

Rektal Kanser Tedavisinde Uygulama İlkeleri

Practice Parameters for the Management of Rectal Cancer (Revised)

ÖZGEN IŞIK, ERSİN ÖZTÜRK

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Bursa - Türkiye

Diseases of the Colon & Rectum: May 2013 - Volume 56 - Issue 5 - pp 535- 550. Doi:

10.1097/DCR.0b013e31828cb66c

J.R.T. Monson, M.D. • M.R. Weiser, M.D. • W.D. Buie, M.D. • J.F. Rafferty, M.D.

Bu makaleden uyarlanmıştır.

Problemin Tanımı

Kolorektal kanser batı toplumunda kanser kaynaklı ölümlerin en sık ikinci sebebi olup, kalın bağırsak kaynaklı olguların yaklaşık %28'i rektumdan köken almaktadır. Birleşik devletlerde 2012 yılında yeni gelişen rektal kanser sayısı tahminen 40290 kadardır.¹ Birleşik Devletlerdeki yeni tanı almış kolorektal karsinom insidansı azalma eğiliminde olmasına rağmen, dünya genelinde ekonomik olarak gelişmekte olan ülkelerde ise insidans anlamlı olarak artmıştır.²

Geçtiğimiz on ile on beş yılda rektal kanserin tedavisinde

önemli değişiklikler olmuştur. Hastalık sürecinin daha iyi anlaşılması, daha doğru radyolojik evreleme, multimodal terapötik girişimler, gelişen cerrahi teknik ve daha kapsamlı histopatolojik değerlendirme hep birlikte hastaların tedavisi ve sağ kalımındaki gelişmelere katkıda bulunmuşlardır. Tedavi çok yönlü hale gelmiştir ve cerrah ile diğer hekimlerin koordinasyon içinde çalışmasını gerektirir. Önerilen her bir hastanın biraz sonra özetlenecek herhangi bir yöntemle tedavisine başlanmadan önce bu kararın multidisipliner bir ekip tarafından tartışılarak belirlenmesi fırsatına sahip olmasıdır. Rektal kanserin cerrahi tedavisine giriş diğer tüm tedavi yöntemlerinden önce olmalıdır.

Metodoloji (Yönergenin Hazırlanışı)

Bu yönerge Amerikan Kolorektal Cerrahlar Derneği'nin (ASCRS) rektal kanserlerin tedavisi ile ilgili 2005'te yayınlanmış en son yönergesi üzerinde geliştirilmiştir.³ Şubat 2012'den itibaren MEDLINE, Pubmed, Embase

Başvuru Tarihi: 25.04.2014, Kabul Tarihi: 26.04.2014

Dr. Ersin Öztürk

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Bursa-Türkiye

Tel: 0532.4659616

e-mail: drozturk@uludag.edu.tr

Kolon Rektum Hast Derg 2014;24:50-69

Tablo 1. Grade Sistemi (Tavsiyelerin derecelendirilmesi).**

	Tanım	Yarar: Risk-yanılabilirlik oranı	Delilleri destekleme açısından yöntemsel kalite	Uygulama
1A	Önemle tavsiye edilir ve kanıt olarak değeri yüksektir	Yarar derecesi, risk ve yanılabilirlik derecesinden açıkça daha fazladır	Önemli sınırlamaları olmayan RCT* ler veya gözlemsel çalışmalardan gelen güçlü kanıtlar	Hastaların büyük çoğunluğuna her durumda ve hiçbir endişe olmaksızın kuvvetle tavsiye edilir
1B	Önemle tavsiye edilir ancak kanıt olarak değeri orta derecedir	Yarar derecesi, risk ve yanılabilirlik derecesinden açıkça daha fazladır	Önemli sınırlamaları olan RCT'ler (uyumsuz sonuçlar, yöntemsel sorunlar, indirekt ya da kesin olmayan sonuçlar) veya gözlemsel çalışmalarda elde edilen ancak son derece inandırıcı olan kanıtlar	Hastaların büyük çoğunluğuna her durumda ve hiçbir endişe olmaksızın kuvvetle tavsiye edilir
1C	Önemle tavsiye edilir ancak kanıt olarak değeri düşüktür	Yarar derecesi, risk ve yanılabilirlik derecesinden açıkça daha fazladır	Gözlemsel çalışmalar veya olgu kontrol serileri	Hastaların büyük çoğunluğuna kuvvetle tavsiye edilir ancak daha kaliteli deliller ortaya çıktığında değişebilir
2A	Tavsiye derecesi zayıf ancak kanıt değeri yüksektir	Yarar derecesi, risk ve yanılabilirlik derecesine denktir	Önemli sınırlamaları olmayan RCT'ler veya gözlemsel çalışmalardan gelen güçlü kanıtlar	Tavsiye derecesi zayıftır, hastanın ve ortamın durumuna bakılarak tercih edilecek en iyi seçenek farklılıklar arz edebilir
2B	Tavsiye derecesi zayıf ancak kanıt değeri orta derecedir	Yarar derecesi, risk ve yanılabilirlik derecesine denktir	Önemli sınırlamaları olan RCT'ler (uyumsuz sonuçlar, yöntemsel sorunlar, indirekt ya da kesin olmayan sonuçlar) veya gözlemsel çalışmalarda elde edilen ancak son derece inandırıcı olan kanıtlar	Tavsiye derecesi zayıftır, hastanın ve şartların durumuna bakılarak tercih edilecek en iyi seçenek farklılıklar arz edebilir
2C	Tavsiye derecesi zayıf ve kanıt değeri düşüktür	Yarar, risk ve yanılabilirlik dereceleri tespit edilemez; Yarar, risk ve yanılabilirlik dereceleri denk de olabilir	Gözlemsel çalışmalar veya olgu kontrol serileri	Tavsiye derecesi zayıftır, diğer alternatif seçenekler de eşit derecede makul olabilir

GRADE: Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation; *RCT= Randomize kontrollü çalışma; **Bkz.Guyatt ve ark. Kaynakça no:4

ve Cochrane Database of Collected Reviews tarama sistemlerinde organize bir sorgulama yapılmıştır. Anahtar sözcük kombinasyonları rektal kanser, total mezorektal eksizyon (TME), radyoterapi, kemoterapi, endorektal ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), ve enterostomi'yi içermektedir. Lüzumlu hallerde doğrudan taramanın yanı sıra birincil makale ile ilişkili kaynaklar da taranmıştır. Tavsiyenin nihai öneri derecesi "Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation" (GRADE) sistemi (Tablo- 1) kullanılarak belirlenmiştir.⁴

Rektumun Tanımı

Anatomik olarak rektum üst sınırı sigmoid mezokolonun bitimi olarak belirlenen ve anal kanala dek devam eden barsağın distal bölümüdür. Bu geçiş anatomik olarak kolon tenyalarının yayvanlaştığı ve artık kesin olarak seçilemediği yer olarak lokalize edilmesine rağmen, radyolojik açıdan bakıldığında sakral promontoryum

geçiş noktası olarak değerlendirilir. Preoperatif olarak rijit proktoskop ile distal sınırı anal kenara (anal verge) 15cm veya daha yakın olan bir tümör tipik olarak rektal kanser olarak değerlendirilmelidir.⁵ Bu tümörün seviyesini tanımlamada tekrar edilebilir bir yöntem sağlasa da kesin olarak lokalizasyon belirlenirken vücut yapısı ve cinsiyet göz önünde bulundurulmalıdır (örneğin uzun boylu hastalarda rektum daha uzundur).

Preoperatif Değerlendirme

A. Değerlendirme ve Risk Belirleme

1. Hastalığa özgü semptomları, ilişkili semptomları ve aile öyküsünü ortaya koyan eksiksiz bir anamnez alınmalıdır. Gerekli biçimde CEA seviyesini de içeren rutin laboratuvar değerleri incelenmelidir. Öneri derecesi: Kuvvetle önerilir ancak kanıt değeri orta derecededir (1B).

Anamnez ve fizik muayene ameliyat öncesi değerlendirmede gerekli preoperatif tetkiklerin belirlenmesinde hekime yardımcı olan temel taşı olmayı sürdürmektedir. Kansere özgü bir anamnez cerrahlara ilgili patoloji veya metastatik hastalıkları araştırmada ve ek tetkikleri istemekte yol göstericidir. Hastalar cerrahiye uygunluk açısından da mutlaka değerlendirilmelidir. Preoperatif incelemede cerrahlara yardımcı olabilecek çeşitli kardiyak risk belirleme yöntemleri mevcuttur ancak daha detaylı bir preoperatif risk belirleme tartışması bu yönergenin amacının dışındadır.⁶⁻⁸ Eksiksiz bir aile öyküsü alınması olası herediter kanser sendromlarını ve bunlarla ilişkili patolojileri belirlemede yardımcı olur. Ailesel kolorektal kanser bakımından yüksek şüpheli olan hastalar gerekli değerlendirme ve testlerin yapılabilmesi için bir genetik danışmana yönlendirilmelidir. Dominant kalıtılan kolorektal kanserli hastaların yönetimi ile ilgili detaylı bilgi içeren yönerge daha önce dernek tarafından yayınlanmıştır.⁹ Yandaş hastalıkları da göz önünde bulundurarak tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve biyokimya panelini içeren rutin laboratuvar testlerinin genel anesteziye hazırlık açısından yapılması gereklidir. Ameliyat sonrası rekürrens takibi belirteci olarak kullanmak ve bir bazal değer elde etmek amacıyla rektal kanserin elektif tedavisi öncesinde karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyleri çalışılmalıdır.¹⁰ Yüksek CEA seviyesi kötü prognozla ilişkilendirilse de artmış preoperatif CEA düzeyini adjuvan tedavi için tek başına bir endikasyon olarak belirleyecek yeterli bilgi mevcut değildir.^{11,12} Takip sürecinde CEA'da doğrulanmış bir artış rekürren hastalığın araştırılmasını gerektirir.¹³ Halen CA 19-9 gibi diğer tümör belirteçlerinin rektal kanserli hastaların değerlendirilmesinde rutin olarak kullanımı ile ilgili yeterli bilgi yoktur.¹¹

2. Eksiksiz fizik muayenenin parçası olarak tümörün anal kenardan uzaklığı, hareketliliği, ve sfinkter kompleksi olan ilgisini belirlemek amaçlı parmakla rektal muayene ile birlikte proktosigmoidoskopi uygulanmalıdır. Öneri derecesi: Kuvvetle önerilir ancak kanıt değeri düşüktür (1C).

