

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEOADJUVAN TEDAVİ ALAN REKTUM KANSERLİ
HASTALARDA MASPİN EKSPRESYONUNUN
PROGRESYONA ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. GÜLŞAH ATBİNER EROĞLU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NURİYE ÖZDEMİR

ANKARA
2022

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEOADJUVAN TEDAVİ ALAN REKTUM KANSERLİ
HASTALARDA MASPİN EKSPRESYONUNUN
PROGRESYONA ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. GÜLŞAH ATBİNER EROĞLU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NURİYE ÖZDEMİR

ANKARA
2022

KABUL VE ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Gülşah Atbiner Eroğlu
Baba Adı	Yasettin
Doğum Yeri/Tarihi	Manisa 28.05.1990
Diploma Tarihi / Diploma No	28.06.2017 / 0395
Mezun Olduğu Fakülte	Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 2
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Neoadjuvan Tedavi Alan Rektum Kanseri Hastalarda Maspin Ekspresyonunun Progresyona Etkisi

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan Gülşah Atbiner Eroğlu'nun 'Neoadjuvan Tedavi Alan Rektum Kanseri Hastalarda Maspin Ekspresyonunun Progresyona Etkisi' isimli tezi, komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

TEŞEKKÜR

Tüm eğitim ve öğretim hayatım boyunca her zaman desteğiyle ve varlıklarıyla bana güç veren aileme, Tıp Fakültesi Eğitimi'nden bu yana her zorluğu ve güzelliği birlikte yaşadığımız, hayattaki en büyük şansım eşim Dr Ergin Eroğlu'na

Asistanlık eğitim sürecim boyunca desteğini, bilgisini, tecrübesini esirgemeyen her an güler yüzle karşılayan kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof Dr Nuriye Özdemir'e

Kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenin fazlasını yapan, tezimin başlangıcından itibaren çok emeği olan değerli ağabeyim Uzm Dr Osman Sütcüoğlu'na,

Öğrencilik hayatım boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan, her daim örnek aldığım, tezimin başından itibaren desteğini esirgemeyen ağabeyim Uzm Dr İsmail Eroğlu'na

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunmuş başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanları Prof Dr Turgay Arınsoy, Prof Dr İlhan Yetkin ve Prof Dr Yasemin Erten olmak üzere tüm kıymetli hocalarıma,

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın bir üyesi olmaktan her daim gurur duyduğum ve bir aile olmaktan çok mutlu olduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmamın başından itibaren emeği olan, tüm süreçte sorularımı içtenlikle yanıtlayan Öğr. Gör. Dr. Betül Ögüt'e

Tezim için gerekli bütçeyi sağlamamızda yardımcı olan Türk Tıbbi Onkoloji Derneği'ne,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme serin proteaz inhibitörü (Maspin).....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	9
2.3. Kolon Anatomisi	10
2.4. Rektumun Anatomisi	11
2.4.1 Rektumun komşulukları	12
2.4.2 Rektumun vasküler anatomisi ve inervasyonu	13
2.5. Rektumun Histolojisi	14
2.5.1 Tunika mukoza	14
2.5.2 Tunika submukoza	15
2.5.3 Tunika muskularis propria.....	15
2.5.4 Tunika seroza	15
2.6. Kolon ve Rektumun Fizyolojisi	16
2.6.1 Motilite	16
2.6.2 Absorbsiyon.....	17
2.6.3 Sekresyon	17
2.7. Kolorektal Karsinom Patogenezi	18
2.7.1 Adenom karsinom sekansı.....	18
2.7.2 Moleküler yollar	19
2.7.3 Spesifik Moleküler Anormallikler.....	19

2.8. Rektum Kanseri.....	22
2.8.1 Rektum kanserinde etiyoloji.....	22
2.8.2 Rektum kanserinde klinik özellikler.....	23
2.8.3 Rektum kanserinin histopatolojisi	23
2.8.4 Kolorektal kanserlerde tarama.....	24
2.8.5 Rektum kanserinde tanı ve evreleme.....	25
2.8.6 Rektum kanserinde tedavi	31
2.8.7 Non metastatik hastalıkta neoadjuvan tedavi	32
2.8.8 Lokal hastalıkta tedavi.....	34
2.8.9 Preoperatif kemoradyoterapi sonrası yanıt değerlendirme....	37
2.8.10 Rektum Kanserinde Adjuvan Tedavi	37
2.8.11 Rektum kanserinde prognoz	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
4. BULGULAR	42
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	42
4.2. Hastaların Sağkalım Analizleri	45
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKÇA	58
8. ÖZET.....	66
9. ABSTRACT	68
10. ÖZGEÇMİŞ	70
11. EKLER.....	71
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	71

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kolonun anatomik komşulukları.....	11
Tablo 2. Kolorektal kanser patogenezinin sorumlu bazı genetik mutasyonlar...	20
Tablo 3. Rektum kanseri TNM evrelemesi	28
Tablo 4. Rektum kanseri evrelemesi, ...	29
Tablo 5. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	43
Tablo 6. Hastaların cerrahi veriler tablosu	43
Tablo 7. Hastalısız sağkalıma (nüks) göre tek değişkenli analizler	46
Tablo 8. Genel sağkalıma göre tek değişkenli analizler.....	48
Tablo 9. Hastaların sağkalım yüzdeleri	50
Tablo 10. Çok değişkenli sağkalım analizleri	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Maspin proteinin 3 boyutlu yapısı.....	5
Şekil 2. Maspin fosforilasyonu ve ekspresyon kaybı ile oluşan hücre içi etkiler ...	7
Şekil 3. Maspin intrasellüler ve ekstrasellüler fonksiyon mekanizmaları.....	8
Şekil 4. Rektum ve anal kanal anatomisi	13
Şekil 5. Kolorektal kanser patogenezi	19
Şekil 6. Rektum kanserinde tanı basamakları	26
Şekil 7. Rektum kanser için tedavi algoritması	36
Şekil 8. Maspin boyanma skorları	41
Şekil 9. Maspin ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım grafiği.....	49
Şekil 10. Maspin ekspresyonuna göre genel sağkalım grafiği	50

KISALTMALAR DİZİNİ

AAT	Alfa-1 Antitripsin
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APC	Adenomatöz polipozis koli
APR	Abdominoperineal rezeksiyon
BT	Bilgisayarlı tomografi
CA 19-9	Carbonhydrate antigen 19-9
CCR	Klinik tam yanıt
CEA	Serum karsinoembriyonik antijen düzeyi
CIN	Kromozomal instabilite
CRM	Çevresel rezeksiyon marjı
cT	Klinik T
DFS	Hastalıksız sağkalım
DRM	Dijital rektal muayene
ECM	Ekstrasellüler matriks
EMVI	Ekstramural vasküler invazyon
EORTC	European organisation for research and treatment of cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAP	Ailesel adenomatöz polipozis
FIT	Fekal immunokimyasal tes
FOLFOX	Folinik asit + 5-Fluorourasil + Oksaliptatin
5-FU	5-Fluorourasil
GGK	Gaitada gizli kan
IMA	Inferior mezenterik arter
IMV	Inferior mezenterik ven
KRK	Kolorektal karsinom
KRT	Kemoradyoterapi
LAR	Low anterior rezeksiyon
LARC	Lokal ileri evre rektum kanseri
LVI	Lenfovasküler invazyon

MASPİN	Meme serin proteaz inhibitörü
MRF	Mezorektal fasya
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MMR	DNA uyumsuzluğu onarım proteini
N	Nod
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSAİİ	Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar
OS	Genel sağkalım
PAI-2	Plazminojen aktivatör inhibitörü 2
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PCR	Patolojik tam yanıt
PNI	Perinöral invazyon
RSL	Reaktif merkez halkası
RT	Radyoterapi
SCPRT	Short course preoperatif radyoterapi
T	Tümör
TAMIS	Transanal minimal invaziv cerrahi
TEUS	Transrektal endoskopik ultrason
TEM	Transanal endoskopik mikrocerrahi
TME	Total mezorektal eksizyon
TNT	Total neoadjuvan tedavi
TRG	Tümör regresyon grade
UICC	Uluslararası Kansere Kontrol Birliği
UPA	Ürokinaz plazminojen aktivatörü
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
ypT	Patolojik T evresi
ypN	Patolojik N evresi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser dünyada 3. sırada görülen malignitedir. İnsidansı batıda daha yüksek olup, Amerika’da 2015 yılında 93.090 kişi tanı almıştır. Kolorektal kanser insidansı, tarama kolonoskopinin daha fazla kullanılması nedeniyle, genç erişkinlerde (20-49 yaş) son birkaç dekattır artmıştır (1). Sağlık Bakanlığı’nın 2016 yılında yayınladığı kanser istatistiklerine göre ülkemizde de kolorektal kanser insidansı tüm kanserler arasında erkeklerde (akciğer ve prostat kanserinden sonra) ve kadınlarda (meme ve tiroid kanserinden sonra) 3. sırada yer alır (2).

Kolorektal kanserlerin yaklaşık 1/3’ünü rektum kanserleri oluşturmakta olup rektum kanseri kolorektal kanserler arasında sağkalım açısından en olumsuz olan tümörler arasında görülmektedir. Hastaların çoğu semptomatik olduğu evrede fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile tanı almaktadır (3). Kolorektal kanser, semptomların başlamasından sonra veya kolonoskopi taraması ile veya fekal immünokimyasal test (FIT) yoluyla gaitada gizli kan (GGK) testi gibi invaziv olmayan dışkı bazlı testler kullanılarak teşhis edilir. Taramanın asemptomatik erken evre maligniteyi tespit ettiği ve mortaliteyi iyileştirdiği gösterilmiştir.

Kolorektal kanserlerin primer tedavi şekli cerrahi rezeksiyondur. Geliştirilen çeşitli cerrahi protokollere rağmen sadece cerrahi sonrası pelvik nüks oranları yüksektir (4). Rektum kanserinde ise erken evre hastalıkta tedavi seçeneği rezeksiyon iken, lokal ileri hastalıkta genellikle başlangıçta 5- Fluorourasil (5-FU) ile eş zamanlı neoadjuvan kemoradyoterapi, ardından cerrahi rezeksiyondur (5). Uygulanan neoadjuvan tedavi ile tam yanıt oranları %25-35 dir. Fakat bazı

hastalarda kemoradyoterapiye yanıt sınırlı olabilmektedir. Birçok araştırmacı, rektum kanseri hastalarında tümörün preoperatif kemoradyoterapiye yanıtını tahmin etmek için moleküler belirteçlerle, tümörlerin klinik tümör özelliklerini veya biyolojik özelliklerini incelemiş olsa da, kesin sonuçlar elde edilmemiştir (6).

2. GENEL BİLGİLER

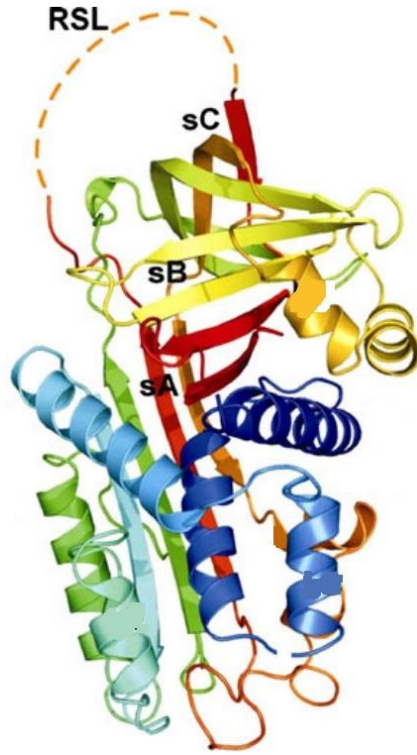
2.1. Meme serin proteaz inhibitörü (Maspin)

Meme serin proteaz inhibitörü (maspin), proteinazları hedefleyen inhibitör üyelerin yanı sıra çeşitli işlevlere sahip inhibitör olmayan üyeleri içeren serin proteaz inhibitörü (serpin) ailesinin alışılmadık bir üyesidir. İnhibitör serpinler Alfa-1 antitripsin (AAT), plazminojen aktivatör inhibitörü-2 (PAI-2) gibi proteinlerdir. Serpin yapısının karakteristik bir özelliği, molekülün üst kısmına doğru açıkta kalan esnek bir bölge olan reaktif merkez halkasıdır (RSL) (**Şekil 1**) (7). İnhibitör serpinler için bu halka, hedef proteazlar için bağlanma yeri görevi görür. RSL, kısmen proteaz tarafından parçalanmış P1 bölgesinde (P1-P1') bulunan amino asitlere bağlı olarak, inhibitör serpin üyeleri için proteaz özgüllüğünü belirler. Bu parçalanma üzerine, proteaz yakalanır ve RSL, serpin içinde bulunan β -tabaka A'ya yerleştirilir. Bu reaksiyon geri dönüşümsüzdür, proteazı inaktif hale getirir ve proteaz inhibisyonu RSL aracılığıyla gerçekleşir. Yapısındaki bu konformasyonel değişiklik, "gerilmiş-gevşemiş" geçiş olarak bilinir. Bununla birlikte Maspin, bu geçişten geçemeyen nispeten kısa, hidrofobik bir RSL içerir. Bununla birlikte, inhibitör olmayan serpinler, Maspin'de olduğu gibi sıklıkla farklı menteşe bölgeleri içerir. Maspin menteşe bölgesi, daha büyük yan zincirlere sahip amino asitlerden oluşur ve Maspin β -tabaka A içindeki ekleme bölgesi kapalı bir konformasyonda bulunur. Bu özellikler Maspin'i büyük serpin süper ailesinin inhibitör olmayan kategorisine yerleştirir. (7)

Maspin' in RSL' sinin proteaz inhibitör aktivitesi olmamasına rağmen, invazyon, artmış apoptozis ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) ve doku

plazminojen aktivatörü inhibisyonu üzerindeki etkiler dahil olmak üzere Maspin'in birçok fonksiyonel yeteneği için gerekli olan hayati derecede önemli bir bileşen olmaya devam etmektedir. (8), (9), (10), (11). Maspin'in RSL' sinin kendisi hücre adezyonunu indüklemeye, hücre dışı matrikse, Tip 1 kolajen ve fibronektine bağlanma özellikleri bulunmaktadır (12).

Maspin'in kanserdeki önemine dair diğer bir ipucu, adezyon ve migrasyon deneylerinden gelir. Tümör invazyonu ve metastaz sürecinde hücreler tümörjenik hale gelebilmek ve çevre dokuyu invaze edebilmek için hem bazal membrana hem de çevre hücrelere olan bağlantılarını kaybetmek zorundadırlar. Bu nedenle hücre adezyonu, tümör hücre invazyonunun ve metastazın önlenmesinde son derece önemlidir. Çoğu serpin ailesi üyesinin RSL alanı, proteaz inhibisyonu ile sonuçlanan spesifik proteazlarla etkileşimlerden sorumluyken, maspin proteini bu alanı en azından kısmen hücre adezyonu ve tümör baskılayıcı fonksiyonları için kullanır. Ayrıca, maspinin ekstrasellüler matriks (ECM) ile etkileşiminin bir tümör baskılayıcı olarak işlevine katkıda bulunduğunu ileri sürer (13).

