



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**KOLOREKTAL KANSERLERDE APİKAL LENF NODUNDA  
MİKROMETASTAZIN ARAŞTIRILMASI VE SONUÇLARININ  
TÜMÖR HÜCRELERİNDE VEGF-C DEĞERLERİYLE  
KORELASYONU**

DR. ENES BAŞ

UZMANLIK TEZİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
DOÇ. DR. NECATTİN FIRAT

2023-SAKARYA

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**KOLOREKTAL KANSERLERDE APİKAL LENF NODUNDA  
MİKROMETASTAZIN ARAŞTIRILMASI VE SONUÇLARININ  
TÜMÖR HÜCRELERİNDE VEGF-C DEĞERLERİYLE  
KORELASYONU**

ENES BAŞ

UZMANLIK TEZİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
DOÇ. DR. NECATTİN FIRAT

2023-SAKARYA

## ONAY

**Kurum** : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

**Program türü** : Uzmanlık Tezi

**Anabilim Dalı** : Genel Cerrahi

**Tez Sahibi** : Enes Baş

**Sınav Tarihi** : **Saat:**

**Tez Başlığı** : Kolorektal Kansерlerde Apikal Lenf Nodunda Mikrometastazın Araştırılması ve Sonuçlarının Tümör Hücrelerinde VEGF-c Değerleriyle Korelasyonu

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

|                | Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı) | İmza | Kabul/Red* |
|----------------|-------------------------------|------|------------|
| Danışman (Üye) |                               |      |            |
| Üye            |                               |      |            |
| Üye            |                               |      |            |

\* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

## ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././202..  
Tıp Fakültesi Dekanı

## BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

\*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 10/03/2021 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

\*Bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu Başkanlığı tarafından 2021-7-25-109 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Tarih: ..../..../...

Adı-Soyadı

İmza

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında bana yol gösteren, bilgi, tecrübe ve hoşgörüsüyle her zaman yanımda olan, mesleki gelişimime katkıda bulunan ve tez danışmanlığını üstlenen değerli hocam Doç. Dr. Necattin FIRAT'a minnettarım.

Cerrahi asistanlığım boyunca temel cerrahi eğitimimi sağlayan, klinik ve cerrahi becerilerimi geliştiren, analitik düşünmeyi öğreten Klinik Eğitim Sorumlularım Prof. Dr. Fatih ALTINTOPRAK'a, Prof. Dr. Havva Belma KOÇER'e ve Prof. Dr. Fehmi ÇELEBİ'ye çok teşekkür ederim. Cerrahi bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Metin ERCAN'a, Prof. Dr. Kerem KARAMAN'a, Doç. Dr. Zülfü BAYHAN'a, Doç. Dr. Enis DİKİCİER'e, Doç. Dr. Barış MANTOĞLU'na ve Doç. Dr. Emrah AKIN'a da şükranlarımı sunarım.

Asistanlık sürecimde bana destek olan, bir aile gibi olduğumuz ve kliniğin sorumluluğunu paylaşacağımız tüm arkadaşlarıma da teşekkür ediyorum.

Tez çalışmamın olgunlaşmasında ve tez projemin önemli bir kısmını oluşturan laboratuvar çalışmalarında bana büyük katkı sağlayan Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Dr. Zeynep KAHYAOĞLU AKKAYA'ya minnettarlığımı sunarım.

Hayatımda her zaman yanımda olan, maddi ve manevi olarak bana destek veren, bugünlere gelmemde büyük emeği olan anneme ve bu zorlu süreci benimle birlikte yaşayan, hayatımın anlamı olan sevgili eşime ve çocuklarıma da sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

**Dr. Enes Baş**

# İÇİNDEKİLER

|                                                 |      |
|-------------------------------------------------|------|
| BEYAN.....                                      | i    |
| TEŞEKKÜR.....                                   | ii   |
| İÇİNDEKİLER .....                               | iii  |
| KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ .....              | v    |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                              | vii  |
| TABLO LİSTESİ.....                              | viii |
| ÖZET.....                                       | x    |
| ABSTRACT.....                                   | xi   |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ .....                           | 1    |
| 2.GENEL BİLGİLER .....                          | 4    |
| 2.1. Kolon ve Rektumun Embriyolojisi.....       | 4    |
| 2.2. Kolon ve Rektumun Anatomisi .....          | 4    |
| 2.2.1. Kolonun arteriyal beslenmesi .....       | 5    |
| 2.2.2. Kolonun venöz dolaşımı .....             | 6    |
| 2.2.3. Kolonun lenfatik drenajı .....           | 7    |
| 2.2.4. Kolonun sinirleri .....                  | 8    |
| 2.2.5. Rektumun arteriyal dağılımı .....        | 9    |
| 2.2.6. Rektumun venöz dolaşımı .....            | 9    |
| 2.2.7. Rektumun lenfatik drenajı.....           | 10   |
| 2.2.8. Rektumun sinirleri .....                 | 10   |
| 2.3. Kolon ve Rektumun Histolojisi .....        | 10   |
| 2.4. Kolon ve Rektumun Fizyolojisi.....         | 11   |
| 2.5. Kolorektal Kanserlerde Epidemiyoloji. .... | 11   |
| 2.6. Kolorektal Kanserlerde Tanı ve Tarama..... | 11   |
| 2.6.1. Gaitada gizli kan testi (GGK) .....      | 11   |
| 2.6.2. Çift kontrastlı kolon grafisi.....       | 12   |
| 2.6.3. Fleksible sigmoidoskopi .....            | 12   |
| 2.6.4. Kolonoskopi.....                         | 12   |
| 2.6.5. Bilgisayarlı tomografi kolonografi ..... | 12   |
| 2.6.6. Ultrasonografi (USG) .....               | 12   |

|                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.6.7. Bilgisayarlı tomografi (BT) .....                               | 13 |
| 2.6.8. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG).....                        | 13 |
| 2.6.9. Endorektal ultrasonografi (ERUS).....                           | 13 |
| 2.6.10. Pozitron emisyon tomografisi (PET) .....                       | 13 |
| 2.7. Kolorektal Kanserlerde Histopatoloji .....                        | 14 |
| 2.7.1. Makroskopik görünüm.....                                        | 14 |
| 2.7.2. Histolojik sınıflama.....                                       | 14 |
| 2.8. Kolorektal Kanserlerde Evreleme.....                              | 16 |
| 2.8.1. Dukes sınıflaması.....                                          | 16 |
| 2.8.2. Aster-Coller sınıflaması.....                                   | 16 |
| 2.8.3. TNM sınıflaması .....                                           | 17 |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM .....                                                | 19 |
| 3.1. Histomorfolojik Değerlendirme.....                                | 19 |
| 3.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme.....                            | 19 |
| 3.3. İstatistiksel Analiz.....                                         | 21 |
| 4.BULGULAR.....                                                        | 23 |
| 4.1. Araştırma Grubundaki Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri .....     | 23 |
| 4.1. Araştırma Grubundaki Hastaların Karşılaştırmalı Özellikleri ..... | 26 |
| 5.TARTIŞMA VE SONUÇ .....                                              | 34 |
| 6.KAYNAKLAR .....                                                      | 38 |
| 7.EKLER .....                                                          | 44 |
| 7.1. EK-1: Etik Kurul Kararı .....                                     | 44 |
| 7.2. EK-2: Etik Kurul Kararı .....                                     | 45 |
| ÖZGEÇMİŞ .....                                                         | 46 |

## KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

|         |                                                               |
|---------|---------------------------------------------------------------|
| AJCC    | : American Joint Committee on Cancer                          |
| APC     | : Adenomatozis Polipozis Coli                                 |
| ASA     | : Amerikan Anestezistler Derneği                              |
| BT      | : Bilgisayarlı tomografi                                      |
| CA 19-9 | : Kanser antijeni 19-9                                        |
| CEA     | : Karsinoembriyonik antijen                                   |
| COX-2   | : Cyclooxygenase-2                                            |
| DAF     | : Decay accelerating factor                                   |
| DCC     | : Deleted in Colorectal Cancer                                |
| DSÖ     | : Dünya Sağlık Örgütü                                         |
| EGFR    | : Epidermal büyüme faktörü reseptörü                          |
| ERUS    | : Endorektal Ultrasonografi                                   |
| FGF     | : Fibroblast Growth Factor                                    |
| GGK     | : Gaitada gizli kan                                           |
| GILDA   | : Gruppo Italiano di Lavaro per la Diagnosi Anticipata        |
| HIF     | : Hypoxia-inducible factor                                    |
| İHK     | : İmmünohistokimyasal inceleme                                |
| İMA     | : İnferior mezenterik arter                                   |
| İMV     | : İnferior mezenterik ven                                     |
| JCCRC   | : Japon Kolorektal, Apendiks ve Anal Karsinom Sınıflandırması |

|       |                                               |
|-------|-----------------------------------------------|
| LOH   | : Heterozigot kaybı                           |
| MRI   | : Manyetik Rezonans Görüntüleme               |
| PanCK | : PanSitokeratin                              |
| PET   | : Pozitron Emisyon Tomografisi                |
| PKC   | : Protein kinaz C                             |
| SMA   | : Süperior mezenzerik arter                   |
| SPSS  | : Statistical Package for the Social Sciences |
| SRA   | : Süperior Rektal arter                       |
| TGF   | : Transforming Growth Factor                  |
| UICC  | : Union for International Cancer Control      |
| USG   | : Ultrasonografi                              |
| VEGF  | : Vascular Endothelial Growth Factor          |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                   |   |
|---------------------------------------------------|---|
| Şekil 2.1. Kolorektal arteriyal dağılım.....      | 6 |
| Şekil 2.2. Kolorektal venöz drenaj dağılımı ..... | 7 |
| Şekil 2.3. Kolonun lenfatik dağılımı.....         | 8 |



## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> Kolorektal kanserlerin histopatolojik evrelemesi.....                                                                                 | 23 |
| <b>Tablo 2.2.</b> Dukes Sınıflaması .....                                                                                                               | 16 |
| <b>Tablo 2.3.</b> Aster-Coller Sınıflaması .....                                                                                                        | 16 |
| <b>Tablo 2.4.</b> TNM Sınıflaması.....                                                                                                                  | 17 |
| <b>Tablo 2.5.</b> TNM Sınıflamasına Göre Evreleme.....                                                                                                  | 18 |
| <b>Tablo 3.1.</b> Kullanılan primer antikorların özellikleri .....                                                                                      | 20 |
| <b>Tablo 3.2.</b> VEGF antikoruna için yaygınlığa göre skora .....                                                                                      | 20 |
| <b>Tablo 3.3.</b> VEGF antikoruna için yoğunluğa göre skora .....                                                                                       | 21 |
| <b>Tablo 4.1.</b> Hastaların sosyodemografik özellikleri ve tıbbi öyküsü .....                                                                          | 23 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Hastanın tümörüne ve tümör yayılımına ait bazı özellikler .....                                                                       | 24 |
| <b>Tablo 4.3.</b> Hastaların tümör belirteçleri .....                                                                                                   | 24 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Hastalara uygulanan cerrahi yöntemin ve sürecin bazı özellikleri.....                                                                 | 25 |
| <b>Tablo 4.5.</b> Cerrahi sonrası çıkarılan materyallerin immunohistokimyasal boyanma özellikleri.....                                                  | 26 |
| <b>Tablo 4.6.</b> Hastaların cinsiyetlerinin tümöre ve cerrahiye ait bazı özelliklere göre karşılaştırılması .....                                      | 27 |
| <b>Tablo 4.7.</b> Hastaların tümör lokalizasyonunun tümöre ve cerrahiye ait bazı özelliklere göre karşılaştırılması .....                               | 28 |
| <b>Tablo 4.8.</b> Hastaların apikal lenf nodu metastazı olma durumuna göre lenfovasküler invazyon durumu.....                                           | 29 |
| <b>Tablo 4.9.</b> Hastaların cerrahi tipinin tümöre ve cerrahiye ait bazı özelliklere göre karşılaştırılması .....                                      | 29 |
| <b>Tablo 4.10.</b> Hastalara cerrahi sırasında uygulanan ligasyon yöntemine göre tümörün yaygınlığı ve komplikasyon durumlarının karşılaştırılması..... | 30 |
| <b>Tablo 4.11.</b> Hastaların neoadjuvan tedavi alma durumlarına göre tümöre ait bazı özelliklerin karşılaştırılması .....                              | 31 |

|                                                                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 4.12.</b> Cerrahi sonrası çıkarılan materyallerin immunohistokimyasal boyanma özelliklerine (VEGF yoğunluk) göre tümöre ait bazı özelliklerin karşılaştırılması...  | 31 |
| <b>Tablo 4.13.</b> Cerrahi sonrası çıkarılan materyallerin immunohistokimyasal boyanma özelliklerine (VEGF yaygınlık) göre tümöre ait bazı özelliklerin karşılaştırılması... | 32 |
| <b>Tablo 4.14.</b> Cerrahi sonrası çıkarılan materyallerin immunohistokimyasal boyanma özelliklerine göre tümör boyutlarının karşılaştırılması .....                         | 33 |



## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Bu prospektif araştırmada kolorektal kanser tanısıyla ameliyat edilen hastaların diseke edilen apikal lenf nodlarının mikrometastaz açısından taranması ve tümör hücrelerinde VEGF değerleriyle karşılaştırılması planlanmıştır.

**YÖNTEM:** Ocak 2021- Temmuz 2022 tarihleri arasında kolorektal kanser tanısıyla ameliyat edilen hastalar prospektif olarak incelenecektir. Bu hastaların rutin histokimyasal incelemeleri yapılması sonrasında apikal lenf nodu mikrometastaz değerlendirilmesi amacıyla pansitokeratin ile immunohistokimyasal boyama yapılacaktır. Primer tümör hücreleri de VEGF-c ile immunohistokimyasal boyama yapılacaktır. Ekspresyon düzeyleri kayıt altına alınacaktır. Apikal lenf nodu mikrometastazı ve primer tümör VEGF-c düzeyleri arasında korelasyon araştırılacaktır.

