

**Endoskopik Submukozal Diseksiyon ve Transanal Endoskopik Cerrahi'nin
Rektal Neoplazilerde Karşılaştırılması:
Çok Merkezli Prospektif Gözlemsel Kohort Çalışması (ESTER)**

ÇALIŞMA PROTOKOLÜ



**TÜRK KOLON VE REKTUM CERRAHİSİ DERNEĞİ
KLİNİK ARAŞTIRMA ÇALIŞMA GRUBU ADINA
ÇALIŞMA YÖNETİM EKİBİ**

FEZA KARAKAYALI	Prof. Dr, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı	fezaykar@gmail.com
ARAS EMRE CANDA	Prof. Dr, Serbest Hekim Acıbadem İzmir Kent Hastanesi (Konuk Hekim)	arasemrecanda@gmail.com
İLKNUR ERENLER BAYRAKTAR	Prof. Dr, Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı	ilknurerenler@hotmail.com
ONUR BAYRAKTAR	Prof. Dr, Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı	dronurbayraktar@gmail.com
ÇİĞDEM ARSLAN	Doç. Dr, Edirne Uzunköprü Devlet Hastanesi	cigdemarslan@hotmail.it
TAYFUN BİŞGİN	Doç. Dr, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı	tayfun.bisgin@gmail.com

1. Giriş ve Genel Bilgiler

Kolorektal kanser (KRK), dünya genelinde en yaygın görülen maligniteler arasında yer almakta olup, üçüncü en sık görülen kanser ve kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır (1). Kolorektal kanser tarama programlarının yaygınlaşmasıyla, erken evrede rektal neoplazilerin teşhisi artmıştır. Bu değişim, onkolojik güvenliği korurken morbiditeyi azaltmayı ve yaşam kalitesini artırmayı hedefleyen organ koruyucu tedavi yöntemlerine olan ilgiyi artırmıştır. Bu yöntemler arasında, erken evre rektal neoplazilerin lokal eksizyonunda umut vadeden iki teknik olarak endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) ve transanal endoskopik cerrahi (TEC) öne çıkmaktadır (2,3).

ESD, büyük yüzeysel lezyonların submukozal tabaka içinde diseksiyon yoluyla tek parça halinde çıkarılmasını sağlayan ileri düzey bir endoskopik tekniktir. İlk olarak Doğu Asya'da geliştirilen ESD, tam rezeksiyon ve düşük nüks oranları açısından mükemmel sonuçlar göstermiştir (4,5). Ancak, öğrenme eğrisinin dik olması, uzun prosedür süresi ve yaklaşık %5 oranında rapor edilen perforasyon riski nedeniyle Batı ülkelerinde benimsenmesi daha yavaş olmuştur (6,7). Bu zorluklara rağmen, ESD'nin histolojik olarak tam rezeksiyon (R0 rezeksiyon) sağlamadaki yeteneği, erken evre rektal tümörlerin yönetiminde değerli bir araç haline gelmesini sağlamaktadır (6). Ayrıca, geleneksel transanal eksizyon teknikleriyle karşılaştırıldığında, ESD daha az invazivdir ve rektal fonksiyonu koruyarak fekal inkontinans veya anastomoz stenozu gibi postoperatif komplikasyonları azaltır (8).

TEC, standart laparoskopik enstrümanlarla tek port sistemi kullanarak rektal lezyonların tam kat eksizyonunu kolaylaştırır ve bu durum submukozal invazyonu olan tümörler için avantajlı olabilir (9). ESD'ye kıyasla TEC, daha kısa bir öğrenme eğrisine sahiptir ve Batı cerrahi uygulamalarında daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, TEC, derin submukozal veya erken T1 lezyonlarının intraoperatif olarak daha iyi görselleştirilmesini sağlayarak pozitif rezeksiyon sınırları riskini potansiyel olarak azaltabilir. Ancak, tam kat eksizyona bağlı rektal duvar defektleri, postoperatif ağrı ve anorektal disfonksiyon gibi morbiditeye ilişkin endişeler devam etmektedir (10,11).

Bu tekniklerin artan kullanımına rağmen, erken rektal neoplazilerin tedavisinde optimal yaklaşım konusunda net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Meta-analizler, ESD ve TEC arasında en blok rezeksiyon oranları ve nüks oranları açısından benzerlikler olduğunu öne sürse de, prosedürel verimlilik ve hastanede kalış süresi açısından farklılıklar bulunmaktadır. Bazı çalışmalar, ESD'nin daha kısa bir hastanede kalış süresi ve daha düşük genel morbidite

ile ilgili olabileceğini belirtirken (12), diğerkleri anlamlı bir fark bildirmemektedir (10). Özellikle, mevcut literatürün büyük bir kısmı, bu tekniğın daha köklü olduğı yüksek hacimli Doğı Asya merkezlerinden gelmektedir. Dolayısıyla, bu bulguların Batı popölasyonlarına genellenebilirliğı belirsizdir.