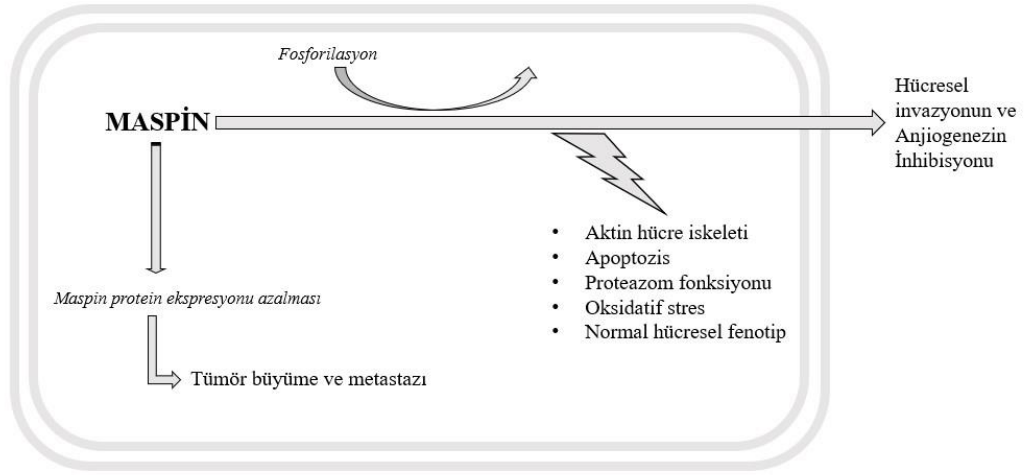


Şekil 1. Maspin proteinin 3 boyutlu yapısı

SERPINB5 olarak adlandırılan Maspin, çoklu kanser tiplerinde tip II tümör supressör olarak karakterize olup normal meme miyoepitelyal hücrelerinde yüksek konsantrasyonda bulunur. Bununla birlikte, ekspresyonunun primer meme kanseri hücre dizilerinde ve invaziv meme karsinomunda azaldığı ya da kaybolduğu gösterilmiştir (14). Bununla birlikte, maspin için zıt bir rol öneren çelişkili raporlar da mevcuttur. İnflamatuvar barsak hastalığı, mide ve kolorektal kanserlerinin daha ileri evrelerinde yüksek maspin ekspresyonu gözlenmiştir, bu da tümörün doku orijininin ortaya çıkan kanserde maspin'in oynayacağı rolün belirlenmesinde kritik olduğunu gösterir (13). Meme epiteli dışında maspin ekspresyonu prostat, epidermis ve akciğer dahil olmak üzere birçok dokuda ve korneanın stromal hücrelerinde gösterilmiştir (14). Hücre tipine bağlı olarak

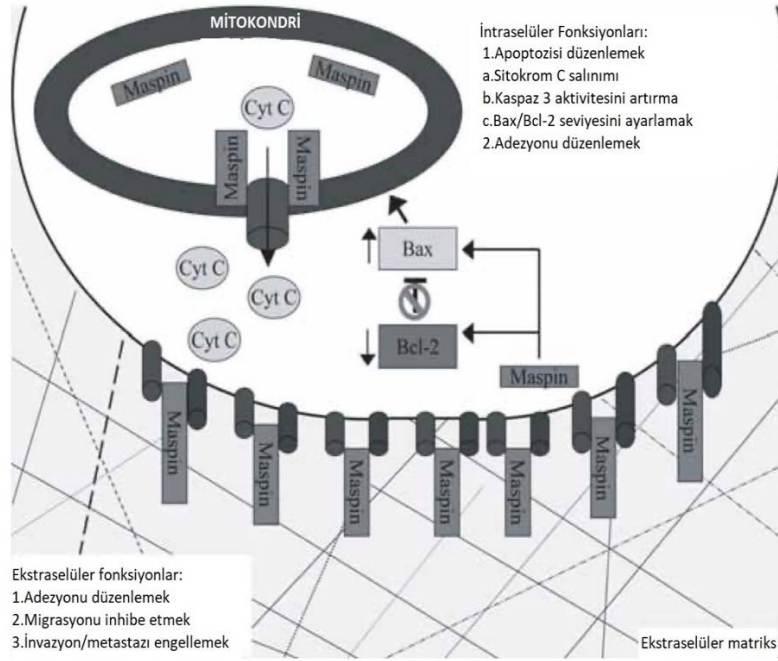
maspin ayrıca geniş bir lokalizasyon paterni gösterir. Meme epitel hücrelerinde, maspin esas olarak sitoplazmada lokalize olur, fakat aynı zamanda çekirdeğe (miyoepitelyal hücrelerde), salgı keseciklerine ve hücre yüzeyine de lokalize olabilir (15).

Endojen olarak eksprese edilen maspin'in, normal meme epitel hücrelerinden gelen nükleer fraksiyonlardaki tirozin kalıntıları üzerinde fosforile olduğu bildirilmiştir (16). Bu sonuç, maspin'in çekirdekte beklenmedik bir rolü olduğunu düşündürür ve fosforile edilmiş formunun işlevi hakkında soruları gündeme getirir. Ayrıca, birkaç çalışma maspin'in proapoptotik etkisini ortaya çıkarmış ve maspin'in apoptotik uyarılara hücrel duyarlılığı artırarak tümör ilerlemesini baskılayabileceğini öne sürmüştür (17). Son zamanlarda, maspin'in tümör hücresi proteomu üzerindeki etkilerinin kapsamı değerlendirilerek maspin'in işlevi hakkında daha fazla bilgi elde edildi (18). Maspin'in kanser hücresine yeniden dahil edilmesi, aktin hücre iskeletinin organizasyonu, apoptozis ve hücrel protein bozulması dahil olmak üzere çoklu hücrel ağları bozar (**Şekil 2**). Çoğu durumda, protein ekspresyonu, mRNA seviyelerinde değişiklik olmaksızın etkilenmiştir; bu, maspin'in proteinlerin transkripsiyon sonrası düzenlemesini etkileyebileceğini gösterir. Bu gözlem, maspin'in proteazom üzerinde bir etkisi olabileceğine dair yeni bulunan kanıtlarla daha da desteklendi (12).



Şekil 2. Maspin fosforilasyonu ve ekspresyon kaybı ile oluşan hücre içi etkiler

Çok sayıda çalışma, maspin ekspresyonunun güçlü anti tümörojenik ve anti metastatik niteliklerini göstermiştir. Maspin, etkilerini hem hücre dışı hem de hücre içi mekanizma yoluyla gösterir (**Şekil 3**) (13). Hücre adezyonu, göçü ve invazyonu üzerindeki hücre dışı etkiler, tümör metastazı ve büyümesinin önlenmesine yardımcı olurken, mitokondri ve apoptotik yollar üzerindeki hücre içi etkiler, tümör ve endotelial hücre ölümünü teşvik eder. Tümör implantasyon modelleri, meme kanseri hücrelerinde maspin'in yeniden ekspresyonunun, kanser hücrelerinin apoptotik potansiyelini artırarak tümörlerin büyüme ve metastaz yapma yeteneğini azalttığını göstermiştir. Ayrıca bigenik bir maspin fare modelinde maspin'in hem kanser gelişimine hem de metastaza karşı koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, maspin'i güçlü bir anti kanser ajanı ve tümör progresyonunun göstergesi olarak geliştirmeye yönelik girişimlerin yapılması şaşırtıcı değildir (13).



Şekil 3. Maspin intrasellüler ve ekstrasellüler fonksiyon mekanizmaları

Hangi kanser türlerinin maspin tedavisinden yarar göreceği sorusunu çözmek de önemlidir. Deneysel veriler, meme ve prostat kanserlerinin maspin temelli bir tedaviden fayda göreceğini, mide ve kolon kanserlerinin ise kesinlikle fayda sağlamayacağını gösterdiğinden, uygun tedaviyi hastanın kanser tipine göre uyarlamak için bir genetik tarama geliştirmek oldukça önemlidir. Bu, maspin ekspresyonunun neden kanser dokusuna bağlı olarak bu çelişkili etkileri gösterdiği sorusunu gündeme getiriyor (13).

Gelecekteki çalışmalarda, maspin yanıtının pozitif olup olmadığını, örneğin meme kanserinde olduğu gibi, maspin'in tümör hücrelerinde ve vasküler sistemde apoptozisi indüklediğini veya mide, kolorektal kanserler gibi kanserlerde çelişkili verilerin varlığının prognoz üzerindeki etkisini belirlemek önemli

olacaktır. Bu çelişkili veriler ışığında biz de lokal ileri evre rektum kanseri tanımlı hastalarda maspin ekspresyonunun sağkalım üzerine etkilerini incelemek istedik.

2.2. Epidemiyoloji

Kolorektal kanser insidansı ve mortalite oranları dünya çapında belirgin farklılıklar göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) veri tabanına göre, erkeklerde en sık teşhis edilen üçüncü ve kadınlarda ikinci kanser türüdür. Hem insidans hem de mortalite oranları erkeklerde kadınlara göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmaktadır (19). Dünya çapında kolorektal kanserin bölgesel insidansı 10 kattan fazla değişmektedir. En yüksek insidans oranları Avustralya ve Yeni Zelanda ile Avrupa ve Kuzey Amerika'da, en düşük oranlar ise Afrika ve Güney-Orta Asya'da bulunmaktadır (20). Bu coğrafi farklılıklar, diyet ve çevresel maruziyetlerdeki farklılıklara, düşük sosyoekonomik düzeye ve düşük kolorektal kanser tarama oranlarına bağli olarak görülmektedir (21).

Epidemiyolojik çalışmalar kolorektal kanserin yüksek yağ ve düşük fiber içeren diyetle beslenen toplumlarda daha sık görüldüğünü göstermiştir. İnsidans batı toplumlarında beslenme tarzı unsurlarıyla yakından ilişkilidir. Risk faktörü maruziyeti, genetik yatkınlığa ek olarak demografik varyasyonlar ve genetik mutasyonlar ile bunların prognoz ve tedavi yanıtı üzerindeki etkisi dahil olmak üzere birçok faktör kolorektal kanser epidemiyolojisinde yer almaktadır (22). Son yıllarda teşhiste kullanılan yöntemlerin gelişmesi, tarama programlarının uygulanmaya başlanması, yeni cerrahi teknikler ile ve radyoterapi, kemoterapi ve immunoterapide kullanılan yeni yöntemlerin kullanıma girmesi ile kolorektal

kanserin daha erken dönemde teşhis edilmesine ve mortalitesinin azalmasına yol açmıştır.

2.3. Kolon Anatomisi

Kolon (kalın bağırsak), gastrointestinal sistemin çekumdan anal kanala kadar uzanan distal kısmıdır. Sindirilmiş yiyecekleri ince bağırsaktan alır, buradan su ve elektrolitleri emerek dışkı oluşturur. Anatomik olarak kolon; çıkan, transvers, inen ve sigmoid olmak üzere dört bölüme ayrılır.

Kolon, çekumdan yukarıya çıkan retroperitoneal bir yapı olan çıkan kolon olarak başlar. Çıkan kolon yaklaşık 15-20 cm uzunluğundadır. Karaciğerin sağ lobu ile karşılaştığında 90 derece dönerek yatay hareket eder. Bu dönüş sağ hepatic fleksura olarak bilinir ve transvers kolonun başlangıcını işaret eder.

Transvers kolon ortalama 40-50 cm uzunluğunda olup, sağ hepatic fleksuradan dalağa uzanır ve buradan 90 derece aşağı dönerek splenik fleksurayı oluşturur. Burada kolon, frenikokolik ligament ile diyaframa bağlanır. Transvers kolon, kolonun en az sabitlenmiş kısmıdır ve pozisyonu değişkendir (uzun boylu, zayıf kişilerde pelvise inebilir). Çıkan ve inen kolonun aksine, transvers kolon intraperitonealdir ve transvers mezokolon tarafından çevrelenir.

Splenik fleksuradan sonra, kolon aşağı doğru pelvise doğru hareket eder ve buraya inen kolon denir. Ortalama 25 cm uzunluğunda olup kas tabakası oldukça kalındır. Çoğunlukla retroperitonealdir.

40 cm uzunluğundaki sigmoid kolon, karnın sol alt kadranda yer alır ve sol iliak fossadan S3 vertebra seviyesine kadar uzanır. Bu uzanma sigmoid kolona karakteristik “S” şeklini verir.

Sigmoid kolon, arka pelvik duvara bir mezenter - sigmoid mezokolon ile bağlanır. Mezenterin uzunluğu, kolonun bu bölümünün özellikle hareketli olmasına izin verir. Kolonun anatomik komşulukları Tablo 1’ de belirtilmiştir.

Tablo 1. Kolonun anatomik komşulukları

	Anterior	Posterior
Çıkan Kolon	İnce bağırsak Omentum majör Ön abdominal duvar	Quadratus lumborum kası Sağ böbrek İliohipogastrik ve ilioinguinal sinirler
Transvers Kolon	Omentum majör Ön abdominal duvar	Duodenum Pankreas başı Jejunum ve ileum
İnen Kolon	İnce bağırsak Omentum majör Ön abdominal duvar	Quadratus lumborum kası Sol böbrek İliohipogastrik ve ilioinguinal sinirler
Sigmoid Kolon	Mesane Uterus ve vajina (kadınlarda)	Rektum Sakrum İleum

2.4. Rektumun Anatomisi

Rektum, sigmoid kolonun devamı olarak sakral promontorium çevresinde S3 seviyesinde başlar. Rektum, rektosigmoid bileşkeden anal kanaldaki dentat çizgiye kadar 12 ila 15 cm uzunluğundadır.

Rektumun iki fleksurası vardır. Sakral fleksura (dorsal bükülme), sakrumun içbükey biçiminden, perineal fleksura (ventral bükülme), rektumun levator ani kası tarafından çevrelenmesinden kaynaklanır. Bu nokta anal kanala (anorektal bileşke) geçiş noktasıdır.

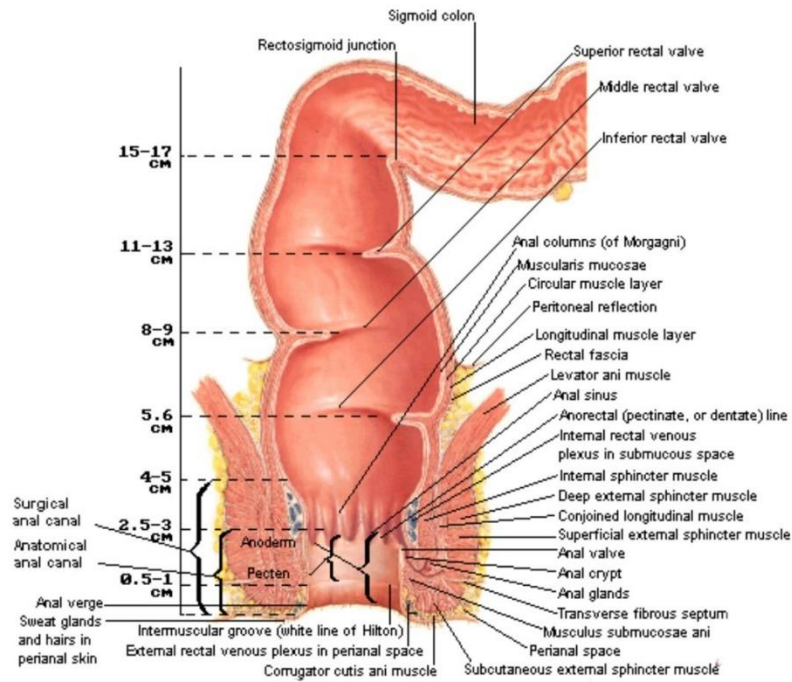
Morfolojik olarak rektum kalın bağırsağın devamına benzer. Ancak taeniae, haustra, appendices epiploicae ve semilunar kıvrımları yoktur. Karakteristik olarak üç adet sabit kıvrıma sahiptir (Houston valfleri). Orta rektal kıvrım (Kohlrausch valfi) en güçlü olanıdır ve anüsten yaklaşık 7 cm uzaklıkta bulunur. Rektal ampulla (Kohlrausch valfi ile anorektal bileşke arasındaki bölüm) pelvik diyafragmaya dayanan oldukça gerilebilir kısımdır ve dışkılama sırasında bir rezervuar görevi görür.

Periton, rektumun üst üçte birini ön ve yan olarak kaplar, ancak orta üçte birlik kısım sadece önden periton ile örtülür. Alt üçte birlik kısım periton tarafından örtülmez. Periton bu son bölümde erkeklerde vesica urinariaya atlayarak excavatio rectovesicalis denen çıkmazı, kadınlarda vaginanın arka duvarına atlayarak excavatio rectouterina adı verilen, Douglas boşluğu olarak da bilinen, periton çıkmazı yapmaktadır. Rektum, Waldeyer fasyası aracılığıyla S4 seviyesinde posterior olarak presakral fasyaya bağlanır (23).

2.4.1 Rektumun komşulukları

Rektumun anatomik komşulukları erkeklerde ve kadınlarda farklılık göstermektedir. Kadınlarda rektumun ön yüzünde, excavatio rectouterina (Douglas boşluğu), uterus, vajinanın üst kısmı, ileum ile komşulukları bulunmaktadır. Erkeklerde ise rektumun ön yüzünde; excavatio rectovesicalis,

mesane, prostat, vesicula seminalisin alt bölümleri bulunmaktadır. Rektumun arka kısmında ise, pelvik kemiklerden sakrum ve koksiks, piriformis, coccygeus, levator ani kasları ile birlikte sakral pleksus yapısı bulunmaktadır. Rektum ve anal kanal anatomisi Şekil 4'te gösterilmiştir (24).