**BULGULAR:** Kolorektal kanser nedeniyle opere edilen 112 hastanın değerlendirmesinde 8 hastada apikal lenf nodu metastazı saptanmıştır. İmmunohistokimyasal boyamada 1 hastada apikal lenf nodunda mikrometastaz saptanmıştır. Hastaların %85,7'sinin (n=96) VEGF yoğunluk skoru 3 iken %40,2'sinin (n=45) VEGF yaygınlık skoru 3'tür. Primer tümörden yapılan VEGF-c ile immunohistokimyasal boyama sonucunda lenf nodu metastazı ve apikal lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

**SONUÇ:** Apikal lenf nodu değerlendirilmesinde histokimyasal çalışma ile immunohistokimyasal boyamalar arasında fark saptanmamıştır. Bu da maliyeti azaltmak için apikal lenf nodlarının histokimyasal incelenmesinin yeterli olduğunu düşündürmüştür. Primer tümör VEGF-c düzeyleri ile apikal lenf nodu metastazı arasında korelasyon saptanmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Apikal lenf nodu, kolorektal kanser, mikrometastaz, VEGF-c

## ABSTRACT

### **Investigation of micrometastasis in apical lymph nodes in colorectal cancers and correlation of the results with VEGF-c values in tumor cells**

**INTRODUCTION AND AIM:** This prospective study aimed to screen the dissected apical lymph nodes for micrometastasis and compare them with VEGF values in tumor cells in patients operated for colorectal cancer.

**METHOD:** Patients operated with the diagnosis of colorectal cancer between January 2021 and July 2022 will be prospectively evaluated. After routine histochemical examinations of these patients, immunohistochemical staining with pancitokeratin will be performed for the evaluation of apical lymph node micrometastasis. Primary tumor cells will also be immunohistochemically stained with VEGF-c. Expression levels will be recorded. Correlation between apical lymph node micrometastasis and primary tumor VEGF-c levels will be investigated.

**RESULTS:** Apical lymph node metastasis was detected in 8 patients in the evaluation of 112 patients operated for colorectal cancer. Immunohistochemical staining revealed micrometastasis in the apical lymph node in 1 patient. While 85.7% (n=96) of the patients had a VEGF density score of 3, 40.2% (n=45) had a VEGF prevalence score of 3. As a result of immunohistochemical staining with VEGF-c from the primary tumor, no statistically significant difference was found between lymph node metastasis and apical lymph node metastasis.

**CONCLUSION:** No difference was found between histochemical study and immunohistochemical staining in the evaluation of apical lymph nodes. This suggested that histochemical examination of apical lymph nodes was sufficient to reduce costs. No correlation was found between primary tumor VEGF-c levels and apical lymph node metastasis.

**Keywords:** Apical lymph node, colorectal cancer, micrometastasis, VEGF-c

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler, sindirim sisteminde en sık görülen kanserlerdir. Ülkemizde ve tüm dünyada en sık görülen dördüncü malignitedir. GLOBOCAN 2020 verilerine göre tüm dünyada ve Türkiye’de de mortalite oranı tüm kanserler içerisinde üçüncü sıradadır. (“Cancer today” 2021)

Tedavi seçenekleri genel olarak cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviyi içerir. Erken evre kolorektal kanserli hastalarda genellikle ilk tedavi yaklaşımı cerrahidir. Kemoterapi (adjuvan tedavi) ameliyattan sonra kullanılabilir. Kanser gelişiminin aşamasına göre genellikle kombinasyonu tedavileri önerilir. Cerrahi ve kemoterapi kolorektal kanser hastaları için en uygun tedavi yaklaşımı olsa da, metastatik kolorektal kanser hastaları için prognoz hiçbir zaman tatmin edici olmamıştır.(Xie ve ark., 2020)

Kanserli hastalarda lenf düğümlerinin patolojik incelemesi, postoperatif tedavi ve prognoz tahmini için çok önemlidir. Bölgesel lenf nodları, kalın bağırsağın anatomik alt bölgesine göre belirlenir.

Çalışmalar, büyük olasılıkla cerrahın optimal mezenterik rezeksiyonu ve evreleme doğruluğunun artması nedeniyle, eksizye edilen toplam lenf nodu sayısının hastalısız sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Malign Tümör Sınıflandırması kılavuzlarında minimum 12 lenf nodu çıkarılması gerektiği belirtilmiştir.(Wang, Hirano, Heng, ve ark., 2020)

İnferior mezenterik arter kökünde yer alan apikal lenf nodlarının sistemik metastaza açılan kapı olabileceği ise tartışma konusudur. Bazı yayınlar, apikal lenf nodu pozitifliğinin bağımsız bir prognostik risk faktörü olabileceğini öne sürmüştür. (Peng ve ark., 2013)

Apikal lenf nodu pozitifliğinin uzak metastazlar için biyolojik bir eğilim sağlayabilir. Mikrometastazı olan hastalarda, çıkarılmayan pozitif bir apikal lenf nodu , paraaortik bölge çevresinde lenf nodu nüksü ile sonuçlanabilir. Apikal lenf nodu durumu, mevcut N evresinden bağımsız olarak sağkalımla ilgili ek prognoz sağlamaktadır. Lokal ileri

rektal kanserleri için multidisipliner tedavi çağında, apikal düğümlerin değerlendirilmesi prognostik değerlendirmeye dahil edilmelidir.(Wang, Hirano, Heng, ve ark., 2020)

Mikrometastazlar geleneksel histokimyasal hemotoksileneozin boyanması ile tespit edilemez. Farklı çalışmalarda mikrometastazları tanımlayabilmek için immünohistokimyasal veya moleküler yöntemler (ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu) geliştirilmiştir. Sitokeratinlere yönelik monoklonal antikorların kullanılmasıyla (bunlar benign ve malign epitelyal hücre göstergesidirler) lenf düğümü gibi mezenkimal hücrelere ulaşan kanser hücreleri tek hücre seviyesinde bile belirlenebilir. Lenf düğümündeki mikrometastazların tespit edilmesiyle hastanın evrelemesi netleştirip postoperatif dönemde adjuvan tedavi düzenlenebilir.(Riethmüller ve ark., 1991)

Anjiogenez, karsinogenezde erken bir hadisedir ve tümör büyümesinde önemli rol oynar. Tümör anjiogenezi, anjiogenik indükleyiciler tarafından (VEGF(vasküler endotelyal büyüme faktörü), bFGF(temel fibroblast büyüme faktörü, TGF(değiştiren büyüme faktörü),IL-8(interlökin) ile stimüle edilirler. Bunlardan HIF-1 alfa ve VEGF anjiogenezisin major regülatörleridir ve tümör progresyonunda önemlidir. (Cao ve ark., 2009; Kondo ve ark., 2000; Peng ve ark., 2013; Plate ve ark., 1992)

Hipoksi, anjiogenezis için anahtar sinyaldir ve hipoksi ile regüle edilen anjiogenetik faktörlerden biri de VEGF'dir. HIF-1 alfa, VEGF düzenleyici bölgesinde HRE'ye bağlanarak VEGF gen ekspresyonunu aktive eder. (Semenza, 2000) HIF-1 alfa ve VEGF tümör hücrelerinde her ikisi de normal hücrelere göre daha yüksek saptandı. Bu nedenle insan kolorektal kanserlerinde HIF-1 alfa ve VEGF, tümör infiltrasyonunu ve kötü prognozu gösteren biyomarkerlar olarak kullanılabilirler. (Huang ve ark., 1996)

Bu araştırmalardan yola çıkarak tahminimiz şudur ki, sol kolorektal tümörlerde apikal lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılması ileride oluşabilecek nükslerin önüne geçme açısından önemlidir. Literatürde geniş yer bulan apikal lenf nodlarıyla ilgili yapacağımız çalışma ile birlikte farkındalık oluşturmaya amaçlıyoruz. Lenf nodlarında mikrometastaz olması durumunda lenf nodu metastazı olarak değerlendirilmekte fakat

mikrometastaz tespiti için maliyet düşünülerek immunohistokimyasal boyama her hastaya yapılmamaktadır. Mevcut veriler değerlendirildiğinde apikal lenf nodunun önemi aşıkardır ve burada saptanan mikrometastazın hastanın tedavisini ve sürvisini etkileyeceğini düşünmekteyiz. Literatüre apikal lenf nodları ile ilgili immunohistokimyasal boyama hususunda ışık tutacaktır.