Eksiksiz fizik muayenenin bir parçası olarak ameliyatı gerçekleştirecek cerrahın lezyonun anal kenara mesafesini belirlemek amacıyla parmakla rektal muayene (PRM) ile birlikte proktosigmoidoskopi yapılması gereklidir. Klinik değerlendirmede PRM tümörün fiksasyon derecesi ve lokalizasyonu hakkında bilgi vericidir ve ultrasonografi veya MRI ile preoperatif klinik evrelemeye ek olarak yapılmalıdır. Tümör yerleşiminin doğru olarak belirlenmesi aynı zamanda sfinkter koruyucu tedavinin mümkünliğini veya neoadjuvan tedaviden fayda görüp görmeyeceğini belirlemede yardımcıdır.

3. Tedavi öncesinde tüm rektal kanserli hastalar mümkünse her bir kolorektal lezyonun histolojik incelemesini de içeren tüm kolonik değerlendirmeden geçirilmelidir. Öneri derecesi: Kuvvetle önerilir ancak kanıt değeri orta derecededir (1B).

Yüzde 1 ile %3 arasında değişen senkron kanser riski ve %30 civarında senkron polip insidansı nedeniyle tüm kolon değerlendirmesi uygundur (preoperatif ya da postoperatif olarak).¹⁴⁻¹⁷ Kolonoskopi tanının histolojik olarak doğrulanmasına ve olası bir senkron polipin endoskopik olarak çıkarılmasına şans tanıdığından tercih edilen yöntemdir. Ancak ne yazık ki birçok hasta endoskopik değerlendirme yapılmadan cerrahiye refere edilmektedir. Tam kolonoskopi yapılmadığı durumlarda baryum enema¹⁸ veya CT kolonografi preoperatif olarak kullanılabilir.¹⁹⁻²² Preoperatif kolonoskopi yapılamazsa erken postoperatif dönemde (3 ile 6 ay içerisinde) yapmak gerekir.

Elektif rezeksiyon öncesinde histolojik tanı doğrulanmalıdır. Bu özellikle neoadjuvan tedavi düşünülüyorsa önemlidir. Biyopsi ile tanı konamayan ve lokal eksizyon uygulanabilecek lezyonlarda transanal eksizyon ile tanı konabilir. Histopatolojik bulgular olgunun sonraki cerrahi yönetimine kılavuzluk eder.

B. Evreleme

1. Rektal kanser evrelemesi hem tedavi öncesi klinik hem de tedavi sonrası patolojik olarak Amerikan

Tablo 2. AJCC TNM tanımları (yedinci baskı).

Primer tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriyaya invaze
T3	Tümör subserozaya invaze veya nonperitonize perirektal doku içerisinde
T4a	Tümör viseral peritona penetre
T4b	Tümör diğer organ ve yapılara direk olarak invaze ya da yapışık
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	1 ile 3 bölgesel lenf nodu tutulumu
N1a	1 bölgesel lenf nodu tutulumu
N1b	2-3 bölgesel lenf nodu tutulumu
N1c	Bölgesel lenf nodu tutulumu olmadan subseroza, mezenter veya non-peritonize perirektal doku içerisinde tümör depoziti
N2	4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu tutulumu
N2a	4-6 bölgesel lenf nodu tutulumu
N2b	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu tutulumu
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	1 organda sınırlı uzak metastaz
M1b	Birden fazla organ/ yerde veya peritonda metastaz

AJCC: Amerikan Kanser Ortak Komitesi (Bkz. Kaynakça 23)

Kanser Ortak Komitesi (AJCC) TNM sistemine göre rutin şekilde yapılmalıdır. Öneri Derecesi: Kuvvetle önerilir ancak kanıt değeri orta derecededir (1B). AJCC tarafından tanımlanmış olan TNM en çok kullanılan evreleme sitemidir. Lokal tümör invazyon derinliği (T evresi), bölgesel lenf nodu tutulum derecesi (N evresi) ve uzak metastaz varlığına (M evresi) dayalı bir sistemdir (Tablo 2 ve 3).²³

Evreleme hem klinik (daha ileri tedavi kararları verilene dek) hem de rektal kanserin en önemli prognostik faktörü olan kesin patolojik evrelemeyi içermelidir.²³ TNM sistemi neoadjuvan tedavi ve TME'nin gerekliliğini değerlendirmekten ziyade hastaları prognozlarına göre sınıflamak amaçlı geliştirilmiştir. Ancak mevcut bilgiler göstermektedir ki neoadjuvan tedavi alanlarda kesin patolojik evre hastalısız sağ kalıma göre hastaları sınıflamakta etkindir.²⁴ Preoperatif tedavilerin yaygın şekilde kullanılması "evre gerilemesi" (downstaging)

Tablo 3. AJCC evre gruplamaları (yedinci baskı).

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1, T2	N0	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
Evre IIB	T4a	N0	M0
Evre IIC	T4b	N0	M0
Evre IIIA	T1, T2	N1/N1c/N2a	M0
Evre IIIB	T3, T4aT2, T3T1, T2	N1/N1cN2aN2b	M0
Evre IIIC	T4aT3, T4aT4b	N2aN2bN1/N2	M0
Evre IVA	Herhangi T	Herhangi N	M1a
Evre IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1b

AJCC: Amerikan Kanser Ortak Komitesi (Bkz. Kaynakça 23)

etkisi oluşturabileceğinden ameliyat öncesi alınmış olan multidisipliner tedaviyi belirtmesi açısından patoloji raporuna bir "y" öneki eklenmelidir.²⁵ Aynı zamanda kullanılan yöntemi içerecek şekilde preoperatif evrelemeye klinik için "c", ultrasonografi için "u", MRI için "mr" ve CT için "ct" olacak şekilde önekler konulmalıdır.

2. Primer tümörün klinik evrelemesi endorektal ultrason (EUS) veya özel yüksek çözünürlüklü MRI ile yapılmalıdır. Öneri Derecesi: Kuvvetle önerilir ancak kanıt değeri orta derecededir (1B).

Primer tümörün evrelemesinde tercih edilen yöntemler rijit ya da fleksibl problu endorektal ultrason ve endorektal veya artan fazlı coil MRI'dır. Her iki yöntemin de avantaj ve dezavantajları vardır, bu yüzden birbirini tamamlayıcı oldukları düşünülebilir; örneğin EUS T1 ve T2 tümör ayırımında daha uygun olabilir. Endorektal ultrason büyük kitlelerin değerlendirilmesinde daha zayıftır (T4 evreleme doğruluğu %44-%50), ayrıca stenotik lezyonlarda kitleyi geçmek zor olduğundan evreleme suboptimal olacaktır.^{26,27}

Metastazlı lenf nodlarının saptanması tüm yöntemler için tanısız bir zorluk oluşturmaya devam etmektedir. Nodal evrelemedeki sorunlar nodal boyut ile ilgili kriterlerin iyi tanımlanmamış olmasından ve de benign ve malign lenf nodu boyutlarının büyük ölçüde birbirine yakın olmasından kaynaklanmaktadır.^{28,29} Bir meta-analizde nodal evrelemede görüntüleme yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllükleri şöyle bildirilmiştir: CT (%55 ve %74), EUS (%67 ve %78) ve MRI (%66 ve %76).³⁰ Ancak son dönemde karışık sinyal yoğunluğu ve sınır düzensizliği gibi malign lenf nodlarına özgü MRI bulguları sayesinde evreleme doğruluğu artmıştır.

Tümörün çevresel sınırı (TÇS) tümör ile mezorektal fasya (TME) arasındaki en kısa mesafedir (bitişik olmayan tümörler için).³¹

TNM evreleme sisteminde yer alması da pozitif TÇS önemli bir prognostik faktördür, ayrıca artmış lokal rekürrens ve kısalmış sağ kalım ile ilişkilidir.^{31,32} Mezorektal fasyanın tümör ile tutulumu TME sonrası lokal rekürrens riskini 4 kat artırır.³³ TNM sınıflamasında pozitif cerrahi sınır tanımı 0 mm'dir. Ancak olguların çoğunda 1mm veya daha yakın cerrahi sınır pozitif kabul edilir.²⁵ MRI TÇS belirlemede oldukça faydalıdır.³⁴ MRI da izlenen mezorektal fasya planı ile TME ile rezeke edilen fasya propriya oldukça koreledir.^{34,35} Tedavi öncesi yapılan MR tetkiki bu yüzden cerrahi planlanma amaçlı kullanılabilir. Her ne kadar MRI preoperatif evrelemede faydalı olsa da bu görüntüleme için spesifik protokoller geliştirilmiştir. Bu protokollerin sağladığı bilgiler standart pelvik MR ile elde edilemez.³⁶

3. Tüm rektum kanserli olguların metastatik hastalık açısından preoperatif radyolojik evrelemesi yapılmalıdır. Öneri Derecesi: Kuvvetle önerilir ancak kanıt değeri orta derecededir (1B).

Karaciğer ve akciğerler rektum kanserinin en çok metastaz yaptığı organlardır.^{37,38} Bu nedenle rektum kanserinin elektif cerrahi rezeksiyonu öncesinde radyografik evreleme rutin olarak göğüs, abdomen ve pelvik CT incelemeyi içermelidir. Bu tetkikler tedavi stratejisini değiştirmede (örneğin önce cerrahi yerine kemoterapi ya da hem primer tümör hem de metastazının çıkarılması) rol oynayabilecek lokal organ penetrasyonu veya senkron metastazları saptamaya izin verir. Pulmoner metastazların saptanmasında CT akciğer grafisinden daha üstündür.³⁹ Hatta bazal bir akciğer CT çekilmesi takip sırasındaki tanımlamayan lezyonların karakterizasyonunu kolaylaştırır.³⁹

Kontrast madde allerjisi olan hastalarda kontrastsız göğüs CT veya FDG-PET ile abdomen ve pelvik MR alternatif çözümler olabilir. Ancak FDG-PET görüntülemenin kullanımı halen gelişmeye devam etmektedir. PET'in konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan bazı okkült lezyonları tanımlama potansiyeli olmasına rağmen intraluminal veya intravenöz kontrast olmaması ve inflamatuvar değişikliklerde artan yanlış pozitifliği zayıf yönleridir. Öyle ki, rektal kanser evrelemesindeki yeri halen belirlenememiştir.

C. Ameliyat için hazırlık

1. Ostomi olasılığı söz konusu ise ostomi yerinin işaretlenmesi amacıyla preoperatif değerlendirme yapılmalıdır. Öneri Derecesi: Kuvvetle önerilir ancak kanıt değeri orta derecededir (1B).