Şekil 4. Rektum ve anal kanal anatomisi

2.4.2 Rektumun vasküler anatomisi ve inervasyonu

Abdominal aortun bifurkasyonundan önceki en distal dalı olan inferior mezenterik arter (IMA), superior rektal (hemoroidal) arterler (a. rectalis superior) olarak sonlanır. Bu arter rektumu ve anal kanalın üst üçte birini besler. Rektum, iç iliak arterin (a. iliaca anterior) bir dalı olan ve distal rektumu ve proksimal anal

kanalı besleyen medial rektal arter (a. rectalis media) de beslenmesine katkı sağlar. İnferior rektal arterler (a. rectalis inferior) internal pudendal arterlerin dallarıdır ve genellikle dentat çizginin distalindeki anüsü besler (25). Superior rektal ven (v. rectalis superior) rektumun üst üçte ikisini drene ederek inferior mezenterik ven (IMV) ve portal sisteme akar. Orta ve alt rektal venler (v. rectalis media ve v. rectalis inferior) internal iliak ven yoluyla sistemik dolaşıma akar (26). Rektumun üst üçte ikisinin lenfatik drenajı, superior rektal ven yolu boyunca, inferior mezenterik ve paraaortik lenf nodlarına kadardır. Rektumun alt kısmı iki yönde drene olur, sefalik kısımdan inferior mezenterik nodlara, lateral ve alttan internal iliak lenf nodlarına doğru drene olur. Dentat çizginin altında lenf nodları inguinal lenf düğümlerine drene olur (27). Rektumun sempatik innervasyonu, L1-L3 seviyesinden çıkan ve superior hipogastrik pleksusu oluşturan sempatik sinirlerden köken alır. Parasempatik innervasyon, pelvik splanchnik sinirler ve alt hipogastrik pleksuslar yoluyla S2-4'ten sağlanır (28).

2.5. Rektumun Histolojisi

Kolon ve rektumun histolojik olarak dört duvar yapısı bulunmaktadır.

2.5.1 Tunika mukoza

Mukoza tabakası epitel, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşur.

Kolon epiteli absorptif kolumnar epitel ve goblet hücrelerinden oluşur. Epitel alttaki lamina propria'ya bağlanırken kript adı verilen glandüler yapılar ile tutunur. Kriptler kolonun fonksiyonel bir birimidir ve goblet hücreleri tarafından

kaplanmıştır. Kriptler aynı zamanda enteroendokrin hücreler, Paneth hücreleri ve kök hücreleri de içermektedir. Rektum mukozası anal kanala doğru kademeli olarak kolumnar epitelden skuamöz epitele dönüşür. Sigmoid kolonun devamında rektum mukozası daha kalınlaşmakta ve kript yapısı daha uzamaktadır.

Lamina propria : Kapiller ve lenfatiklerden zengin gevşek bir bağ dokusudur. Mezenkimal ve inflamatuvar hücrelerle birlikte kriptlere destek görevi görür.

Muskularis mukoza: Mukoza ve submukozayı ayıran ince düz kas liflerinden oluşur (29).

2.5.2 Tunika submukoza

Gevşek bağ dokusu, ince düz kas demetleri, sinir plexusları (Meissner plexus ve derin submukozal plexus) ile ganglion hücreleri, stromal hücreler, yağ dokusu ve vasküler yapılardan oluşur (29).

2.5.3 Tunika muskularis propria

İki kas tabakası arasında iç sirküler tabaka ve dış longitudinal tabaka ve Auerbach sinir plexusundan oluşur. Cajal'ın interstisyel hücreleri muskularis propriada bulunur ve peristaltizmde rol oynar. (29)

2.5.4 Tunika seroza

Seroza, tek katlı küboidal mezotelyal hücrelerle kaplı periton ve fibroelastik dokudan oluşmaktadır. Rektumun üst üçte birlik kısmı intraperitoneal olup, orta kısmı retroperitonealdır ve seroza tabakası yerine tunika adventisyası mevcuttur (29).

2.6. Kolon ve Rektumun Fizyolojisi

Kolon ve rektumun ana işlevleri gaitanın taşınması ve depolanması, su ve elektrolitlerin emilmesidir. Kolon ve rektum, esas olarak enterik sinir sistemi tarafından kontrol edilen spesifik kasılma paternlerine sahiptir. Ayrıca kolorektal kasılmalar sempatik ve parasempatik sinir sistemleri, çeşitli hormonlar ve bağışıklık sistemi tarafından modüle edilir.

2.6.1 Motilite

Kolonun muskularis yapısını oluşturan iki katlı kas tabakası, bağırsak hareketlerine katkıda bulunur. Kolonda 2 tip motilite, haustral kasılma ve kitle hareketi mevcuttur. Haustra, kolondaki segmentli görünümünü veren sakküler yapılardır. Haustral kasılma, kimusun varlığı ile aktive edilir ve su emilimine yardımcı olmak için besinleri yavaşça bir sonraki haustraya taşımaya yardımcı olur. Spontan bir şekilde oluşurlar, kolonik transiti hızlandırma yerine yavaşlatırlar ve karıştırma işi ile kolonik içeriğin kolon mukozası ile temasa geçmesini sağlarlar. Kitle hareketleri daha güçlüdür ve kimus içeriğinin rektuma hızlı bir şekilde taşınmasına hizmet eder. Kitle hareketi günde üç ya da dört kez oluşur. Yiyecek alımı ve fiziksel aktivite ile stimüle olur. Birçok faktör kolonik motiliteyi etkiler. Yemek yeme kolonik motilite için ana uyaranlardan biridir. Gastro kolik refleks doğrultusunda, yemeklerden sonra ve özellikle kahvaltı sonrası itici dalgalar artmakta ve acil defekasyon hissine yol açabilmektedir. Bu refleks cevapta yemeğin mideye girmesi tek uyaran değildir. İntestinal fazın yanı sıra bir de sefalik fazın olması gereklidir, çünkü gastrektomi yapılan vakalarda da yemeklerle kolonik aktivite artmaktadır. Gastrin, kolesistokinin ve

gastrik inhibitör polipeptid gibi mediatörlerin kolonik motiliteyi artırıcı etkileri bulunmaktadır. Rektum ve sigmoid kolon arasında motor aktivite ve myoelektrik aktivite arasındaki fark gaitanın ilerlemesi için bir tür bariyer oluşturur. Rektumda motor aktivite daha fazladır. Kontraktil dalgaların yükseklikleri de rektumda daha fazladır (30).

2.6.2 Absorbsiyon

Kolon, enteral içeriğin %90'ını absorbe eder. 24 saatlik bir sürede yaklaşık 8 L sıvı jejunuma girer ve sağlıklı bireylerde ince bağırsak bunun 6.5 litresini absorbe eder. Kolona ulaşan 1.5 L içeriğin 1.4 L'si ise kolondan emilir. Geride kalan 0.1 L ise feçesle dışarı atılır. Su emiliminin çoğunluğu çekum ve çıkan kolonda tamamlanır. Sodyum kolonda sodyum kanalları yoluyla aktif olarak emilir. Potasyum emilimi ise, konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak emilir ya da salgılanır (30).

2.6.3 Sekresyon

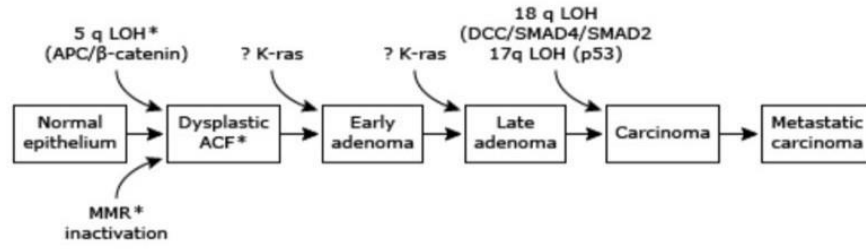
Kolonda su ve elektrolit emilimi gerçekleşirken aynı zamanda bikarbonat ve potasyum sekresyonu meydana gelir. Kriptler ve yüzey epitel hücreleri emilim ve sekresyon işlevlerini bir arada gerçekleştirebilmektedir. Potasyum sekresyonu sodyumun aktif olarak emilimi ile sağlanan elektrokimyasal gradiyent farkı ile pasif olarak gerçekleşir. Bikarbonat ise klorür iyonları ile yer değiştirerek sekrete edilir (31).

2.7. Kolorektal Karsinom Patogenezi

Kolorektal karsinom (KRK) gelişimi, onkogenlerin aktivasyonunu ve tümör supressör genlerin inaktivasyonunu içeren çok faktörlü ve çok aşamalı bir süreçtir. Bu spesifik genetik değişiklikler kalıtsal ya da edinilmiş olabilir. Çok sayıda çalışma ile doğrulanan p53 tümör supressör geni, anahtar bir role sahiptir ve vücudumuzun anti kanser savunmasının en önemli unsurlarından biridir. KRK' nin ilerlemesinin APC, K-Ras ve p53 genlerinin mutasyonlarını takip ettiği genel olarak bilinmektedir (32).

2.7.1 Adenom karsinom sekansı

KRK gelişiminin çoğunlukla adenomatöz poliplerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Şekil 5). Epitelyal rejenerasyonu düzenleyen normal mekanizmalar bozulduğunda kolonda adenomatöz polipler oluşur. Adenomların boyutu arttıkça, displastik hale geldikçe ve sonunda invazyon yeteneği kazandıkça karsinoma dönüş olur. Adenomlar tipik olarak hem sporadik hem de ailesel vakalarda kanserin başlangıcından 10 ile 15 yıl önce gözlenir. Malign transformasyon için germline veya somatik mutasyonlar gereklidir. Germline mutasyonlar, yaygın kalıtsal sendromların (örneğin, ailesel adenomatöz polipozis [FAP], Lynch sendromu) kökeninde yer alırken, somatik mutasyonlar sporadik kanserler ile karşımıza çıkar. Hem kalıtsal hem de sporadik KRK' lerde ortak bir özellik olan adenomatöz polipozis koli (APC) genindeki mutasyonlar, sürecin başlarında meydana gelirken, p53 tümör baskılayıcı gen mutasyonları genellikle geç ortaya çıkar (33).



LOH: loss of heterozygosity; DCC: deleted in colon cancer gene; APC: adenomatous polyposis coli gene; ACF: aberrant crypt foci; MMR: DNA mismatch repair enzyme.

Şekil 5. Kolorektal kanser patogenezi

2.7.2 Moleküler yollar

Kolorektal karsinom patogenezinde en az üç moleküler yol mevcuttur. FAP ile eşleştirilen kromozomal instabilite (CIN) yolu; kalıtsal Lynch sendromunda ve ayrıca DNA uyumsuzluğu onarım proteini (MMR) fonksiyonunun kaybının olduğu sporadik KRK'lerin bir kısmında yer alan DNA uyumsuzluğu onarım yolu; ve bazı CpG adalarının (CpG adası hipermetilasyon fenotipi [CIMP]-pozitif) yüksek bir metilasyon sıklığı ile karakterize hiperplastik poliplerde görülen hipermetilasyon yoludur (34).

2.7.3 Spesifik Moleküler Anormallikler

Onkogenler, hücre büyüme yollarına ve hücre döngüsüne katılan normal hücresel genlerin eşleridir. Bir onkogendeki mutasyonel bir değişiklik, genin yapısal aktivasyonuna yol açar ve bu da kontrolsüz hücresel proliferasyonu sonuçlandır. Sporadik KRK' de yer alan onkogenler arasında RAS, SRC, MYC ve

insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2; önceden HER2/neu veya ERBB-2 denilirdi) bulunur (Tablo 2).

RAS onkogeni, HRAS, KRAS ve NRAS olmak üzere üç hücresel varyant olarak bulunur. Her üç onkogen de mutasyona uğradığında normal hücreleri kanser hücrelerine dönüştürme yeteneğine sahip olsa da, KRAS insan KRK' sinde en sık mutasyona uğrayan alt tipidir. RAS mutasyonları, sporadik KRK' lerin yüzde 50'sine ve 1 cm'den büyük adenomların yüzde 50'sine kadarında bulunur. KRAS, tümör invazyonu ve metastaz sürecinde de rol oynamaktadır (35).

Tablo 2. Kolorektal kanser patogenezinin sorumlu bazı genetik mutasyonlar

Sendrom/Hastalık	Sorumlu gen	Genetik aktarım şekli
HNPCC (Lynch sendromu)	MMR genleri	Kalıtsal
	hMSH2	
	hMLH1	
	hPMS1	
	hPMS2	
	hMSH3	
	hMSH6	
	EPCAM (epigenetik değişiklik)	
Sporadik tümör	Tümör süpresör genler	Somatik
	TP53	
	DCC	
	APC	
	Onkogenler	
	MYC	
	RAS	
	SRC	
	HER3	
	MMR genler (epigenetik değişiklik)	

Onkogenlerin aksine, tümör supressör genler normalde hücre döngüsü üzerinde engelleyici bir etkiye sahiptir. Bu genlerin fonksiyonu bozulduğunda, normal kontrol mekanizmaları artık çalışmaz ve büyüme kontrolsüz ilerler. Hücresel düzeyde, tümör supressör genler resesif bir şekilde hareket eder, yani normal proteinin işlevi, yalnızca genin her iki allellerinin nokta mutasyonları veya delesyonları tarafından etkisiz hale getirildiğinde kaybolur. KRK' nin erken başlangıcındaki en kritik gen, APC genidir. Her iki allele de somatik mutasyonlar sporadik KRK'lerin yüzde 80'inde mevcuttur ve bu gendeki tek bir germline mutasyonu, ikinci ya da üçüncü dekatta çok sayıda kolorektal polip gelişimi ile karakterize, baskın olarak kalıtsal bir sendrom olan FAP'tan sorumludur (36).

17p kromozomundaki P53 geni, kanserlerde en sık mutasyona uğramış gendir. KRK'lerin yaklaşık yüzde 50 ile 70'inde, P53 inaktivasyonu meydana gelir. 17p sekansları, KRK'lerin yüzde 75 kadarında kaybolurken, adenomlarda ve anormal kript odaklarında nadiren kaybolurlar, bu da p53 fonksiyon kaybının kolorektal kanserlerde nispeten ilerlemiş hastalığı gösterir (37).

18q kromozomu üzerinde bulunan DCC, SMAD4 ve SMAD2 genlerindeki nokta mutasyonlar da kolorektal kanser patogenezinde rol oynamaktadır. Bu gen mutasyonları sonucu hücre-hücre veya hücre-matriks etkileşimlerinde rolü mevcut olan DCC proteinin ekspresyon kaybına yol açar (38). SMAD4 geni, TGF-beta süper ailesinin sinyal yolu için önemli olabilecek bir proteini kodlar. TGF-beta, tip I (TGFB1) ve tip II (TGFB2) transmembran reseptörlerine bağlanarak çoğu normal hücrenin büyümesini baskılar, ancak birçok kanser hücresi bu büyümeyi baskılayıcı etkiye dirençlidir (39).

Meme kanseri ile ilişkili BRCA 1 ve 2, homolog rekombinasyonda işlev gördüğü bilinen tümör supressör genlerdir. BRCA 2 ve daha az ölçüde BRCA 1, pankreas kanserleri, prostat kanserleri, mide kanserleri ve KRK'ler ile ilişkilendirilmiştir (40).

MMR genleri, DNA replikasyonu sırasında meydana gelen nükleotid bazlı yanlış eşleşmeleri veya nükleotidlerdeki eklemeleri veya silmeleri düzeltmekten sorumludur. hMSH2, hMLH1, hPMS1 ve hPMS2, hMSH6 ve bir MMR geni olan hMLH3 dahil olmak üzere bu genlerin birçoğu mevcuttur. MMR genlerinden birindeki germline mutasyonları, Lynch sendromlu çoğu hastada altta yatan genetik kusur olduğu düşünülmektedir ve MMR genlerinin ekspresyon kaybı, sporadik KRK'lerin yaklaşık yüzde 15'inde de bulunabilir. Rektum kanserlerinin de yaklaşık %13'üne de MMR gen mutasyonları sebep olmaktadır. Bazı MMR genlerinin promotör bölgesinin hipermetilasyonunun ve/veya imprinting kaybı birlikte DNA hipometilasyonunun (gen ekspresyonunun susturulmasının), MSI-H fenotipini gösteren sporadik KRK vakalarının altında yattığı düşünülmektedir. Buna MMR genini etkileyen epigenetik değişiklikler denir (41).

