküsü genetik yatkınlığı gösteren önemli risk faktörleridir. Aile hikayesi olanlarda kolorektal kansere daha erken ortaya çıkabilmektedir (29). ACG önerilerine göre bir tane birinci derece yakınında 60 yaşından sonra tanı alınan kolorektal kansere veya ilerlemiş adenom (1 cm'e eşit veya daha büyük boyut, yüksek derece displazi, villöz komponent) varlığında genel popülasyona önerilen tarama önerilmektedir. 60 yaştan erken kolorektal kansere veya ilerlemiş adenom tanısı alan birinci derece yakın varlığında veya birden fazla birinci derece yakınının tanı alması durumunda kolorektal kansere taramalarına 40 yaşında veya en genç tanı almış akrabadan 10 sene önce başlanması önerilmekte ve kolonoskopinin 5 sene bir tekrarlanması önerilmektedir (26).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı olanlarda kolorektal kansere riski artmıştır. Hastalık süresi ve tutulum yeri riski belirleyen iki etmendir. Pankolit malignensi gelişmesi açısından en riskli tutulum şekli olup 8 sene sonra kolorektal kansere riski belirgin artmaktadır. Sol taraflı kolit durumunda 15-20 sene kolorektal kansere gelişim riski artmaktadır. Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) pankolitlilerde hastalığın 8. senesinden sonra, sol taraflı kolit olanlarda 15 seneden sonra 1-2 yılda bir kolonoskopi ile malignite taramasını önermektedir (30).

HNPCC, FAP, MAP, juvenil polipozis, Peutz-Jeghers sendromlarında da kolorektal kansere riski artmıştır. HNPCC hastalarında 25 yaşından başlayarak 70-75 yaşında kadar iki sene bir kolonoskopi ile takip önerilir. Klasik FAP riski altındaki hastalara 10-12 yaşından başlanarak yılda bir fleksibl sigmoidoskopi veya kolonoskopi ile tarama önerilir. Kolorektal adenom saptanmayanlara da dahil olmak üzere APC mutasyonu taşıyıcılarında ömür boyu taramaya devam edilir. Buna ek olarak mide ve duodenum (oniki parmak bağırsağı) endoskop ile taranmalıdır. Ailesel (familiar) adenomatöz polipozis (FAP) hastalığı taşıyanlarda ileri yıllarda kansere gelişme



olasılığı %100'e yakındır. Jüvenil polipozis mutasyonu taşıyıcılarına ise 15-18 yaşından başlanarak 1-2 senede bir tarama önerilir. Bi-allelik MUTYH mutasyon taşıyıcılarına 25 yaşından başlanarak 2-3 senede bir tarama önerilmektedir. Peutz-Jeghers tanılılara da 25 yaşından itibaren iki senede bir kolorektal kanser taraması önerilmektedir (31).

### **2.2.8. Ülkemizdeki Kolorektal Kanser Tarama Programı**

Ülkemizin altyapısı ve olanakları göz önüne alındığında ideal yöntem 2 yılda bir uygulanacak Gaitada Gizli Kan Testi (GGK) ve 10 yılda bir yapılacak kolonoskopi yöntemleri ile yapılacak olan taramadır. Gaitada Gizli Kan Testi, poliklonal veya monoklonal antikorlar kullanarak gaitada hemoglobin varlığını gösterebilmeli ve testlerde kullanılan antijenler sadece insan hemoglobinine hassas olmalı, gıdalarla alınabilecek hayvan kaynaklı hemoglobinlerle reaksiyona girmemeli ve bu şekilde yalancı pozitif sonuçlara yol açmamalıdır. Gaitada gizli kan testi anormal sonucu, dışkıda kan bulunmuş olduğunu gösterir ancak bu kanser tanısı konulması için yeterli değildir, kolonoskopi yaptırılması gerektiği anlamına gelir. Ülkemiz koşulları dikkate alındığında gerçekleştirilebilir hedef, tüm erkek ve kadınlarda 50 yaşında başlayacak ve 70 yaşında bitecek olan toplum tabanlı taramadır. Taranacak popülasyon, davet yöntemleriyle tekrarlanmalı ve son iki testi negatif olan 70 yaşındaki kadın ve erkeklerde tarama kesilmelidir. Birinci derece akrabalarında kolorektal kanser veya adenomatöz polip öyküsü olan bireylerde normal popülasyonla aynı prosedürler 40 yaşından itibaren başlamak şartıyla, birinci derece akrabalarında erken yaşta kolorektal kanser ortaya çıkan bireylerde ise akrabalarında kanserin çıkış yaşından 5 yıl önce tarama prosedürü başlamalıdır (32).

### **2.2.9. Tanı**

Rektum kanserinden belirti ve bulgular varlığında veya rektal muayene ile şüphelenilebilir. Şüpheli durumunda kolonoskopi veya bir başka görüntüleme yöntemi yapılmalıdır. Ayrıca asemptomatik dönemde rutin popülasyon taraması esnasında da saptanabilir. Kitle veya lezyon saptandıktan sonra yapılması gereken histopatolojik değerlendirme için biyopsi almaktır.

Sigmoidoskopi ve kolonoskopi tarama ve tanı amacıyla sık kullanılan iki yöntemdir. Fleksibl sigmoidoskopi rektum kanseri tanısı için yeterli olup yine de yaklaşık %4 olasılıklı senkron kolonik polip veya tümör ihtimali sebebiyle total kolonoskopi yapılması gereklidir. Endoskopik yöntemlerle malignitenin yeri, morfolojisi, boyutları, anal kıvrımdan uzaklığı anlaşılır, kitleden biyopsi alınabilir, senkron saptanan kolon polipi eksize edilebilir, kolonik mukozal senkron lezyondan biyopsi alınabilir (33).

Çift kontrastlı baryum grafisi tanıda tek başına veya sigmoidoskopi ile beraber kullanılabilen bir tanı yöntemidir. Tanısal yeterliliği endoskopiye göre düşüktür. Günümüzde tanısal amaçlı çok daha az olarak pratikte yer almaktadır. Ayrıca çift kontrastlı baryum grafisi ile saptanan tüm lezyonlar kolonoskopi ile değerlendirilmelidir. Histolojik değerlendirme için örnek alınmalı ve senkron lezyon açısından değerlendirilmelidir (34).

Bilgisayarlı tomografik kolonografi (BT kolonografi – Sanal kolonoskopi) tanı amaçlı kullanılacak girişimsel olmayan bir yöntemdir. Lezyonun sadece lümen içi durumunu değil komşu organlara yayılımı da gözlenebilir. Duyarlılığı kolonoskopi ile benzerdir. Tıkayıcı lezyon veya hastanın işlemi tolere edememesi gibi total kolonoskopinin yapılamadığı özel durumlarda senkron lezyon araştırma amaçlı olarak kullanılabilir (35).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), endorektal ultrason (ERUS), bilgisayarlı tomografi (BT) yöntemleri de kullanılıyor olup esas kullanım alanları tanı sonrası tümörün evrenmesidir. MRG ve BT ayrıca tedaviye yanıt ve rekürrens takibinde de kullanılırlar. Bu görüntüleme yöntemlerinden detaylı olarak “Evreleme” bölümünde bahsedilecektir.

Kolon ve rektum kanseri için bazı serum tümör belirteçlerinden bahsediliyor olup en önemli ikisi karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbohidrat antijen 19-9 (Ca 19-9)'dur. Erken evre hastalık saptamada düşük duyarlılıkları, kanser dışı durumlarda da serum düzeyinde yükselme gösterebilmeleri sebebiyle tarama veya tanı testi olarak kullanılmamalıdır (5). Serum tümör belirteçleri hakkında detaylı olarak “CEA ve CA 19-9, rektum kanseri açısından önemi” bölümünde bahsedilecektir.

### 2.2.10. Evreleme

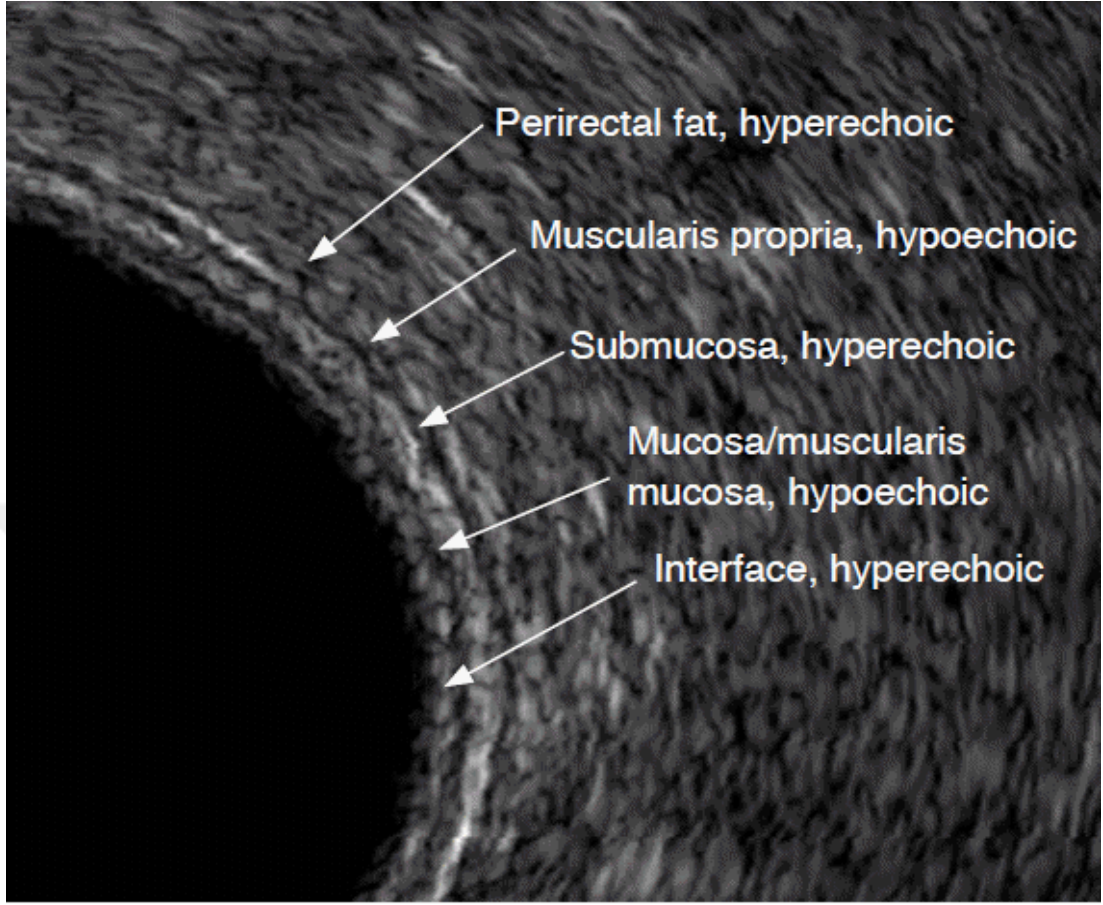
Rektum kanseri tanısı konulduktan sonra ilk yapılması gereken, tedavi yaklaşımı ve takip planını belirleyebilmek için lokal yayılım ve uzak metastaz araştırılmasıdır. Abdominopelvik BT, pelvik MRG ve ERUS lokal yayılımın belirlenmesinde en sık kullanılan yöntemlerdir. Uzak metastaz ise toraks-abdomen-pelvik BT, karaciğer MRG veya PET ile araştırılabilir.

Rektum kanseri lokal yayılımının değerlendirilmesi, uzak metastaz değerlendirilmesi ve tümör ilişkili komplikasyonların (obstrüksiyon, perforasyon, fistülizasyon gibi) değerlendirilmesinde kullanılabilir bir yöntem bilgisayarlı tomografidir (36). BT'nin uzak metastaz saptamadaki duyarlılığı, bölgesel malign lenf nodları ve rektumdaki primer tümör invazyonunu değerlendirmekten daha yüksektir. Değişik çalışmalarda tutulan bölgesel lenf nodlarını saptamadaki duyarlılığı %21-81 arası değişmektedir (37). Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesinde MRG ve ERUS'un duyarlılığı BT'den daha yüksektir. Ayrıca BT'nin 0.5-5 cm boyutundaki peritoneal implantları saptamadaki duyarlılığı %37 olup güvenilir değildir. Bu sebeplerle abdominopelvik BT'nin rutin kullanımı tartışmalıdır (38). Ancak aynı durum operasyon öncesi akciğer tomografisi için geçerli değildir. Distal kesimdeki rektal kanserlerin venöz drenajı inferior rektal ven ve inferior vena kava üzerinden olup metastaz öncelikli akciğere beklenir. Bu sebeple operasyon öncesi akciğer görüntülemesinin önemi büyüktür (39).