Aparatların optimal olarak uyum sağlaması için olası ostomi bölgeleri preoperatif işaretlenmelidir. Enterostomal bakım hemşiresi tarafından preoperatif değerlendirme ve ostomi yerinin belirlenmesi stoma gereken hastalarda sonuçları olumlu etkiler.^{40,41} Yoğun preoperatif eğitim ostomiyi kendi başına takip etme becerisini kazanma süresini kısaltır, hastane yatış süresini azaltır, maliyetlerde belirgin düşüşe neden olur.⁴² Uygun stoma işaretlemesi kılavuzu daha önce Amerikan Kolorektal Cerrahi Derneği ile Yara Ostomi Kontinans Hemşireleri Derneği ortak çalışması ile yayınlanmıştır.⁴³

Tedavi

Cerrahi rektal kanser konusunda bilgi, eğitim ve tecrübesi olan cerrahlar tarafından yapılmalıdır. Pek çok yayında bu hastaların tedavisinde özelleşmiş cerrahların yer almasının sağ kalımı artırdığı ve komplikasyon oranlarını azalttığı bildirilmiştir. Ek olarak, özel eğitimli cerrahlar tarafından yapılan ameliyatlarda restoratif prosedür oranının yüksek olduğu ve kalıcı ostomi sıklığının ise daha düşük olduğu bildirilmiştir.^{44,45}

Rektal kanserin tedavisi klinik hastalık evresine bağlıdır. Düşük riskli, erken evre hastalığın tedavisi tipik olarak primer cerrahidir. Lokal ileri veya yüksek riskli hastaların tedavisinde ise cerrahinin izlediği neoadjuvan radyasyon veya kemoradyasyon gibi multidisipliner yaklaşımlar gereklidir.

A. Cerrahi Teknik ve Operatif Değerlendirme

Lokal Eksizyon

1. Lokal eksizyon yüksek risk faktörlerini taşımayan dikkatli seçilmiş T1 rektal kanserlerin tedavisinde uygun yöntemdir. Öneri Derecesi: Tavsiye derecesi zayıf ancak kanıt değeri orta düzeydedir (2B).

Lokal eksizyon erken rektal kanserli lokal iyi seçilmiş klinik ve histolojik özellikleri uygun hastalarda veya daha ileri hastalığa sahip ancak radikal cerrahiye uygun

olmayan hastaların definitif tedavisinde uygulanabilir.⁴⁶ Hem transanal eksizyon (Parks tipi eksizyon), hem de transanal endoskopik mikro cerrahi ile minimal morbidite ve mortalite ile uygulanabilir. Doğru bir klinik evreleme lokal eksizyona uygun hasta seçiminde esastır. Bu yöntemin en önemli zayıf noktası mezorektal lenf nodlarının çıkarılmaması ve evrenememesidir, çünkü T1 lezyonlarda bile diğer histolojik özelliklerine de bağlı olarak %6 ile %11 civarında lenf nodu tutulumu söz konusu olabilmektedir.²⁶

Lokal tedavi kriterlerini şunlar oluşturur: iyi veya orta diferansiye T1 kanser, lenfovasküler veya perinöral invazyonun olmaması, 3cm'den daha küçük ve bağırsak lümeninin üçte birinden azını tutan tümörler.⁴⁶ Teknik lezyonun 10mm makroskopik cerrahi sınır ile perirektal yağ dokusuna kadar tam kat eksizyonunu içerir. Çıkarılan segment patolojik muayene için oriente edilmelidir. Her ne kadar konuyla ilgili iyi dizayn edilmiş randomize kontrollü klinik çalışmalar olmasa da görüntüleme ve daha yüksek lezyonların çıkarılması konusunda transanal endoskopik mikro cerrahi yaklaşımı transanal yaklaşıma üstün görünmektedir.⁴⁷⁻⁵²

Lokal eksizyon sonrası lokal rekürrens oranları T1 lezyonlar için %7 ile %21, T2 lezyonlar için ise %26 ile %47 arasında değişmektedir.⁵³⁻⁵⁶ T1 lezyonlar için lokal eksizyon belirli hasta gruplarında ve uygun değerlendirme sonrasında uzun süreli lokal kontrol ve kabul edilebilir sağ kalım sunabilir. Genel durumu ameliyat için uygun olmayan hastalar dışında T2 lezyonlarda radikal mezenterik eksizyon önerilmelidir. Neoadjuvan tedavi sonrasında lokal eksizyon ise klinik bir çalışma çerçevesinde göz önünde bulundurulabilir.⁵⁷

Radikal Eksizyon

1. Tam bir eksplorasyon yapılmalı ve tüm bulgular ameliyat notunda belirtilmelidir. Öneri derecesi: Kuvvetle önerilir ancak kanıt değeri düşüktür (1C). Cerrahi eksplorasyon senkron lezyonların, ileri malign hastalığın (karsinomatozis, komşu organ tutulumu, okkült metastaz) veya eş zamanlı bir başka patolojiyi belirleyecek veya dışlayacak biçimde peritoneal kavite ve diğer abdominal organların değerlendirilmesini içerir.^{58,59} Bu bulgular ameliyat raporunda belirtilmelidir.

2. Rektumun orta veya alt üçte birlik kısmında yerleşmiş tümörlerin küratif rezeksiyonu amacıyla

low anterior veya abdominoperineal rezeksiyonun bir parçası olarak total mezorektal eksizyon uygulanmalıdır. Üst üçte bir yerleşimli tümörlerde ise tümöre spesifik mezorektal eksizyon uygulanmalı ve mezorektum tümörün en az 5 cm altından bölünmelidir. Öneri derecesi: Kuvvetle önerilir, kanıt değeri yüksektir (1A).

Rektal kanser cerrahisinde keskin mezorektal eksizyonu içeren uygun cerrahi teknik onkolojik sonuçları optimize etmede ve morbiditeyi azaltmada tamamlayıcıdır.^{60,61} Endopelvik fasyanın viseral ve pariyetal yaprakları arasından yapılan diseksiyon primer rektal kanserin, bununla ilişkili mezenterin, lenfatiklerin ve vasküler veya perinöral tümör depozitlerinin en blok çıkarılmasını sağlar. Mezorektal eksizyon aynı zamanda otonom sinirleri korur ve intraoperatif kanamaları azaltır.⁶² Primer tümörün 3-4 cm distalinde depozitlerin saptanabildiği, distal mezorektal yayılımın intramural yayılımdan daha fazla olduğunu bilmek önemlidir.^{63,64} Orta ve alçak yerleşimli rektum tümörlerinde TME gerekli olduğu gibi üst rektum tümörleri için de mezorektal eksizyon tümörün 5 cm distaline kadar uzanmalıdır.^{46,63}

Lokal kontrol için yeterli bir ışınsal yada TÇS elde etmek önemlidir.³¹ Pozitif TÇS lokal rekürrens ve azalmış sağ kalım belirteçidir.^{65,66} İleri T ve N evresi artmış pozitif TÇS riski ile ilişkilidir.^{31,65} Doğru planda diseksiyon ile tanımlanan cerrahi kalitesi de TÇS pozitifliğinde anahtar rol oynar.^{31,65} Örneğin, CR-07 çalışmasına dahil olan hastalar arasında toplamda TÇS tutulumu %11 hastada izlenmişti ve 3 yıllık beklenen lokal rekürrens oranı doğru planda diseksiyon yapılan grupta %4 iken yanlış planda diseksiyon yapılan grupta %13'tü.⁶⁷ TME'de elde edilen piyesleri abdominoperineal rezeksiyon (APR) ve anterior rezeksiyon piyesleri ile karşılaştıran histolojik çalışmalar APR piyeslerinin üçte birinden daha fazlasında sfinkter kasları içinde yer alan rezeksiyon planında anlamlı olarak daha sık pozitif TÇS ve perforasyon bildirmiştir.⁶⁸ Rektal tümörün rezeksiyonu sırasında perforasyon kötü prognostik faktördür ve artmış lokal rekürrens riski ve azalmış 5 yıllık sağ kalımdan sorumludur.^{69,70} APR'de pozitif TÇS'den kaçınmak ve perforasyon oranını azaltmak için levator ani kası rektum ve anal kanal ile birlikte en blok olarak genişçe rezeksiyon edilmelidir. Bu hem transpelvik hem de genişletilmiş posterior perineal yaklaşımla tam tümör rezeksiyonunu

kolaylaştırmak adına silindirik rezeksiyon şeklinde uygulanabilir.^{71,72}

3. TME yapıldığında 2 cm distal cerrahi sınır çoğu rektal kanser için yeterlidir. Mezorektal sınır yada altında yerleşmiş olan kanserler için 1cm distal mural sınır kabul edilebilirdir. Öneri Derecesi: Kuvvetle önerilir ancak kanıt değeri orta derecededir (1B). Distal intramural yayılım sık olmamakla birlikte rektal tümörlerin sadece %4 -10'unda 1cm'den daha uzakta saptanmıştır.^{73,74} Bu sebeple 2cm distal cerrahi rezeksiyon sınırı olguların büyük çoğunluğunda tüm mikroskobik hastalığı uzaklaştırmakta yeterli olur.⁷³ Lokal evreleme ve preoperatif değerlendirme sonrasında uygun olan hastalarda mezorektal sınır veya altında yerleşmiş tümörler için TME ile birlikte 1cm mural sınır yeterli kabul edilebilir.^{73,75-77}

4. Superior rektal arterin orijininden ilişkili lenfatik drenajı ile birlikte proksimal ligasyonu çoğu rektal kanser rezeksiyonunda yeterlidir. Öneri Derecesi: Kuvvetle önerilir ve kanıt değeri yüksektir (1A).

Rektal kanser için yeterli proksimal lenfatik rezeksiyon sol kolik arterin çıkış noktasının hemen kaudalinde, superior rektal arter seviyesinden (alçak ligasyon) itibaren vasküler yapının çıkarılması ile sağlanabilir.^{78,79} İnferior mezenterik arterin (IMA) bağlandığı (yüksek ligasyon) prosedürlerde daha fazla lenf nodu çıkarılmasına rağmen iki teknik arasında sağ kalım açısından fark saptanmamıştır.⁸⁰ Ancak klinik olarak bu seviyenin üzerinde lenf nodu tutulumu şüphesi olan vakalarda rezeksiyon IMA'in yüksek ligasyonunu içerecek şekilde proksimale ilerletilmelidir. IMA'in aortadan çıkış noktasında ligasyonu gerilimsiz bir koloanal anastomoz oluşturmaya da yardımcı olacak artmış bir mobilizasyon imkanı sağlar. Şüpheli periaortik lenf nodlarından biyopsi yapılmalı, ve buna göre cerrahın kararı ile gerekirse daha geniş lenfatik disseksiyon planlanmalıdır.⁵⁸

5. Klinik olarak tutulum yoksa TME'a ek olarak genişletilmiş lateral lenfatik disseksiyon gerekli değildir. Öneri derecesi: Kuvvetle önerilir ancak kanıt değeri düşüktür (1C).