2.8. Rektum Kanseri

2.8.1 Rektum kanserinde etiyoloji

Rektum kanserinin, muhtemelen farklı çevresel maruziyetleri yansıtan, farklı etiyolojiler ve risk faktörleri ile kolon kanserinden farklı olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Yüksek vücut kitle indeksi, abdominal obezite ve tip II diyabet

risk faktörleri arasındadır. Uzun süredir devam eden Ülseratif Kolit ve Crohn hastalığı, rektumu etkileyebilmekte olup, fazla kırmızı et veya işlenmiş et ile tütün tüketimi ile orta/ağır alkol kullanımı riski artırır. Sağlıklı bir yaşam tarzı ve egzersiz, rektum kanseri gelişme riskini azaltabilir. Sarımsak, süt, kalsiyum ve yüksek lifli gıda tüketimi koruyucu olarak kabul edilmektedir. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ'ler) düzenli kullanımı insidansın azalmasıyla ilişkili olmasına ve D vitamininin anti tümör etkisi yoluyla koruyucu bir etkisi olabilmesine rağmen, primer koruma için hiçbir resmi kılavuz tavsiye etmemektedir (42).

2.8.2 Rektum kanserinde klinik özellikler

Rektum kanseri, en sık olarak hematokezya dediğimiz rektal kanama ile bulgu verir. Hematokezya, sağ kolon tümörlerine göre rektosigmoid bölge tümörlerinde daha çok meydana gelmektedir. Tümör lokalizasyonu distale doğru yaklaştıkça tenesmus ve tam boşalamama hissi görülür. Tenesmus varlığı, büyük ve fıkse bir tümör varlığı ile rektumun alt üçte birlik kısmının tutulumunu düşündürür. Tipik semptom ve bulgular arasında karın ağrısı, bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, rektal kitle saptanması ve sebebi açıklanamayan demir eksikliği anemisi de bulunmaktadır.

2.8.3 Rektum kanserinin histopatolojisi

Kolorektal kanserlerinin çoğunluğunu karsinomlar oluşturur. Diğer histolojik alt tipler olan nöroendokrin neoplazmalar, hamartomlar, mezenkimal tümörler, lenfomalar nispeten daha az görülür. Karsinomların yüzde 90'ından

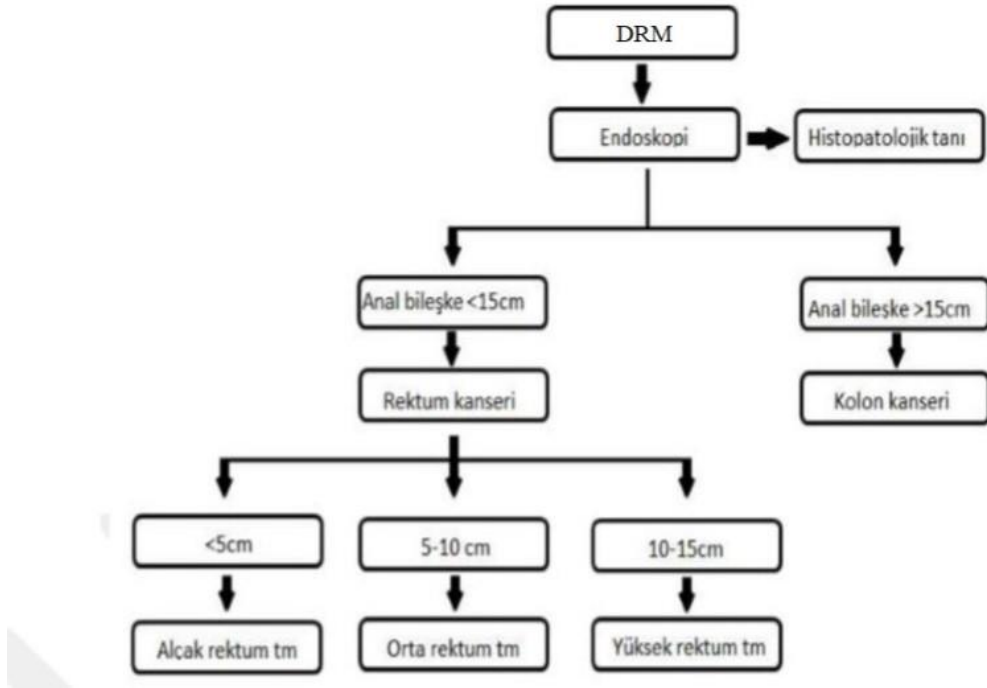
fazlası adenokarsinomdur. Adenokarsinomların bazı alt tipleri prognostik öneme sahiptir. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar, genel olarak kötü prognoza sahip agresif bir adenokarsinom alt tipi iken, medüller adenokarsinom alt tipi nispeten daha iyi bir prognoza sahiptir (43). Bazı kanser alt tipleri, özellikle distal kolonda ortaya çıkanlar, skuamöz farklılaşma alanları içerir ve adenoskuamöz karsinomlar olarak adlandırılır. Bu nadir tümörler, tüm kolorektal malignitelerin yüzde 0,05 ile 0,2'sini oluşturur ve adenokarsinom ile karşılaştırıldığında daha yüksek mortalite ile ilişkilidir (44).

2.8.4 Kolorektal kanserlerde tarama

Kolorektal kanser insidansı yaşla birlikte artış gösterdiği için çoğu rehberde tarama yaşının 45 olarak başlaması önerilmektedir. Ortalama riskli hastalar için, yaşam beklentileri 10 yıl veya daha fazla olduğu sürece, 75 yaşına kadar KRK taramasına devam edilmesi çoğu kılavuz tarafından önerilmektedir. Bu, yaşla birlikte artan KRK sıklığına ve polipten KRK'ye ilerlemenin zaman sürecine dayanmaktadır (45). Türkiye'de 50-70 yaş aralığındaki erkek ve kadınlarda 2 yılda bir gaitada gizli kan testi yapılması ve 50-70 yaş arasında 10 yılda bir kolonoskopi önerilmektedir. Amerika Koruyucu Hizmetler Çalışma Kolu (USPSTF) Rehberleri 45-75 yaş arası bireylerde 10 yılda bir kolonoskopi veya yıllık fekal immunohistokimyasal test (FIT) ya da multitarget gaitada DNA testinin her 1-3 yılda bir önermektedir (45).

2.8.5 Rektum kanserinde tanı ve evreleme

Rektum adenokarsinomlu hastaların çoğu, hematokezya ile başvurduktan sonra tanı, dijital rektal muayeneye (DRM) ve histopatolojik doğrulama için biyopsi ile endoskopiye dayanır (Şekil 6, European Society for Medical Oncology, ESMO 2017). Bazılarında rutin tarama kolonoskopisi sırasında veya tesadüfen başka bir nedenle yapılan bir görüntüleme çalışmasında saptanır. Endoskopik olarak bakıldığında rektum kanserlerinin büyük çoğunluğu mukozadan kaynaklanan ve lümeneye doğru çıkıntı yapan ekzofitik ya da polipoid endoluminal kitlelerdir. Anal sınırdan 15 cm'ye kadar distal uzanımı olan tümörler (rijit sigmoidoskopi ile ölçülmüş hali) rektal olarak sınıflandırılır ve daha proksimal tümörler kolon olarak sınıflandırılır. Kanserler 5 cm'ye kadar alçak seviye, 5 ile 10 cm arası orta seviye ve 10-15 cm'den fazla olanlar yüksek seviye olarak sınıflandırılır (42).



Şekil 6. Rektum kanserinde tanı basamakları

Öykü ve fizik muayene ile birlikte tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum karsinoembriyonik antijen düzeyi (CEA) istenmelidir. Toraks ve abdomen tomografisi (BT) metastaz durumunu değerlendirmek açısından değerlendirilebilir. Pozitron emisyon tomografisi (PET), pelvis dışı hastalık varlığı açısından ek bilgi sağlayabilir. Ancak, mevcut kanıtlar tüm hastalarda PET kullanımını önermek için yeterince güçlü değildir (46). Bu hastalarda senkron kolorektal kanserlerin insidansı (yaklaşık yüzde 3 ile 5) nedeniyle, tüm hastalara cerrahi rezeksiyondan önce total kolonoskopi yapılmalıdır. Malign obstrüksiyon ameliyat öncesi total kolonoskopi engelliyorsa, cerrahiden sonraki 6 ay içinde tamamlanmalıdır.

Rektum kanseri şüphesi olan çoğu hasta için ince kesitli T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bu hastalarda primer tümör boyutunu belirlemek, transmural invazyonunun derinliği, şüpheli bölgesel lenf nodlarının varlığı, çevresel rezeksiyon marjının (CRM) durumu ve klinik evrelemeyi belirlemek için en uygun görüntüleme yöntemidir. Yüksek kaliteli MRG görüntüleme klinik T3 (cT3) ' ün daha fazla alt sınıflandırmasına da yardımcı olur. Transrektal endoskopik ultrason (TEUS), özellikle erken evre tümörler için bir alternatiftir, ancak daha ileri evre hastalık için invazyon derinliğini ve tümörün yaygınlığını değerlendirmek için yetersiz kalabilir. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve European Society for Medical Oncology (ESMO) kılavuzları da rektal kanserin tedavi öncesi evrelemesi için TEUS yerine MRG' nin tercih edilmesini önermektedir. (42) Öykü ve fizik muayene, dijital rektal muayene (DRM), rijit sigmoidoskopi ve kolonoskopinin ardından, preoperatif görüntüleme çalışmaları optimal cerrahi yaklaşımın belirlenmesine ve ameliyat öncesi (neoadjuvan) radyoterapi tedavisi (RT) veya kemoradyoterapi için aday olan hastaların belirlenmesine yardımcı olur.

American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından klinik evrelemeyi tanımlamak için kullanılan tümör (T) ve nodal (N) kategorileri, preoperatif görüntüleme bulgularından ziyade postoperatif patoloji verilerine dayalı olarak geliştirilmiştir. Uluslararası Kansere Kontrol Birliği (UICC)'ne göre, TNM evrelemesi Tablo 3 ve Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Rektum kanseri TNM evrelemesi (ESMO 2017)

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

Tablo 4. Rektum kanseri evrelemesi, AJCC 8. Baskı

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1, T2	N0	M0
Evre 2	T3, T4	N0	M0
Evre 2A	T3	N0	M0
Evre 2B	T4a	N0	M0
Evre 2C	T4b	N0	M0
Evre 3	Herhangi T	N1, N2	M0
Evre 3A	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Evre 3B	T1, T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T3, T4a	N1	M0
Evre 3C	T3, T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4b	N1, N2	M0
Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1
Evre 4A	Herhangi T	Herhangi N	M1a
Evre 4B	Herhangi T	Herhangi N	M1b
Evre 4C	Herhangi T	Herhangi N	M1c

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

T, N, M evrelemesinde T tümörün invazyon derinliğini belirtir. Tis tümörler mukoza ile sınırlı kalır. T1 tümörleri ise submukozayı invaze etmiştir. T2 tümörler, muskularis propria'yı invaze eder. T3 tümörler ise muskularis propriadan subseroza veya perirektal yağ dokusuna uzanım gösterir. T3'te muskularis propria invazyon derinliği MRG ile belirlenebilir. T3a < 1 mm, T3b 1-5 mm, T3c 6-15 mm, T3d > 15 mm invazyon derinliğini temsil eder. T4a tümörleri periton veya mezorektal fasyayı invaze eder. T4b tümörleri başka bir organı (örn: pelvik taban kaslarını, prostat veya vajinayı) invaze eder.

Tedavi öncesi klinik evrelemenin önemi bu hastalarda oldukça önemlidir.

Muskularis propria'yı invaze eden T2 bir tümör ile muskularis propria'nın ötesine geçen bir T3 tümör için başlangıçtaki klinik evrelemeye göre tedavi seçeneği planlanacaktır. Lenf nodu negatif T2 bir tümör ile, T3 tümörün invazyon derecesine bağlı olarak başlangıç tedavisi değişkenlik gösterecektir (47). MRG ve TEUS, rektum kanserinde T evresinin görüntüleme değerlendirmesinde bu yüzden çok önemli bir yere sahiptir.

Rektum kanserinin N evresi, kansere dahil olan rejyonel lenf nodu sayısı ile birlikte, ya da nod negatif, izole, perirektal tümör dokularının varlığını içerir. UICC 8.baskıya göre TNM sınıflamasında, N1a'yı bir lenf nodu tutulumu, N1b'yi iki ile üç lenf nodu tutulumu ve N1c'yi subseroza, mezenterde tümör dokusunun varlığı veya nod tutulumu olmayan mezorektal dokular olarak tanımlar. N2a, dört ile altı lenf nodu tutulumu olarak ve N2b, yedi veya daha fazla lenf nodu tutulumu olarak tanımlanır. Rektum kanseri için rejyonel lenf nodları mezorektal ve internal iliak drenaj yollarını içerir. UICC'ye göre, rektum kanseri için rejyonel lenf nodları mezorektal, superior rektal, inferior mezenterik, internal iliak lenf

nodlarını içerir. Eksternal iliak nodlar rejyonel dışıdır ve eğer tutulmuşlarsa evre 4 hastalık olarak kabul edilir. Alt rektum kanseri anal sfinkteri tuttuğunda, sfinkterlerin lenfatik drenajı inguinal lenf nodlarına olduğundan, inguinal lenf nodlarının tutulumu dikkatle değerlendirilmelidir (48).

2.8.6 Rektum kanserinde tedavi

Cerrahi, rektum kanserindeki tek küratif tedavi seçeneğidir. Küratif bir rezeksiyonun temel amacı, histolojik olarak negatif sınırlar elde ederek kanserin geniş bir rezeksiyonunu gerçekleştirip total mezorektal eksizyon (TME) yapmak ve transabdominal prosedürlerle rejyonel lenf nodlarının rezeksiyonunu sağlamaktır (örn, low anterior rezeksiyon [LAR] veya abdominoperineal rezeksiyon [APR]). TME, vasküler ve lenfatik yapılar ile yağ doku ve mezorektal fasya da dahil olmak üzere otonom sinir yapılarını koruyarak mezorektumun topluca çıkarılmasını içerir (49). T1 tümörler, tek başına transanal eksizyon, transanal endoskopik mikrocerrahi (TEM) veya transanal minimal invaziv cerrahi (TAMIS) gibi lokal yöntemlerle tedavi edilebilir. Fakat hastaların çoğunda daha invaziv tümörler mevcuttur. Bu tür hastalarda transabdominal eksizyon gerekir ve kullanılacak teknik tümörün rektum içindeki konumu ve boyutuna bağlı olarak değişir (50). Üst ve orta rektumdaki tümörler yeterli anorektal fonksiyonun korunması şartıyla, genellikle LAR gibi sfinkter koruyucu bir prosedürle tedavi edilebilir. Alt rektumdaki tümörler sfinkter koruyucu prosedürlerle küratif bir rezeksiyon elde edilemiyorsa APR gibi bir prosedürle tedavi edilebilir (49).

2.8.7 Non metastatik hastalıkta neoadjuvan tedavi

Cerrahi rezeksiyon, potansiyel olarak rezektabl rektum kanseri olan hastalarda küratif tedavinin temeli olsa da, eşzamanlı floropirimidin bazlı kemoterapi ile birlikte RT, transmural veya nod pozitif rektum kanserleri için tedavinin temel bir bileşeni olmuştur, bunun nedeni ise rektum kanserinde primer kolon kanserlerinden daha sık lokal nüks saptanmasıdır. Çoğu hasta için neoadjuvan RT sırasında bolus 5-FU yerine infüzyonel 5-FU (RT'nin verildiği günlerde, haftada beş gün) önerilmektedir. Günlük oral kapesitabin de alternatif bir seçenektir. Floropirimidin bazlı KRT'ye oksaliptatinin eklenmesi henüz standart bir yaklaşım değildir. İlk operasyon sonrası, transmural (T3 veya T4) veya nod pozitif tümörleri olan hastalara operasyon sonrası (adjuvan) tedavi (genellikle tek başına KRT ve kemoterapi kombinasyonu), ameliyattan yaklaşık dört ile altı hafta sonra başlatılır. Neoadjuvan KRT tedavisi planlanan hasta grupları ise ;

- Klinik olarak T3 veya T4, ya da nod pozitif tümörü olan hastalar
- Distal tümörler, klinik olarak T2N0 olsa bile, APR'yi LAR gibi sfinkter koruyucu cerrahiye dönüştürülebilecek olan hastalar
- Preoperatif evrelemede, mezorektal fasya invazyonu (MRF) veya CRM tutulumu düşünülen hastalardır (49).