MRG ile yumuşak dokuları değerlendirmede üstünlüğü sayesinde rektal tümörün lokal yayılımı değerlendirilirken rektumun histolojik tabakaları incelenir. T2A sekansında gözlenen en içteki hiperintens tabaka mukoza ve submukozadan meydana gelir. Mukoza ve submukoza MRG ile ayrılamaz. Dışa doğru T2A sekansında hipointens ve hiperintens olan iki tabaka sırasıyla muskularis propriya ve perirektal yağ dokudur (11). MRG, muskularis propriya veya mezorektal fasyaya infiltre olan tümöral dokuları değerlendirmede başarılı bir yöntemdir (40). MRG ayrıca bölgesel lenf nodlarında intranodal sinyalleri, lenf nodu sınırlarındaki düzensizlikleri değerlendirebiliyor olup, ERUS ile karşılaştırıldığında perirektal lenf nodlarını değerlendirmede benzer yeterlilikte görülmüştür (41). Farklı çalışmalarda MRG'nin T evrelemesini belirlemede duyarlılığı %75-92; nodal tutulumu

değerlendirmedeki duyarlılığı %70-81 olarak belirtilmiştir (40). Mukoza ve submukozanın MRG ile ayrılamaması sebebiyle T1-T2 evresi ayrımı yapılamayabilir. Ayrıca karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde MRG ilk basamak değerlendirme yöntemi olarak tercih edilmektedir (42). Mezorektal fasya, perirektal yağ doku, ektramural invazyonlar, komşu organ tutulumlarını ERUS'a göre daha yüksek doğrulukla gösterir (43). NCCN tarafından 2018 yılında yenilenen rektum kanseri kılavuzunda primer rektum kanserinin operasyon öncesi bölgesel yayılımının değerlendirilmesinde ERUS'un önünde birinci sıradadır (1). Cerrahi rezeksiyonlarda preoperatif olarak sirkumferansiyel rezeksiyon sınırının belirlenmesi cerrahi prosedürü belirlemede ve rezidüel tümör, lokal rekürrensi ön görmede önemli bir faktör olup ERUS ve MRG sirkumferansiyel rezeksiyon sınırının belirlenmesinde uygun modalitelerdir (44, 45).

Endorektal ultrason (ERUS), öncesinde bir hazırlık aşaması gerektirmez, ancak görüntü kalitesi için lavman önerilir. Hasta sol dekübit veya daha nadir olarak diz-dirsek pozisyonundayken yapılır. Yüksek frekanslı görüntüleme rektal duvar ve sfinkter kompleksini daha detaylı gösterirken düşük frekans görüntüleme mezorektumu değerlendirirken kullanılabilir. Rektal tümörlerin mukoza, submukoza, muskularis propriya ve perirektal yağ dokusu tutulumu ayırt edebildiğinden T evrelemesini değerlendirmede kullanmaya uygun bir yöntemdir. Bazı kaynaklarda MRG gibi mukoza ve submukozanın ayrılamadığı da belirtilmektedir (11). ERUS'la yapılan görüntülemede 4 tabaka gözlenir (Şekil 2.3). İçten dışa doğru hipo-hiper-hipo-hiper ekojenite gösteren tabakalar sırasıyla mukoza-submukoza-muskularis propriya-perirektal yağlı dokuya karşılık gelir (46). Hipoekojen görünüm, sınır düzensizliği, çapının 10 mm'den büyük olması malignite şüphesi uyandırır. T evrelemesini değerlendirmede duyarlılığı MRG'den daha üstünken, nodal tutulumu değerlendirmede duyarlılığı MRG ile benzerdir. ERUS'un T evrelemesindeki duyarlılığı %67-97 arası değişkendir. Nodal tutulumu değerlendirmede T evrelemesindeki kadar başarılı değildir (47). Ayrıca ERUS anal kanal veya rektumu ilgilendiren farklı hastalıklarda da orta ve distal rektum, iç ve dış sfinkterler ve pelvik tabanın görüntülenmesinde kullanılabilir. Sigmoid kolona yakın tümörlerin değerlendirilmesi ve yakın organlara invaze tümörlerin değerlendirilmesi ERUS'un esas kısıtlılığıdır (11).



**Şekil 2.3.** Endorektal ultrasonla görüntülenen rektumun tabakaları

(www.e-ultrasonography.org'dan alınmıştır)

PET, rektum kanserlerinin preoperatif evrelemesinde rutin önerilen bir yöntem değildir (1, 2). Ancak diğer yöntemlere yardımcı olarak metastaz saptayarak gereksiz laparotomi sayısını azaltmada veya serum CEA düzeyinde yükselme olup rekürrens, metastaz değerlendirme ve metastaz yerini saptamada kullanılarak fayda sağlamaktadır, özellikle ekstrahepatik hastalık değerlendirmede kullanılır (48). Bu anlatılanlar PET-BT için geçerli olup PET-MR ise yeni ve gelecek vadeden bir görüntüleme yöntemidir. İlerleyen dönemde kolorektal kanser hastalarının yönetiminde önemli kullanım alanları kazanabilir (49).

Rektum kanserlerinde evreleme, tedavi planlaması ve prognoz belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Evreleme, hasta için uygun tedavi seçeneğini belirlemede ve lokal tutulum da cerrahi tekniğinin seçilmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır (2). Günümüzde kolorektal kanserlerin evrelemesinde American Joint Committee on Cancer (AJCC-Amerika Birleşik Kanser Komitesi) tarafından düzenlenen TNM evrelemesi kullanılmaktadır. En günceli sekizinci baskı olup 2017’de güncellenmiştir (50). Tümörün bölgesel invazyonu (T evresi), bölgesel lenf nodu tutulumu (N evresi), uzak metastaz varlığı (M evresi) evrelemeyi belirlemede kullanılan faktörlerdir (Tablo 2.2 ve Tablo 2.3).

**Tablo 2.2.** Rektum Kanserlerinde TNM Evreleme Sistemi

<b>REKTUM KANSERİ TNM EVRELEMESİ</b>	
<b>T – Primer Tümör</b>	
Tx	Primer tümör tespit edilemiyor
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Tis	Karsinoma in situ: intramukozal karsinom (Tümör muskularis mukozayı aşmaz)
T1	Tümör submukozaya invazedir
T2	Tümör muskularis propriaya invazedir
T3	Tümör perirektal dokuya invazedir
T4	Tümör viseral peritona ve/veya komşu doku, organlara invazedir
T4a	Tümör viseral peritona invazedir
T4b	Tümör komşu organlara veya dokulara invazedir
<b>N – Rejyonel Lenf Nodları</b>	
Nx	Rejyonel lenf nodu tespit edilemiyor
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı yoktur

**Tablo 2.2. (Devam) Rektum Kanserlerinde TNM Evreleme Sistemi**

<b>REKTUM KANSERİ TNM EVRELEMESİ</b>	
N1	1-3 adet reyonel lenf nodu metastazı vardır veya reyonel lenf nodu metastazı olmaksızın tümör depozitleri subseroza veya nonperitonize perikolik/perirektal yumuşak dokudadır
N1a	1 adet reyonel lenf nodu metastazı vardır
N1b	2-3 adet reyonel lenf nodu metastazı vardır
N1c	Reyonel lenf nodu metastazı olmaksızın tümör depozitleri subseroza veya nonperitonize perikolik/perirektal yumuşak dokudadır
N2	4 veya daha fazla adet reyonel lenf nodu metastazı vardır
N2a	4-6 adet reyonel lenf nodu metastazı vardır
N2b	7 veya daha fazla adet reyonel lenf nodu metastazı vardır
<b>M – Uzak metastaz</b>	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz veya peritoneal metastaz vardır
M1a	Bir bölge veya organa uzak metastaz vardır ve peritoneal metastaz yoktur
M1b	İki veya daha fazla bölge veya organa uzak metastaz vardır ve peritoneal metastaz yoktur
M1c	Periton metastazı vardır (Uzak organ metastazı da olarak veya olmaksızın)

American Joint Committee on Cancer (Amerika Birleşik Kanser Komitesi) (AJCC) Kanser Evreleme Kitapçığı, 8. Baskı, 2017 (50)

**Tablo 2.3.** Rektum Kanseri Evrelemesi

	<b>T EVRESİ</b>	<b>N EVRESİ</b>	<b>M EVRESİ</b>
<b>Evre 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Evre 1</b>	T1, T2	N0	M0
<b>Evre 2A</b>	T3	N0	M0
<b>Evre 2B</b>	T4a	N0	M0
<b>Evre 2C</b>	T4b	N0	M0
<b>Evre 3A</b>	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
<b>Evre 3B</b>	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
<b>Evre 3C</b>	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
<b>Evre 4A</b>	Herhangi T evresi	Herhangi N evresi	M1a
<b>Evre 4B</b>	Herhangi T evresi	Herhangi N evresi	M1b
<b>Evre 4C</b>	Herhangi T evresi	Herhangi N evresi	M1c

American Joint Committee on Cancer (Amerika Birleşik Kanser Komitesi) (AJCC) Kanseri Evreleme Kitapçığı, 8. Baskı, 2017 (50)

### 2.2.11. Tedavi

Rezektabl rektum kanserlerinde tedavinin temelini cerrahi oluşturur. Tümörün lokalizasyonu ve evresine göre neoadjuvan/adjuvan ihtiyacı, tedavi modalitesi ve takip planı belirlenir (2).

Cerrahi eksizyonun hedefi primer tümöral dokunun ve ilişkili lenfatik dokunun çıkartılmasıdır. Bağırsak bütünlüğü, anorektal sfinkter korunması da mümkün olduğunca hedeflenir. Cerrahi rezeksiyon seçenekleri lokal eksizyon, sfinkter koruyucu cerrahiler ve abdominoperineal rezeksiyondur. Tümör evresi ve kanserin



yerine göre cerrahi prosedür belirlenir. Sfinkter koruyucu ve abdominoperineal rezeksiyonlarda şu aşamada kabul edilen rezeksiyon tipi total mezorektal eksizyondur. Total mezorektal eksizyon, mezorektumun lateral ve sirkumferansiyel sınırlarının yani perirektal dokunun çıkartılmasıdır. Lokal eksizyon agresif özellikler sergilemeyen distal rektal tümörlerde tercih edilir. Aşağı anterior rezeksiyon (*Low anterior resection*), sfinker koruyucu bir prosedürdür. Rektumun orta ve üst kısmına lokalize tümörlerde kullanılır. Abdominoperineal rezeksiyon, alt rektuma lokalize olup sfinkter koruyucu cerrahi uygulanamayan hastalarda tercih edilen cerrahi yaklaşımdır (51).

Neoadjuvan tedavi özellikle orta ve alt rektumda yerleşimli lokal ileri evre kanserlerde önerilmektedir. T4 evreli rektal kanserler neoadjuvan tedavinin önemli bir endikasyonudur. Ayrıca neoadjuvan tedavi nodal tutulumu olanlarda da önerilmektedir. Kısa dönem veya uzun dönem radyoterapi ve bazı kemoterapötik rejimler veya bu ikilinin kombinasyonu şeklinde kemoradyoterapi olarak da uygulanabilir. Adjuvan tedavi özellikle evre 3 veya yüksek riskli evre 2 rektal kanser hastalarında önerilmektedir. Neoadjuvan tedavi almamış olanlarda önerilen rejim adjuvan kemoradyoterapi kombinasyonudur. Ancak öncesinde neoadjuvan tedavi alanlarda postoperatif kemoterapi önerilmektedir (52).