Bu çalışma, erken rektal neoplazilerin yönetiminde ESD ve TEC'in prospektif, çok merkezli gözlemsel bir karşılaştırmasını sağlamayı amaçlamaktadır. Nüks oranları, en blok ve R0 rezeksiyon oranları, prosedür süresi, komplikasyonlar ve hastanede kalış süresi gibi temel sonuçları değerlendirerek, bu tekniklerin göreceli avantaj ve sınırlamalarını netleştirmeyi hedeflemektedir. Bulgular, rektal neoplazi yönetiminin sürekli olarak geliştirilmesine katkıda bulunacak ve klinik karar verme sürecini kanıta dayalı, hasta merkezli bir yaklaşıma yönlendirecektir.

Amaç

Bu prospektif gözlemsel kohort çalışması, erken evre rektal neoplazilerin tedavisinde endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) ve transanal endoskopik cerrahi (TEC) yöntemlerinin klinik ve prosedürel sonuçlarını karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Birincil Sonuçlar:

1. R0 Rezeksiyon Oranı

- Tanım: Histolojik olarak tümörsüz sınırların doğrulandığı hasta oranı.
- Zaman Çerçevesi: Prosedür sonrası hemen.

2. Nüks Oranı

- Tanım: Takip endoskopisinde 12 ay içinde tümör nüksü olan hasta oranı (görünür rezidüel hastalıktan veya yara biyopsilerinden histolojik olarak doğrulanmış).
- Zaman Çerçevesi: Prosedür sonrası 12 ay.

İkincil Sonuçlar:

1. En Blok Rezeksiyon Oranı

- Tanım: Tümörün tek parça halinde çıkarıldığı hasta oranı.
- Zaman Çerçevesi: Prosedür sonrası hemen.

2. Prosedür Süresi

- Tanım: Prosedürün toplam süresi (dakika).
- Zaman Çerçevesi: Prosedür sonrası hemen.

3. Komplikasyon Oranı

- Tanım: Clavien-Dindo sınıflamasına göre tüm intraoperatif ve postoperatif advers olayların insidansı.
- Zaman Çerçevesi: Prosedür sonrası 30 güne kadar.

4. Hastanede Kalış Süresi

- Tanım: Hastanede yatış süresi (gün).
- Zaman Çerçevesi: Kabulden taburculuğa kadar.

5. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi

- Tanım: Short Form-36 (SF-36) anketi (13) kullanılarak hasta tarafından bildirilen sonuçlar.

- Zaman Çerçevesi: 1 yıl.

6. Fekal inkontinans ile ilgili yaşam kalitesi

- Tanım: Fecal Incontinence Quality of Life (FIQL) anketi (14) kullanılarak hasta tarafından bildirilen sonuçlar.
- Zaman Çerçevesi: 1 yıl.

2. Gereç ve Yöntem

Çalışma tasarımı: Gözlemsel kohort

Zaman perspektifi: Prospektif

Çalışma örnekleme: Rektal neoplazi tanısı konulan ve katılımcı merkezlerde ESD veya TES ile tedavi edilen hastalar. Hastalar, hekim tercihi, hasta seçimi ve kurumsal olanaklara göre ESD veya TES'e yönlendirilecektir.

Yaş: 18 yaşından büyük hastalar

Cinsiyet: Kadın ve erkek

Dahil Etme Kriterleri:

1. Yetişkin hastalar (>18 yaş)
2. 2 cm'den büyük pedikülsüz (sesil) lezyonlar
3. Anal verge'den 15 cm içinde yer alan lezyonlar (sigmoidoskopi veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile doğrulanmış)

Hariç Tutulma Kriterleri:

1. Lenf nodu tutulumu, T2 rektal tümörler veya uzak metastaz kanıtı (MRI, ERUS, BT gibi görüntüleme yöntemleriyle doğrulanmış)
2. Daha önce endoskopik rezeksiyon girişimi
3. Daha önce rektal cerrahi geçirmiş olmak
4. Daha önce pelvik radyasyon tedavisi almak
5. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (Crohn hastalığı, ülseratif kolit)

Çalışma grupları:

Endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) grubu: Endoskopik submukozal diseksiyon yöntemiyle eksizyon uygulanan hastalar

Transanal endoskopik cerrahi (TEC) grubu: Transanal endoskopik cerrahi yöntemiyle eksizyon uygulanan hastalar

Her iki müdahaleyi de rektum kanseri için düzenli tıbbi bakımının bir parçası olarak alan hastaların verileri, 1 yıl boyunca prospektif bir veri tabanına kaydedilecektir. Normal bakımlarından farklı bir girişim ya da müdahale uygulanmayacaktır. Çalışma sonunda iki grup birincil ve ikincil sonlanım noktaları açısından karşılaştırılacaktır.