Alman Rektal Kanser Çalışmasında gösterildiği gibi, adjuvan KRT ile karşılaştırıldığında neoadjuvan KRT'nin faydaları, uzun dönem sağ kalımları benzer olmasına rağmen, daha üstün bir sfinkter koruma oranı, pelvik RT'nin uzun dönem bir komplikasyonu olan anastomoz darlığının daha az olması ve daha iyi

lokal kontrole sahip olmasıdır (51). Amerika Birleşik Devletleri'nde, neoadjuvan KRT genellikle 5.5 hafta boyunca (günde 1.8 Gy, haftada beş fraksiyon) eşzamanlı infüzyonal fluorourasil veya günlük oral kapesitabin ile uygulanır. Uzun süreli kemoradyoterapi (Long-course), geleneksel fraksiyone RT ile neoadjuvan KRT standart bir yaklaşım haline gelmiştir. Önerilen RT dozları, pelviste 3 veya 4 alan kullanarak 25 ile 28 fraksiyonda 45 ile 50 Gy'dir. Neoadjuvan tedavinin uzun süreli radyoterapi dışındaki iki farklı tipi belirli bazı durumlarda uygulanabilir.

Tek başına kısa süreli radyoterapi (Short-course RT) : Rektum kanseri tedavisi için kemoterapi ile kombine edilmeyen daha kısa preoperatif RT (SCPRT, 5 günde 25 Gy) verilmesi ve ardından cerrahiye gidilmesi prosedürüdür. Kısa süreli RT sonrası cerrahinin zamanlamasına ilişkin standart bir yaklaşım yoktur. Gecikmeli cerrahi ile kısa süreli radyoterapi, benzer onkolojik sonuçlar ve daha düşük postoperatif komplikasyon oranı sunmasıyla acil cerrahi ile kısa süreli RT'ye faydalı bir alternatiftir (52). Hangi T ve N evrelerinde SCPRT veya KRT gerektirdiği konusunda kesin bir yaklaşım yoktur. Lokal ileri rektum kanserinde (LARC) preoperatif yaklaşımın seçimi daha çok TME cerrahisinde CRM pozitifliği durumuna dayanmaktadır. CRM pozitif ya da rezeksiyon sınırının risk altında olduğu düşünülüyorsa, KRT önerilir (53). Aksi halde, SCPRT veya KRT uygulanabilir (54). SCPRT ile uzun süreli KRT'yi karşılaştıran Polonya'da 312 hasta üzerinde yapılan bir randomize çalışmada lokal nüks veya sağ kalım açısından hiçbir fark bulunmamıştır (54). Genel olarak, SCPRT'nin etkili lokal kontrol sağlaması ve daha geleneksel RT programlarıyla aynı genel sağ kalımı sağlaması ve bu nedenle T3,N0 veya T1–3,N1–2 rektum kanseri olan hastalar için

uygun bir seçenek olduğu düşünölmektedir. T4 hastalık varlığında kısa süreli RT önerilmemektedir (49).

Total neoadjuvan tedavi (TNT): TNT yaklaşımı ise rezeksiyon öncesi kemoradyoterapi ve neoadjuvan kemoterapinin tamamlanması prosedürüdür. Kemoterapi, uzun süreli KRT'den önce veya sonra verilebilir ya da RAPIDO çalışmasında yapıldığı gibi kısa süreli RT ve ardından kemoterapi ameliyat öncesinde uygulanabilir (55). TNT, lokal ileri (örneğin, T4) veya büyük primer tümörü olan veya yaygın nod tutulumu olan hastalarda düşünülebilir. Bunun sebebi, hastanın hem KRT hem de kemoterapiyi içeren bir preoperatif rejim olarak önemli derecede evresinin azalması durumunda, ameliyat sırasında pozitif rezeksiyon sınırının azalabilecek olmasıdır. Ayrıca, ameliyat sonrası morbidite ve tedaviye bağılı toksisite nedeniyle ameliyattan önce verilmesi ile sistemik kemoterapiyi tamamlama olasılığı daha yüksektir.

Neoadjuvan uzun süreli konvansiyonel KRT' nin tamamlanması ile rektal adenokarsinomda cerrahi arasındaki optimal süre 7 ile 10 hafta arasında önerilmektedir. Daha uzun süre beklemek patolojik tam yanıt (pCR) oranını iyileştirmeyebilir ancak gecikme ile cerrahi rezeksiyonda zorluk ve postoperatif morbidite sıklığı artış gösterebilir (42).

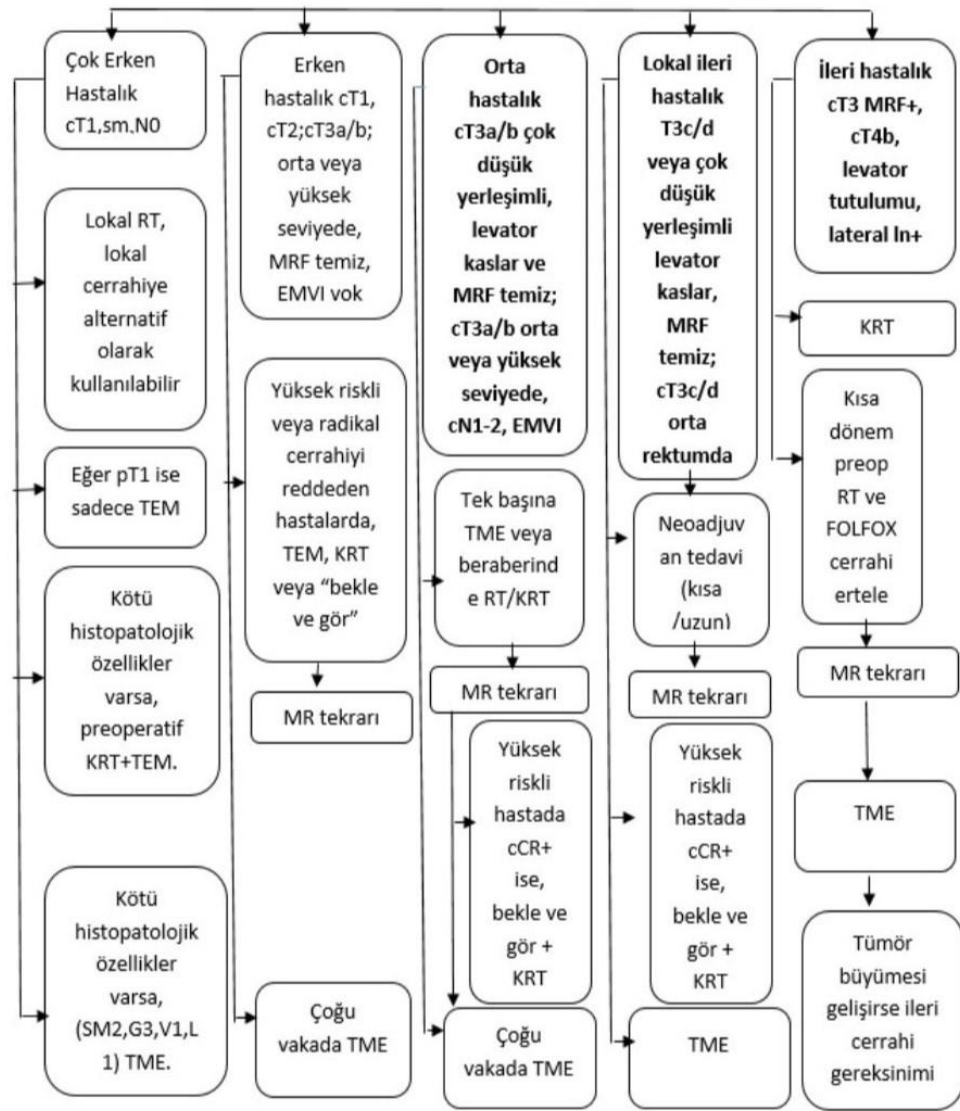
2.8.8 Lokal hastalıkta tedavi

Erken evre T1N0' de TEM gibi lokal eksizyonel prosedürler uygun bir tedavi seçeneğidir. (56) TEM, rektal tümörlerin lokal eksizyona göre tüm blok halinde ve tam kalınlıkta çıkarılmasına izin verir ve anorektal işlevleri etkilemez. Lokal eksizyondan sonra lokal nüks sıklıkla tümör alanında meydana gelmektedir.

Lokal eksizyon sonrasında ileri bir pTNM saptanırsa, adjuvan KRT'nin lokal nüksü önlemedeki değeri kanıtlanmamıştır ve TME kurtarma cerrahisi düşünülebilir (46).

Lokal eksizyon için uygun olmayan cT1-T2 ya da orta-yüksek seviye T3b-T3b nod tutulumu olmayan, CRM etkilenmemiş, ektramural vasküler invazyon (EMVI) olmayan tümörlerde; cT2c/T3a/b'ye kadar ve daha ileri tümörler, daha yüksek nüks riskleri ve daha yüksek mezorektal lenf nodu tutulumu riski nedeniyle radikal TME cerrahisi ile tedavi edilmelidir. (57) cT2 tümörler için < 4 cm, preoperatif RT/KRT sonrası lokal eksizyon, ameliyattan 1 yıl sonra anorektal fonksiyon üzerinde minimal olumsuz etki ile TME'ye alternatif tedavi olarak düşünülmüştür (58). Bu prosedür, yüksek cerrahi riski olan yaşlı, kırılgan hastalar dışında rutin olarak önerilmez.

Lokal ileri rektum kanserinde (LARC, cT3b ve EMVI +), neoadjuvan tedavi ile ilişkili tedavi kararları preoperatif MRG ile öngörülen CRM (< 1 mm), EMVI ve hem lokal rekürrens, senkron tümör riskini hem de ardından metastaz riskini tanımlayan daha ileri T3 alt evrelerine (T3c/T3d) dayanmalıdır (59). MRG, öngörülen gerekli cerrahi kapsamı ve net bir CRM (>1 mm) elde edilmesi açısından risk sınıflandırmasına da olanak sağlar. Rezektabl kanserler için, preoperatif KRT veya SCPRT ile ve sonrasında TME ile lokal nüksün azalması amaçlanır, bu hastalardaki amaç evre düşürülmesi değildir (46). Non metastatik hastalıkta tedavi algoritması Şekil 7'te gösterilmiştir (ESMO 2017'den alınmıştır).



(ESMO (2017) kılavuzundan alınarak modifiye edilmiştir.) CCR: tam klinik yanıt, KRT: kemoradyoterapi, EMVI: ektramural vasküler invazyon, FOLFOX: lökovorin/fluorosil/oksaliptatin, MRT: mezorektal fasya; MR: manyetik rezonans, RT: radyoterapi, TEM: transanal endoskopik mikrocerrahi, TME: total mezorektal eksizyon.

Şekil 7. Rektum kanser için tedavi algoritması

Postoperatif histopatolojik özellikler açısından lokal rekürrens riskini içeren faktörler ise, patolojik TNM evresi, T alt evresi , CRM durumu, tutulan lenf nodlarının sayısı/oranı, ekstrakapsüler invazyon, ektranodal tutulumlar, lenfovasküler invazyon (LVI), EMVI ve perinöral invazyondur (PNI) (60).

2.8.9 Preoperatif kemoradyoterapi sonrası yanıt değerlendirme

Preoperatif tedaviyi takiben primer tümör yanıtının değerlendirilmesi için DRM, proktoskopi ve MRG ile görüntüleme yapılarak klinik olarak yeniden değerlendirme amaçlanır. Bu bulgulara göre, uygun cerrahi ve operasyon tipi ile “izle ve bekle” stratejisi gibi durumlar belirlenmeye çalışılır.

Klinik tam yanıt varlığı (cCR), KRT veya SCPRT' yi takiben, tedavinin başlangıcından itibaren 12 haftalık bir aradan sonra değerlendirildiğinde hastaların %10-40'ında elde edilebilir. Bir cCR elde etme olasılığı, başlangıç evresine ve bazı bilinmeyen moleküler yollara bağlı gibi görünmektedir (61). Klinik tam yanıt varlığı, DRM' de palpe edilebilen herhangi bir tümör veya düzensizliğin olmaması, rektoskopide düz bir skar, telenjektazi veya mukozanın beyazlaşması dışında görünür bir lezyon olmaması olarak tanımlanır. Bununla birlikte başlangıçta yüksek olan CEA düzeyinin, KRT sonrasında normale dönmesi (< 5 ng/ml) de cCR elde edildiğinin bir göstergesidir (42).

KRT sonrası bir pCR, düşük lokal ve uzak rekürrens oranları ile ilişkilidir. Birkaç tümör regresyon grade derecesi (TRG) Mandard, Ryan ve Dworak sistemleri mevcuttur. TRG'de, nekroz miktarı, EMVI' nin gerilemesi ve T ve N evresinin düşmesi gibi faktörlerin kullanılması derecelendirmeye katkı sağlar.

2.8.10 Rektum Kanserinde Adjuvan Tedavi

Adjuvan kemoterapi, cerrahi patoloji sonuçları ne olursa olsun neoadjuvan kemoterapi almamışlarsa, neoadjuvan KRT ve cerrahi sonrası evre II/III rektum kanserli tüm hastalara önerilir. Rektum kanserli hastalarda adjuvan kemoterapinin etkisini değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur ve rolü tam olarak

tanımlanmamıştır (62). Preoperatif KRT' ye 5-FU adjuvan kemoterapinin eklenmesi, EORTC Radyoterapi Grubu'nun 22921 numaralı çalışmasında lokal nüks oranına hiçbir fayda sağlamadığı gösterilmiş. Bununla birlikte, bu çalışma preoperatif RT sonrasında adjuvan KT alan hastalarda hastalıksız sağkalımda (DFS) bir iyileşme gösterdiği fakat genel sağkalımda (OS) iyileşme olmadığı görülmüş (63). Bu nedenle, adjuvan KRT (tek başına veya oksaliptatin ile birlikte floropirimidin) ile ilgili karar, hem hasta için öngörülen toksisite hem de nüks riski dikkate alınarak klinisyen ve hasta arasında ortaklaşa verilmelidir.

2.8.11 Rektum kanserinde prognoz

Kolorektal kanser rezeksiyonu sonrası prognozun en önemli göstergesi, başvuru anındaki patolojik evredir. Tanı anındaki patolojik evrenin ötesinde, KRK için en önemli prognostik belirleyiciler, ektramural tümör depozitlerinin varlığı, neoadjuvan tedavi sonrası tümör regresyonu, lenfovasküler ve perinöral invazyon, histolojik farklılaşma derecesi, ameliyat öncesi serum CEA düzeyi, MSI, RAS ve BRAF mutasyonları varlığı, prognozda önemli faktörlerdir. Uygun şekilde seçilmiş rektum kanserli hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapi önemli tümör yanıtı ve evreleme düşüşü ile ilişkilidir. Bu hastalar için en iyi prognoz tedavi sonrası patolojik evreleme tarafından belirlenir (64).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

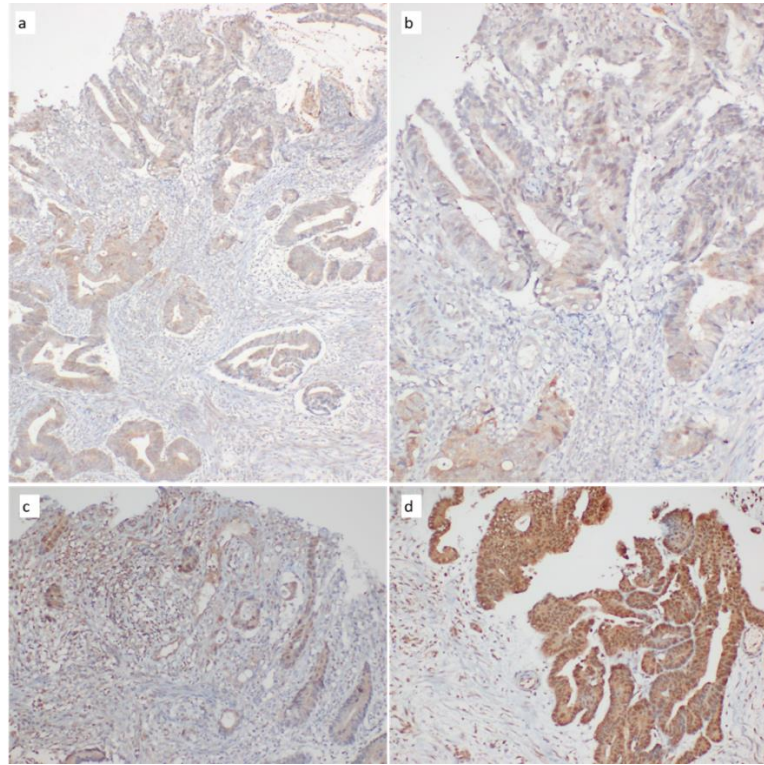
Çalışmamıza Ocak 2009 - Ocak 2018 tarihleri arasında, Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji bölümüne başvuran, histopatolojik olarak rektum kanseri tanısı doğrulanan 60 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Etik kurul onayı alındı (Tarih: 25.01.2021 Karar No:53). Hastaların demografik verileri, klinik karakteristikleri, Eastern Clinical Oncology Group performansı skorları (ECOG), patolojik verileri, aldıkları kemoterapi/radyoterapi rejimlerine ait veriler toplandı. Tanı anındaki tam kan sayımı verileri (hemogloblin, platelet, lokosit, nötrofil, monosit, lenfosit) ve serum biyokimya ölçümlerine ait veriler analiz edildi. Herhangi bir onkolojik tedaviye başlamadan önce alınmış olan serum karsinoembriyonik antijen (CEA) ve carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) verilerinin değerlendirilmesi ile birlikte preoperatif tümör dokusunda immunohistokimya yöntemi ile Maspın ekspresyonunun çalışılması planlandı. Operasyon öncesi evreleme yöntemleri ile (tanı anında BT/MR +/- (PET-BT) hastalar evrelendi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak, tüm hastaların patolojik olarak rektum kanseri (adenokanser, taşlı yüzük hücreli ve müsinöz kanser) tanısı almış olan, neoadjuvan kemoradyoterapi planlanmış, bölümümüzce takip edilen, >18 yaş ve operasyonu hastanemizde yapılmış olan hastalar dahil edildi. Çalışmanın dışlama kriteri olarak, anal skumaöz hücreli kanser olması, preoperatif ve postoperatif patolojisi merkezimizde olmayan, bilinen immunsupresyonu olan, uzak metastazı olan,

herhangi bir nedenle cerrahiye gitmeyen veya dosya bilgilerine ulaşamayan hastalar olarak belirlendi.