Ayrıca mikrometastaz belirlenen olgularda VEGF-c değerleri çalışılacak ve tümörün metastazında etkili bu belirteç ile alakalı literatüre yeni veri sunulacaktır. VEGF-c belirteç tümör yayılımında önemlidir ve bunlara karşı geliştirilecek ilaç tedavilerinde yaptığımız çalışmanın katkısı olabileceği düşünülmektedir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kolon ve Rektumun Embriyolojisi

Embriyolojik olarak gastrointestinal kanalın gelişimi gestasyonun dördüncü haftasına kadar devam eder. İlkel bağırsak yolk sac kesesinin endoderminden köken alır. Üç segmente ayrılır; ön bağırsak, orta bağırsak, arka bağırsak. Bağırsak gelişimi; fizyolojik herniasyon, abdominal kaviteye dönüş, sabitlenme olarak üç aşamadan oluşur. (Townsend ve ark., 2016) Arka ve orta bağırsak birlikte kolon, rektum ve anüsü oluştururlar.

Orta bağırsak ince bağırsağı, çıkan kolonu ve proksimal transvers kolonu oluşturur. Beslenmesi Süperior mezenterik arter (SMA) tarafından sağlanır. Gebeliğin altıncı haftasında, bağırsaklar karın boşluğunu terk eder, daha sonra üst mezenterik arter çevresinde saat yönüne zıt 270 derecelik bir rotasyon yaparak gebeliğin onuncu haftasında karın içinde nihai konumunu alır.

Arka bağırsak distal transvers kolonu, inen, sigmoid kolonu, rektumu ve proksimal anal kanalını oluşturur. İnferior mezenterik arter (İMA) tarafından beslenir. Distal anal kanal ise ektodermden köken almaktadır. Dentat çizgi endodermden köken alan son bağırsak ile ektodermden köken alan distal anal kanalı ayırır. (Brunicardi ve ark., 2014)

### 2.2. Kolon ve Rektumun Anatomisi

Kalın bağırsaklar, ileoçekal valvden anüse kadar devam eden ve uzunluğu yaklaşık 150 cm olan gastrointestinal sistemin son kısmıdır. Gastrointestinal sisteminin yaklaşık %20'sini oluşturan kalın bağırsak, çekum, asendan kolon, transvers kolon, desendan kolon, sigmoid kolon ve rektumdan meydana gelir. (Romolo, 1996)

Duodenum önünden geçen vertikal bir hatla sağ ve sol kolon olarak iki kısma ayrılır. Sağ kolonun bileşenleri şunlardır: çekum, asendan kolon, sağ kolik fleksura ve transvers kolonun sağ yarısı. Sol kolonun bileşenleri ise şunlardır: transvers kolonun sol yarısı, sol kolik fleksura, desendan kolon ve sigmoid kolon. (Romolo, 1996)

Çekum çıkan kolonun antimezenterik kısmında yer alır ve mezenteri yoktur. Yaklaşık 8 cm çapındadır. Tüm kolon içersinde en geniş kısımdır.

Çıkan kolon 15 cm uzunluğundadır. Çekumdan başlar. Karaciğerin sağ altına kadar uzanır. Sonrasında hepatik fleksura olarak devam eder. (Romolo, 1996)

Transvers kolon, splenik fleksura ve hepatik fleksura arasında devam eder, ortalama olarak 45 cm uzunluğu vardır. (Romolo, 1996)

İnen kolon, splenik fleksura seviyesinden başlar sol pelvik girişte sigmoid kolona kadar devam eden yaklaşık uzunluğu 25-30 cm olan kolon segmentidir.(Romolo, 1996)

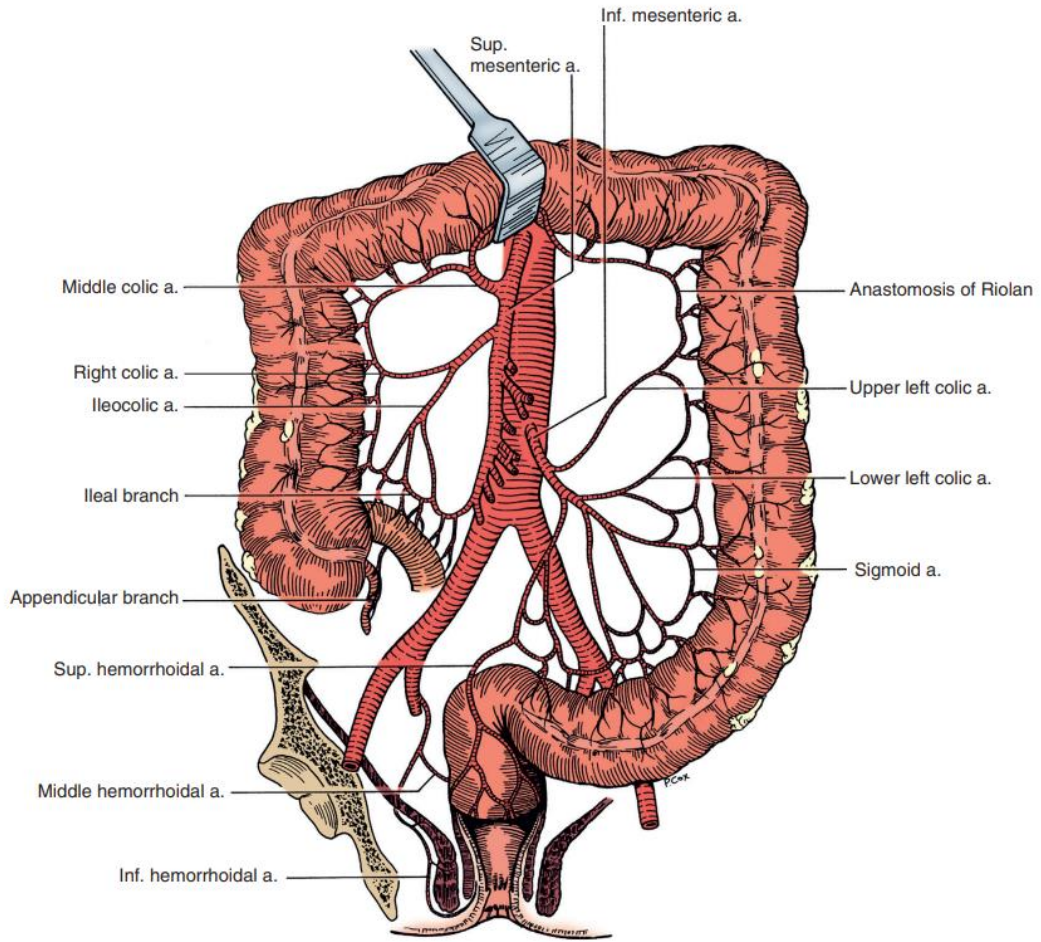
Sigmoid kolon kolon çapının en dar olduğu kısımdır. Yaklaşık 40 cm uzunluğundadır. Krsta iliaka seviyesinde inen kolonun devamı olarak devam eder. Üçüncü sakral vertebra seviyesinde rektum olarak devam eder.(Romolo, 1996)