Ortak ve internal iliak arterler çevresindeki tüm nodal dokunun çıkarılmasını içeren Lateral Lenfatik Disseksiyonun (LLD) savunucuları daha iyi lokal kontrol ve artmış sağ kalım bildirmektedir.⁸¹ LLD ve konvansiyonel cerrahiye karşılaştıran bir meta-analiz LLD'nun onkolojik bir yarar sağlamadığını, aksine daha

sık olarak seksüel ve üriner disfonksiyona neden olduğunu göstermiştir.⁸² Ancak lateral kompartman rekürren hastalık yönünden bir endişe kaynağıdır ve primer tümörün rezeksiyonu sırasında varlığı saptanmış ise neoadjuvan kemoterapi durumuna bakılmaksızın çıkarılması gereklidir.^{83,84}

6. Neoadjuvan tedaviye tam klinik yanıt vermiş hastalara definitif rezeksiyon önerilmelidir. Öneri Derecesi: Kuvvetle önerilir ancak kanıt değeri orta derecededir (1B).

Faz III çalışmalarda randomize olarak preoperatif kemoradyasyon alan hastaların %8-16'sında rezidüel tümör hücreleri olmaksızın tam patolojik yanıt bildirilmiştir. Her ne kadar capecitabine, oxaliptin veya hedefe yönelik tedavi ajanlarından biri ile alternatif olarak kemosenitize edilmiş hastalarda %30'lara varan daha yüksek yanıt oranları nonrandomize çalışmalarda bildirilse de bu sonuçlar randomize çalışmalarda doğrulanamamıştır.⁸⁵⁻⁸⁹ Konvansiyonel pratikte bu hastalara radikal rezeksiyon önerilmektedir. Bazı araştırmacılar radikal rezeksiyonun gerekliliğini sorgulamasına rağmen bu yaklaşımda asıl endişe tam patolojik yanıtın kesin olarak nasıl kestirileceğidir. Ne PRM'yi de içeren klinik muayene ne de mevcut görüntüleme yöntemleri (MRI, BT veya PET) radikal cerrahiden kaçınmayı sağlayacak tam patolojik yanıtı güvenilir olarak gösteremezler.⁹⁰⁻⁹³ Bu sorun ancak bir randomize çalışma ile çözülebilir. Sadece gözlem ile takip şimdilik cerrahiye uygun olmayan ya da reddeden hastalarda tercih edilebilmektedir.

7. Low anterior rezeksiyon ve TME'ü takiben kolonik bir rezervuar oluşturulabilir. Öneri Derecesi: Tavsiye derecesi zayıf ancak kanıt değeri orta düzeydedir (2B).

Acil dışkılama hissi, artmış dışkılama sıklığı, dışkı kümelenmesi ve fekal inkontinens gibi fonksiyonel problemler low anterior rezeksiyon sonrasında görülebilir ve bu şikayetler kısmen rektumun rezervuar fonksiyonun kaybıyla ilgilidir. Kolonik J poş, transvers koloplasti, ve uç-yan anastomoz gibi çeşitli teknikler postoperatif fonksiyonların iyileştirilmesi amaçlanarak tanımlanmıştır. Meta-analizler postoperatif 18 aya kadar dışkılama sıklığını ve acil dışkılama gereksinimini azaltmakta kolonik J poşun doğrudan koloanal anastomozla üstün olduğunu göstermiştir.^{94,95} Hem transvers koloplasti hem de uç-yan anastomozun doğrudan anastomozla kıyasla

fonksiyonel sonuçlarının daha iyi olduğunu gösteren fazla kanıt yoktur.^{94,96}

8. Klinik kaçak açısından yüksek riskli olabilecek anastomozları tanımlamak için intraoperatif bir anastomoz kaçığı testi yapılmalıdır. Öneri Derecesi: Kuvvetle önerilir ancak kanıt değeri orta derecededir (1B).

Anastomoz kaçığı insidansı hasta popülasyonlarındaki farka, cerrahi tekniğe, saptırıcı ileostomi açılması ve anastomoz kaçığı tanısında farklı radyolojik yöntemlerin kullanılmasına bağlı olarak %3 ile % 32 arasında değişmektedir.^{97,98} Anastomoz kaçığı azalmış sağ kalım ve artmış lokal rekürrens riski ile ilişkilidir.⁹⁹⁻¹⁰¹ İntraoperatif kaçık testi anastomoz su altında iken rektum içine hava doldurularak yapılır. Dokuzyüz doksan sekiz sol taraf anastomozlu olgudan meydana gelen kohortta 825 test edilmiş anastomozun 65'inde (%7.9) pozitif kaçık testi gözlenmiştir.¹⁰² Sonrasında kaçık testi pozitif olan olguların %7.7'sinde, negatif olanların %3.8'inde, test edilmeyenlerin ise %8.1'inde klinik kaçık geliştiği saptanmıştır (p<0.03). Sütür ile onarım, tekrar anastomoz yapılması ya da proksimal diversiyon ile onarım intraoperatif kaçık saptandığında tercih edilebilecek yöntemlerdir.

9. Rektal kanser için TME uygulanan hastalarda saptırıcı ileostomi açılması gerekebilir. Öneri Derecesi: Kuvvetle önerilir ancak kanıt değeri orta derecededir (1B).

Konuyla ilgili 11429 olguyu kapsayan, 4 randomize kontrollü çalışmayı (RKÇ) ve 21 non-randomize çalışmayı içeren bir meta-analiz sonucunda saptırıcı ostomi grubunda daha düşük klinik kaçık (risk oranı, 0.39; p<0.001) ve re-operasyon (risk oranı, 0.29; p<0.001) oranı bildirilmiştir.¹⁰³ Saptırıcı ostomi bir loop kolostomi (tipik olarak transvers kolonda) ya da loop ileostomi olabilir. Kapatılması daha kolay olduğundan loop ileostomi loop kolostomiye tercih edilir. Ancak loop ileostomiler de stomadan artmış kayıp ve dehidratasyonla ilişkilidir. Stoma prolapsusu ise loop ileostomilerde loop kolostomilere kıyasla daha nadirdir.¹⁰³

10. TME uygulanan hastalarda intraoperatif rektal yıkama yapılabilir. Öneri Derecesi: Tavsiye derecesi zayıf ve kanıt değeri düşüktür (2C).

Primer rektal kanserli hastaların lümeninde dökülmüş canlı tümör hücreleri gösterilmiştir. Alçak kolorektal anastomoz oluşturan dairesel staplerler tümör hücrelerini

toplayıp ve anastomoz bölgesine ekebilir.¹⁰⁴ Pek çok cerrah stapler kullanmadan önce rektal lümen içine dökülmüş hücreleri azaltmak için rektal yıkama yapmaktadır. Ancak, 342 hastayı kapsayan ve TME tekniğinin açıkça tanımlanmadığı bir meta-analiz rektal yıkama yapılan ve yapılmayan hastalarda lokal rekürrens riski açısından fark saptamamıştır, ve genel olarak kanıt değeri düşüktür.¹⁰⁵

11. T4 rektal tümörü olan hastalarda tutulmuş komşu organlar en-blok olarak çıkarılmalıdır. Öneri Derecesi: Kuvvetle önerilir ancak kanıt değeri orta derecededir (1B).

Cerrahide amaç tutulmuş tüm komşu organları da içeren temiz cerrahi sınırlar ile en-blok rezeksiyon olmalıdır (R0 rezeksiyon). R0 rezeksiyon yapılmış hastalarda %50'lere varan 5 yıllık sağ kalım oranları bildirilmiştir.^{106,107} Bu şekilde ileri hastalığı olan olgulara rezektabiliteyi ve neoadjuvan tedavinin etkinliğini değerlendiren detaylı preoperatif incelemeden geçirilmelidir. Kemoradyoterapinin izlediği indüksiyon kemoterapisi stratejisi tam rezeksiyon oranını artırırken tedaviye bağlı toksisiteyi azaltabilir.^{106,108-111}

12. Mevcut kanıtlar gerekli teknik tecrübeye sahip cerrahlar tarafından yapıldığında laparoskopik TME'un açık TME'a eşdeğer onkoljik sonuçlar ile uygulanabileceğini göstermektedir. Öneri Derecesi: Kuvvetle önerilir ancak kanıt değeri orta derecededir (1B).

Her ne kadar geniş RKÇ'lar kolon kanserinde laparoskopik kolektominin açığa eşdeğer rekürrens oranlarıyla güvenli bir şekilde yapılabileceğini gösterse bu kadar güçlü kanıtlar rektal kanser için mevcut değildir. Sadece CLASSIC çalışmasında randomize olarak laparoskopi grubuna seçilmiş hastaların (n= 253) uzun dönem sonuçlarını bildirmiştir.¹¹² CLASSIC çalışmasında laparoskopik anterior rezeksiyon grubunda (%12) açık anterior rezeksiyon grubuna (%6) göre yüksek oranda tutulmuş TÇS bildirilmiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ve iki grup arasında 5 yıllık lokal rekürrens oranında bir farklılığa sebep olmamıştır.¹¹³ Yine laparoskopi grubunda artmış erektil disfonksiyon oranı saptanmıştır. COREAN RKÇ'sı her bir grupta randomize olarak dahil edilmiş 170 hasta içermektedir. Bu çalışmada açık (%4.1) ve laparoskopik (%2.9) gruplar arasında TÇS pozitifliği (p= 0.07) ve tam mezorektal rezeksiyon (p= 0.414) açısından fark bulunmamıştır.¹¹⁴

17 çalışmayı içeren bir meta-analiz çevresel, proksimal ve distal cerrahi sınırlar açısından sonuçlar benzerken çıkarılan lenf nodu sayısı bakımından laparoskopik (n= 10) ve açık (n= 11) gruplar arasında küçük ancak anlamlı bir fark göstermiştir (p= 0.001). 115 886 hastadan oluşan 4 prospektif çalışma karşılaştırmalı çalışmalardan elde edilen sonuçlara benzer olarak açık ve laparoskopik gruplar arasında 37 ile 113 ay arasında değişen takip süresince hastalısız ve genel sağ kalım açısından anlamlı farklılık bildirmemiştir.¹¹⁶⁻¹¹⁹ Son zamanlarda COLOR II çalışması 1103 randomize olarak seçilmiş hastadan elde edilmiş sonuçlarını özet şeklinde bildirmiştir. Bu çalışma distal veya TÇS oranı ve lenf nodu sayısı bakımından farklılık bildirmemiştir.¹²⁰

Halen Amerika Birleşik Devletleri'nde çok merkezli bir RKÇ devam etmektedir: ACOSOG-Z6051. Bu çalışma lokalize rektal kanser için neoadjuvan kemoradyasyon sonrası laparoskopik ve açık cerrahi karşılaştırmaktadır ve laparoskopik rektal kanser rezeksiyonunun fonksiyonel ve onkolojik güvenilirliği hakkında daha ileri bilgi sağlayacaktır.¹²⁰

Rektal kanserin minimal invaziv tedavisini planlayan cerrahlar bunu hastalarına önermeden önce gerekli teknik bilgi ve beceriyi edinmelidirler. Yüksek kaliteli cerrahi uygulandığından emin olabilmek için hastalar kısa ve uzun dönem sonuçların kayıt edildiği bir çalışma ya da denetlenen bir veri tabanına dahil edilmelidir.