Çalışmamızda bulduğumuz verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programında yapıldı. Kategorize veri tipindeki değişkenler (kalitatif) için sıklıklar ve sayısal veri tipindeki (kantitatif) değişkenler için normal dağılıma uygun ise ortalamalar $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uygun değil ise ortanca (minimum-maksimum) değerleri belirtildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmesi planlandı. Değişkenlerden normal dağılıma uyanlar için parametrik testler (Independent Sample T Test), uymayanlar için non-parametrik testler (Ki Kare, Mann Withney U Test) kullanıldı. Sağkalım sürelerine etki eden parametreler ile tek değişkenli analizler Kaplan Meier analizinde Log-Rank testi kullanılarak yapıldı. Sağkalım sürelerine etki eden parametreler ile çok değişkenli analizler için Cox Regresyon analizi yapıldı. Çalışmanın istatistiksel anlamlılık değeri $p \leq 0.05$ olarak kabul edildi.

Seçilen hastaların preoperatif alınan dokularından hazırlanan hematoksilen & eozin boyalı preparatlar arşivden çıkarılarak tek patolog tarafından tekrar incelenmiş, tümör hücrelerinin en yoğun ve nekrozun en az olduğu tümör dokusu içeren tümör blokları seçilmiştir. Formalin ile fikse, parafine gömülü dokulara ait 4 mikrometre kalınlığındaki kesitler pozitif şarjlı lamlara alınmıştır. Maspin ekspresyonlarını belirlemek için, streptacidin-biyotin üçlü indirekt immünperoksidaz yöntemi kullanılarak, otomatik immünohistokimyasal boyama yöntemi ile Ventana Benchmark XT cihazında boyama yapılmıştır. Maspin (poliklonal, invitrogen, 1/200 dilüsyon) antikoru için Ultraview Universal DAB

Detection Kit kullanılmıştır. Pozitif kontrol olarak normal meme dokusu seçilmiştir. Şekil 8’de görüldüğü üzere a ve b maspinin sitoplazmik ekspresyonunu, c yalnızca nükleer ekspresyonunu, d ise hem sitoplazmik hem nükleer ekspresyonunu göstermektedir. Ekspresyon yaygınlığında % 10 ve üzeri boyanan dokular maspin pozitif boyanma olarak kabul edildi. Patolojik yanıt değerlendirmesinde Modifiye Ryan tümör regression grade kullanıldı. Tümör regresyon grade’i 0 ve 1 olan hastalar iyi yanıtlı, 2 ve 3 olan hastalar kötü yanıtlı olarak kategorize edildi.



Şekil 8. Maspin boyanma skorları

(a,b : sitoplazmik ekspresyon, c: nükleer ekspresyon, d: hem sitoplazmik hem nükleer ekspresyon)

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya lokal ileri evre rektum kanseri tanısı almış 60 hasta (E/K: 41/19, %68.3/%31.7) dahil edildi. 60 hastanın median yaş değeri 65.6 (29-91) idi. Hastalarının 24'ünde (%40) tümörün lokalizasyonu alt rektumda idi. Tanı anında hastaların %90' ı klinik T3 ya da T4 tümöre sahip idi. Hastaların 48'inde (% 80) klinik olarak nod tutulumu mevcuttu. Hastaların 37'sinde (% 61.7) maspin boyanması negatif ve 23'ünde (%38.3) maspin boyanması pozitif saptandı. 18 hastada (% 30) sitoplazmik maspin boyanma, 2 hastada (% 3.3) nükleer ve 3 hastada (%5) hem sitoplazmik hem nükleer boyanma mevcuttu. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 5' te verilmiştir.

Çalışmamızdaki 60 hastanın 10'unda patolojik tam yanıt saptandığı görüldü. Patolojik tam yanıt ile maspin boyanması arasındaki ilişkiye bakıldığında nükleer maspin boyanması olan 5 hastanın hiçbirinde patolojik tam yanıt saptanmadığı görüldü ($p=0.296$). Sitoplazmik maspin boyanan 21 hastanın 2'sinde patolojik tam yanıt mevcuttu ($p=0.276$).

Tablo 6' da cerrahi sonrası patolojik yanıt oranları ve patolojik evrelemeleri verilmiştir. Tüm hastalara cerrahi olarak R0 rezeksiyon yapıldı. Rezeksiyon sonrası patolojik yanıtlara bakıldığında çoğunlukla ypT3 (patolojik evre T3) saptandı. Nod tutulumu çoğunlukla negatifleşmiş olarak bulundu.

Tablo 5. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Grup	Sayı	(%)
Yaş		
< 65 yaş	28	(46.7)
≥ 65 yaş	32	(53.3)
Cinsiyet		
Erkek	41	(68.3)
Kadın	19	(31.7)
Lokalizasyon		
<5 cm	24	(40)
5-10 cm	26	(43.3)
>10 cm	10	(16.7)
Diferansiyasyon		
İyi	16	(26.7)
Orta	16	(26.7)
Kötü	2	(3.3)
Belirtilmemiş	26	(43.3)
Klinik T		
1	1	(1.7)
2	5	(8.3)
3	43	(71.7)
4	11	(18.3)
Klinik N		
Negatif	12	(20)
Pozitif	48	(80)
MR' da CRM tutulumu		
Negatif	35	(58.3)
Pozitif	25	(41.7)
Tümör regresyon grade		
İyi yanıt	25	(41.7)
Kötü yanıt	35	(58.3)
Tedavi öncesi CEA düzey kategorisi		
Düşük (<5)	42	(70)
Yüksek (>5)	18	(30)
Tedavi öncesi CA19-9 düzey kategorisi		
Düşük(<34)	42	(70)
Yüksek (>34)	18	(30)
Maspin boyanma		
Negatif	37	(61.7)
Pozitif	23	(38.3)
Sitoplazmik	18	(30)
Nükleer	2	(3.3)
Her ikisi	3	(5)

Tablo 6. Hastaların cerrahi veriler tablosu

Grup		Sayı	(%)
Cerrahi tipi	APR	10	16.7
	Low anterior rezeksiyon	50	83.3
pCR	Yok	50	83.3
	Var	10	16.7
ypT	0	11	18.3
	1	1	1.7
	2	18	30.0
	3	29	48.3
	4	1	1.7
ypN	0	43	71.7
	1	11	18.3
	2	6	10
Perinöral invazyon	Yok	48	80.0
	Var	12	20.0
Lenfovasküler invazyon	Yok	51	85.0
	Var	9	15.0

4.2. Hastaların Sağkalım Analizleri

Maspin pozitif hasta grubunda median hastalıksız sağkalım süresi 56.9 ay (38.8-75.0) iken, maspin negatif grupta median hastalıksız sağkalım süresine ulaşamadı. Maspin pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.485$) (**Şekil 9**). Maspin pozitif ve negatif grupta 3 yıllık hastalıksız sağkalım %65 olarak bulundu (**Tablo 9**). Hastalıksız sağkalımı etkileyen parametrelerin tek değişkenli analizi yapıldı. Yaş, cinsiyet, anüsten uzaklık, klinik T, N, MR'da CRM, EMVI tutulumu, CEA düzeyi, maspin pozitif boyanması ve maspin sitoplazmik tutulum varlığı ile hastalıksız sağkalım arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 7**). Tümör regresyon grade'i kötü yanıtı olan hastalarda median hastalıksız sağkalım süresi 46.4 ay (13.4-79.3) bulundu ($p=0.013$). CA 19-9 düzeyleri > 34 olan hastalarda median hastalıksız sağkalım süresi 27.5 ay (16.2-38.7) olarak bulundu ($p=0.019$). Nükleer maspin boyanan hastalarda median hastalıksız sağkalım süresi 20 ay (8.2- 31.7) olarak bulundu ($p=0.002$). Sitoplazmik maspin boyanan hastalarda median hastalıksız sağkalım süresi 56.9 ay ($p=0.972$) olarak bulundu ve anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 7**). Çok değişkenli analiz yapıldığında, sadece nükleer maspin boyanmasının hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu saptandı ($p= 0.004$) (**Tablo 10**).

Yapılan analizde maspin pozitif ve negatif grupta median genel sağkalım sürelerine ulaşamadı. Maspin pozitif grupta 3 yıllık genel sağkalım %91.3, maspin negatif grupta 3 yıllık genel sağkalım %73 saptandı. Yaş, cinsiyet, lokalizasyon, klinik N, MR' da CRM ve EMVI tutulumu, tümör regresyon grade, CEA ve CA 19-9 düzeyi, maspin boyanması ile genel sağkalım arasında anlamlı

fark saptanmadı ($p > 0.05$) (**Tablo 8**). Klinik T evresi ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0.028$) (**Tablo 8**). Nükleer maspin boyanan hastalarda median genel sağkalım süresi 56.9 ay iken ($p=0.723$), sitoplazmik maspin boyanan hastalarda median genel sağkalım süresine ulaşılamadı (**Tablo 8**). TRG, CEA düzeyi ve CA 19-9 düzeyleri ile genel sağkalım arasında numerik olarak sağkalım farkı olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 8**). Çok değişkenli analiz sonucunda da Klinik T evresinin, maspin ekspresyonundan bağımsız olarak genel sağkalım ile ilişkili olduğu saptandı. ($p = 0.011$) (**Tablo 10**).

Şekil 9 ve Şekil 10’ da Maspin ekspresyonu ile hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım eğrileri sunuldu. Tablo 9’ de maspin pozitif ve negatif gruplarda 1, 2 ve 3 yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım yüzdeleri verildi.

Tablo 7. Hastalıksız sağkalıma (nüks) göre tek değişkenli analizler

Karakteristik özellik	Sayı	Nüks sayısı, %	P değeri
Yaş			
<65	28	10 (35.7)	0.549
>65	32	15 (46.8)	
Cinsiyet			
Kadın	19	6 (31.5)	0.278
Erkek	41	19 (46.3)	
Lokalizasyon			
< 5 cm	24	7 (29.1)	0.351
5-10 cm	26	13 (50)	
>10 cm	10	5 (50)	
Klinik T			
1	1	0 (0)	0.079
2	5	2 (40)	
3	43	15 (34.8)	
4	11	8 (72.7)	

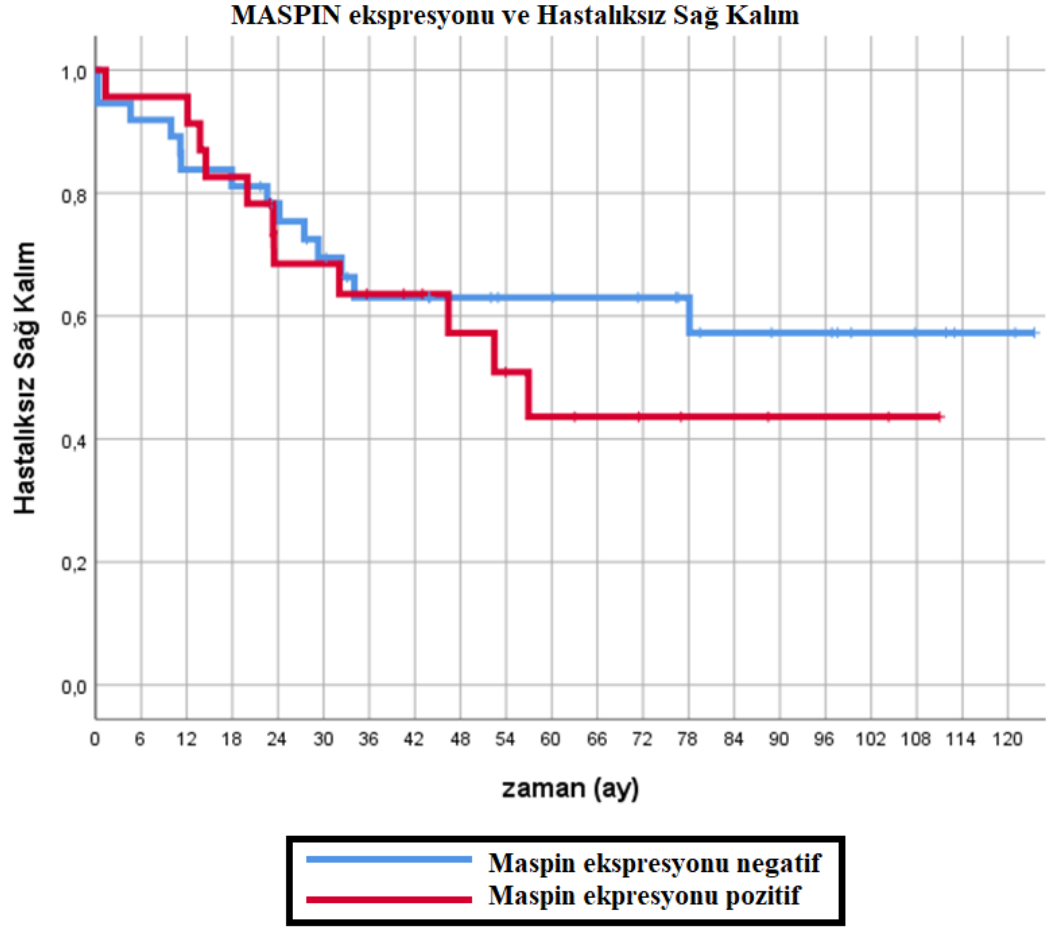
Klinik N			
Negatif	12	5 (41.6)	0.636
Pozitif	48	20 (41.6)	
MR'da CRM tutulumu			
Negatif	35	10 (28.5)	0.060
Pozitif	25	15 (60)	
MR'da EMVI tutulumu			
Negatif	42	17 (40.4)	0.443
Pozitif	18	8 (44.4)	
Tümör regresyon grade			
İyi yanıt	25	6 (24)	0.013
Kötü yanıt	35	19 (54.2)	
CEA düzey kategorisi			
Düşük (<5)	42	16 (38.1)	0.303
Yüksek (>5)	18	9 (50)	
CA 19-9 düzey kategorisi			
Düşük (<34)	42	14 (33.3)	0.019
Yüksek (>34)	18	11 (61.1)	
Maspin boyama			
Negatif	37	14 (37.8)	0.485
Pozitif	23	11 (47.8)	
Maspin sitoplazmik			
Negatif	39	16 (41)	0.972
Pozitif	21	9 (42.8)	
Maspin nükleer			
Negatif	55	20 (36.3)	0.002
Pozitif	5	5 (100)	