Tanı anında karaciğer metastazı olan rektum kanseri hastalarında primer tümörün ve karaciğer metastazlarının rezektabilitesine bağlı olarak yaklaşım değişmektedir. Rezektabl primer tümör ve rezektabl karaciğer metastazı olanlarda her ikisinin de aynı seansta veya farklı seanslarda rezeksiyonu uygulanır. Öncesinde kemoradyoterapi sonrasında primer tümör eksizyonu ve daha sonra karaciğer metastaz eksizyonu, karaciğer metastazlarının lokal ablasyon tedavileri gibi birçok tedavi modalitesi vardır. Primer rektal tümörün ve karaciğer metastazlarının rezektabilitesine bağlı olarak yaklaşım değişmektedir (53).

Rezeksiyon sırasında çevre yapılara fikse olup mikroskopik veya makroskopik rezidüel hastalık kalma ihtimali düşünülen tümörler rezeke edilemez kabul edilirler. Güncel kılavuzlara göre uygun hastalarda bu durumda neoadjuvan kemoradyoterapi, multiviserel cerrahi rezeksiyon ve adjuvan kemoterapi tercih edilebilir (52).

Lokal rekürren rektum kanseri tedavisi ise; önceki uygulanan tedaviler, rekürren tümörün lokal yayılımına bağlı olarak cerrahi veya radyoterapi olarak

önerilmektedir. Bu hastalarda adjuvan kemoterapi hakkında yeterli veri yoktur. Öncesinde pelvik radyoterapi almış olanlarda pelvik radyoterapi tekrarı pek önerilmemektedir. İlk rezeksiyonda cerrahi sınır negatifliği, neoadjuvan ve adjuvan tedaviler rekürrensi engellemede önem arz etmektedir (54).

### **2.3. CEA VE CA 19-9, REKTUM KANSERİ AÇISINDAN ÖNEMİ**

Tümör belirteçleri çoğunlukla protein ve glikolipid yapısında olmak üzere değişik hücre gelişim evrelerinde karsinogenez sebepli ortaya çıkan biyolojik maddeler olarak tanımlanmıştır. Tümör ilişkili antijenler klinik önemi en büyük olan gruptur. Hem normal hem neoplastik hücrelerde üretilmekle birlikte neoplastik hücrelerden üretimi belirgin olarak daha yüksektir (5).

Karsinoembriyonik antijen (CEA), 1965 yılında ortaya çıkmış olup kolorektal kanser hastalarının tedavi takibinde kullanılan en önemli tümör belirteçidir. İlk tanındığı dönemde CEA sadece kolorektal kansere spesifik olarak düşünülmüş olup, ilerleyen zamanla başka neoplazilerde de yükseldiği saptanmıştır. Örnek olarak mide, pankreas, bronş ve akciğer, meme, mesane kanserleri verilebilir. Ek olarak nonneoplastik durumlarda da (kronik pankreatit, karaciğer sirozu gibi inflamatuvar durumlar örnek verilebilir) serum CEA düzeyinin yükselebildiği saptanmıştır. CEA'nın kolorektal kansere spesifik olmaması, nonneoplastik sebeplerle de yükselebilmesi, evre 1 kanserlerde nadiren yükselmesi gibi sebeplerden dolayı tarama ve tanı metodu olarak kullanılmazlar (5). Bazı çalışmalarda evre 2 ve 3 kolorektal kanser hastalarında bazal (tedavi öncesi) CEA düzey yüksekliği daha agresif bir klinik gidişatla uyumlu olup TNM evrelemesinin yanında C evrelemesinden de bahsedilmiştir. C evrelemesi üçe ayrılır. Cx, C0 (CEA <5 ng/mL) ve C1 (CEA >5 ng/mL). Sigara içenlerde CEA düzeyi üst sınırının 10 ng/mL kabul edildiği yayınlar da olmakla birlikte genelde 5 ng/mL kabul edilir. Prognoz tahmini açısından CEA düzeyinin katkısı düşünüldüğünde preoperatif dönemde CEA düzeyine de bakılması mutlaka önerilir. Yüksekliği durumunda dissemine hastalık ihtimali düşünülmelidir (6, 7).

CEA'nın yarı ömrü yaklaşık 7 gündür. Rezidüsüz bir rezeksiyon sonrası CEA düzeyinin 4-6 haftada normale düşmesi beklenir. Kalıcı CEA yüksekliği rezidü doku

veya metastazı gösterir. Cerrahi sonrası serum CEA düzeyinde yavaş CEA yükselmesi lokal rekürrensın tipik bir bulgusu olup serum CEA düzeyinde dramatik yükselme ise en sık karaciğere olmak üzere metastaz varlığına işaret eder ve erken saptanmasını sağlar. Serum CEA düzeyini test etmenin en yararlı olduğu yerlerden biri de cerrahi sonrası relapsları erken saptamaktır. Postoperatif serum CEA düzeyi takibinin sağ kalıma anlamlı katkısı bulunmaktadır. Birçok kaynak tarafından serum CEA düzeyinin operasyon sonrası ilk 3 yıl 3-6 ayda bir, ardından 2-3 sene daha 6 ayda bir takibi önerilir (2, 3). Ek olarak ileri evre olup inoperabl hastalarda sistemik tedavi sonrası yanıt takibinde de serum CEA düzeyi takibinin yeri olup *European Group On Tumour Markers* (EGTM) dahil birçok topluluk tarafından önerilmektedir. Ancak sitotoksik tedaviler başladıktan sonra hızlı ve geçici bir serum CEA düzeyi artışı olabileceği göz ardı edilmemelidir (5).

Ca 19-9 glikoprotein yapıda bir tümör belirteci olup, özellikle GIS malignitelerinde yükselmektedir. Kolorektal kanserdeki etkinliği CEA kadar net değildir. Yapılan birçok çalışmanın sonucunda CEA'ya göre etkinliği daha düşük olup, yine de yüksekliği kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ca 19-9 yüksekliği ileri evre ve uzak metastaz varlığı ile ilişkilendirilmiştir. CEA gibi nonneoplastik süreçlerde de yükselebilmektedir. CEA gibi, tarama veya tanı yöntemi olarak kullanılmamalıdır (55).

Kolon ve rektum arasındaki bariz anatomik farklılıklar, embriyolojik kökenlerinin farklı olması (orta bağırsak, arka bağırsak), bağırsak içeriklerinin farklı olması, venöz drenajlarının farklı yollardan olması (portal, sistemik) gibi sebeplerle kolon ve rektum kanserlerinin farklı olabileceği düşünölmektedir. Rektumun distal kısmının venöz drenajı kolondan ve proksimal rektumdan farklı olarak sistemik venler üzerinden olup karaciğer by-pass edilmektedir, karaciğer metabolizması serum tümör belirteç düzeyini değiştirebilir. Bu sebeple kolon ve rektum kanserlerinde tümör belirteci düzeyleri anatomik lokalizasyona bağlı olarak değişebilir. Bunlardan yola çıkılarak Zhang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kolon kanserleri ve rektum kanserleri median serum Ca 19-9 düzeyi açısından karşılaştırılmış. Sonuç olarak nonmetastatik ve erken evre rektum kanserlerinde ortalanca serum Ca 19-9 düzeyi kolon kanserlerine göre daha yüksek saptanmış. Ca 19-9 üretiminin anatomik alana spesifik

olabileceği ve kolon ile rektum kanserlerinin benzer ancak farklı kanser tipi oldukları düşünölmüştür (8).



### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. HASTALAR VE YÖNTEM, VERİ TOPLAMA

Bu retrospektif çalışma, Ekim 2019 - Şubat 2020 tarihleri arasında tek merkez olarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma protokolü ve yürütülebilmesi için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışma retrospektif vaka raporu/serisi olup hastalar hastane sistemi Avicenna üzerinden incelenmiştir. Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takipli rektum kanseri tanılı olan hastalar incelenmiştir. Dışlama kriterleri olarak; tanı anında metastatik olan hastalar, sistemden ulaşılabilen ilk tümör belirteç düzeyleri öncesi tedavi almış olanlar (neoadjuvan veya cerrahi), adenokarsinom dışı histolojik alttiplere ait kanseri olanlar, senkron kolon tümörü olanlar olarak belirlenmiştir.

Hastanemizde rektum adenokanseri tanısı alan veya başka bir hastanede tanı alıp herhangi bir tedavi almadan tarafımıza başvuran hastalardan tanı anında metastatik olmayan, patoloji sonucu rektum adenokarsinomu olan, herhangi bir tedavi öncesi serum tümör belirteci değeri (serum CEA ve Ca 19-9) olan ve kolonoskopi ile primer tümör lokalizasyonuna ulaşılabilen 253 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Primer rektum adenokanser lokalizasyonu ve tedavi öncesi serum CEA ve Ca 19-9 değerleri dışında yaş, cinsiyet, sigara tüketimi, TNM evrelemesi (radyolojik evreleme), neoadjuvan tedavi verilip verilmediği incelenmiştir. Neoadjuvan alanlarda tedavi sonrası değerlendirilebilen ve verilerin analizine çelişkili sonuçlar katabileceği sebebiyle evreleme patolojik yerine klinik-radyolojik olarak yapılmıştır. Klinik-radyolojik evreleme için alt abdomen BT ve pelvik MRG'lerden faydalanılmıştır. Tümörün TNM evrelemesi AJCC'nin 2017'de yenilenen 8. Baskı Kanser Evreleme Kitabı'na uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar, tümör lokalizasyonuna göre üst (tümör alt sınırı anorektal halkadan 10-15 cm uzaklıktakiler), orta (tümör alt sınırı anorektal halkadan 5-10 cm uzaklıktakiler), alt (tümör alt sınırı anorektal halkadan <5 cm uzaklıktakiler) ve proksimal (tümör alt sınırı anorektal halkadan 5-15 cm uzaklıktakiler), distal (tümör alt sınırı anorektal halkadan 0-5 cm uzaklıktakiler) olarak

iki farklı şekilde gruplanmıştır. Tümörün anorektal halkadan uzaklığı kolonoskopi sonuçlarıyla değerlendirilmiştir.

### **3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Veriler SPSS for Windows 23.0 versiyonu ile analiz edildi. Değişkenlerin dağılımı çarpıklık (skewness) katsayısı, basıklık (kurtosis) katsayısı ve Kolmogorov Simirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler en az bir grupta normal dağılım göstermediğinden non-parametrik testler kullanıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortanca (min-max); kategorik değişkenler sayı ve yüzdeler ile ifade edildi. İkili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı ve  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İki'den fazla grup arasındaki farkın anlamlılığı Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi ve  $p < 0.05$ /grup sayısı değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kategorik değişkenlerin oluşturduğu gruplarda gruplar arası fark Ki-kare testi ve Linear by Linear Association testi ile değerlendirildi. Tüm hesaplamalar iki uçlu olarak yapıldı ve  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Histopatolojik değerlendirme ile tanı almış toplam 253 rektum adenokarsinomu tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 253 hastanın 162'si (%64) erkek, 91'i (%36) kadındır. Hastaların yaş ortalaması 60±12 (SS) (20-89) yaş olarak bulundu. 122'si (%48) 60 yaş altı, 131'i (%52) 60 yaş ve üzeridir. 139'u (%55) hayatlarının bir döneminde sigara içmiş, 114'ü (%45) sigara içmemiştir. Hiçbiri metastatik hastalığa sahip olmayan 253 hastanın 122'sine (%48) neoadjuvan tedavi verilmiş olup 131'ine (%52) neoadjuvan tedavi verilmemiştir. Primer tümör anatomik lokalizasyonuna göre 91'i (%36) üst rektum, 65'i (%26) orta rektum, 97'si (%38) alt rektum kanseridir. 156'sı (%62) proksimal, 97'si (%38) distal rektum kanseridir (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Hastaların klinikopatolojik özelliklerinin ortanca serum CEA düzeyine göre karşılaştırılması