Çalışmaya dahil olacak merkezler:

Etik kurul onayı alındıktan sonra rektum kanserinde multidisipliner yaklaşım uygulayan tüm merkezler Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği (TKRCD) tarafından çalışmaya davet edilecektir. Çalışma hakkında bilgi almak isteyen cerrahlara araştırma protokolü yazılı olarak verilecektir. Ayrıca çalışmayı planlayan TKRCD tarafından sözlü bir sunum ya da bir webinar aracılığıyla çalışmanın detayları davet edilen cerrahlara aktarılacaktır.

Her klinikten bir süpervizör/öğretim üyesi/uzman doktor ve iki kişilik veri toplama ekibi (hekim, tıpta uzmanlık öğrencisi, tıp fakültesi öğrencisi) olmak üzere toplam üç kişilik bir takım çalışmaya katılabilir. Takım üyeleri verileri toplamaktan ve çalışma yönetim ekibinin belirlediği koşullarda veri tabanına girmekten, gerekli durumlarda çalışma sekreteri ile iletişime geçmekten. Verilerin güvenliği ve doğruluğundan takımın süpervizörü sorumludur. Her bir merkez takım başına üç kişi ile atıflanabilir yazarlar olarak çalışmadan elde edilecek çıktılarda yer alacaktır.

Çalışmaya dahil olmayı kabul eden merkezler çalışmanın sorumlu araştırmacısı (Feza Karakayalı) adına TKRCD'ye destek mektubu ibraz etmelidir. Bu destek mektubunda süpervizör çalışmacı, klinik idari sorumlusu/ana bilim dalı başkanı ve başhekimin imzası olmalıdır. Destek mektupları için belirlenen son tarihe kadar mektupları ileten merkezlere her bir çalışmacı için TKRCD prospektif veri tabanında hali hazırda kullanılmakta olan yazılımda birer kullanıcı adı ve şifre tanımlanacaktır. Çalışmacılar bu yazılım aracılığıyla hasta verilerini sisteme gireceklerdir. Girilen verileri kontrolör araştırmacı (Tayfun Bişgin) ve çalışma sekreteri (TKRCD tarafından istihdam edilecektir) güvenilirlik ve hatalar açısından denetleyerek onaylayacaktır.

Verilerin toplanması ve depolanması

Çalışmada veri toplanmasından, depolanmasından ve saklanmasından TKRCD sorumludur. Veri toplama ve izlem aşamasında sekreteryâ işlerini yapmak üzere giderleri TKRCD tarafından karşılanacak bir araştırma sekreteri görevlendirilmesi planlanmaktadır. Çalışmacılardan Tayfun Bişgin verilerin ve çalışma sekterlerinin denetlenmesinden sorumludur. Verilerin işlenmesi ve analizini çalışma yönetim ekibi yapacaktır.

Takım süpervizörlerinin veri tabanına girdiği veriler çalışma sekreterinin dolduracağı SPSS veri kayıt formunda aktarılacak, yalnızca çalışmacılar ve çalışma sekreterinin erişimine açık bir dijital bulut sisteminde (Microsoft OneDrive) depolanacaktır. Onam formları süpervizörler tarafından çalışma sekreterine iletilecek ve çalışma sekreteri tarafından bulutta depolanacaktır. Çalışma kapsamında toplanan tüm fiziksel ve dijital veriler çalışma bitiminden sonra 3 yıl daha (çalışma başlangıcından itibaren toplam 4 yıl) saklandıktan sonra kalıcı olarak imha edilecektir.

Ara değerlendirmeler, risk yönetimi ve izlem

Çalışma sırasında kayıp gözlem analizleri ve veri kalite değerlendirmeleri aktif olarak yapılacak ve veri kaybını önleyici ve veri kalitesini artırıcı adımlar en uygun şekilde planlanacaktır. Projenin tamamlanmasını müteakip son bir veri kalite değerlendirmesi yapılarak, veriler analize hazır hale getirilecektir. İstatistik analizler SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL) paket programları kullanılarak TKRCD Biyoistatistik ve Biyoinformatik Analiz Birimi uzmanlarınca yapılacaktır.