Tablo 8. Genel sağkalıma göre tek değişkenli analizler

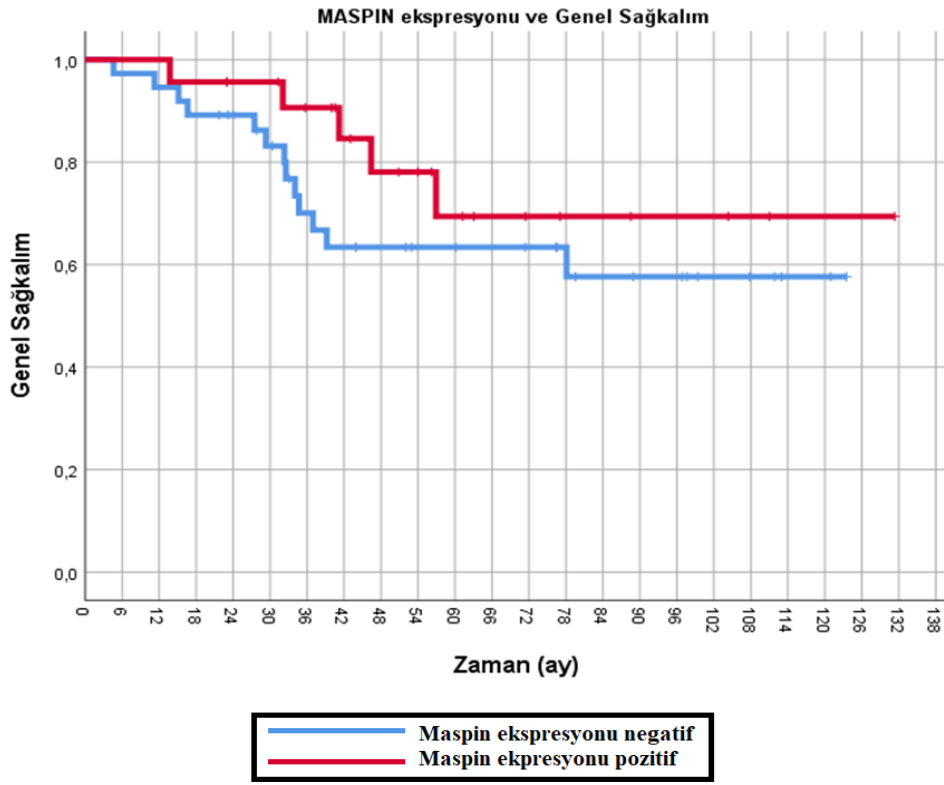
Karakteristik özellik	Sayı	Ölüm sayısı, %	P değeri
Yaş			
<65	28	6 (21.4)	0.293
>65	32	12 (37.5)	
Cinsiyet			
Kadın	19	5 (26.3)	0.669
Erkek	41	13 (31.7)	
Lokalizasyon			
< 5 cm	24	6 (25)	0.786
5-10 cm	26	9 (34.6)	
>10 cm	10	3 (30)	
Klinik T			
1	1	0 (0)	0.028 *
2	5	0 (0)	
3	43	11 (25.5)	
4	11	7 (63.6)	
Klinik N			
Negatif	12	2 (16.6)	0.570
Pozitif	48	16 (33.3)	
MR'da CRM tutulumu			
Negatif	35	7 (20)	0.207
Pozitif	25	11(44)	
MR'da EMVI tutulumu			
Negatif	42	11 (26.1)	0.247
Pozitif	18	7 (38.8)	
Tümör regresyon grade			
İyi yanıt	25	4 (16)	0.052
Kötü yanıt	35	14 (40)	
CEA düzey kategorisi			
Düşük (<5)	42	10 (23.8)	0.085
Yüksek (>5)	18	8 (44.4)	
CA 19-9 düzey kategorisi			
Düşük (<34)	42	10 (23.8)	0.064
Yüksek (>34)	18	8 (44.4)	
Maspin boyanma			
Negatif	37	13 (35.1)	0.262
Pozitif	23	5 (21.7)	
Maspin sitoplazmik			
Negatif	39	13 (33.3)	0.443
Pozitif	21	5 (23.8)	

Maspin nükleer			
Negatif	55	16 (29)	0.723
Pozitif	5	2 (40)	

*İstatistiksel analiz T3 ve T4 evresi karşılaştırılarak yapılmıştır.



Şekil 9. Maspin ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım grafiği



Şekil 10. Maspin ekspresyonuna göre genel sağkalım grafiği

Tablo 9. Hastaların sağkalım yüzdeleri

	Maspin pozitif, %	Maspin negatif, %
Hastalıksız sağkalım		
1 yıllık	% 95.6	% 83.8
2 yıllık	% 69.4	% 78.4
3 yıllık	% 65	% 65
Genel sağkalım		
1 yıllık	% 100	% 94.5
2 yıllık	% 95.6	% 89.2
3 yıllık	% 91.3	% 73

Tablo 10. Çok değişkenli sağkalım analizleri

	P değeri	HR	%95 CI
Hastalıksız Sağkalım			
CA 19-9	0.205	1.724	0.743- 4.001
Tümör regresyon grade	0.057	2.538	0.972- 6.621
Nükleer maspin boyanma	0.04	2.982	1.052- 8.450
Genel Sağkalım*			
Nükleer maspin boyanma	0.407	1.918	0.411-8.955
Klinik T4 evresi	0.011	3.452	1.330-8.962

*Genel sağkalımda tek değişkenli analizlerde sadece klinik T evresi anlamlı çıksa da hastalıksız sağkalımda nükleer maspin boyanması istatistiksel olarak anlamlı olduğu için çok değişkenli analize atıldı.

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanserler tüm dünyada hala 3. sıklıkta görülen malignite olarak kalmaya devam etmektedir (5). Kolon kanserlerinin %30'unu oluşturan rektum kanserlerinde ise cerrahi rezeksiyon tedavide hala mihenk noktası olma özelliğini korumaktadır (65). Rektum kanserinde cerrahi yaklaşım, küratif tedavi seçeneği olsa da lokal ileri evre gibi rezeksiyonun tek başına yeterli gelmeyeceği evrelerde neoadjuvan tedavinin önemi gitgide artmaktadır. Neoadjuvan tedavi alan hastalar arasında yanıt oranları değişkendir ve patolojik tam yanıt daha iyi sonuçlarla ilişkilidir (51). Neoadjuvan tedaviden fayda görecektir ya da görmeyecek hastaların belirlenmesinde klinik ve radyolojik belirteçlerin kullanımı sınırlıdır. Moleküler biyobelirteçlerin yapılan çalışmalarda etkinliği tam olarak kanıtlanamasa da neoadjuvan tedaviye yanıtı yeterli duyarlılık ve özgüllük ile erken bir noktada tahmin etme potansiyeline sahiptir. Uygun biyobelirteçler bulunduğu takdirde neoadjuvan tedaviye yanıt verme potansiyeli olan hastalarda tedaviye neoadjuvan ile başlamak, neoadjuvan tedaviye yanıt potansiyeli düşük olan hastalarda cerrahi tedaviyi öne çekmek mümkün olacaktır. Bu sayede ideal hasta seçimi yapılabilecektir.

Çalışmamızda yeni bir biyobelirteç olan Maspın proteinin progresyona etkisini, hastalıksız sağkalıma ve genel sağkalıma etki eden parametrelerle birlikte inceledik. İlk olarak 1994 yılında meme dokusunda tanımlanan maspin proteini, tümör supressör protein olarak işlev görse de kolorektal kanserdeki etkisine ilişkin raporlar onkojenik bir fonksiyona ve olumsuz prognostik faktörlerle bir ilişkiye işaret etmektedir. (66) İmmunohistokimyasal analizlerle maspinin sitoplazmik,

nükleer ve hem sitoplazmik hem nükleer lokalizasyonları belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda da yaptığımız çok değişkenli sağkalım analizinde nükleer maspin boyanan hastalar ile hastalıksız sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ve hastaların % 100'ünde nüks tespit edilmiştir ($p= 0.002$), genel sağkalım açısından ise nükleer maspin boyanan hastalarda anlamlı bir ilişki ortaya çıkmamıştır. Nükleer maspin boyanan hastalarda median hastalıksız sağkalım süresi 20 ay (8.2- 31.7) olarak ve sitoplazmik maspin boyanan hastalarda median hastalıksız sağkalım süresi 56.9 ay ($p=0.972$) olarak bulundu ve anlamlı ilişki saptanmadı. Literatüre bakıldığında tümör yoğunluğunun yüksek olduğu dokularda sitoplazmik maspin boyanmanın iyi prognoz ile ilişkili olduğu, nükleer maspin boyanmasının lenfovasküler ve perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, tümör agresifliği, düşük sağkalım süresi ile ilişkili olduğu çalışmalar mevcuttur (67). Yine bazı çalışmalarda DNA onarım sistemindeki defektlerden kaynaklanan mikrosatellit instabilite ilişkili kolorektal kanserlerde nükleer maspin ekspresyonu ile proksimal tümör lokalizasyonu, ileri evre tümör ve CpG adalarının yüksek hipermetilasyon fenotipi arasında ilişki olduğu bulunmuş (68) ve uzak metastaz, lenf nodu metastazı, düşük sağkalım süresi literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır. Chang ve arkadaşlarının 2018 yılında neoadjuvan KRT alan ve ardından cerrahi yapılan 172 rektum kanserli hastada, maspinin aşırı ekspresyonun daha kötü hastalığa spesifik sağkalım, lokal rekürrensiz sağkalım ve metastazsız sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuş ($p=0.0001$, $p= 0.0248$, $p < 0.0001$) (69). Bizim çalışmamızdaki sonuçların farklılığını, nükleer maspin boyanan hasta sayısının az olması, maspin boyamasının sadece lokal ileri evre rektum kanseri hastalarında preoperatif biyopsi materyallerinde çalışılması ve

rektum kanserinde maspinin literatür verilerinin kısıtlı olmasından dolayı yeterli karşılaştırma yapılamaması gibi durumlar açıklayabilmektedir.

Çalışmamızda neoadjuvan tedavi sonrasında patolojik yanıtın değerlendirilmesinde Modifiye Ryan Tümör Regresyon Grade (TRG) Sistemini kullandık. TRG ile hastalıksız sağkalım arasında anlamlı ilişki saptadık ($p=0.013$). Tümör regresyon grade 2 ve 3 (kötü yanıt) olan 35 hastanın 19'unda (%54) median hastalıksız sağkalım süresini 46.4 ay (13.4-79.3) olarak bulduk. Huh, J.W. ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları bir çalışmada da, 56.7 ay takip süresi olan 639 hastada 5 yıllık genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile TRG arasında anlamlı ilişki saptanmış. Beş yıllık hastalıksız sağkalım TRG 0 ve 1 olanlarda %93 ve %78, TRG 2-3 olanlarda %68 olarak bulunmuş ($p<0.001$) (70). Bu bulgular neoadjuvan tedavi alan rektum kanserli hastalarda TRG' nin sağkalım üzerine bağımsız prognostik faktör olduğunun belirleyicisidir ve bizim çalışmamız da literatür bulgularıyla uyumludur. Çalışmamızdaki tüm hastaların preoperatif aynı doz ve sürede KRT almaması, rezeksiyona kadar geçen sürenin eşit olmaması ve genel sağkalım için takip süresinin kısıtlı olması, genel sağkalım ile TRG arasında anlamlı ilişki bulmamamızın sebepleri olarak değerlendirilebilir.

CA 19-9 ve CEA şu anda kolorektal kanserli hastalarda preoperatif değerlendirme veya postoperatif izlem için en yaygın kullanılan tümör belirteçleridir. Yapılan birçok çalışma, bu tümör belirteçlerinin rektum kanseri hastalarının prognozu ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (71), (72). Biz de çalışmamızda CA 19-9 düzeyleri ile hastalıksız sağkalım arasında anlamlı ilişki bulduk ($p=0.019$). CA 19-9 düzeyleri > 34 olan hastalarda median hastalıksız sağkalım süresi 27.5 ay (16.2-38.7) olarak saptadık. Literatürü incelediğimizde

Zheng ve arkadaşlarının 2021 yılında neoadjuvan tedavi alan lokal ileri evre rektum kanserli 687 hastada yaptığı çalışmada kombine CEA ve CA 19-9 düzeyleri incelenmiş, neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrasında tümör markerları referans aralığının halen üzerinde seyredenlerde genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımda anlamlı olarak düşüş saptanmış. Yaptıkları çok değişkenli analizde yalnızca neoadjuvan KRT sonrası yüksek kalan tümör belirteçlerine sahip olan hastalar için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiş (her ikisi de $p < 0.05$) (73). Tümör belirteçleri ile sağkalım süreleri incelendiğinde bulgular literatür ile benzer saptanmış olup bizim çalışmamızda median genel sağkalım süresine ulaşamadığından ve takip süremiz literatüre göre daha az olduğundan, genel sağkalım ile CA 19-9 düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirleyememiş olabiliriz. Çalışmamızda CEA düzeyleri yüksek olan hastaların %50'sinde nüks saptansa da istatistiksel olarak hastalıksız sağkalım ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Literatürde Zhang ve arkadaşlarının 2017 yılında 325 lokal ileri evre rektum kanserli hastada yaptığı çalışma incelendiğinde, preoperatif CEA düzeyleri yüksek olan 125 hastada 3 yıllık hastalıksız sağkalım %62.4 ve normal düzeylerde olan 200 hastada %93.5 bulunarak anlamlı bir ilişki saptanmış ($p < 0.05$) (74). Bizim çalışmamızdaki literatürden farklı bulguların sebebi hasta sayımızın literatüre göre az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Rektum kanseri prognozunda rezeksiyon sonrası patolojik evreleme prognozda çok önemli bir belirteçtir. Klinik T, N, M evrelemesi radyografik, endoskopik ve muayene bulguları ile yapılırken, patolojik evreleme için rezeksiyon sonrası histopatolojik inceleme gerekmektedir. Çalışmamızda yaptığımız analizlerde klinik T evrelemesi ile genel sağkalım arasında anlamlı

ilişki bulduk ($p=0.028$). Klinik T4 evresindeki hastaların %63.6'sı ex olmuşken, klinik T3 evresindeki hastaların %25.5'i ex olmuştur. Literatür incelendiğinde Das ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınlanan neoadjuvan KRT alan ve cerrahi yapılan 470 rektum kanserli hastada lokorejyonel rekürrens, uzak metastaz ve genel sağkalıma etki eden faktörler incelenmiş olup yaptıkları tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde ypT, ypN ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmış (tek değişkenli analizde ypT için $p < 0.05$, çok değişkenli analizde ypT için $p = 0.002$) (75). Fransa'da Roman ve arkadaşlarının preoperatif RT alan 218 rektum kanserli hasta üzerinde yaptığı retrospektif bir çalışmada yaş, cinsiyet, ypT ve ypN' nin genel sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir ($p=0.027$) (76).

Merkezimizde çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması, retrospektif verilere dayanması ve sadece Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bölümü'nde takip edilen hastaların dahil edilmesi gibi durumlar çalışmamızın limitasyonlarını oluşturmaktadır. Tüm bu sonuçlara bakıldığında serpin ailesinin benzersiz bir üyesi olan maspinin onkolojideki işlevini ve neoadjuvan tedavi yanıtını, hastalıksız ve genel sağkalıma etkilerini belirlemek şuan için oldukça güçtür.

6. SONUÇ

Sonuç olarak rektum kanserinde önemi gitgide artan neoadjuvan tedavi ve sonrasında hastaların prognozunun değişkenliği, yeni bir biyobelirteç arayışını ortaya çıkarmıştır. Maspinin çeşitli kanser tiplerine göre değişken yanıtları daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç gösterdiğini göstermektedir. Rektum kanserli yüksek riskli olabilecek hastalar için potansiyel bir maspin hedefli tedavi geliştirebilmek için rektum kanser onkogeneğinde maspinin moleküler mekanizmalarını aydınlatabilmek için de daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (77).

7. KAYNAKÇA

1. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(12):713-32.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(2):71-96.
4. Md B, Md C, Md A, Rich T, Md J. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. I. Pattern of failure and survival. *Cancer*. 1988;61:1408-16.
5. Bhat P, Dretler A, Gdowski M, Ramgopal R, Williams D. *Washington Manuel Tibbi Tedavi El Kitabı* 2018.
6. Park YA, Sohn SK, Seong J, Baik SH, Lee KY, Kim NK, et al. Serum CEA as a predictor for the response to preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Surg Oncol*. 2006;93(2):145-50.
7. Bodenshtein TM, Seftor RE, Khalkhali-Ellis Z, Seftor EA, Pemberton PA, Hendrix MJ. Maspin: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Cancer Metastasis Rev*. 2012;31(3-4):529-51.
8. Zou Z, Anisowicz A, Hendrix MJ, Thor A, Neveu M, Sheng S, et al. Maspin, a serpin with tumor-suppressing activity in human mammary epithelial cells. *Science*. 1994;263(5146):526-9.
9. Sheng S, Carey J, Seftor EA, Dias L, Hendrix MJ, Sager R. Maspin acts at the cell membrane to inhibit invasion and motility of mammary and prostatic cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(21):11669-74.
10. Zhang M, Sheng S, Maass N, Sager R. mMaspin: the mouse homolog of a human tumor suppressor gene inhibits mammary tumor invasion and motility. *Mol Med*. 1997;3(1):49-59.