Klinikopatolojik Özellikler	Serum CEA Düzeyi		P-değeri
	N (%)	Ortanca (min-max) (ng/mL)	
<b>Yaş Grubu</b>			0.218 <sup>a</sup>
<60 yaş	122 (%48)	2.33 (0.3-33.45)	
≥60 yaş	131 (%52)	2.49 (0.4-57.3)	
<b>Cinsiyet</b>			0.314 <sup>a</sup>
Erkek	162 (%64)	2.39 (0.3-57.3)	
Kadın	91 (%36)	2,21 (0.36-35.29)	
<b>Sigara Öyküsü</b>			0.315 <sup>a</sup>
Var	139 (%55)	2.32 (0.3-38.1)	
Yok	114 (%45)	2.38 (0.4-57.3)	
<b>Neoadjuvan Tedavi</b>			0.780 <sup>a</sup>
Verilmiş	122 (%48)	2.39 (0.36-57.3)	
Verilmemiş	131 (%52)	2.21 (0.3-42.42)	
<b>T Evresi</b>			<b>0.022<sup>a</sup></b>
T1-T2	40 (%16)	1.74 (0.51-23.9)	
T3-T4	213 (%84)	2.45 (0.3-57.3)	
<b>Lenf Nodu Tutulumu</b>			0.104 <sup>a</sup>
Var	165 (%65)	2.45 (0.4-57.3)	
Yok	88 (%35)	2.11 (0.3-42.42)	

**Tablo 4.1. (Devamı)** Hastaların klinikopatolojik özelliklerinin ortalanca serum CEA düzeyine göre karşılaştırılması

Klinikopatolojik Özellikler	Serum CEA Düzeyi		P-değeri
	N (%)	Ortanca (min-max) (ng/mL)	
<b>Tümörün Evresi</b>			0.074 <sup>b</sup>
Evre 1	24 (%9)	1.51 (0.51-23.05)	
Evre 2	66 (%26)	2.41 (0.3-42.42)	
Evre 3	163 (%65)	2.42 (0.4-57.3)	
<b>Tümör Yeri-1</b>			0.092 <sup>b</sup>
Üst	91 (%36)	2.18 (0.3-42.42)	
Orta	65 (%26)	2.74 (0.51-38.1)	
Alt	97 (%38)	2.15 (0.4-57.3)	
<b>Tümör Yeri-2</b>			<b>0.032<sup>a</sup></b>
Proksimal	156 (%62)	2.46 (0.3-42.42)	
Distal	97 (%38)	2.15 (0.4-57.3)	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U test ( $p<0.05$  anlamlı), <sup>b</sup>Kruskall Wallis test ( $p<0.05$ /grup sayısı anlamlı)  
CEA: Karsinoembriyonik Antijen, Min: Minimum, Max: Maksimum, N: Hasta Sayısı

Yaş grubu, cinsiyet ve sigara içme öyküsü olanlarla olmayanlar arasında ortalanca serum CEA düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. T evresi T3-T4 olanlarda ortalanca serum CEA düzeyi T1-T2 olanlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla 2.45 vs 1.74 ng/mL,  $p:0.022$ ). Lenf nodu tutulumu olan grupta olmayan gruba göre ortalanca serum CEA düzeyi daha yüksektir ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Tümörün evresi arttıkça serum CEA değerleri yükselmektedir ancak istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Primer tümör lokalizasyonu üst rektum, orta rektum, alt rektum olarak ayrılıp incelendiğinde, lokalizasyon ile ortalanca serum CEA düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak proksimal ve distal rektum olarak incelendiğinde proksimal rektum grubunda distal rektum grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek ortalanca serum CEA düzeyi görüldü (sırasıyla 2.46 vs 2.15 ng/mL,  $p:0.032$ ) (Tablo 4.1).



**Tablo 4.2.** Hastaların klinikopatolojik özelliklerinin ortanca serum Ca 19-9 düzeyine göre karşılaştırılması

Klinikopatolojik Özellikler	Serum Ca 19-9 Düzeyi		P-değeri
	N (%)	Ortanca (min-max) (U/mL)	
<b>Yaş Grubu</b>			0.300 <sup>a</sup>
<60 yaş	122 (%48)	8.5 (0.3-58.4)	
≥60 yaş	131 (%52)	10.84 (0.3-84.1)	
<b>Cinsiyet</b>			0.819 <sup>a</sup>
Erkek	162 (%64)	9.71 (0.3-84.1)	
Kadın	91 (%36)	11.1 (0.3-55.4)	
<b>Sigara Öyküsü</b>			0.480 <sup>a</sup>
Var	139 (%55)	10.3 (0.3-84.1)	
Yok	114 (%45)	8.62 (0.3-78.9)	
<b>Neoadjuvan Tedavi</b>			<b>0.042<sup>a</sup></b>
Almış	122 (%48)	10.97 (0.3-84.1)	
Almamış	131 (%52)	8.53 (0.3-59.6)	
<b>T Evresi</b>			0.910 <sup>a</sup>
T1-T2	40 (%16)	8.05 (0.8-78.9)	
T3-T4	213 (%84)	10.53 (0.3-84.1)	
<b>Lenf Nodu Tutulumu</b>			<b>0.028<sup>a</sup></b>
Var	165 (%65)	10.82 (0.3-84.1)	
Yok	88 (%35)	8.43 (0.3-59.6)	
<b>Tümörün Evresi</b>			0.095 <sup>b</sup>
Evre 1	24 (%9)	6.05 (0.8-59.6)	
Evre 2	66 (%26)	8.65 (0.3-54.3)	
Evre 3	163 (%65)	10.84 (0.3-84.1)	
<b>Tümör Yeri-1</b>			0.535 <sup>b</sup>
Üst	91 (%36)	8.4 (0.3-59.6)	
Orta	65 (%26)	10.53 (0.3-54.3)	
Alt	97 (%38)	10.7 (0.3-84.1)	
<b>Tümör Yeri-2</b>			0.498 <sup>a</sup>
Proksimal	156 (%62)	9.58 (0.3-59.6)	
Distal	97 (%38)	10.7 (0.3-84.1)	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U test (p<0.05 anlamlı), <sup>b</sup>Kruskall Wallis test (p<0.05/grup sayısı anlamlı)  
Ca 19-9: Karbohidrat Antijen 19-9, Min: Minimum, Max: Maksimum, N: Hasta Sayısı

Klinikopatolojik özelliklere göre ortanca serum Ca 19-9 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Yaş grubu, cinsiyet, sigara öyküsü ile ortanca serum Ca 19-9 değerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Lenf nodu tutulumu olanlarda lenf nodu tutulumu olmayanlara göre ortanca serum Ca 19-9 düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla 10.82 vs 8.43 U/mL, p:0.028). Lenf nodu tutulumu olması neoadjuvan tedavi kararında önemli olup, bu bulguyu destekler

nitelikte neoadjuvan tedavi verilmiş olanlarda tedavi öncesi ortalama serum Ca 19-9 değeri neoadjuvan verilmemiş olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek görüldü (sırasıyla 10.97 vs 8.53 U/mL, p:0.042). T evresi ve tümörün evresi arttıkça ortalama Ca 19-9 düzeyinde artış gözlemlendi ancak istatistiksel anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi. Ortalama Ca 19-9 düzeyi ile primer tümör lokalizasyonu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.2).

**Tablo 4.3.** Hastalar primer tümör lokalizasyonuna göre üst-orta-alt rektum olarak ayrıldığında klinikopatolojik özelliklere göre lokalizasyon ile ortalama serum CEA düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi

Klinikopatolojik Özellikler	Tümör Yeri						P-değeri*
	Üst Rektum		Orta Rektum		Alt Rektum		
	CEA (ng/mL)		CEA (ng/mL)		CEA (ng/mL)		
	N	Ortanca (min-max)	N	Ortanca (min-max)	N	Ortanca (min-max)	
<b>Yaş Grubu</b>							
<60 yaş	44	2.04 (0.3-33.45)	30	2.77 (0.51-23.9)	48	1.97 (0.41-31.99)	0.483
≥60 yaş	47	2.91 (0.8-42.42)	35	2.6 (0.57-38.1)	49	2.4 (0.4-57.3)	0.131
<b>Cinsiyet</b>							
Erkek	56	2.18 (0.3-42.42)	45	3 (0.67-38.1)	61	2.15 (0.4-57.3)	0.094
Kadın	35	2.59 (0.36-35.2)	20	2.06(0.51-16.3)	36	2.15 (0.41-7.95)	0.105
<b>Sigara Öyküsü</b>							
Var	50	2.17 (0.3-35.29)	38	3.44(0.57-38.1)	51	1.99 (0.56-18.51)	0.055
Yok	41	2.54 (0.68-42.2)	27	2.19 (0.51-16.2)	46	2.33 (0.4-57.3)	0.214
<b>Neoadjuvan Tedavi</b>							
Verilmiş	14	2.57 (0.36-25.8)	40	2.85 (0.58-38.1)	68	2.05 (0.4-57.3)	0.138
Verilmemiş	77	2.18 (0.3-42.42)	25	2.74 (0.51-23.9)	29	2.2 (0.56-10.72)	0.530
<b>T Evresi</b>							
T1-T2	14	1.68 (1.02-23.1)	8	1.8 (0.51-23.9)	18	1.91 (0.77-3.42)	0.924
T3-T4	77	2.27 (0.3-42.42)	57	2.86 (0.5-38.1)	79	2.16 (0.4-57.3)	0.120
<b>Lenf Nodu Tutulumu</b>							
Var	44	2.23 (0.68-34.2)	45	3.11 (0.58-38.1)	76	2.18 (0.4-57.3)	0.049
Yok	47	2.17 (0.3-42.42)	20	2.23 (0.51-8.09)	21	1.67 (0.41-13.15)	0.307
<b>Tümörün Evresi</b>							
Evre 1	11	1.81 (1.2-23.05)	6	1.17 (0.51-8.09)	7	1.52 (0.86-2.76)	0.281
Evre 2	39	2.42 (0.3-42.4)	13	2.5 (0.51-6.74)	14	2.05 (0.41-13.15)	0.458
Evre 3	41	2.18 (0.68-34.1)	46	3.44 (0.58-38.1)	76	2.18 (0.4-57.3)	0.045

\*Kruskall Wallis test (p<0.05/grup sayısı anlamlı)

CEA: Karsinoembriyonik Antijen, Min: Minimum, Max: Maksimum, N: Hasta Sayısı

Çalışmaya dahil edilen hastalar primer tümör lokalizasyonuna göre üst rektum-orta rektum-alt rektum olarak ayrıldığında patolojik karakteristiklere göre lokalizasyon ile ortalama serum CEA düzeyi arası ilişki değerlendirilmiştir. Çoğu klinikopatolojik özelliğe göre en düşük ortalama CEA değeri alt rektum

lokalizasyonlularda olup herhangi bir istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.3).