### **2.2.1. Kolonun arteriyal beslenmesi**

Kolorektal kanlanma temel olarak superior mezenterik arter ve inferior mezenterik arter ve iliaca interna arterleri ile sağlanmaktadır. Çekum, asendan kolon ve transvers kolonun 2/3 kısmına ileokolik, sağ kolik ve orta kolik arter dalları ile süperior mezenterik arter (SMA) kan vermektedir. İinferior mezenterik arter üst rektum, sigmoid kolon, desendan kolon ve 1/3 distal transvers kolona kan taşımaktadır. Rektumun kalan kısmına ise orta rektal arterler ve inferior rektal arterler kan sağlamaktadır.(Kelley ve ark., 2019)

Bu arterlere ek olarak, kolona yakın seyreden Drummond'un marjinal arteri olarak adlandırılan bir arter bulunmaktadır. Tüm kolon mezenteri boyunca uzanan bu arterler sigmoid, sol kolik, orta kolik, sağ kolik arterlerin terminal dallarının komşu terminal dallarla oluşturduğu anastomoz ağıdır.(Skandalakis ve ark., 2008)

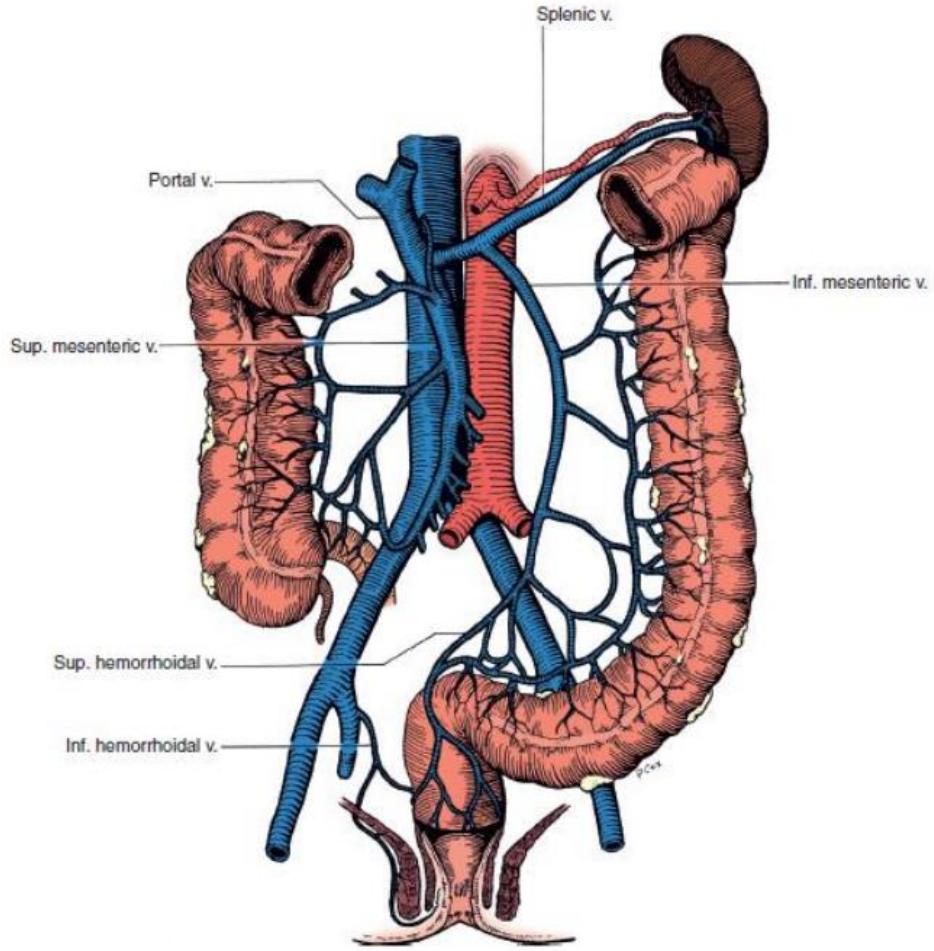
Riolan arkı, orta kolik ve sol kolik arter ile birleşerek oluşan anastomoz ağıdır. Kolonun arteriyal dağılımı Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



**Şekil 2.1.** Kolorektal arteriyal dağılım (Keighley ve ark., 2018)

### 2.2.2. Kolonun venöz dolaşımı

Kolonun venöz drenaj dağılımı arteriyal dolaşıma komşu olarak seyretmektedir. Superior ve inferior mezenterik venlerle sağlanmaktadır. Bu venler portal sisteme dökülerek venöz drenaj oluşmaktadır. Süperior mezenterik ven; çıkan kolonun, çekumun, transvers kolonun proksimal 2/3'ünü drenaj ederken, üst rektumun, sigmoidin, inen kolonun ve transvers kolonun distal 1/3'ünü inferior mezenterik ven drenaj eder. Şekil 2.2'de venöz dağılım gösterilmiştir.



**Şekil 2.2.** Kolorektal venöz drenaj dağılımı(Keighley ve ark., 2018)

### 2.2.3. Kolonun lenfatik drenajı

Kolonun lenf nodları dört grupta sınıflandırılır. Ana lenf nodları, ara lenf nodları, epikolik lenf nodları, parakolik lenf nodları. Cysterna chyli ile venöz sisteme drene olmaktadır. Epikolik lenf nodları kolon serozasının altında yer almaktadır. Parakolik lenf nodları ise marjinal arter ağının etrafında yer almaktadır. Ara lenf nodları inferior ve süperior mezenterik arterlerin gövdesi boyunca etrafında bulunmaktadır. Ana (apikal) lenf nodları inferior ve süperior mezenterik arterlerin kökünde yer almaktadır. (Skandalakis ve ark., 2008)) Metastatik hastalıklarda genellikle distal lenf nodlarından proksimal nodlara düzenli olarak progrese olur, fakat ara lenf nodu tutulumu olmadan sadece apikal lenf nodlarında metastazın gözlemlendiği durumlar



Vagus siniri ve çölyak pleksusun preganglionik nöronları; çekum, apendiks, asendan kolon, transvers kolonun proksimal 2/3'üne parasempatik uyarım sağlamaktadır. Süperior mezenterik arteri takip eden bu lifler bağırsak duvarında sinaps oluşturarak intrinsik nöral pleksusları oluşturur. S 2-4'ten çıkan nn. splanhici pelvici olarak çıkan ve pararektal alanda plexus hypogastricus inferioru oluşturan parasempatik lifler distal 1/3 transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolonu innerve eder.