11. Sheng S, Pemberton PA, Sager R. Production, purification, and characterization of recombinant maspin proteins. *Journal of Biological Chemistry*. 1994;269(49):30988-93.
12. Chen EI, Yates JR. Maspin and tumor metastasis. *IUBMB Life*. 2006;58(1):25-9.
13. Schaefer JS, Zhang M. Targeting maspin in endothelial cells to induce cell apoptosis. *Expert Opin Ther Targets*. 2006;10(3):401-8.
14. Bailey CM, Khalkhali-Ellis Z, Seftor EA, Hendrix MJ. Biological functions of maspin. *J Cell Physiol*. 2006;209(3):617-24.
15. Maass N, Ziebart M, Nagasaki K, Rudolph P. Maspin locates to the nucleus in certain cell types. *Journal of Pathology - J PATHOL*. 2002;197:274-5.
16. Odero-Marah VA, Khalkhali-Ellis Z, Schneider GB, Seftor EA, Seftor RE, Koland JG, et al. Tyrosine phosphorylation of maspin in normal mammary epithelia and breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;295(4):800-5.
17. Liu J, Yin S, Reddy N, Spencer C, Sheng S. Bax mediates the apoptosis-sensitizing effect of maspin. *Cancer Res*. 2004;64(5):1703-11.
18. Berardi R, Morgese F, Onofri A, Mazzanti P, Pistelli M, Ballatore Z, et al. Role of maspin in cancer. *Clin Transl Med*. 2013;2(1):8.
19. Organisation WH. Epidemiology of colorectal cancer 2022, March 23 [Available from: <https://gco.iarc.fr>].
20. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):524-48.
21. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, Schootman M, Lian M, Park Y, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer*. 2012;118(14):3636-44.

22. Baidoun F, Elshiw K, Elkeraie Y, Merjaneh Z, Khoudari G, Sarmini MT, et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets*. 2021;22(9):998-1009.
23. Stoker J. Anorectal and pelvic floor anatomy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(4):463-75.
24. E. A. Rektum kanserinde neoadjuvan tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi*. 2020.
25. Ayoub SF. Arterial supply to the human rectum. *Acta Anat (Basel)*. 1978;100(3):317-27.
26. Sakorafas GH, Zouros E, Peros G. Applied vascular anatomy of the colon and rectum: clinical implications for the surgical oncologist. *Surg Oncol*. 2006;15(4):243-55.
27. W.W.Looney. Lymphatic distribution of the colon and rectum. *The American Journal of Surgery*. 2004;46(1):143-8.
28. Susan Galandiuk UN, Emilio Morpurgo, Sara Maria Tosato, Naim Abu-Freha and C. Tyler Ellis. *Sabiston Textbook of Surgery* 2021. 1320-400 p.
29. Ameya Patil MD, M.S., Lizhi Zhang, M.D. Colon General Anatomy & histology 2022, April 25 [Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/colonhistology.html>].
30. Ogobuiro I, Gonzales J, Tuma F. *Physiology, Gastrointestinal*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
31. Geibel JP. Secretion and absorption by colonic crypts. *Annu Rev Physiol*. 2005;67:471-90.
32. Li XL, Zhou J, Chen ZR, Chng WJ. P53 mutations in colorectal cancer - molecular pathogenesis and pharmacological reactivation. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):84-93.
33. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-67.

34. Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:343-64.
35. Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science.* 1996;274(5293):1672-7.
36. Spirio LN, Samowitz W, Robertson J, Robertson M, Burt RW, Leppert M, et al. Alleles of APC modulate the frequency and classes of mutations that lead to colon polyps. *Nat Genet.* 1998;20(4):385-8.
37. Russo A, Bazan V, Iacopetta B, Kerr D, Soussi T, Gebbia N. The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7518-28.
38. Hedrick L, Cho KR, Fearon ER, Wu TC, Kinzler KW, Vogelstein B. The DCC gene product in cellular differentiation and colorectal tumorigenesis. *Genes Dev.* 1994;8(10):1174-83.
39. Reiss M, Santoro V, de Jonge RR, Vellucci VF. Transfer of chromosome 18 into human head and neck squamous carcinoma cells: evidence for tumor suppression by Smad4/DPC4. *Cell Growth Differ.* 1997;8(4):407-15.
40. Moynahan ME, Chiu JW, Koller BH, Jasin M. Brca1 controls homology-directed DNA repair. *Mol Cell.* 1999;4(4):511-8.
41. Chung DC, Rustgi AK. DNA mismatch repair and cancer. *Gastroenterology.* 1995;109(5):1685-99.
42. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv22-iv40.
43. Knox RD, Luey N, Sioson L, Kedziora A, Clarkson A, Watson N, et al. Medullary colorectal carcinoma revisited: a clinical and pathological study of 102 cases. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(9):2988-96.
44. Masoomi H, Ziogas A, Lin BS, Barleben A, Mills S, Stamos MJ, et al. Population-based evaluation of adenosquamous carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum.* 2012;55(5):509-14.

45. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*. 2021;325(19):1965-77.
46. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386-422.
47. Guillem JG, Díaz-González JA, Minsky BD, Valentini V, Jeong SY, Rodriguez-Bigas MA, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):368-73.
48. Steup WH, Moriya Y, van de Velde CJ. Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases. *Eur J Cancer*. 2002;38(7):911-8.
49. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(7):874-901.
50. Willett CG. Sphincter preservation in rectal cancer. Local excision followed by postoperative radiation therapy. *Semin Radiat Oncol*. 1998;8(1):24-9.
51. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Rödel C, Martus P, Hohenberger W, et al. Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis*. 2003;5(5):406-15.
52. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund Å, Cedermark B, Radu C, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):336-46.
53. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, Birkemeyer E, Frykholm G, Pålman L, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3687-94.

54. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*. 2006;93(10):1215-23.
55. Jimenez-Fonseca P, Salazar R, Valenti V, Msaouel P, Carmona-Bayonas A. Is short-course radiotherapy and total neoadjuvant therapy the new standard of care in locally advanced rectal cancer? A sensitivity analysis of the RAPIDO clinical trial. *Ann Oncol*. 2022.
56. Bach SP, Hill J, Monson JR, Simson JN, Lane L, Merrie A, et al. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg*. 2009;96(3):280-90.
57. Stornes T, Wibe A, Nesbakken A, Myklebust T, Endreseth BH. National Early Rectal Cancer Treatment Revisited. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(7):623-9.
58. Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G, Paganini AM, Gesuita R, Guerrieri M. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg*. 2012;99(9):1211-8.
59. Hunter CJ, Garant A, Vuong T, Artho G, Lisbona R, Tekkis P, et al. Adverse features on rectal MRI identify a high-risk group that may benefit from more intensive preoperative staging and treatment. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(4):1199-205.
60. Tan JJ, Carten RV, Babiker A, Abulafi M, Lord AC, Brown G. Prognostic Importance of MRI-Detected Extramural Venous Invasion in Rectal Cancer: A Literature Review and Systematic Meta-Analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 2021;111(2):385-94.
61. Beets GL. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation (*Br J Surg* 2012; 99: 897-909). *Br J Surg*. 2012;99(7):910.
62. Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M. Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer

who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials. *Annals of Oncology*. 2010;21(9):1743-50.

63. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1114-23.
64. Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, Minsky BD, Saltz L, Mazumdar M, et al. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg*. 2002;236(1):75-81.
65. Oronskey B, Reid T, Larson C, Knox SJ. Locally advanced rectal cancer: The past, present, and future. *Semin Oncol*. 2020;47(1):85-92.
66. Payne CM, Holubec H, Crowley-Skillicorn C, Nguyen H, Bernstein H, Wilcox G, et al. Maspin is a deoxycholate-inducible, anti-apoptotic stress-response protein differentially expressed during colon carcinogenesis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2011;4:239-53.
67. Baniyas L, Gurzu S, Kovacs Z, Bara T, Bara T, Jr., Jung I. Nuclear maspin expression: A biomarker for budding assessment in colorectal cancer specimens. *Pathol Res Pract*. 2017;213(9):1227-30.
68. Kim JH, Cho NY, Bae JM, Kim KJ, Rhee YY, Lee HS, et al. Nuclear maspin expression correlates with the CpG island methylator phenotype and tumor aggressiveness in colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(2):1920-8.
69. Chang IW, Liu KW, Ragunanan M, He HL, Shiue YL, Yu SC. SERPINB5 Expression: Association with CCRT Response and Prognostic Value in Rectal Cancer. *Int J Med Sci*. 2018;15(4):376-84.
70. Huh JW, Kim HC, Kim SH, Park YA, Cho YB, Yun SH, et al. Tumor regression grade as a clinically useful outcome predictor in patients with rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Surgery*. 2019;165(3):579-85.
71. Zhang LN, OuYang PY, Xiao WW, Yu X, You KY, Zeng ZF, et al. Elevated CA19-9 as the Most Significant Prognostic Factor in Locally Advanced Rectal

Cancer Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(45):e1793.

72. Zheng Z, Wang X, Huang Y, Lu X, Chi P. Predictive value of changes in the level of carbohydrate antigen 19-9 in patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Colorectal Dis*. 2020;22(12):2068-77.
73. Zheng Z, Wang X, Lu X, Huang Y, Chi P. Prognostic significance of carcinoembryonic antigen combined with carbohydrate antigen 19-9 following neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2021;23(9):2320-30.
74. Zhang D, Zhan T, Li M, Gu J. [Predictive value of serum carcinoembryonic antigen level in efficacy and prognosis for patients with rectal cancer following preoperative radiochemotherapy]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2017;20(5):519-23.
75. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Hoff PM, et al. Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2006;29(3):219-24.
76. Roman S, Cenni JC, Roy P, Pujol B, Napoleon B, Keriven-Souquet O, et al. Value of rectal ultrasound in predicting staging and outcome in patients with rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(8):1323-30.
77. Lin SC, Chang IW, Hsieh PL, Lin CY, Sun DP, Sheu MJ, et al. High Immunoreactivity of DUOX2 Is Associated With Poor Response to Preoperative Chemoradiation Therapy and Worse Prognosis in Rectal Cancers. *J Cancer*. 2017;8(14):2756-64.

8. ÖZET

Kolorektal kanserler tüm dünyada 3. sıklıkta görülen malignitelerdir. Rektum kanserleri bu grubun 1/3'ünü oluşturmakta olup prognoz daha kötü seyretmektedir. Lokal ileri evre rektum kanseri tanılı hastalarda neoadjuvan tedavinin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Hastalara verilen tedavi protokolleri bazen aynı olsa da yanıt oranları değişmektedir. Bu da yeni bir biyobelirteç arayışını ortaya çıkarmıştır. Çalışmamızda neoadjuvan tedavi alan rektum kanserli hastalarda maspinin etkisini incelemek istedik.

Maspin, meme serin proteaz inhibitörü olarak bilinen çoğu dokuda tümör supressör protein olarak işlev gören bir proteindir. Normal meme miyoepitelyal hücrelerde, akciğerde, prostat, epidermiste bulunur. Nükleer, sitoplazmik ve hem nükleer hem sitoplazmik lokalizasyon gösterir. Apoptozis indüksiyonu, anjiyogenez inhibisyonu, anti migrasyon, anti invazyon aktivitelerine sahiptir. Tümörün köken aldığı dokuya göre bazı çelişkili fonksiyonları da mevcuttur.

Çalışmamıza merkezimizde takipli neoadjuvan tedavi alan rektum kanserli 60 hasta dahil edildi. Preoperatif biyopsi materyallerinde immunohistokimya boyama yöntemiyle maspin ekspresyonu çalışıldı. %10 ve üzeri boyama pozitif olarak kabul edildi.

Çalışmamızın sonuçlarında 60 hastanın 25'inde nüks, 18'inde mortalite saptandı. Maspin boyanması pozitif olan 23 hasta ile DFS ve OS arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Nükleer maspin boyanan 5 hastanın 5'inde nüks saptandı ve DFS ile anlamlı bir ilişki görüldü ($p=0.002$). Nükleer ve sitoplazmik maspin boyanma ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Yapılan Kaplan

Meier sağkalım analizlerinde maspin pozitif grupta daha düşük DFS ve daha yüksek OS görüldü ve ilişki anlamlı olarak saptanmadı.

Sonuç olarak maspinin nükleer ekspresyonu daha fazla nüks ve daha düşük hastalıksız sağkalım süresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Maspinin çeşitli kanser tiplerine göre değişken yanıtları da göz önüne alındığında progresyona etkisini belirleyebilmek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: maspin, rektum kanseri, neoadjuvan kemoradyoterapi

9. ABSTRACT

Colorectal cancers are the third most common malignancies in the world. Rectal cancers constitute 1/3 of this group and the prognosis is worse. The importance of neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer is increasing day by day. Although the treatment protocols given to the patients are sometimes the same, response rates vary. This has led to the search for a new biomarker. In our study, we wanted to examine the effect of maspin in patients with rectal cancer who received neoadjuvant therapy.

Maspin is a protein known as a mammary serine protease inhibitor that functions as a tumor suppressor protein in most tissues. It is found in normal breast myoepithelial cells, lung, prostate, epidermis. It shows nuclear, cytoplasmic and both nuclear and cytoplasmic localization. It has apoptosis induction, angiogenesis inhibition, anti migration, anti invasion activities. There are also some contradictory functions according to the tissue from which the tumor originates.

In our study, 60 patients with rectal cancer who received follow-up neoadjuvant treatment in our center were included. Maspin expression was studied in preoperative biopsy materials by immunohistochemistry staining method. 10% or more staining was considered positive.

In the results of our study, recurrence was found in 25 of 60 patients and mortality in 18 patients. No significant correlation was found between DFS and OS in 23 patients with positive maspin staining. Recurrence was detected in 5 of 5 patients with nuclear maspin staining, and a significant correlation was observed

with DFS ($p=0.002$). No significant correlation was found between nuclear and cytoplasmic maspin staining and overall survival. In Kaplan Meier survival analyzes, lower DFS and higher OS were observed in the maspin positive group, and the relationship was not found to be significant.

As a result, nuclear expression of maspin was found to be associated with more recurrence and lower disease-free survival. Considering the variable responses of maspin according to various cancer types, more clinical studies are needed to determine its effect on progression.

Key words: maspin, rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Gülşah Atbiner Eroğlu

Doğum yeri ve tarihi:

Eğitimi:

Manisa Ali Rıza Çevik İlköğretim Okulu (2004)

Dündar Çiloğlu Anadolu Lisesi (2008)

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi (2011)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi (2022)

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: -

Bilimsel Etkinlikleri:

1. Long-term safety and efficacy of anakinra and canakinumab in patients with familial Mediterranean fever: a single-centre real-life study with 101 patients
2. Fracture risk and associated factors in elderly patients with ankylosing spondylitis.

11. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU								
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu						
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara						
	TELEFON	0312 202 69 58						
	FAKS	0312 202 46 73						
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr						
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Neoadjuvan tedavi alan rektum kanserli hastalarda Maspin ekspresyonunun progresyona etkisi						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı / GÜTF						
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)							
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları - Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Uzmanlık Tezi						
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	☒	ÇOK MERKEZLİ	☐	ULUSAL	☒	ULUSLARARASI	☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili				
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	28.12.2020	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐				
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	28.12.2020	1	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐				
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		☐					
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU		☐					
	DİĞER		☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 53	Toplantı tarihi: 25.01.2021						
	Neoadjuvan tedavi alan rektum kanserli hastalarda Maspin ekspresyonunun progresyona etkisi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğu GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.							
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI				İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI				Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi	Katılım	İmza		
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim	GÜTF	—	—	—	—		

Doç. Dr. Murat UÇAR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Radyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ö. Seza LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ebru ARHAN ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ebru ARHAN ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÖRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Elçin ÖZGÜR BÜYÜKATALAY ÜYE	Biyofizik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Uzm. Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Araş. Gör. Dr. Fahri Erdem KAŞAK ÜYE	Hukukçu	Hacı Beyra m Veli Univ.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
İ. Nüket EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