Çalışmanın birincil ve ikincil hedefi olarak R0 rezeksiyon, nüks oranı, en blok rezeksiyon oranı, prosedür süresi, komplikasyon oranı, hastanede kalış süresi ve tedavi sonrası yaşam kalite skorlarının uygulanan cerrahi yöntemi ile olan ilişkisi çok değişkenli regresyon modelleri kullanılarak araştırılacaktır. Bu ilişkilerin demografik ve diğer klinik bulgularla olan etkileşimleri de modele dahil edilebilecektir.

Projenin başarısını olumsuz yönde etkileyebilecek riskler, herhangi bir tedavi kolunda kabul edilemez (%10'dan daha fazla fark) hastalıksız sağ kalım ya da lokal nüks oranları olması halinde çalışma sonlandırılacaktır. Bu risklerle karşılaşıldığında projenin güvenle

yürütülmesini sağlamak için alınacak tedbirler 6 ayda bir bağımsız bir gözlemci tarafından denetlenecektir.

Sonuçların değerlendirilmesi

Toplam 2 yıl hasta toplama ve izlem olmak üzere çalışma bitiminde çalışma sekreteri tarafından biriktirilen veriler çalışmacılar tarafından analiz edilecek; birincil ve ikincil sonlanım noktaları uygun istatistiksel yöntemlerle araştırılacaktır.

Sonuç

Çalışma bitiminde analiz edilen veriler bilimsel makale haline getirilerek kolorektal cerrahide etki faktörü yüksek bir dergiye gönderilecektir. Çalışmamızın sonucunda erken evre rektal neoplazilerin tedavisinde endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) ve transanal endoskopik cerrahi (TEC) yöntemlerinin onkolojik sonuçlar, komplikasyonlar ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini gözlemlemeyi hedefliyoruz.

Kaynaklar:

- 1) Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, Jemal A (2017) Colorectal cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin 67:177–193.
- 2) Park SU, Min YW, Shin JU et al (2012) Endoscopic submucosal dissection or transanal endoscopic microsurgery for nonpolypoid rectal high grade dysplasia and submucosa-invading rectal cancer. Endoscopy 44:1031–1036.
- 3) De Graaf EJ, Doornebosch PG, Tollenaar RA, Meershoek-Klein Kranenbarg E, de Boer AC, Bekkering FC, et al. Transanal endoscopic microsurgery versus total mesorectal excision of T1 rectal adenocarcinomas with curative intention. Eur J Surg Oncol. 2009;35(12):1280–5.
- 4) Ma MX, Bourke MJ. Endoscopic submucosal dissection in the West: Current status and future directions. Dig Endosc 2018; 30: 310-320.
- 5) Lee DJ, Sagar PM, Sadacharam G, Tan KY. Advances in surgical management for locally recurrent rectal cancer: How far have we come? World J Gastroenterol 2017; 23: 4170-4180.
- 6) Arezzo A, Passera R, Saito Y, Sakamoto T, Kobayashi N, Sakamoto N, et al. Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus transanal endoscopic microsurgery for large noninvasive rectal lesions. Surg Endosc. 2014;28(2):427–38.
- 7) Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, Kodashima S, Muraki Y, Ono S, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms in 200 consecutive cases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(6): 678–83.
- 8) Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, Kodashima S, Muraki Y, Ono S, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms in 200 consecutive cases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(6): 678–83 quiz 45.

- 9) Atallah S, Albert M, Larach S (2010) Transanal minimally invasive surgery: a giant leap forward. *Surg Endosc* 24:2200–2205.
- 10) Sagae, V.M.T., Ribeiro, I.B., de Moura, D.T.H. *et al.* Endoscopic submucosal dissection versus transanal endoscopic surgery for the treatment of early rectal tumor: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* **34**, 1025–1034 (2020).
- 11) Kawaguti, F.S., Nahas, C.S.R., Marques, C.F.S. *et al.* Endoscopic submucosal dissection versus transanal endoscopic microsurgery for the treatment of early rectal cancer. *Surg Endosc* **28**, 1173–1179 (2014).
- 12) McCarty TR, Bazarbashi AN, Hathorn KE, Thompson CC, Aihara H. Endoscopic submucosal dissection (ESD) versus transanal endoscopic microsurgery (TEM) for treatment of rectal tumors: a comparative systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2019;34:1688.
- 13) Kaya BB, ICAGASIOGLU A (2018) Reliability and validity of the Turkish version of short form 36 (SF-36) in patients with rheumatoid arthritis. *J Surg Med* 2(1):11–16
- 14) Dedeli O, Fadiloglu C, Bor S. Validity and reliability of a Turkish version of the Fecal Incontinence Quality of Life Scale. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2009 Sep-Oct;36(5):532-8. doi: 10.1097/WON.0b013e3181b36010. PMID: 19752664.