**Tablo 4.4.** Hastalar primer tümör lokalizasyonuna göre proksimal ve distal rektum olarak ayrıldığında klinikopatolojik özelliklere göre lokalizasyon ile ortanca serum CEA düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi

Klinikopatolojik Özellikler	Tümör Yeri				p-değeri*
	Proksimal Rektum		Distal Rektum		
	CEA (ng/mL)		CEA (ng/mL)		
	N	Ortanca (min-max)	N	Ortanca (min-max)	
<b>Yaş Grubu</b>					
<60 yaş	74	2.19 (0.3-33.45)	48	1.97 (0.41-31.99)	0.308
≥60 yaş	82	2.82 (0.57-42.42)	49	2,4 (0.4-57.3)	<b>0.044</b>
<b>Cinsiyet</b>					
Erkek	101	2.5 (0.3-42.42)	61	2.15 (0.4-57.3)	0.144
Kadın	55	2.21 (0.36-35.29)	36	2.15 (0.41-7.95)	0.105
<b>Sigara Öyküsü</b>					
Var	88	2.53 (0.3-38.1)	51	1.99 (0.56-18.51)	0.077
Yok	68	2.38 (0.51-42.42)	46	2.33 (0.4-57.3)	0.166
<b>Neoadjuvan Tedavi</b>					
Verilmiş	54	2.66 (0.36-38.1)	68	2.05 (0.4-57.3)	0.052
Verilmemiş	102	2.24 (0.3-42.42)	29	2.2 (0.56-10.72)	0.263
<b>T Evresi</b>					
T1-T2	22	1.68 (0.51-23.9)	18	1.91 (0.77-3.42)	0.807
T3-T4	134	2.58 (0.3-42.42)	79	2.16 (0.4-57.3)	<b>0.042</b>
<b>Lenf Nodu Tutulumu</b>					
Var	89	2.72 (0.58-38.1)	76	2.18 (0.4-57.3)	<b>0.025</b>
Yok	67	2.17 (0.3-42.42)	21	1.67 (0.41-13.15)	0.198
<b>Tümörün Evresi</b>					
Evre 1	17	1.5 (0.51-23.05)	7	1.52 (0.86-2.76)	0.357
Evre 2	52	2.46 (0.3-42.42)	14	2.05 (0.41-13.15)	0.331
Evre 3	87	2.6 (0.58-38.1)	76	2.18 (0.4-57.3)	<b>0.035</b>

\*Mann-Whitney U test (p<0.05 anlamlı)

CEA: Karsinoembriyonik Antijen, Min: Minimum, Max: Maksimum, N: Hasta Sayısı

Çalışmaya dahil edilen hastalar primer tümör lokalizasyonuna göre proksimal-distal rektum olarak ayrıldığında klinikopatolojik özelliklere göre lokalizasyon ile ortanca serum CEA düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Yaş gruplarına bakıldığında 60 yaş altı grupta primer tümör lokalizasyonu ile ortanca serum CEA düzeyi arası istatistiksel anlamlı ilişki olmayıp, 60 yaş ve üzeri grupta primer tümör lokalizasyonu proksimal rektum olan grupta ortanca serum CEA düzeyi primer tümör lokalizasyonu distal rektum olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek

saptanmıştır (p:0.044). Aynı şekilde radyolojik T evresi T3-T4 olan, lenf nodu tutulumu olan ve evre 3 olan gruplarda primer tümör lokalizasyonu proksimal rektum olan grupta primer tümör lokalizasyonu distal rektum olanlara göre ortanca serum CEA düzeyi istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla p:0.042-0.025-0.035). Geri kalan patolojik karakteristiklere göre değerlendirildiğinde başka istatistiksel anlamlı bulgu saptanmamış olup neredeyse tüm karakteristiklere göre incelendiğinde sayısal değer olarak primer tümör lokalizasyonu proksimal rektum olanlarda ortanca serum CEA düzeyi daha yüksek görünmektedir (Tablo 4.4).

**Tablo 4.5.** Hastalar primer tümör lokalizasyonuna göre üst-orta-alt rektum olarak ayrıldığında klinikopatolojik karakteristiklere göre lokalizasyon ile ortanca serum Ca 19-9 düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi

Klinikopatolojik Özellikler	Tümör Yeri							P-değeri*
	Üst Rektum		Orta Rektum		Alt Rektum			
	Ca 19-9 (U/mL)		Ca 19-9 (U/mL)		Ca 19-9 (U/mL)			
	N	Ortanca (min-max)	N	Ortanca (min-max)	N	Ortanca (min-max)		
<b>Yaş Grubu</b>								
<60 yaş	44	6.58 (0.3-58.4)	30	10.35 (0.6-54.3)	48	9.18 (0.3-50.9)	0.215	
≥60 yaş	47	10.8 (0.3-59.6)	35	10.7(0.3-51.12)	49	11.43 (0.3-84.1)	0.923	
<b>Cinsiyet</b>								
Erkek	56	7.96 (0.3-59.6)	45	10.7(0.3-51.12)	61	9.72 (0.3-84.1)	0.342	
Kadın	35	11.71(0.3-40.6)	20	9.3(0.6-54.3)	36	11.57 (0.3-55.4)	0.777	
<b>Sigara Öyküsü</b>								
Var	50	9.53 (0.3-59.6)	38	10.85 (0.3-51.2)	51	10.3 (0.3-84.1)	0.854	
Yok	41	8 (0.3-35.64)	27	8.9 (0.6-54.3)	46	11.13 (0.3-78.9)	0.239	
<b>Neoadjuvan Tedavi</b>								
Verilmiş	14	11.2 (3-29.75)	40	10,9 (0.3-54.3)	68	11.14 (0.3-84.1)	0.957	
Verilmemiş	77	8 (0.3-59.6)	25	9.6 (0.3-42.1)	29	8.6 (0.3-49.34)	0.974	
<b>T Evresi</b>								
T1-T2	14	10.6 (0.8-59.6)	8	5.85 (2.5-14.5)	18	9.71 (0.91-78.9)	0.287	
T3-T4	77	8.32 (0.3-58.4)	57	11.1 (0.3-54.3)	79	10.82 (0.3-84.1)	0.280	
<b>Lenf Nodu Tutulumu</b>								
Var	44	9.35 (0.3-58.4)	45	10.7 (0.3-51.12)	76	11.14 (0.3-84.1)	0.945	
Yok	47	8.32 (0.3-59.6)	20	9.3 (0.6-54.3)	21	7.1 (0.3-42.9)	0.669	
<b>Tümörün Evresi</b>								
Evre 1	11	9.5 (0.8-59.6)	6	5.06 (2.5-14.5)	7	6.6 (0.91-26.7)	0.292	
Evre 2	39	8 (0.3-45.61)	13	13.23 (0.6-54.3)	14	10.15 (0.3-42.9)	0.233	
Evre 3	41	10.3 (0.3-58.4)	46	10.85(0.3-51.12)	76	11.14 (0.3-84.1)	0.938	

\* Kruskall Wallis test (p<0.05/grup sayısı anlamlı)

Ca 19-9: Karbohidrat Antijen 19-9, Min:Minimum, Max:Maksimum, N:Hasta Sayısı

Çalışmaya dahil edilen bireyler primer tümör lokalizasyonuna göre üst rektum-orta rektum-alt rektum olarak ayrıldığında patolojik karakteristiklere göre lokalizasyon ile ortanca serum Ca 19-9 düzeyi arası ilişki değerlendirilmiştir. Klinikopatolojik özelliklere göre lokalizasyon ile ortanca serum Ca 19-9 değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.5).

**Tablo 4.6.** Hastalar primer tümör lokalizasyonuna göre proksimal ve distal rektum olarak ayrıldığında klinikopatolojik özelliklere göre lokalizasyon ile ortanca serum Ca 19-9 düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi

Klinikopatolojik Özellikler	Tümör Yeri					p-değeri*
	Proksimal Rektum		Distal Rektum		p-değeri*	
	Ca 19-9 (U/mL)		Ca 19-9 (U/mL)			
	N	Ortanca (min-max)	N	Ortanca (min-max)		
<b>Yaş Grubu</b>						
<60 yaş	74	8.16 (0.3-58.4)	48	9.18 (0.3-50.9)	0.473	
≥60 yaş	82	10.75 (0.3-59.6)	49	11.43 (0.3-84.1)	0.709	
<b>Cinsiyet</b>						
Erkek	101	9.5 (0.3-59.6)	61	9.72 (0.3-84.1)	0.722	
Kadın	55	9.6 (0.3-54.3)	36	11.57 (0.3-55.4)	0.587	
<b>Sigara Öyküsü</b>						
Var	88	10.42 (0.3-59.6)	51	10.3 (0.3-84.1)	0.770	
Yok	68	8.2 (0.3-54.3)	46	11.13 (0.3-78.9)	0.143	
<b>Neoadjuvan Tedavi</b>						
Verilmiş	54	10.9 (0.3-54.3)	68	11.14 (0.3-84.1)	0.781	
Verilmemiş	102	8.16 (0.3-59.6)	29	8.6 (0.3-49.34)	0.820	
<b>T Evresi</b>						
T1-T2	22	6.45 (0.8-59.6)	18	9.71 (0.91-78.9)	0.559	
T3-T4	134	10.08 (0.3-58.4)	79	10.82 (0.3-84.1)	0.628	
<b>Lenf Nodu Tutulumu</b>						
Var	89	10.53 (0.3-58.4)	76	11.14 (0.3-84.1)	0.741	
Yok	67	8.53 (0.3-59.6)	21	7.1 (0.3-42.9)	0.776	
<b>Tümörün Evresi</b>						
Evre 1	17	5.8 (0.8-59.6)	7	6.6 (0.91-26.7)	0.656	
Evre 2	52	8.62 (0.3-54.3)	14	10.15 (0.3-42.9)	0.987	
Evre 3	87	10.7 (0.3-58.4)	76	11.14 (0.3-84.1)	0.732	

\*Mann-Whitney U test (p<0.05 anlamlı)

Ca 19-9: Karbohidrat Antijen 19-9, Min: Minimum, Max: Maksimum, N: Hasta Sayısı

Çalışmaya dahil edilen hastalar primer tümör lokalizasyonuna göre proksimal-distal rektum olarak ayrıldığında klinikopatolojik özelliklere göre lokalizasyon ile

ortanca serum Ca 19-9 düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Primer tümör lokalizasyonu ile ortanca serum Ca 19-9 değeri arası istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.6).

**Tablo 4.7.** Normal (<5 ng/mL), yüksek (≥5 ng/mL) tedavi öncesi serum CEA düzeyine sahip hastaların primer tümör lokalizasyonları

	Serum CEA düzeyi				P-değeri*
	<5 ng/mL (Normal)		≥5 ng/mL (Yüksek)		
	N	%	N	%	
<b>Toplam Birey Sayısı</b>	191	%76	62	%24	
<b>Tümör Yeri</b>					<b>0.037</b>
Üst Rektum	67	%74	24	%26	
Orta Rektum	43	%66	22	%34	
Alt Rektum	81	%83	16	%17	
<b>Tümör Yeri</b>					<b>0.019</b>
Proksimal Rektum	110	%70	46	%30	
Distal Rektum	81	%83	16	%17	

\*Ki-kare testi, CEA: Karsinoembriyonik Antijen

**Tablo 4.8.** Normal (<35 U/mL), yüksek (≥35 U/mL) tedavi öncesi serum CA 19-9 düzeyine sahip hastaların primer tümör lokalizasyonları

	Serum Ca 19-9 düzeyi				P-değeri*
	<35 U/mL (Normal)		≥35 U/mL (Yüksek)		
	N	%	n	%	
<b>Toplam Birey Sayısı</b>	235	%93	18	%7	
<b>Tümör yeri</b>					<b>0.902</b>
Üst Rektum	84	%92	7	%8	
Orta Rektum	60	%92	5	%8	
Alt Rektum	91	%94	6	%6	
<b>Tümör yeri</b>					<b>0.650</b>
Proksimal Rektum	144	%92	12	%8	
Distal Rektum	91	%94	6	%6	

\*Ki-kare testi, Ca 19-9: Karbohidrat Antijen 19-9

CEA ve Ca 19-9 serum ortanca değerlerinden farklı olarak ayrıca normal ve yüksek değer olarak ayrılarak primer tümör lokalizasyonu ile serum tümör belirteci değeri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. CEA için sınır değeri 5 ng/mL, Ca 19-9 için 35 U/mL alınmıştır. 253 hastanın 191'inde (%76) CEA değeri normal bulunmuştur. 253 hastanın 235'inde (%93) Ca 19-9 değeri normal bulunmuştur. Yapılan Ki-kare testi sonucunda primer tümör lokalizasyonu proksimal rektum olan grupta hastaların %30'u, distal rektum olan grupta %17'sinde CEA düzeyi yüksek olup istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (p:0.019). Primer tümör lokalizasyonu üçe bölündüğünde de üst rektumda %26, orta rektumda %34, alt rektumda %17'sinde CEA düzeyi yüksek olup istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (p:0.037) (Tablo 4.7). Ki-kare testi sonucunda primer tümör lokalizasyonu ile serum Ca 19-9 arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.8).

## 5. TARTIŞMA

CEA ve Ca 19-9 kolorektal kanserlerde iyi bilinen ve uzun süredir üzerine çalışılmış serum tümör belirteçleridir. Preoperatif dönemde evreleme, prognoz hakkında bilgi verme, postoperatif takip bilinen ve sık kullanım alanlarıdır. Yüksek serum tümör belirteci düzeyi rekürrens ve metastazların erken saptanmasında yardımcıdır. Tümörün kolonoskopi ile makroskopik görüntülenmesi ve biyopsi alınması kolorektal kanserde optimal tanı yöntemidir. CEA ve Ca 19-9'un tanısal amaçlı veya tarama yöntemi olarak kullanılmaması gerekmektedir.