13. Rektal kanserin direk yayılımı olan veya belirgin olarak anormal görünümümlü overler için ooferektomi önerilmektedir, ancak rutin profilaktik ooferektomi gerekli değildir. Öneri derecesi: Kuvvetle önerilir ancak kanıt değeri düşüktür (1C).

Kolorektal kanserli hastaların %15'ten daha azında overlerde metastaz izlenmekle birlikte metastaz varlığında overlerin boyutlarında belirgin artış olmaktadır (Krukenberg tümörü). Halen kolorektal kanserlerin rezeksiyonu esnasında profilaktik ooferektomiye destekleyen yeterli veri yoktur. Ancak primer tümör rezeksiyonu sırasında şüpheli veya bilinen over metastazı, ya da overlerin direkt tutulumu söz konusu ise küratif amaçlı ooferektomi uygulanmalıdır.¹²² Tek taraflı over metastazı varsa bilateral ooferektomi uygulanması gereklidir. Kolorektal kanserli ancak herediter nonpolipozis kolorektal kanser veya BRCA gibi ovaryen patoloji için bilinen diğer risk faktörlerini taşımayan bayanlarda profilaktik ooferektomi ile ilgili bilgi

sınırlıdır.¹²³ Normal görünümümlü overlere profilaktik ooferektomi uygulamanın sağ kalıma yararı gösterilememesine karşın bunu şiddetle tavsiye eden ya da karşı çıkan yeterli veri de yoktur.¹²⁴ Ooferektomi preoperatif değerlendirme sonrası postmenopozal kadınlarda veya ovaryen kanser için risk altındaki hastalarda göz önünde bulundurulabilir.

B. Tümör ile ilişkili aciller

A. Kalın bağırsak obstrüksiyonu olan hastalarda palyatif ya da definitif cerrahiye köprü amaçlı genişleyen stent uygulanması makul bir tedavi seçeneğidir. Öneri derecesi: Kuvvetle önerilir ancak kanıt değeri düşüktür (1C).

Kolorektal kanserli hastaların %20 kadarı acil olarak başvurmakta ve bu olguların yönetimi cerrahi tedavinin %20'leri bulan mortalitesi nedeniyle oldukça zordur.¹²⁵⁻¹²⁷ Perforasyon veya hayatı tehdit eden kanama bulunmayan durumlarda tecrübesi olan merkezler için rektal kansere bağlı obstrüksiyonu olan vakalarda ablasyon ya da stent uygulanması gibi endoluminal tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulabilir. Başarıyla yerleştirilmiş stentlerde bile stent migrasyonu, ağrı ve inkontinens nedeniyle erken dönemde başarısızlık riski bulunur.¹²⁸ Genişleyen stentler seçilmiş olgularda bağırsak dekompresyonu ve primer anastomoza izin vererek cerrahiye köprü vazifesi görebilir, veya metastatik hastalıkta palyasyonda katkı sağlayabilir.¹²⁹ Distal rektumda yerleştirilen stentler tenezm hissi ve ağrıya neden olduğundan alçak yerleşimli tümörlerde endoluminal stentleme uygun olmayabilir. Sonuç olarak anrezektabl kolorektal kanserli hastaların giderek artan sağ kalım beklentisi nedeniyle kısa süreli bir pasaj sağlayan endoluminal stent kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir.

Stent uygulanması uygun olmayan hastalarda ya da bu seçeneğin bulunmadığı merkezlerde proksimal saptırıcı ostomi rektal tümöre bağlı obstrüksiyonu olan hastalarda obstrüksiyonun giderilmesinde faydalıdır. Tam tıkanıklığı olan vakalarda distal segmentin de dekompresyonunu sağlayacağından efferent ansı bulunan bir saptırıcı loop ostomi uygulanmalıdır.

B. Multimodal Tedavi

Özellikle büyük, fikse tümörü olan lokal ileri rektal

kanserli (T3-4/ Nx veya Tx/ N1-2) olgularda multimodal tedavi standart hale gelmiştir. Lokal ileri evre hastalığı olan vakalarda postoperatif kemoradyoterapinin lokal rekürrensi %55'ten %33'e düşürdüğü, ve hastalısız sağ kalımı (HS) anlamlı olarak uzattığı ilk olarak GISTG ve NASBP çalışmalarında gösterilmiştir.¹³⁰⁻¹³² Bu sonuçlar 1990'da Ulusal Kanser Enstitüsü'nün evre II ve III rektal kanserlerde adjuvan tedaviyi önerdiği uzlaşma bildirgesinin temelini oluşturmuştur.¹³³ Eskiden multimodal tedavi postoperatif (adjuvan) verilmesine rağmen artmış etkinlik, düşük toksisite ve daha iyi uzun dönem sonuçları nedeniyle preoperatif (neoadjuvan) olarak verilmesini destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır.²⁸

Neoadjuvan Tedavi

1. Lokal ileri orta ve distal rektum tümörlerinde neoadjuvan tedavi kullanılmalıdır. Öneri derecesi: Kuvvetle önerilir, kanıt değeri yüksektir (1A).

Neoadjuvan tedavi verilmesinde iki olası yaklaşım mevcuttur: kemoterapi olmaksızın 1 hafta içinde cerrahinin takip ettiği 5 gün boyunca günlük 5 Gray (Gy) dozda kısa süreli radyoterapi (KSR); 8 ile 12 hafta sonrasında cerrahinin izlediği, eş zamanlı 5-fluorourasil bazlı kemoterapinin verildiği, 1.8 ile 2 Gy fraksiyonlarda toplamda 45 ile 50.4 Gy'e ulaşan konvansiyonel dozlarda 5 ile 6 haftada verilen uzun süreli preoperatif kemoradyoterapi (USKRT).⁸⁶ Her iki yaklaşımı da destekleyen güçlü kanıtlar mevcuttur.

1997'de yayınlanan İsviçre Rektal Kanser Çalışması randomize olarak seçilen 1168 hastada cerrahinin izlediği KSR ile sadece cerrahiye karşılaştırarak KSR'nin etkinliğini araştırmıştır. KSR alan hastalarda sadece cerrahi uygulanan hastalara kıyasla daha düşük lokal rekürrens oranı (%11'e karşın %27, p< 0.001) ve daha uzun sağ kalım (%58'e karşın %48 5 yıllık toplam sağ kalım (TS), p= 0.004).¹³⁵ KSR alan hastalarda 13 yıllık medyan takip süresince lokal rekürrens (%9'a karşın %26, p< 0.001) ve TS'da (%38'e karşın %30, p= 0.008) anlamlı olarak daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.¹³⁶ Ancak bu hastalarda daha fazla sindirim sistemi komplikasyonları ve postoperatif 6 aylık dönemde daha fazla oranda hastane yatışı olduğu saptanmıştır.¹³⁷ Optimal TME ile birlikte yapılan neoadjuvan KSR'nin yararı 2003 yılında yayınlanan Hollanda TME çalışması ile gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 1861 hasta 924'ü neoadjuvan KSR alıp TME uygulanacak, 937'si

ise sadece TME uygulanacak şekilde randomize edilmiştir. Lokal rekürrens KSR ve TME uygulanan grupta anlamlı olarak daha düşük (%2.4'e karşın %8.2, p< 0.001) saptanmasına rağmen TS'da fark bulunmamıştır.¹³⁸ Uzun dönem sonuçları KSR grubunda, özellikle de lenf nodu tutulumu olan, anal kenardan 5 ile 10cm'de yerleşmiş tümörü olan ve negatif TÇS olan hastaların bulunduğu alt gruplarda daha düşük rekürrens oranı göstermiştir.¹³⁹ Üst rektum yerleşimli tümörü olan hastalarda KSR'nin yararı gösterilememiştir. Ayrıca uzun dönemde KSR'in TS'a yararı saptanmamıştır. Preoperatif KSR Kuzey Avrupa ve İskandinavya'da fazlaca tercih edilse de Kuzey Amerika ve bazı Avrupa ülkelerinde USKRT tercih edilen tedavi yöntemidir. USKRT alan hastaların çoğunda hastalık evresinde gerileme görülür, yani hastalığın tanı aldığı dönemdeki klinik evreye göre cerrahi uygulandığı dönemdeki patolojik evre daha düşüktür.^{140,141} Hastaların %15 ile %20 kadarında rezeke edilen rektumda hiçbir tümör hücresi izlenmeyecek şekilde tam patolojik yanıt gözlenecektir. Tümörün küçülmesi alçak yerleşimli tümörlerde tam rezeksiyonu kolaylaştırır ve sfinkter koruyucu cerrahiye olanak sağlayabilir.^{88,142} Alman Rektal Kanser Çalışma Grubu tarafından yapılan ve 2004'te yayınlanan çalışmada Preoperatif ve postoperatif USKRT'nin etkinliği karşılaştırılmıştır. US/BT'ye göre T3 veya T4 ve/veya lenf nodu tutulumu olan rektal kanserli 823 hasta randomize olarak preoperatif ve postoperatif USKRT gruplarına yerleştirildi.⁸⁸ Kemoradyoterapi 28 fraksiyonda verilen 5.4 Gy ile eş zamanlı flurourasil infuzyonundan (radyasyonun birinci ve beşinci haftasında 5gün günlük 1000mg/m²) oluşuyordu. Standart bir teknik ile tüm hastalara TME uygulandı, ve hepsi 4 siklus 5-fluorourasil (5-FU) bazlı kemoterapi aldı. Lokal rekürrens oranı preoperatif grupta %6 iken postoperatif grupta %13'tü (p= 0.006). Neoadjuvan kemoradyasyon alan hastalarda evre 3 veya daha yüksek akut ya da uzun dönem toksisite daha nadirdi (p= 0.001 ve 0.01). Ancak sfinkter koruma oranı, HS ve TS açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Postoperatif USKRT halen bir seçenek olmasına rağmen preoperatif USKRT tümör evresinde gerileme gerekli olan lokal ileri evre hastalarda standart yöntem haline gelmiştir. Bu hastalarda rezeksiyon sonrası ek kemoterapi siklusları eklenmesi de standart olmuştur. Preoperatif KSR ile USKRT'yi karşılaştıran Polonya

Çalışması 316 T3/4 orta veya alçak rektal kanserli hastayı randomize olarak iki gruba dahil etmiştir.^{143,144} Sfinkter koruma oranları iki grupta aynı olmasına rağmen USKRT alan hastalarda pozitif TÇS oranı %4 iken KSR alan hastalarda bu oran %13 idi (p= 0.017). Ancak iki grup için lokal rekürrens oranı HS ve TS benzerdi. Tam patolojik yanıt oranı USKRT alan hastalarda KSR alanlara göre daha yüksekti (%16' ya karşın %1). Bu sonuç KSR evrede gerilemeye imkan vermeyeceğinden şaşırtıcı değildir.