Kolonda myenterik pleksus motiliteyi sağlar. Submukozal pleksus salgı sistemini oluşturmaktadır. (Kelley ve ark., 2019)

### **2.2.5. Rektumun arteriyal dağılımı**

Rektumun beslenmesi süperior, orta ve inferior rektal arterden sağlanmaktadır. Kanlanma öncelikli olarak süperior rektal arterden (SRA) sağlanmaktadır ve bu arter inferior mezenterik arterin terminal dalıdır. Rektumun posterior duvarına doğru ilerleyerek S3 seviyesinde ikiye bölünen üst ve orta rektal arterler, üst ve orta rektal bölgelerin vaskülarizasyonunu sağlamaktadır. İnternal iliak arterlerin bir kolu olan orta rektal arterler, sayıca değişkenlik gösterebilir ve sıfır ile üç arasında olabilir. Erkeklerde rektumun kas dokusu ve prostat bezine kan taşır. Kadınlarda ise bazen bulunmayabilir ve uterin arter bu görevi üstlenebilir.

İnternal pudental arter, internal iliak arterin bir dalıdır ve inferior rektal arteri verir. İnternal pudental arterden ayrıldıktan sonra, anal kanalın alt kısmını, pektinat çizginin altında kalan bölgeyi kanlandırır. Bu arter, ön ve orta yönlerde seyrederek ve anal kanalın dış kısmına ulaşır. (Skandalakis ve ark., 2008)

### **2.2.6. Rektumun venöz dolaşımı**

Rektumun venöz dolaşımı arterlerine paralel olarak seyrederek. Portal ve sistemik (inferior vena kava) dolaşımlara hemodinamik olarak bağlanır. Rektumun üst kısmı, üst rektal ven yoluyla inferior mezenterik vene (İMV) akarak portal sisteme dahil olur. Rektumun orta ve alt kısmı ise, orta ve alt rektal ven yoluyla iç pudental vene ve oradan iç iliak vene akarak sistemik sisteme dahil olur. Süperior rektal ven ile orta ve inferior rektal venler arasında portosistemik şant meydana getiren anastomozlar mevcuttur. (Romolo, 1996; Skandalakis ve ark., 2008)

### **2.2.7. Rektumun lenfatik drenajı**

Rektumun lenfatik kanalları, arterleri takip ederler. İnferior mezenterik lenf nodlarına dökülürler.

Dentat çizginin süperiorunda kalan anal kanalın lenfatikleri üst rektal lenf damarlarıyla alt mezenterik lenf bezlerine veya lateral yönde internal iliak lenf nodlarına doğru drene olurlar. Dentat çizginin distalinin lenf drenajı ise inguinal lenf nodlarına doğru olmaktadır. (Skandalakis ve ark., 2008)

### **2.2.8. Rektumun sinirleri**

Rektum ve dentat çizginin proksimalindeki anal kanalın sempatik innervasyonu plexus hypogastricus inferior ve plexus mesentericus inferior tarafından sağlanmaktadır. Parasempatik innervasyon plexus hypogastricus vasıtasıyla sağlanmaktadır.. Dentat çizginin distalindeki anal kanalın innervasyonu ise nervus pudentusun inferior rektal dalı tarafından sağlanmaktadır. (Kelley ve ark., 2019)

## **2.3. Kolon ve Rektumun Histolojisi**

Kolon ve rektum dört fonksiyonel katmandan oluşmaktadır. İçten dışa doğru, bunlar mukozal, submukozal, musküler ve seröz katmanlardır.

Kolon mukozası da kendi içerisinde üç tabakaya ayrılmaktadır. Bunlar; epitelyum, lamina propria ve muskularis mukozadır. Epitelyum goblet hücrelerini ve Lieberkuhn kriplerini içermektedir. Lamina propriada kapiller kanalları, lenfatik kanallar ve inflamatuvar hücreleri bulunmaktadır. Muskularis mukozanın dış kısmında longitudinal iç kısmında sirküler kas tabakaları yer almaktadır ve mukozayı submukozadan ayırmaktadır. Submukozada kan damarları, Meissner sinir pleksusu ve gevşek bağ Dokusu bulunmaktadır. Muskularis propria tabakası ise dışta longitudinal içte sirküler kas tabakasından oluşmaktadır. Taenia coli dıştaki longitudinal kas tabakasından meydana gelmektedir. Taenia coli kolonda bulunmaktadır. Rektumda ise görülmez. Longitudinal kas tabakası ve sirküler kas tabakası arasında Auerbach'ın myenterik pleksusu bulunmaktadır. En dış tabaka olan seroza tek katlı kübik veya yassı mezotelyal hücreleri ve fibroelastik dokudan

oluşmaktadır. Kolonun retroperitoneal olduğu alanlarda ve arka duvarda seroza bulunmamaktadır. (Bass ve Wershil, 2016)

#### **2.4. Kolon ve Rektumun Fizyolojisi**

Kolonun işlevi temel olarak besinlerin sindirilmesi iken rektumun işlevi ise feçesin dışarı atılmasıdır. Terminal ileumdaki içerik su, elektrolitler ve sindirime dirençli besinler açısından zengindir ve kolon bu maddeleri tekrar işlemektedir. Bununla sınırlı, nitrojen, elektrolit ve enerji kaybının önüne geçilebilmektedir. Bu işlemlerin yapılabilmesi kolonun florasına bağlıdır. Flora epitelde bariyer görevinden, epitel hücrede farklılaşma gelişiminden ve immünolojik fonksiyonlardan sorumludur. (Townsend ve ark., 2016)

#### **2.5. Kolorektal Kanselerde Epidemiyoloji**

Kolorektal kanserler, tüm sindirim sisteminde en sık görülen kanserlerdir. Ülkemizde ve tüm dünyada en sık görülen dördüncü malignitedir. GLOBOCAN 2020 verilerine göre tüm dünyada ve Türkiye’de de mortalite oranı tüm kanserler içerisinde üçüncü sıradadır. (“Cancer today”, 2021)

Kolorektal kanserlerin yaygınlığı coğrafi bölgeler arasında değişiklik gösterir. Güney Amerika ve Asya’da insidans düşük iken Avustralya, Hindistan, Yeni Zelanda ve Avrupa’da insidans yüksektir. Kolorektal kanser insidansı gelişmişlik düzeyi ile yükselmektedir. (Elkablawy ve ark., 2001)

#### **2.6. Kolorektal Kanselerde Tanı ve Tarama**

Kolorektal kanser tanısı, genellikle kolonoskopi veya cerrahi müdahale ile elde edilen bir örneğin histopatolojik incelemesi ile konulur. Yüksek risk taşıyan bireylerin kolorektal kanser taramalarında, kolorektal kanser şüphesi varsa, sonraki adım genellikle kolonoskopi veya bilgisayarlı tomografi taramasıdır. Tarama ve tanı testleri şu şekilde sıralanabilir.