2000 yılında AJCC kolorektal çalışma grubu AJCC TNM evreleme sistemine serum CEA düzeyini (C evresi) dahil etmiştir (56). Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (*American Society of Clinical Oncology-ASCO*) ve EGTM (*European Group on Tumor Markers*) preoperatif serum CEA düzeyinin kolorektal kanserlerde prognostik değer kattığını desteklemektedir (57, 58).

Rektumun anatomik kısımları arasındaki farklılıklardan yola çıkarak yaptığımız çalışmamızda serum CEA ve Ca 19-9 düzeyinin lokalizasyon spesifik bazı davranışları olabileceğini araştırdık.

Çalışmamızın sonuçlarında, hastalarımızın literatüre göre daha genç olduğu gözlemlendi. Proksimal rektum kanserlerinde ortanca serum CEA düzeyinin distal rektum kanserlerine göre daha yüksek olduğu görüldü. Primer tümör lokalizasyonu üst rektum, orta rektum, alt rektum olarak ayrılıp incelendiğinde lokalizasyon ile ortanca serum CEA düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.092) ancak proksimal ve distal olarak incelendiğinde proksimal rektum grubunda distal rektum grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek ortanca serum CEA düzeyi görüldü (2.46 vs 2.15 ng/mL, p:0.032). Ayrıca çalışmaya dahil edilen bireyler klinikopatolojik özelliklere göre ayrı ayrı incelenerek lokalizasyon ile ortanca serum CEA düzeyi arası ilişki değerlendirilmiştir. Primer tümör lokalizasyonu üst-orta-alt olarak ayrıldığında çoğu klinikopatolojik özelliğe göre en düşük ortanca CEA değerleri alt rektum lokalizasyonlularda saptanmıştır, ancak istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Primer tümör lokalizasyonu proksimal ve distal rektum olarak ayrıldığında 60 yaş ve üzeri grupta, T evresi T3-T4 olanlarda, lenf nodu tutulumu



olanlarda ve evre 3 kanserlerde istatistiksel anlamlı olarak proksimal rektum lokalizasyonlularda ortanca serum CEA düzeyi distal rektumdakilerden istatistiksel anlamlı olarak yüksektir (sırasıyla p:0.044-0.042-0.025-0.035). Serum CEA düzeyi için 5 ng/ml sınır değeri belirlenip normal (<5 ng/mL) ve yüksek ( $\geq$ 5 ng/mL) olarak ayrılarak değerlendirildiğinde de proksimal rektum lokalizasyonlu tümörler lehine istatistiksel anlamlı bulgu saptanmıştır (sırasıyla %30 vs %17, p:0.019). Ayrıca üst-orta-alt rektum olarak ayrılıp yapılan Ki-kare analizinde proksimal rektumun orta rektum kısmında en yüksek serum CEA değerleri saptanmıştır. Bulgularımız serum CEA düzeyinin rektum adenokarsinomunda primer tümör lokalizasyonuna göre değişebileceğini ve proksimal rektum lokalizasyonlularda daha yüksek olduğunu destekler niteliktedir. Sigara tüketiminin CEA düzeyini yükselttiği bilinmektedir. Serum CEA değerinin üst sınırının 5 ng/mL olarak belirlenmesinin sebebi çalışmanın retrospektif olması, sigara verisi ile ilgili bilgilerin eksikliği ihtimali göz önüne alınarak planlanmıştır. Yaptığımız analizlerde serum Ca 19-9'un lokalizasyon spesifik herhangi bir bulgu verdiği saptanmamıştır.

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında, Ocak 2020 tarihinde yayımlanan, Wu ve ark. tarafından yapılan çalışmada evre 1-2 rektum kanseri tanılı 19.184 hasta T-evresi ve preoperatif serum CEA düzeyinin sağkalımla ilişkisini araştırma amaçlı çalışmaya dahil edilmiş. Yapılan analizde primer rektum tümörü lokalizasyonu rektosigmoid bileşke ve rektum olarak ayrılmış olup CEA düzeyi <5 ve  $\geq$ 5 ng/mL olarak ayrılmıştır. Analiz sonucunda rektosigmoid bileşkede serum CEA düzeyi rektuma göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p:0.034) (59). 2012 yılında Tarantino ve ark. tarafından yapılan çalışmada evre 1-3 rektum kanseri tanılı 504 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup preoperatif CEA düzeyi (<5 ve  $\geq$ 5 ng/mL) ile sağkalım arası ilişki incelenmiş. Yapılan analizlerde primer rektum tümör lokalizasyonunun anorektal halkaya olan mesafesi ele alınmış olup CEA değeri ile primer rektum tümörü lokalizasyonu arası istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (60). 2006 senesinde Park ve ark. tarafından yapılan çalışmada evre 2-3 rektum kanseri tanılı 715 birey çalışmaya dahil edilmiş olup preoperatif CEA düzeyi ile operasyon sonrası rekürrens arası ilişki incelenmiş. Yapılan analizlerde primer rektum tümör lokalizasyonu üst-orta-alt şeklinde üçe bölünmüş olup preoperatif CEA düzeyi ( $\leq$ 5 ve >5 ng/mL) ile primer rektum tümörü lokalizasyonu arasında bir ilişki saptanmamıştır (61). Yine 2006

yılında Park ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada evre 2-3 rektum kanseri tanılı 141 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup preoperatif CEA düzeyi ile preoperatif kemoradyoterapi sonrası yanıt arasındaki ilişki incelenmiştir. Yapılan analizlerde primer rektum tümör lokalizasyonu anorektal halkadan <6 cm mesafe ve  $\geq 6$  cm mesafe olarak ikiye bölünmüş olup primer rektum tümörü lokalizasyonu ile serum CEA değeri ( $\leq 5$  ve  $> 5$  ng/mL) arası anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (62).

Literatürde kolon ve rektum kanserlerinde serum CEA ve Ca 19-9 düzeyini karşılaştıran çalışmalar da olup farklı sonuçlar mevcuttur. 2019 yılında You ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada evre 2-3 kolorektal kanserlerde preoperatif serum CEA ve Ca 19-9 düzeyinin prognoza etkisi araştırılmış olup 735 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Yapılan analizde CEA rektum kanserlerinde kolon kanserlerine göre daha yüksek saptanmış olup (p:0.006) Ca 19-9 düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (63). Yine 2019 yılında Ramphal ve ark. tarafından yapılan serum CEA düzeyinin kolorektal kanser hastalarında rekürrens ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada 2093 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup serum CEA düzeyi primer tümörü kolonda olan hastalarda rektumda olan hastalara göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p<0.01) (64). 2007 yılında Li ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada evre 1-3 kolorektal kanser tanılı 230 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup kolon ve rektum kanserli hastalar arasındaki farklılıklar araştırılmıştır. Yapılan analizde serum CEA düzeyi rektum kanserli hastalarda kolon kanserlilere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p:0.038) (65). Zhang ve ark. tarafından 2013 yılında yapılan bir çalışmada ise kolon ve rektum kanserli hastaların serum Ca 19-9 düzeyleri karşılaştırılmış olup erken evre, nonmetastatik rektum ve kolon kanserleri karşılaştırıldığında erken evre rektum kanserlerinde median serum Ca 19-9 düzeyi kolon kanserlilere göre daha yüksek saptanmıştır (p:0.015) (8). Hem CEA hem Ca 19-9 düzeyinin lokasyon ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (66-73).

Genel olarak CEA düzeyinin rektum kanserinde daha anlamlı yüksek çıkması, rektumun alt ve üst kesiminin anatomik-yapısal farklılıkları göz önüne alınarak çalışma rektum kanserli hastalarda yapılmıştır.

Çalışmalar arasındaki bu farklı sonuçlar çoğu çalışmada hasta sayısı yetersizliği, metastatik hastaların da dahil edilmesi, rektum anatomisinin farklı

şekillerde bölünmesi (anorektal halkadan uzaklığın belirtildiği sürekli değişken, distal-proksimal, üst-orta-alt, rektosigmoid bileşke-rektum vb.), CEA-Ca 19-9 değerlerinin farklı şekilde analize dahil edilmesi (ortanca, sınır değer üstü ve altı gibi), farklı laboratuvarlarda farklı serum tümör belirteci sınır değerleri olabilir.

Çalışmamızda ayrıca T3-T4 rektal tümörlerdeki ortanca serum CEA düzeyi T1-T2 tümörlere göre beklendiği üzere istatistiksel anlamlı olarak (p:0.022) daha yüksek görülmüş olup literatürdeki çalışmalarla da desteklenebilir niteliktedir (59, 74).

Çalışmamızda ortanca serum Ca 19-9 düzeyi lenf nodu tutulumu olanlarda olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p:0.028). Lenf nodu tutulumu olması neoadjuvan tedavi kararında önemli bir bulgudur. Neoadjuvan tedavi genelde lokal ileri evrede veriliyor olup bunu destekler şekilde neoadjuvan tedavi verilmiş olan grupta tedavi öncesi ortanca serum Ca 19-9 değeri neoadjuvan tedavi verilmemiş olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek görüldü (p:0.042). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde lenf nodu tutulumu ile serum Ca 19-9 değerleri arasındaki ilişkinin anlamlı da anlamsız da görülmesi şeklinde çelişkili sonuçlar mevcuttur (69, 71). Radyolojik görüntülemenin yeterli olmadığı veya operasyon esnasında yeterli sayıda lenf nodu disseksiyonu yapılamamış olan hastalarda Ca 19-9 değeri yüksekliği de lenf nodu tutulumu açısından yol gösterici olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından en önemlisi neoadjuvan tedavi alan hastalarda tedavi öncesi radyolojik evreye göre tümör belirteçlerin ilişkisi incelenmiştir. Neoadjuvan almayan grupta ise evre patolojik evre olarak planlanmıştır. Ancak hem neoadjuvan tedavi alan hem de almayan grupta radyolojik evreleme çalışmaya dahil edilip patolojik evreler çıkartılarak hata payı kaldırılmaya çalışılmıştır. Hasta sayısının artırılması ileride daha anlamlı çalışmalara destek verecektir.

## 6. SONUÇLAR

Kolon ve rektum kanseri; anatomik bölge, davranış farklılıkları, tedavi, prognoz ve seyir farklılıkları göstermektedir. Bu farklılıkların biyobelirteçlere yansımaya olasılığı ve literatürde bunu destekleyen veriler göz önüne alınarak bu çalışmada rektum kanserlerinde tümör lokalizasyonu ile tümör belirteç düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Analizlerimizin sonuçlarında serum CEA düzeyinin proksimal rektum kanserlerinde distal rektum kanserlerine göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Klinikopatolojik özelliklere göre alt gruplara bakıldığında 60 yaş ve üzeri grupta, T evresi T3-T4 olan grupta, lenf nodu tutulumu olan grupta ve evre 3 olan grupta istatistiksel anlamlı ilişkinin devam ettiği gözlenmektedir. Ayrıca T evresi T3-T4 olan grupta ortanca serum CEA düzeyi T1-T2 olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek görüldü. Serum Ca 19-9 düzeyi, yaptığımız analizlerde lokalizasyon spesifik özellik göstermemiştir. Bununla birlikte lenf nodu tutulumu olan grupta ortanca serum Ca 19-9 düzeyi lenf nodu tutulumu olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olup, tedavi planlamasında gereğinde katkı sağlayabilecek bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bulgularla yola çıkarak rektum kanserlerinde lokalizasyon ile serum tümör belirteç değerinin arasında bir ilişki olabileceğini düşünmekteyiz. Ek olarak serum Ca 19-9 düzeyinin de radyolojik görüntülemenin yetersiz kaldığı veya operasyon esnasında yetersiz lenf nodu çıkartılanlarda tedavi planlamada katkı sağlayabilecek bir parametre olduğunu düşünmekteyiz. Hasta sayısının artırılması ilerde daha anlamlı çalışmalara destek verecektir.