Neoadjuvan radyoterapi ve TME kombinasyonunun kronik bağırsak disfonksiyonu, sfinkter disfonksiyonu ve seksüel disfonksiyon gibi uzun dönem yan etkileri vardır. Bu yüzden radyoterapiden fayda görece hastaların iyi seçilmesi önemlidir. Son zamanlarda yayınlanan 1350 hastanın bulunduğu MRC CR07 ve NCIC-CTG C016 çok merkezli randomize çalışmasında preoperatif KSR sonrası TME uygulanmış ve USKRT'nin izlediği TME uygulanmış pozitif TÇS'lı hastaların sonuçları karşılaştırılmaktadır.¹³⁴ Araştırılan birincil amacı lokal rekürrensi değerlendirmektir. Bu çalışma KSR alan hastalarda seçilmiş postoperatif gruba kıyasla (HR 0.39, p< 0.0001) 3 yıllık HS'da %6'lık mutlak artışa (p= 0.003) işaret eden lokal rekürrens oranında düşüş gösterilmiştir.

Özetle rektumun orta ve alt 1/3'ünde yerleşmiş lokal ileri evre tümörlerde uygun bir TME'un takip ettiği hem KSR hem de USKRT mükemmel lokal kontrol sağlamaktadır. USKRT'nin avantajları cerrahi planı sfinkter koruyucu bir ameliyat yönünde değiştirmeye yardımcı olabilecek tümör boyutundan küçülme ve evre gerilemesidir. KSR tipik olarak preoperatif görüntülemelerde tümör sınırının mezorektal fasyayı tuttuğu izlenen ancak tümör regresyonu ve boyutlarının küçülmesinin rezeksiyonu veya sfinkterlerin korunmasını etkilemeyeceği olgularda tercih edilmektedir. KSR'nin evre 3/4'ten daha düşük bir akut toksisite ile hastalar tarafından daha iyi tolere edildiği ve USKRT'ye göre hasta uyumunun daha fazla olduğu görülmektedir.¹⁴² Öte yandan KSR fraksiyon başına daha yüksek doz içerdiğinden uzun dönem komplikasyonlara yol açabilir. USKRT'nin geç fonksiyonel etkileri ile ilgili uzun dönemi kapsayan bilgiler kısıtlıdır. Son zamanlarda yapılmış ve Cochrane derlemesi preoperatif radyoterapinin artmış cerrahi morbidite ile birlikte gecikmiş sindirim sistemi ve seksüel disfonksiyonla ilişkili olduğunu belirtmiştir.¹⁴⁵

Günümüzde Birleşik Devletlerde 5-FU ile eş zamanlı verilen 5040Gy uzun süreli kemoradyoterapi en sık kullanılan neoadjuvan rejimdir.⁴⁶

Devam eden klinik çalışmalar oxaliplatin ve capecitabine gibi daha yeni kemoterapötiklerin rolü ve radyoterapinin daha selektif olarak kullanılıp kullanılmayacağı sorularına cevap aramaktadır.^{85,146,147} Ayrıca KSR sonrası preoperatif kemoterapinin rolü araştırılmaktadır.

Adjuvan Tedavi

1. Adjuvan kemoradyoterapi neoadjuvan tedavi almamış evre III veya yüksek riskli evre II rektal kanserli seçilmiş hastalara önerilmelidir. Öneri derecesi: Kuvvetle önerilir ancak kanıt düzeyi orta derecededir (1B).

Preoperatif görüntüleme hastalığı olduğundan düşük evreleşmiş ve doğrudan cerrahiye yönlendirmiş, hastalık evresi patolojik değerlendirme sonrası daha ileri belirlenmiş olabilir. Bu durumda seçilmiş hastalar adjuvan kemoradyasyon almalıdır. Birincil dezavantajlar radyasyon sahasındaki ince bağırsaklarda artmış toksisite, potansiyel radyorezistan hipoksik cerrahi sonrası saha ve APR sonrası gecikmiş perineal yara iyileşmesidir.²⁸ Bazı randomize kontrollü çalışmalar adjuvan radyoterapi ve kemoterapinin lokal rekürrens ve kanser nedenli mortalityi azaltmakta etkin olduğunu göstermiştir.^{28,130,132,148} Bu çalışmalardan hiçbiri cerrahi teknik veya TÇS bakımından kontrollü değildir. TME öncesi dönemde adjuvan kemoradyoterapinin yararlı olduğunu gösteren sağlam kanıtlar olmasına rağmen çevresel sınırların patolojik olarak negatif (R0) olduğu nod pozitif veya T3 tümörlerde uygun TME sonrası faydasını destekleyen bilgi yoktur. TME sonrası pozitif çevresel sınırı olan hastalar lokal rekürrens açısından yüksek risklidir ve ek tedavi için değerlendirilmelidirler.

Pek çok hasta geleneksel 5-FU tedavisinden fayda görmemektedir ve yeni kemoterapi rejimleri ile biyolojik ajanların kolon kanserindeki umut verici sonuçları yeni ajanların rektal kanserin adjuvan tedavisine dahil edilmesine ilgiyi artırmıştır. Bu rejimlerde oxaliplatinin bulunmasına yönelik bilginin az olmasına karşın FOLFOX Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı rektal kanser kılavuzlarına göre onaylanmış bir adjuvan tedavi rejimidir.⁴⁶ Bu durum standart 5-FU tedavisi ile 5-FU/leucovorin ve oxaliplatin (FOLFOX) rejimini karşılaştıran MOSAIC ve NSABP C-07 çalışmalarında

FOLFOX rejiminin HS ve TS'da belirgin bir iyileşme sağladığı bilgisinin yansımalarıdır.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ Kötü prognostik özelliklere sahip rektal kanserli hastaların yüksek riskli kolon kanserli hastalara benzer şekilde tedaviden fayda göreceklere inanılmaktadır.

2. Adjuvan kemoterapi neoadjuvan tedavi almış yüksek riskli evre II ve tüm evre III hastalara önerilmelidir. Öneri derecesi: Kuvvetle önerilir, kanıt değeri yüksektir (1A).

Preoperatif evrelemenin doğruluğundaki şüphe ve hem primer tümörde hem de bölgesel lenf nodlarında sık evre gerilemesi görülmesi doğru orijinal tümör evresi konusunda bir belirsizliğe neden olmaktadır.^{88,152} Neoadjuvan kemoradyasyon sonrası belirgin evre gerilemesi olduğu durumlarda halen adjuvan tedavi kararının hastanın preoperatif evreleme sonucuna göre verilmesi önerilmektedir.

Preoperatif kemoradyasyon sonrası ek kemoterapi verilmesinin faydası tüm her tedavi alt grubuna genellenemeyebilir. EORTC çalışmasının bir alt grubunda postoperatif kemoterapi alıp 4 siklusu tamamlamış 785 hasta bulunmaktadır. Postoperatif kemoterapi HS ve TS'ı tüm grup için artırmadığı saptandı. Multivaryans analiz adjuvan kemoterapinin TS'ı tümör evresi ypT0-2 ye gerileyen hastalarda ypT3-4'e göre belirgin olarak artırdığının gösterdi.¹⁵³ Bunlar ilk bulgular olmakla birlikte preoperatif kemoradyasyon ile evre gerilemesi olan hastaların adjuvan tedaviden daha çok fayda gördüğüne işaret edebilir.

D. Kayıt tutulması

1. Ameliyat notu tanısal tetkikleri, intraoperatif bulgular ve prosedürün teknik detayları ile ilgili bilgi içermelidir. Öneri derecesi: Kuvvetle önerilir ancak kanıt düzeyi düşüktür (1C).

Ameliyat notu yapılan tetkikleri, intraoperatif bulguları ve prosedürün teknik detaylarını açıkça belirtmelidir. Preoperatif bilgiler malignitenin histolojik doğrulanmasına yönelik yorumları, preoperatif görüntülemelere göre tahmini tümör evresini, tümörün rektumdaki tahmini seviyesini ve ostomi yerinin preoperatif işaretlendiğini içermelidir. Rapor aynı zamanda preoperatif tedavilerin tanımını içermelidir. İntraoperatif faktörlerle ilgili kısım ise senkron metastazları, veya mezenterik, periaortik ya da lateral

lenf nodlarının gross tutulumunun olup olmadığını da belirten ekstrarektal hastalık için eksplorasyon yapıldığını, tümör yerini, ve komşu organ tutulumu ile ilgili bilgi içermelidir. İnsizyonun tipi, bağırsak ve mezenterik eksizyonun genişliği, anastomotik teknik, anastomozun yüksekliği, tutulmuş organların en blok rezeksiyonu, cerrahi sınırların durumunu içeren rezeksiyonun bütünlüğünü değerlendiren tedavi ile ilgili detaylar bildirilmelidir. Tümör perforasyonu gibi beklenmeyen durumlar mutlaka belirtilmelidir, çünkü tümör perforasyon anlamlı olarak artmış lokal rekürrens riski ve 5 yıllık sağ kalımda azalma ile ilişkilidir.^{69,70}

2. Patoloji sonuçlarının doğru, detaylı ve güvenilir raporlanması hastaların prognozunun öngörülmesinde ve rektal kanserin tedavi planlamasında bütünleyicidir. Amerikan Patologlar Koleji'nin "Primer Kolon ve Rektum Karsinomalı Hastalarının Piyeslerinin Değerlendirilmesi için Protokol" kılavuzunda belirtilen elementlerin raporda bulunması önerilir. Öneri derecesi: Kuvvetle önerilir ancak kanıt düzeyi düşüktür (1C).