##### **2.6.1. Gaitada gizli kan testi (GGK)**

Ülkemizde şu anda uygulanmakta olan tarama programı iki yılda bir yapılan GGK ve 10 yılda bir uygulanacak kolonoskopi şeklindedir. Bu test, yılda bir kez yüksek riskli

kişilere uygulandığında kolorektal kanser mortalitesinde %31-57 azalmaya neden olmuştur.(Trowbridge ve Burt, 2002) Testin güvenilirliğini artırmak için üç kez aralıklı olarak uygulanması önerilmektedir.(Menteş ve Leventoğlu, 2004)

#### **2.6.2. Çift kontrastlı kolon grafisi**

Kolaylıkla uygulanabilen bir yöntem olması nedeniyle kolonoskopiye alternatif olarak tercih edilebilir.(Trowbridge ve Burt, 2002)

#### **2.6.3. Fleksible sigmoidoskopi**

Amerika Birleşik Devletleri yönergelerine göre kolorektal taramada ayrıca fleksibl sigmoidoskopi de yer almaktadır çünkü bu işlem ile kolon kanseri insidansı ve mortalitesinde azalma görülmüştür.(Holme ve ark., 2014)

#### **2.6.4. Kolonoskopi**

Ülkemizde güncel kılavuzlarda 10 yılda bir tarama amacıyla kolonoskopi yapılması önerilmiştir.(“Kolorektal Kanser Tarama Programı Ulusal Standartları”, t.y.) Kolonoskopi, polipektomiler için kullanılmaya başlandığı 1970'lerden beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Gözlemsel çalışmalar, pozitif GGK sonuçlarına dayalı kolonoskopi yerine yalnız tarama kolonoskopisi ile görülen kolorektal kanser vakalarında ve mortalitesinde %30 ila %60 azalma olduğunu göstermiştir.(Brenner ve ark., 2014; Vleugels ve ark., 2016)

#### **2.6.5. Bilgisayarlı tomografi kolonografi**

Son yıllarda, çift-kontrast baryum lavmanının yerine, bilgisayarlı tomografi (BT) kolonografi kullanımı kolonoskopinin radyografik tarama alternatifi olarak tercih edilmektedir. Genellikle geleneksel tarama işlemlerinin yapılamadığı durumlarda tercih edilmektedir.(Pox, 2014)

#### **2.6.6. Ultrasonografi (USG)**

Karın ultrasonografisi, primer tümörler için düşük duyarlılığa sahiptir. Tarihsel olarak, karaciğer metastazlarının tespiti için kullanılmıştır. GILDA (Gruppo Italiano di Lavaro per la Diagnosi Anticipata) çalışması dahil, kolorektal kanserin evrelemesi ve takibiyle

ilgili birçok önemli çalışma, karaciğer lezyonlarının tespiti için karın ultrasonografisini birincil yöntem olarak kullanmıştır.

#### **2.6.7. Bilgisayarlı tomografi (BT)**

Kolorektal kanserin teşhisi ve evrelemesinde temel unsurlardan biri BT'dir. Primer tümörün konumunu ve yayılımını, komşu organların etkilenmesini, bölgesel ve uzak lenf nodlarının büyümesini ve metastatik hastalığın olup olmadığını değerlendirmek için kullanılabilir. BT, kolorektal karaciğer metastazlarını evrelemek için en yaygın kullanılan yöntemdir.(Biasco ve ark., 2006)

Göğüs BT'si, primer kolorektal kanserin pulmoner metastatik çalışmasında önemli bir rol oynar.(Cho ve ark., 2011; Oh ve ark., 2014)

#### **2.6.8. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)**

MRG, karaciğer metastazlarının değerlendirilmesi için yaygın bir şekilde kullanılır, çünkü metastazın rezeksiyona uygun olup olmadığı hakkında öngörü sağlar. Ayrıca, çevre yapıları invazyonu olan tümörlerin rezeksiyona uygunluğu veya neoadjuvan tedavi ihtiyacını belirlemek için kullanılabilir.(Nasseri ve Langenfeld, 2017)

MRG, 10 mm'den daha küçük lenf nodları arasında, karışık sinyal yoğunluğu ve/veya düzensiz sınırlar gibi morfolojik anormalliklerin tespiti için ERUS'tan daha iyidir ve bu da subsentimetre metastatik nodların tespitine olanak tanır.(Monson ve ark., 2013)

#### **2.6.9. Endorektal ultrasonografi (ERUS)**

ERUS, rektal kanserin yerel evrelemesi için güvenilir bir yaklaşımdır. ERUS, su dolu bir balonla kaplı bir transdüser içeren bir proktoskop ile hastanın rektumuna yerleştirilerek gerçekleştirilir.

#### **2.6.10. Pozitron emisyon tomografisi (PET)**

Okült hastalığın tespitinde ve belirsiz lezyonların daha ileri değerlendirilmesinde yararlı olabilir ve cerrahi rezeksiyonun faydası konusunda belirsizlik varsa metastatik hastalığın tespitinde yardımcı olabilir. Sistemik tedavi sonrasında kanserler genellikle

glikoz tutulumunda azalma gösterdiklerinden, tümör metabolizmasındaki değişiklikleri değerlendirmek için de kullanılabilir.(Nasseri ve Langenfeld, 2017)

## **2.7. Kolorektal Kanserlerde Histopatoloji**

### **2.7.1. Makroskopik görünüm**

Kolorektal kanserlerde makroskopik bulgular; polipoid, ülseratif, infiltratif, linitis plastika olarak 4 şekilde görülebilir.

Polipoid görünümde karsinom lümen içine büyüyerek gelişmektedir. Gelişim hızı yavaştır. Bağırsak duvarı invazyonu diğer tiplere göre geç olduğundan daha iyi prognozludur. Ülseratif tipte hızlı gelişim mevcuttur, bundan dolayı prognoz kötüdür. İnfiltratif tipte bağırsak duvarı anüler tarzda tutulmaktadır. Linitis plastika ise kolonun geniş bir segmenti tutulmuştur. Sınırları belirsizdir ve tüm katmanların kalınlaşması görülmektedir.(Rosai, 2011)

### **2.7.2. Histolojik sınıflama**

American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından önerilen evreleme sistemi, kolon kanserlerinin histopatolojik evresi ve differansiyasyon derecesine dayalı olarak belirlenir ve prognostik açıdan önem taşır.(Menteş ve Leventoğlu, 2004; Rosai, 2011) Tablo 2.1’de evreleme gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.** Kolorektal kanserlerin histopatolojik evrelemesi

|          |                                                |
|----------|------------------------------------------------|
| Evre X   | Diferansiyasyon derecesi bilinmeyen            |
| Evre I   | İyi diferansiye (Low Grade)                    |
| Evre II  | Orta derecede diferansiye (Intermediate Grade) |
| Evre III | Kötü diferansiye (High Grade)                  |
| Evre IV  | Undiferansiye (High grade)                     |

İyi diferansiye neoplazmlar, vakaların yaklaşık olarak %10'luk kısmını oluşturur. Büyük glandlar yüksek kolumnar epitelle kaplıdır ve genellikle papiller bileşenler içerir. Yapısal olarak oldukça basittirler ve müsin salgıları değişken miktarda bulunur.

Orta derece diferansiye neoplazmlar farklı miktarlarda müsin salgılar. Yapısal olarak biraz daha karmaşıktırlar. Nükleusları orta büyüklükte olup polaritelerini korurlar.