## ÖZET

### REKTUM KANSERLERİNDE TÜMÖR LOKALİZASYONU İLE SERUM CEA VE CA 19-9 DÜZEYLERİ ARASINDA KORELASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Günümüzde kolorektal kanserler hem kadınlarda, hem erkeklerde üçüncü sık görülen kanser türüdür. Tarama yöntemlerinin gelişmesi ve toplumun bilgilendirilmesinin etkisiyle erken dönemde tanı alan bireylerin sayısı artmaktadır. Rektum kanserleri toplam kolorektal kanser insidansının yaklaşık %35'ini oluşturuyor olup, sıklığı giderek artmaktadır. Kolon ve rektum kanseri; anatomik bölge, davranış farklılıkları, tedavi, prognoz ve seyir farklılıkları göstermektedir. Bu farklılıkların biyobelirteçlere yansımaya olasılığı ve literatürde bunu destekleyen veriler göz önüne alınarak rektum kanserlerinde primer tümör lokalizasyonu ile tümör belirteçleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Çalışma retrospektif vaka raporu/serisi olup Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takipli rektum adenokarsinomu tanılı hastalar hastane sistemi üzerinden geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri ile hastaların tedavi öncesi serum CEA ve Ca 19-9 değeri, primer rektum tümörü lokalizasyonu, diğer klinik ve radyolojik özellikleri incelenmiştir. Tanı anında metastatik olmayan, patoloji sonucu adenokarsinom olan, herhangi bir tedavi öncesi serum tümör belirteci değeri olan ve kolonoskopi ile primer tümör lokalizasyonuna ulaşılabilen 253 rektum kanseri hastası çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmanın sonuçlarında, primer tümör lokalizasyonu proksimal rektum olan grupta distal rektum grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamı olarak daha yüksek ortanca serum CEA düzeyi görüldü (sırasıyla 2.46 vs 2.15 ng/mL, p:0.032). Klinikopatolojik özelliklere göre ayrı ayrı incelendiğinde 60 yaş ve üzeri grupta, T evresi T3-T4 olanlarda, lenf nodu tutulumu olanlarda ve AJCC evre 3 kanserlerde istatistiksel anlamı olarak proksimal rektum lokalizasyonlularda ortanca serum CEA düzeyi distal rektumdakilerden yüksek görüldü (sırasıyla p:0.044-0.042-0.025-0.035). Serum Ca 19-9 düzeyi açısından lokalizasyon spesifik bir bulgu saptanmadı.

Çalışmada ayrıca T3-T4 rektal kanserlerde ortanca serum CEA düzeyi T1-T2 olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek görüldü (sırasıyla 2.45 vs 1.74 ng/mL, p:0.022). Ek olarak yapılan analizlerde ortanca serum Ca 19-9 düzeyi lenf nodu tutulumu olanlarda olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olup (sırasıyla 10.82 vs 8.43 U/mL, p:0.028) radyolojik görüntülemenin yetersiz olduğu veya operasyon esnasında yeterli sayıda lenf nodu disseksiyonu yapılamayan durumlarda Ca 19-9 yüksekliğinin lenf nodu tutulumu açısından yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak rektumun kısımları arasındaki farklılıklardan yola çıkılarak tümör belirteç düzeylerinin primer rektum adenokarsinomu anatomik lokalizasyonuna ve evreye göre değişebileceği görüldü. Bu da evrelemede arada kalın vakalarda tümör belirteçlerinin ek katkı sağlayabileceği fikrini akla getirmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Rektum kanseri, tümör lokalizasyonu, CEA, CA 19-9, tümör belirteçleri

## **ABSTRACT**

### **EVALUATION OF CORRELATION BETWEEN TUMOR LOCALIZATION AND VALUES OF SERUM CEA AND CA 19-9 IN RECTAL CANCER**

Currently, colorectal cancers are the third most common type of cancer in both women and men. With the improvement of screening methods and increasing knowledge of the society, the number of individuals diagnosed with early colorectal cancer increases. Rectal cancers account for approximately 35% of the total colorectal cancer incidence and its frequency is gradually increasing. Colon and rectum cancers show differences about anatomical region, tumor behaviour, response to treatment and prognosis. Considering the possibility of these differences reflected in biomarkers and the data supporting this in the literature, the relationship between tumor localization and serum values of tumor markers were investigated in this study.

This study is a retrospective case report/series. Patients followed up with diagnosis of rectal adenocarcinoma in Ankara University Medical Faculty Medical Oncology Department were examined retrospectively. Demographic features of patients, serum CEA and Ca 19-9 values, primary rectum tumor localization, and other clinical-radiological features of patients were examined. 253 rectal cancer patients who were nonmetastatic at the time of diagnosis, had adenocarcinoma as result of pathology, had pretreatment (both neoadjuvant and surgery) serum tumor marker values and had primary rectal tumor localisation obtained by colonoscopy were included in the study.

In the results of the study, the group with primary tumor localized at proximal rectum showed statistically significantly higher median serum CEA levels compared to the distal rectum group (respectively 2.46 vs 2.15 ng/mL,  $p:0.032$ ). When examined separately according to the clinicopathological features, the median serum CEA level was found to be statistically significantly higher in the group of 60 years and older, in patients with T stage T3-T4, in patients with lymph node involvement, and in stage 3 cancer patients compared to those in the distal rectum (respectively  $p:0.044-0.042-0.033-0.035$ ). There was no localization specific finding in terms of serum Ca 19-9 values.

The median serum CEA level in T stage T3-T4 rectal cancers was observed statistically significantly higher than those with T1-T2 (respectively 2.45 vs 1.74 ng/mL, p:0.022). In addition the median serum Ca 19-9 level was found to be statistically significantly higher in those with lymph node involvement than those without lymph node involvement (respectively 10.82 vs 8.43 U/mL, p:0.028). It suggests that high value of serum Ca 19-9 can guide in terms of lymph node involvement in cases where imaging is insufficient or if insufficient number of lymph nodes are obtained during the surgery.

In conclusion, based on the differences between the parts of the rectum, it was seen that tumor marker levels may vary according to the anatomical localization and stage of primary rectal adenocarcinoma. This brings the idea that tumor markers can contribute in cases with uncertain staging.

**Keywords:** Rectal cancer, tumor localization, CEA, CA 19-9, tumor markers



## KAYNAKLAR

1. Benson, A.B., Venook, A.P., Al-Hawary, MM. Cederquist, L. Chen, Y.J., Ciombor, K.K., Cohen, S., Cooper, H.S., Deming, D., Engstrom, P.F., Grem, J.L., Grothey, A., Hochster, H.S., Hoffe, S., Hunt, S., Kamel, A., Kirilcuk, N., Krishnamurthi, S., Messersmith, W.A., Meyerhardt, J., Mulcahy, M.F., Murphy, J.D., Nurkin, S., Saltz, L., Sharma, S., Shibata, D., Skibber, J.M., Sofocleous, C.T., Stoffel, E.M., Stotsky-Himelfarb, E., Willett, C.G., Wuthrick, E., Gregory, K.M., Gurski, L., Freedman-Cass, D.A. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018; 16(7): 874-901.
2. Glynne-Jones, R., Wyrwicz, L., Tiret, E., Brown, G., Rödel, C., Cervantes, A., Arnold, D. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017; 28(suppl\_4): 22-40.
3. Fazeli, M.S. and Keramati, M.R. Rectal cancer: a review. *Med J Islam Repub Iran*, 2015; 29: p. 171-193.
4. Nishihara, R., Glass, K., Mima, K., Hamada, T., Nowak, J.A., Qian, Z.R., Kraft, P., Giovannucci, EL., Fuchs, C.S., Chan, A.T., Quackenbush, J., Ogino, S., Onnela, JP. Biomarker correlation network in colorectal carcinoma by tumor anatomic location. *BMC Bioinformatics*. 2017; 18(1): p. 304-317.
5. Lech, G., Słotwiński, R., Słodkowski, M., Krasnodebski, I.W. Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: Recent therapeutic advances. *World Journal of Gastroenterology*, 2016; 22(5): 1745-55.
6. Lech, G., Slotwinski, R., and Krasnodebski I.W. The role of tumor markers and biomarkers in colorectal cancer. *Neoplasma*. 2014; 61(1): 1-8.
7. Thirunavukarasu, P., Sukumar, S., Sathaiah, M., Mahan, M., Pragatheeshwar, K.D., Pingpank, J.F., Zeh, H. 3rd, Bartels, C.J., Lee, K.K., Bartlett, D.L. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011; 103(8): 689-97.

8. Zhang, S., Chen, Y., Zhanmeng, Z., Yunlong, D., Shaungyi, R., Yunfei, Z. Differential expression of carbohydrate antigen 19-9 in human colorectal cancer: A comparison with colon and rectal cancers. *Molecular and Clinical Oncology*. 2013; 1(6): 1072-1078.
9. Barleben, A. and Mills, S. Anorectal anatomy and physiology. *Surgical Clinics of North America*. 2010; 90(1): 1-15
10. Lee, J.M. and Kim, N.K. Essential Anatomy of the Anorectum for Colorectal Surgeons Focused on the Gross Anatomy and Histologic Findings. *Annals of Coloproctology*. 2018; 34(2): 59-71.
11. Burdan, F., Sudol-Szopinska I., Staroslawska, E., Kolodziejczak, M., Klepacz, R., Mocarska, A., Caban, M., Zelazowska-Cieslinska, I., Szumilo, J. Magnetic resonance imaging and endorectal ultrasound for diagnosis of rectal lesions. *European Journal of Medical Research*. 2015; 20: 4-17
12. Kara, F., İltar, H., Keskinçiliç B., Türkyılmaz, M., Hacıkamiloğlu, E., Deniz, E., Boztaş, G., DüNDAR, S., Ergün, A., Sevinç, A., Tütüncü, S., Atik, E. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı. Ankara, 2018.
13. Siegel, R., Desantis, C., Jemal, A. Colorectal cancer statistics. 2014; *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2014; 64(2): 104-17.
14. Tariq, K. and Ghias, K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biology & Medicine*. 2016; 13(1): 120-35.
15. Wei, E.K., Giovannucci, E., Wu, K., Rosner, B., Fuchs, C.S., Willett, W.C., Colditz, G.A. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *International Journal of Cancer*. 2004; 108(3): 433-42.
16. Servomaa, K., Kiuru, A. Kosma, V.M., Hirvikoski, A., Rytömaa, T. p53 and K-ras gene mutations in carcinoma of the rectum among Finnish women. *Molecular Pathology*. 2000; 53(1): 24-30.
17. Terry, P.D., Miller, A.B. Rohan, T.E. Prospective cohort study of cigarette smoking and colorectal cancer risk in women. *International Journal Cancer*. 2002; 99(3): 480-3.

18. Baxter, N.N., Tepper, J.E., Durham, S.B., Rothenberger, D.A., Virnig, B.A. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005; 128(4): 819-24.
19. Yuhara, H., Steinmaus, C., Cohen, S.E., Corley, D.A., Tei, Y., Buffler, P.A. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *The American Journal of Gastroenterology*, 2011; 106(11): 1911-21.
20. Fleming, M., Ravula, S., Tatishchev, S.F., Wang, H.L. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2012; 3(3): 153-73.
21. Bosman, F.T., World Health Organization., and International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. World Health Organization classification of tumours. 2010, Lyon: International Agency for Research on Cancer.
22. Majumdar, S.R., Fletcher, R.H., Evans, A.T. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *The American Journal of Gastroenterology*. 1999; 94(10): 3039-45.
23. Saidi, H.S., Karuri, D., Nyaim, E.O. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. *East African Medican Journal*. 2008; 85(6): 259-62.
24. Zavoral, M., Suchanek, S., Majek, O., Fric, P., Minarikova, P., Minarik, M., Seifert, B., Dusek, L. Colorectal cancer screening: 20 years of development and recent progress. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20(14): 3825-34.
25. Provenzale, D., Gupta, S., Ahnen, D.J., Markowitz, A.J., Chung, D.C., Mayer, R.J., Regenbogen, S.E., Blanco, A.M., Bray, T., Cooper, G., Early, D.S., Ford, J.M., Giardiello, F.M., Grady, W., Hall, M.J., Halverson, A.L., Hamilton, S.R., Hampel, H., Klapman, J.B., Larson, D.W., Lazenby, A.J., Llor, X., Lynch, P.M., Mikkelsen, J., Ness, R.M., Slavin, T.P., Sugandha, S., Weiss, J.M., Dwyer, M.A., Ogba, N. NCCN Guidelines Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 1.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018; 16(8): 939-949.