Patolog hasta yönetiminde anahtar rol oynar: ilk tanının doğrulanması, kesin tümör evresinin belirlenmesi, cerrahi sınır tutulumunun değerlendirilmesi, neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesi (CRC2007, 38).³⁸ Cerrah ünite protokollerine uygun biçimde piyesin doğru olarak oriente edilmesini ve hızlıca histopatoloji laboratuvarına ulaştırılmasını sağlayarak bu süreci kolaylaştırmalıdır. Amerikan Kolorektal Cerrahlar Derneği Amerikan Patologlar Koleji'nin "Primer Kolon ve Rektum Karsinomalı Hastalarının Piyeslerinin Değerlendirilmesi için Protokol" kılavuzunu teşvik etmekte ve desteklemektedir.²⁵ Bunun gibi yapılandırılmış protokollerin patoloji raporlarının bilgi içeriğini geliştirdiği gösterilmiştir.¹⁵⁴

Kaynaklar

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:10-29.
2. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:1688-1694.
3. Tjandra JJ, Kilkenny JW, Buie WD, *et al*; Standards Practice Task Force; American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum.* 2005;48:411-423.
4. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, *et al*. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest.* 2006;129:174-181.
5. Lowry AC, Simmang CL, Boulos P, *et al*. Consensus statement of definitions for anorectal physiology and rectal cancer: report of the Tripartite Consensus Conference on Definitions for Anorectal Physiology and Rectal Cancer, Washington, D.C., May 1, 1999. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:915-919.
6. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, *et al*. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation.* 1999;100:1043-1049.
7. Senagore AJ, Warmuth AJ, Delaney CP, Tekkis PP, Fazio VW. POSSUM, p-POSSUM, and Cr-POSSUM: implementation issues in a United States health care system for prediction of outcome for colon cancer resection. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1435-1441.
8. Cohen ME, Bilimoria KY, Ko CY, Hall BL. Development of an American College of Surgeons National Surgery Quality Improvement Program: morbidity and mortality risk calculator for colorectal surgery. *J Am Coll Surg.* 2009;208:1009-1016.
9. Church J, Simmang C; Standards Task Force; American Society of Colon and Rectal Surgeons; Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer and the Standards Committee of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the treatment of patients with dominantly inherited colorectal cancer (familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Dis Colon Rectum.* 2003;46:1001-1012.
10. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, *et al*; National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem.* 2008;54:e11-e79.
11. Locker GY, Hamilton S, Harris J, *et al*; ASCO. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:5313-5327.
12. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg.* 1997;185:55-59.
13. Wiratkapun S, Kraemer M, Seow-Choen F, Ho YH, Eu KW. High preoperative serum carcinoembryonic antigen predicts metastatic recurrence in potentially curative colonic cancer: results of a five-year study. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:231-235.
14. Barillari P, Ramacciato G, De Angelis R, *et al*. Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. *Acta Chir Scand.* 1990;156:163-166.
15. Adloff M, Arnaud JP, Bergamaschi R, Schloegel M. Synchronous carcinoma of the colon and rectum: prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg.* 1989;157:299-302.
16. Bat L, Neumann G, Shemesh E. The association of synchronous neoplasms with occluding colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1985;28:149-151.
17. Isler JT, Brown PC, Lewis FG, Billingham RP. The role of preoperative colonoscopy in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1987;30:435-439.
18. Sosna J, Sella T, Sy O, *et al*. Critical analysis of the performance of double-contrast barium enema for detecting colorectal polyps \geq 6 mm in the era of CT colonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:374-385.
19. Fenlon HM, McAneny DB, Nunes DP, Clarke PD, Ferrucci JT. Occlusive colon carcinoma: virtual colonoscopy in the preoperative evaluation of the proximal colon. *Radiology.* 1999;210:423-428.
20. Macari M, Berman P, Dicker M, Milano A, Megibow AJ. Usefulness of CT colonography in patients with

- incomplete colonoscopy. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173:561-564.
21. Neri E, Giusti P, Battolla L, *et al.* Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Radiology.* 2002;223:615-619.
 22. Sun L, Wu H, Guan YS. Colonography by CT, MRI and PET/CT combined with conventional colonoscopy in colorectal cancer screening and staging. *World J Gastroenterol.* 2008;14:853-863.
 23. A Colon and Rectum. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer, 2010;143-164.
 24. Kuo LJ, Liu MC, Jian JJ, *et al.* Is final TNM staging a predictor for survival in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy? *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2766-2772.
 25. Washington MK, Berlin J, Branton P, *et al*; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:1539-1551.
 26. Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, *et al.* Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:10-15.
 27. Marusch F, Koch A, Schmidt U, *et al.* Routine use of transrectal ultrasound in rectal carcinoma: results of a prospective multicenter study. *Endoscopy.* 2002;34:385-390.
 28. Valentini V, Beets-Tan R, Borras JM, *et al.* Evidence and research in rectal cancer. *Radiother Oncol.* 2008;87:449-474.
 29. Muthusamy VR, Chang KJ. Optimal methods for staging rectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13(22 pt 2):6877s-6884s.
 30. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging: a meta-analysis. *Radiology.* 2004;232:773-783.
 31. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol.* 2008;26:303-312.
 32. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH; Pathology Review Committee; Cooperative Clinical Investigators. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:350-357.
 33. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, *et al.* Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg.* 2002;89:327-334.
 34. Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, *et al.* Imaging for predicting the risk factors—the circumferential resection margin and nodal disease—of local recurrence in rectal cancer: a metaanalysis. *Semin Ultrasound CT MR.* 2005;26:259-268.
 35. Mercury Study Group Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *Br Med J.* 2006;333:779.
 36. Brown G, Daniels IR, Richardson C, Revell P, Peppercorn D, Bourne M. Techniques and troubleshooting in high spatial resolution thin slice MRI for rectal cancer. *Br J Radiol.* 2005;78:245-251.
 37. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg.* 1995;19:59-71.
 38. Mehta S, Johnson RJ, Schofield PF. Staging of colorectal cancer. *Clin Radiol.* 1994;49:515-523.
 39. *Colorectal Cancer (Contemporary Issues in Cancer Imaging).* 1st ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2007.
 40. Bass EM, Del Pino A, Tan A, Pearl RK, Orsay CP, Abcarian H. Does preoperative stoma marking and education by the enterostomal therapist affect outcome? *Dis Colon Rectum.* 1997;40:440-442.
 41. Crooks S. Foresight that leads to improved outcome: stoma care nurses' role in siting stomas. *Prof Nurse.* 1994;10:89-92.
 42. Chaudhri S, Brown L, Hassan I, Horgan AF. Preoperative intensive, community-based vs. traditional stoma education: a randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:504-509.
 43. ASCRS and WOCN joint position statement on the value of preoperative stoma marking for patients undergoing fecal ostomy surgery. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2007;34:627-628.

44. Read TE, Myerson RJ, Fleshman JW, *et al.* Surgeon specialty is associated with outcome in rectal cancer treatment. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:904-914.
45. Ricciardi R, Roberts PL, Read TE, Baxter NN, Marcello PW, Schoetz DJ. Presence of specialty surgeons reduces the likelihood of colostomy after proctectomy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:207-213.
46. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Rectal Cancer 3. 2012. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf Accessed on May 21, 2012.
47. Langer C, Liersch T, Süß M, *et al.* Surgical cure for early rectal carcinoma and large adenoma: transanal endoscopic microsurgery (using ultrasound or electrosurgery) compared to conventional local and radical resection. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18:222-229.
48. Christoforidis D, Cho HM, Dixon MR, Mellgren AF, Madoff RD, Finne CO. Transanal endoscopic microsurgery versus conventional transanal excision for patients with early rectal cancer. *Ann Surg.* 2009;249:776-782.
49. Doornebosch PG, Tollenaar RA, De Graaf EJ. Is the increasing role of transanal endoscopic microsurgery in curation for T1 rectal cancer justified? A systematic review. *Acta Oncol.* 2009;48:343-353.
50. Neary P, Makin GB, White TJ, *et al.* Transanal endoscopic microsurgery: a viable operative alternative in selected patients with rectal lesions. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:1106-1111.
51. Gavagan JA, Whiteford MH, Swanstrom LL. Full-thickness intraperitoneal excision by transanal endoscopic microsurgery does not increase short-term complications. *Am J Surg.* 2004;187:630-634.
52. Guillem JG, Chessin DB, Jeong SY, Kim W, Fogarty JM. Contemporary applications of transanal endoscopic microsurgery: technical innovations and limitations. *Clin Colorectal Cancer.* 2005;5:268-273.
53. Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, *et al.* Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:577-582.
54. Greenberg JA, Shibata D, Herndon JE 2nd, Steele GD Jr, Mayer R, Bleday R. Local excision of distal rectal cancer: an update of cancer and leukemia group B 8984. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:1185-1191.
55. Bach SP, Hill J, Monson JR, *et al.*; Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) Collaboration. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg.* 2009;96:280-290.
56. You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg.* 2007;245:726-733.
57. Garcia-Aguilar J, Shi Q, Thomas CR Jr, *et al.* A phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:384-391.
58. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, *et al.*; National Cancer Institute Expert Panel. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:583-596.
59. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland T. Guidelines for the Management of Colorectal Cancer. 3rd ed. London, UK: The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland at the Royal College of Surgeons of England; 2007.
60. Heald RJ, Ryall R. Recurrent cancer after restorative resection of the rectum. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;284:826-827.
61. Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet.* 2000;356:93-96.
62. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg.* 1982;69:613-616.
63. Scott N, Jackson P, al-Jaberi T, Dixon MF, Quirke P, Finan PJ. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg.* 1995;82:1031-1033.
64. Hida J, Yasutomi M, Maruyama T, Fujimoto K, Uchida T, Okuno K. Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total

- mesorectal excision. *J Am Coll Surg.* 1997;184:584-588.
65. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet.* 1986;2:996-999.
66. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, *et al.* Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet.* 1994;344:707-711.
67. Quirke P, Steele R, Monson J, *et al.*; MRC CR07/NCIC-CTG CO16 Trial Investigators; NCRI Colorectal Cancer Study Group. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet.* 2009;373:821-828.
68. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, van Krieken JH, Quirke P; Dutch Colorectal Cancer Group; Pathology Review Committee. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol.* 2005; 23:9257-9264.
69. Porter GA, O'Keefe GE, Yakimets WW. Inadvertent perforation of the rectum during abdominoperineal resection. *Am J Surg.* 1996;172:324-327.
70. Slanetz CA Jr. The effect of inadvertent intraoperative perforation on survival and recurrence in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1984;27:792-797.
71. Holm T, Ljung A, Häggmark T, Jurell G, Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg.* 2007;94:232-238.
72. West NP, Finan PJ, Anderin C, Lindholm J, Holm T, Quirke P. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3517-3522.
73. Wolmark N, Fisher B. An analysis of survival and treatment failure following abdominoperineal and sphincter-saving resection in Dukes' B and C rectal carcinoma. A report of the NSABP clinical trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *Ann Surg.* 1986;204:480-489.
74. Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg.* 1983;70:150-154.
75. Andreola S, Leo E, Belli F, *et al.* Distal intramural spread in adenocarcinoma of the lower third of the rectum treated with total rectal resection and coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:25-29.
76. Kuvshinoff B, Maghfoor I, Miedema B, *et al.* Distal margin requirements after preoperative chemoradiotherapy for distal rectal carcinomas: are < or = 1 cm distal margins sufficient? *Ann Surg Oncol.* 2001;8:163-169.
77. Guillem JG, Chessin DB, Shia J, *et al.* A prospective pathologic analysis using whole-mount sections of rectal cancer following preoperative combined modality therapy: implications for sphincter preservation. *Ann Surg.* 2007;245:88-93.
78. Grinnell RS. Results of ligation of inferior mesenteric artery at the aorta in resections of carcinoma of the descending and sigmoid colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet.* 1965;120:1031-1036.
79. Tjandra JJ, Fazio VW. Restorative resection for cancer of the rectum. *Hepatogastroenterology.* 1992;39:195-201.
80. Titu LV, Tweedle E, Rooney PS. High tie of the inferior mesenteric artery in curative surgery for left colonic and rectal cancers: a systematic review. *Dig Surg.* 2008;25:148-157.
81. Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Lateral pelvic lymph node dissection for advanced lower rectal cancer. *Br J Surg.* 2003;90:1580-1585.
82. Georgiou P, Tan E, Gouvas N, *et al.* Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a metaanalysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:1053-1062.
83. Heriot AG, Byrne CM, Lee P, *et al.* Extended radical resection: the choice for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:284-291.
84. Shoup M, Guillem JG, Alektiar KM, *et al.* Predictors of survival in recurrent rectal cancer after resection and intraoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:585-592.
85. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, *et al.* Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol.* 2010;28:1638-1644.
86. Bosset JF, Collette L, Calais G, *et al.*; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N*

- Engl J Med. 2006;355:1114-1123.
87. Gambacorta MA, Valentini V, Coco C, *et al.* Chemoradiation with raltitrexed and oxaliplatin in preoperative treatment of stage II-III resectable rectal cancer: phase I and II studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:139-148.
 88. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, *et al.*; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1731-1740.
 89. Crane CH, Eng C, Feig BW, *et al.* Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:824-830.
 90. Allen SD, Padhani AR, Dzik-Jurasz AS, Glynn-Jones R. Rectal carcinoma: MRI with histologic correlation before and after chemoradiation therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:442-451.
 91. Cascini GL, Avallone A, Delrio P, *et al.* 18F-FDG PET is an early predictor of pathologic tumor response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *J Nucl Med.* 2006;47:1241-1248.
 92. Capirci C, Rubello D, Chierichetti F, *et al.* Long-term prognostic value of 18F-FDG PET in patients with locally advanced rectal cancer previously treated with neoadjuvant radiochemotherapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187:W202-W208.
 93. Vanagunas A, Lin DE, Stryker SJ. Accuracy of endoscopic ultrasound for restaging rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:109-112.
 94. Brown CJ, Fenech DS, McLeod RS. Reconstructive techniques after rectal resection for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD006040.
 95. Liao C, Gao F, Cao Y, Tan A, Li X, Wu D. Meta-analysis of the colon J-pouch vs transverse coloplasty pouch after anterior resection for rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2009;12:624-631.
 96. Fazio VW, Zutshi M, Remzi FH, *et al.* A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg.* 2007;246:481-488.
 97. Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård J, Simert G, Sjö Dahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg.* 2007;246:207-214.
 98. Tsikitis VL, Larson DW, Poola VP, *et al.* Postoperative morbidity with diversion after low anterior resection in the era of neoadjuvant therapy: a single institution experience. *J Am Coll Surg.* 2009;209:114-118.
 99. den Dulk M, Marijnen CA, Collette L, *et al.* Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2009;96:1066-1075.
 100. Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutegård J, Sjö Dahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis.* 2004;6:462-469
 101. Gendall KA, Raniga S, Kennedy R, Frizelle FA. The impact of obesity on outcome after major colorectal surgery. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:2223-2237.
 102. Ricciardi R, Roberts PL, Marcello PW, Hall JF, Read TE, Schoetz DJ. Anastomotic leak testing after colorectal resection: what are the data? *Arch Surg.* 2009;144:407-411.
 103. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg.* 2009;96:462-472.
 104. Umpleby HC, Fermor B, Symes MO, Williamson RC. Viability of exfoliated colorectal carcinoma cells. *Br J Surg.* 1984;71:659-663.
 105. Constantinides VA, Cheetham D, Nicholls RJ, Tekkis PP. Is rectal washout effective for preventing localized recurrence after anterior resection for rectal cancer? *Dis Colon Rectum.* 2008;51:1339-1344.
 106. Gosens MJ, Klaassen RA, Tan-Go I, *et al.* Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13(22 pt 1):6617-6623.
 107. Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U, Herfarth C. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg.* 2002;235:217-225.
 108. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, *et al.* Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision

- in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:241-248.
109. Medich D, McGinty J, Parda D, *et al.* Preoperative chemoradiotherapy and radical surgery for locally advanced distal rectal adenocarcinoma: pathologic findings and clinical implications. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:1123-1128.
110. Nguyen NP, Sallah S, Karlsson U, *et al.* Combined preoperative chemotherapy and radiation for locally advanced rectal carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2000;23:442-448.
111. Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J, *et al.* Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol.* 2010;28:859-865.
112. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, *et al*; MRC CLASI CC trial group. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic- assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASI CC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;365:1718-1726.
113. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2010;97:1638-1645.
114. Kang SB, Park JW, Jeong SY, *et al.* Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:637-645.
115. Anderson C, Uman G, Pigazzi A. Oncologic outcomes of laparoscopic surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:1135-1142.
116. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, *et al*; UK MRC CLASICC Trial Group. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:3061-3068.
117. Braga M, Frasson M, Vignali A, Zuliani W, Capretti G, Di Carlo V. Laparoscopic resection in rectal cancer patients: outcome and cost-benefit analysis. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:464-471.
118. Hillingsø JG, Wille-Jørgensen P. Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer-a systematic review. *Colorectal Dis.* 2009;11:3-10.
119. Laurent C, Leblanc F, Wütrich P, Scheffler M, Rullier E. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: long-term oncologic results. *Ann Surg.* 2009;250:54-61.
120. Bonjer HJ, Haglind E, Cuesta MA, *et al.* Laparoscopic surgery versus open surgery for rectal cancer: short-term outcomes of a randomised trial. Viganello-Lugano, Switzerland: European Society of Medical Oncology; 2011:LBA 2.
121. Fleshman J; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG)-Z6051. A Phase III prospective randomized trial comparing laparoscopic-assisted resection versus open resection for rectal cancer. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00726622>. Accessed on May 12, 2012
122. Sielezneff I, Salle E, Antoine K, Thirion X, Brunet C, Sastre B. Simultaneous bilateral oophorectomy does not improve prognosis of postmenopausal women undergoing colorectal resection for cancer. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:1299-1302.
123. Banerjee S, Kapur S, Moran BJ. The role of prophylactic oophorectomy in women undergoing surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2005;7:214-217.
124. Young-Fadok TM, Wolff BG, Nivatvongs S, Metzger PP, Ilstrup DM. Prophylactic oophorectomy in colorectal carcinoma: preliminary results of a randomized, prospective trial. *Dis Colon Rectum.* 1998;41:277-83 283.
125. McArdle CS, Hole DJ. Emergency presentation of colorectal cancer is associated with poor 5-year survival. *Br J Surg.* 2004;91:605-609.
126. Smothers L, Hynan L, Fleming J, Turnage R, Simmang C, Anthony T. Emergency surgery for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 2003;46:24-30.
127. Diggs JC, Xu F, Diaz M, Cooper GS, Koroukian SM. Failure to screen: predictors and burden of

- emergency colorectal cancer resection. *Am J Manag Care.* 2007;13:157-164.
128. Hünerbein M, Krause M, Moesta KT, Rau B, Schlag PM. Palliation of malignant rectal obstruction with self-expanding metal stents. *Surgery.* 2005;137:42-47.
129. Watson AJ, Shanmugam V, Mackay I, *et al.* Outcomes after placement of colorectal stents. *Colorectal Dis.* 2005;7:70-73.
130. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, *et al.* Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80:21-29.
131. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1985;312:1465-1472.
132. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, *et al.* Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;324:709-715.
133. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA.* 1990;264:1444-1450.
134. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, *et al.* Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009;373:811-820.
135. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med.* 1997;336:980-987.
136. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol.* 2005;23:5644-5650.
137. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B; Swedish Rectal Cancer Trial Group. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:8697-8705.
138. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, *et al.*; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001;345:638-646.
139. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, *et al.*; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:575-582.
140. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD006041.
141. Quah HM, Chou JF, Gonen M, *et al.* Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation. *Cancer.* 2008;113:57-64.
142. Weiser MR, Quah HM, Shia J, *et al.* Sphincter preservation in low rectal cancer is facilitated by preoperative chemoradiation and intersphincteric dissection. *Ann Surg.* 2009;249:236-242.
143. 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;93:1215-1223.
144. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, *et al.* Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol.* 2004;72:15-24.
145. Wong RK, Tnadan V, De Silva S, *et al.* Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD002102.
146. Carlomagno C, Farella A, Bucci L, *et al.* Neoadjuvant treatment of rectal cancer with capecitabine and oxaliplatin in combination with radiotherapy: a phase II study. *Ann Oncol.* 2009;20:906-912.
147. Rödel C, Liersch T, Hermann RM, *et al.* Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:110-117.
148. Quasar Collaborative Group, Gray G, Barnwell J, *et al.* Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomized study. *Lancet* 2007;370:2020-2029.
149. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, *et al.*; Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-

- Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350:2343-2351.
150. André T, Boni C, Navarro M, *et al.* Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:3109-3116.
151. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, *et al.* Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol.* 2007;25:2198-2204.
152. Fietkau R, Klautke G. Adjuvant chemotherapy following neoadjuvant therapy of rectal cancer: the type of neoadjuvant therapy (chemoradiotherapy or radiotherapy) may be important for selection of patients. *J Clin Oncol.* 2008;26:507-8 508.
153. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, *et al.*; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:4379-4386.
154. Cross SS, Feeley KM, Angel CA. The effect of four interventions on the informational content of histopathology reports of resected colorectal carcinomas. *J Clin Pathol.* 1998;51:481-482.