26. Rex, D.K., Boland, C.R., Dominitz, J.A., Giardiello, F.M., Johnson, D.A., Kaltenbach, T., Levin, T.R., Lieberman, D., Robertson, D.J. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *The American Journal of Gastroenterology*. 2017; 112(7): 1016-1030.
27. Qaseem, A., Crandall, C.J., Mustafa, R.A., Hicks, A.L., Wilt, T.J. Screening for Colorectal Cancer in Asymptomatic Average-Risk Adults: A Guidance Statement From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2019; 171(9): 643-654.
28. Berger, B.M., Parton, M.A., Levin, B. USPSTF colorectal cancer screening guidelines: an extended look at multi-year interval testing. *The American Journal of Managed Care*. 2016; 22(2): 77-81.
29. Butterworth, A.S., Higgins, J.P., Pharoah, P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2006; 42(2): 216-27.
30. Farraye, F.A., Odzeb, R.D., Eadenc, J., Itzkowitz, S.H. AGA Technical Review on the Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2010; 138(2): 746-774.
31. Cairns, S.R., Scholefield, J.H., Steele, R.J., Dunlop, M.G., Thomas, H.J., Evans, G.D., Eaden, J.A., Rutter, M.D., Atkin, W.P., Saunders, B.P., Lucassen, A., Jenkins, P., Fairclough, P.D., Woodhouse, C.R. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010; 59(5): 666-89.
32. Özkan S, K.B., Gültekin M, Karaca AS, Öztürk C, Boztaş G et al. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Kolorektal Kanser Taramaları, Ulusal Kanser Kontrol Planı 2013-2018. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Dairesi Başkanlığı;. 2013: 55-63.
33. Bressler, B., Paszat, L.F., Chen, Z., Rothwell, D.M., Vinden, C., Rabeneck, L. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology*. 2007; 132(1): 96-102.

34. Irvine, E.J., O'Connor, J., Frost, R.A., Shorvon, P., Somers, S., Stevenson, G.W., Hunt, R.H. Prospective comparison of double contrast barium enema plus flexible sigmoidoscopy v colonoscopy in rectal bleeding: barium enema v colonoscopy in rectal bleeding. *Gut*. 1988; 29(9): 1188-93.
35. Hong, N. Park, S.H. CT colonography in the diagnosis and management of colorectal cancer: emphasis on pre- and post-surgical evaluation. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20(8): 2014-22.
36. Horton, K.M., Abrams, R.A., Fishman, E.K. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics*. 2000; 20(2): 419-30.
37. Hundt, W., Braunschweig, R., Reiser, M. Evaluation of spiral CT in staging of colon and rectum carcinoma. *European Radiology*. 1999; 9(1): 78-84.
38. Koh, J.L., Yan, T.D., Glenn, D., Morris, D.L. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Annals of Surgical Oncology*. 2009; 16(2): 327-33.
39. Kirke, R., Rajesh, A., Verma, R., Bankart, M.J. Rectal cancer: incidence of pulmonary metastases on thoracic CT and correlation with T staging. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2007; 31(4): 569-71.
40. Al-Sukhni, E., Milot, L., Fruitman, M., Beyene, J., Victor, J.C., Schmocker, S., Brown, G., McLeod, R., Kennedy, E. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgical Oncology*. 2012; 19(7): 2212-23.
41. Blomqvist, L., Machado, M., Rubio, C., Gabrielsson, N., Granqvist, S., Goldman, S., Holm, T. Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils vs endoscopic ultrasonography. *European Radiology*. 2000; 10(4): 653-60.
42. Niekel, M.C., Bipat, S., Stoker, J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010; 257(3): 674-84.

43. Hoeffel, C., Mulé, S., Laurent, V., Bouchéc, O., Volet, Soyer, J.P. Primary rectal cancer local staging. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 2014; 95(5): 485-94.
44. Taylor, F.G., Quirke, P., Heald, R.J., Moran, B.J., Blomqvist, L., Swift, I.R., Sebag-Montefiore, D., Tekkis, P., Brown, G. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(1): 34-43.
45. Phang, P.T., Gollub, M.J., Loh, B.D., Nash, G.M., Temple, L.K., Paty, P.B., Guillem, J.G., Weiser, M.R. Accuracy of endorectal ultrasound for measurement of the closest predicted radial mesorectal margin for rectal cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2012; 55(1): 59-64.
46. Sudol-Szopinska, I., Kolodziejczak, M., Szopinski, T.R. The accuracy of a postprocessing technique--volume render mode--in three-dimensional endoanal ultrasonography of anal abscesses and fistulas. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2011; 54(2): 238-44.
47. Bipat, S., Glas, A.S., Slors, F.J., Zwinderman, A.H., Bossuyt, P.M., Stoker, J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology*. 2004; 232(3): 773-83.
48. Pawlik, T.M., Assumpcao, L., Vossen, J.A., Buijs, M., Gleisner, A.L., Schulick, R.D., Choti, M.A. Trends in nontherapeutic laparotomy rates in patients undergoing surgical therapy for hepatic colorectal metastases. *Annals of Surgical Oncology*. 2009; 16(2): 371-8.
49. Amorim, B.J., Hong, T.S., Blaszkowsky L.S., Ferrone, C.R., Berger, D.L., Bordeianou L.G., Ricciardi R., Clark J.W., Ryan, D.P., Wo, J.Y., Qadan, M., Vangel, M., Umutlu, L., Groshar, D., Cañamaques, L.G., Gervais, D.A., Mahmood, U., Rosen, B.R., Catalano, O.A. Clinical impact of PET/MR in treated colorectal cancer patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2019; 46(11): 2260-2269.

50. Amin, M.B., American Joint Committee on Cancer., and American Cancer Society., AJCC cancer staging manual. Eight edition / editor-in-chief, Mahul B. Amin, MD, FCAP; editors, Stephen B. Edge, MD, FACS and 16 others; Donna M. Gress, RHIT, CTR - Technical editor; Laura R. Meyer, CAPM - Managing editor. ed. 2017, Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer. xvii, 1024 pages.
51. McCourt, M., Armitage, J., Monson, J.R. Rectal cancer. *Surgeon*. 2009; 7(3): 162-9.
52. Monson, J.R., Weiser, M.R., Buie, W.D., Chang, G.J., Rafferty, J.F., Buie, W.D., Rafferty, J. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Diseases of the Colon & Rectum*. 2013; 56(5): 535-50.
53. Ruers, T.J., Hagendoorn, J. Treatment dilemmas in patients with synchronous colorectal liver metastases. *Recent Results in Cancer Research*. 2012; 196: 37-49.
54. Bouchard, P., Efron, J. Management of recurrent rectal cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2010; 17(5): 1343-56.
55. Lumachi, F., Marino, F., Orlando, R., Chiara, G.B., Basso, S.M. Simultaneous multianalyte immunoassay measurement of five serum tumor markers in the detection of colorectal cancer. *Anticancer Research*. 2012; 32(3): 985-8.
56. Compton, C., Fenoglio-Preiser, C.M., Pettigrew, N., Fielding, L.P. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer*. 2000; 88(7): 1739-57.
57. Duffy, M.J., van Dalen, A., Haglund, C., Hansson, L., Holinski-Feder, E., Klapdor, R., Lamerz, R., Peltomaki, P., Sturgeon, C., Topolcan, O. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *European Journal of Cancer*. 2007; 43(9): 1348-60.
58. Duffy, M.J., Lamerz, R., Haglund, C., Nicolini, A., Kalousová, M., Holubec, L., Sturgeon, C. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *International Journal of Cancer*. 2014; 134(11): 2513-22.

59. Wu, S., Gu, W. Association of T Stage and Serum CEA Levels in Determining Survival of Rectal Cancer. *Frontiers in Medicine*. 2020; 6: 270-6.
60. Tarantino, I., Warschkow, R., Worni, M., Merati-Kashani, K., Köberle, D., Schmied, B.M., Müller, S.A., Steffen, T., Cerny, T., Güller, U. Elevated preoperative CEA is associated with worse survival in stage I-III rectal cancer patients. *British Journal of Cancer*. 2012; 107(2): 266-74.
61. Park, Y.A., Lee, K.Y., Kim, N.K., Baik, S.H., Sohn, S.K., Cho, C.W. Prognostic effect of perioperative change of serum carcinoembryonic antigen level: a useful tool for detection of systemic recurrence in rectal cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2006; 13(5): 645-50.
62. Park, Y.A., Sohn, S.K., Seong, J., Baik, S.H., Lee, K.Y., Kim, N.K., Cho, C.W. Serum CEA as a predictor for the response to preoperative chemoradiation in rectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2006; 93(2): 145-50.
63. You, W., Sheng, N., Yan, L., Chen, H., Gong, J., He, Z., Zheng, K., Chen, Z., Wang, Y., Tan, G., Xie, L., Wang, Z. The difference in prognosis of stage II and III colorectal cancer based on preoperative serum tumor markers. *Journal of Cancer*. 2019; 10(16): 3757-3766.
64. Ramphal, W., Boeding, J.R.E., van Iwaarden, M., Schreinemakers, J.M.J., Rutten, H.J.T., Crolla, R.M.P.H., Gobardhan, P.D. Serum carcinoembryonic antigen to predict recurrence in the follow-up of patients with colorectal cancer. *The International Journal of Biological Markers*. 2019.;34(1): 60-68.
65. Li, M., Li, J.Y., Zhao, A.L., Gu, J. Colorectal cancer or colon and rectal cancer? Clinicopathological comparison between colonic and rectal carcinomas. *Oncology*. 2007; 73(1-2): 52-7.
66. Gunawardene, A., Larsen, P., Shekouh, A., Dennett, E. Pre-operative carcinoembryonic antigen predicts survival following colorectal cancer surgery with curative intent. *ANZ Journal of Surgery*. 2018; 88(12): 1311-1315.
67. Zhang, S.Y., Lin, M., Zhang, H.B. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen and carcinoma antigen 19-9 for colorectal carcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015; 8(8): 9404-9.



68. Stikma, J., Grootendorst, D.C., van der Linden, P.W. CA 19-9 as a marker in addition to CEA to monitor colorectal cancer. *Clinical Colorectal Cancer*. 2014; 13(4): 239-44.
69. Vukobrat-Bijedic, Z., Husic-Selimovic, A., Sofic, A., Bijedic, N., Bjelogrljic, I., Gogov, B., Mehmedovic, A. Cancer Antigens (CEA and CA 19-9) as Markers of Advanced Stage of Colorectal Carcinoma. *Medical Archives*. 2013; 67(6): 397-401.
70. Chen, W., Liu, Q., Tan, S., Jiang, H. Association between carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9 and body mass index in colorectal cancer patients. *Molecular and Clinical Oncology*. 2013; 1(5): 879-886.
71. Yu, H., Son, G.M., Joh, Y.G. The clinical significance of preoperative serum levels of carbohydrate antigen 19-9 in colorectal cancer. *Journal of the Korean Surgical Society*. 2013; 84(4): 231-7.
72. Su, B.B., Shi, H., Wan, J. Role of serum carcinoembryonic antigen in the detection of colorectal cancer before and after surgical resection. *World Journal of Gastroenterology*. 2012; 18(17): 2121-6.
73. Park, I.J., Choi, G.S., Lim, K.H., Kang, B.M., Jun, S.H. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Annals of Surgical Oncology*. 2009; 16(11): 3087-93.
74. Hall, C., Clarke, L., Pal, A., Buchwald, P., Eglinton, T., Wakeman, C., Frizelle, F. A Review of the Role of Carcinoembryonic Antigen in Clinical Practice. *Annals of Coloproctology*. 2019; 35(6): 294-305.