Kötü farklılaşmış tümörlerde gland sayısı azdır ya da hiç bulunmaz. Müsin üretimi de azalmış ya da tamamen durmuştur. Yoğun periferik kromatin belirginleşir ve polarite kaybı gözlemlenir. Bu tümörler vakaların yaklaşık olarak %10'unu oluşturur.

Kolorektal kanserlerin histolojik sınıflandırması, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılmaktadır. DSÖ, kolorektal kanserleri dört ana histolojik sınıfa ayırır: adenokarsinom, mukozal melanom, karsinosarkom ve lenfoma.

Adenokarsinomlar, kolorektal kanserlerin en yaygın türüdür ve kolon veya rektumun bezlerinden kaynaklanır. Adenokarsinomlar, tümörlerin çoğunu oluşturur ve bu nedenle kolorektal kanserlerin histolojik sınıflandırmasının çoğunu oluşturur.(Kumar ve ark., 2014; “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer”, t.y.)

Mukozal melanomlar, kolorektal kanserlerin daha az yaygın bir türüdür ve kolon veya rektumun melanositlerinden kaynaklanır. Mukozal melanomların histolojik sınıflandırması, melanositlerin yerleşimine, boyutuna ve şekline göre yapılır.(Kumar ve ark., 2014)

Karsinosarkomlar, kolorektal kanserlerin daha az yaygın bir türüdür ve kolon veya rektumun çeşitli dokularından kaynaklanır. Karsinosarkomların histolojik sınıflandırması, tümörün hangi dokudan kaynaklandığına göre yapılır.(Kumar ve ark., 2014)

Lenfoma, kolorektal kanserlerin en az yaygın türüdür ve lenfositlerin kanserleşmesiyle oluşur. Kolonun içinde birikmiş lenfositler kanseröz hale gelir ve lenfoma oluşur. (Kumar ve ark., 2014; “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer”, t.y.)

## 2.8. Kolorektal Kanselerde Evreleme

Kolorektal kanser, bağırsak mukozasından kaynaklanır ve bağırsak duvarını invaze ederek çevre dokuya ve organlara yayılır. En sık yayılma yolu bölgesel lenf nodu tutulumudur.(Brunicardi ve ark., 2014)

Kolorektal kanserlerin evrelendirilmesinde tümörün bağırsak duvarı invazyon derinliğine, lenf nodu tutulumunun yaygınlığına ve uzak organ metastazı varlığına göre değerlendirilir. Üç evreleme sistemi tanımlanmıştır. Bunlar; Dukes sınıflaması, Aster-Coller sınıflaması ve TNM sınıflamasıdır.

### 2.8.1. Dukes sınıflaması

Patolog olan Dukes tarafından 1932 yılında tanımlanmıştır. Dukes evrelemesi Tablo 2.2 'de verilmiştir.

**Tablo 2.2.** Dukes Sınıflaması

|        |                                                                                                                             |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Evre A | Tümör barsak duvarında sınırlı.                                                                                             |
| Evre B | Perirektal adipoz doku içinde tümör yayılımı mevcut.                                                                        |
| Evre C | Nodal metastaz.                                                                                                             |
| C1     | Rektum duvarına yakın lenf nodlarının tutulumu,                                                                             |
| C2     | Rektum duvarından uzaklarda ve damarların bağlanma yerinin proksimaline kadar lenf nodlarının tutulumu olarak bildirmiştir. |

### 2.8.2. Aster-Coller sınıflaması

1954 yılında Aster-Coller tarafından Dukes sınıflaması modifikasyonu ile oluşturulmuştur. (Tablo 2.3)

**Tablo 2.3.** Aster-Coller Sınıflaması

|         |                                                                                  |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Evre A  | Tümör mukozada sınırlıdır.                                                       |
| Evre B1 | Tümör muskularis propriaya ulaşmış , lenf nodu tutulumu yoktur.                  |
| Evre B2 | Tümör muskularis propriayı aşmış , serozaya ulaşmış , lenf nodu tutulumu yoktur. |

|         |                                                                                     |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Evre C1 | Tümör bağırsak duvarında sınırlı , fakat tümöre yakın lenf nodu tutulumu mevcuttur. |
| Evre C2 | Tümör bağırsak duvarını aşmış , fakat tümörden uzak lenf nodu tutulumu mevcuttur.   |
| Evre D1 | Komşu organlara invazyon.                                                           |
| Evre D2 | Uzak metastaz                                                                       |

### 2.8.3. TNM sınıflaması

Kolorektal kanserlerin evrelendirilmesinde günümüzde en sık olarak American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union for International Cancer Control (UICC) tarafından önerilen evreleme sistemi, tümörün büyüklüğü ve yayılımı (T), lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastazın varlığı (M) evreleme sistemidir.(Niederhuber, 1993)

TNM sınıflaması Tablo 2.4 ve Tablo 2.5’te gösterilmiştir.

**Tablo 2.4. TNM Sınıflaması**

| <b>Primer tümör -T-</b>      |                                                                                                                                               |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tx                           | Değerlendirilemeyen primer tümör                                                                                                              |
| T0                           | Primer tümör bulgusu yok                                                                                                                      |
| Tis                          | İntraepitelyal veya lamina propriaya invaze tümör                                                                                             |
| T1                           | Submukozaya invaze tümör                                                                                                                      |
| T2                           | Muskularis propriaya invaze ancak aşmamış tümör                                                                                               |
| T3                           | Muskularispropriayı aşmış tümör                                                                                                               |
| T4                           | Çevre organlara ya da viseral peritona invaze tümör                                                                                           |
| T4a                          | Visseral peritonu invaze etmekte olan tümör                                                                                                   |
| T4b                          | Komşu organ ya da yapılara invazyon gösteren tümör                                                                                            |
| <b>Bölgesel Lenf Nodu-N-</b> |                                                                                                                                               |
| Nx                           | Değerlendirilemeyen lenf nodları                                                                                                              |
| N0                           | Bölgesel lenf nodu metastaz bulgusu yok                                                                                                       |
| N1                           | 1-3 bölgesel lenf nodlarında > 0,2 mm tümör metastazı mevcut ya da tüm lenf nodları negatif ancak tümör depositi mevcut                       |
| N1a                          | 1 lenf nodu pozitifliği                                                                                                                       |
| N1b                          | 2-3 lenf nodu pozitifliği                                                                                                                     |
| N1c                          | Tüm lenf nodları negatif ancak subseroza, mezenter, nonperitoneal perikolik veya perirektal/mesorektal dokularda tümör depositlerinin varlığı |
| N2                           | 4 veya daha fazla lenf nodu metastazı                                                                                                         |
| <b>Uzak Metastaz -M-</b>     |                                                                                                                                               |
| Mx                           | Değerlendirilemeyen uzak metastaz                                                                                                             |
| M0                           | Uzak metastaz bulgusu yok                                                                                                                     |
| M1                           | Uzak metastaz bulgusu var                                                                                                                     |
| M1a                          | Peritoneal metastaz olmadan bir bölgeye veya organa metastaz                                                                                  |
| M1b                          | Peritoneal metastaz olmadan iki ya da daha fazla bölgeye ya da organa metastaz                                                                |
| M1c                          | Tek başına ya da diğer organ metastazı ile birlikte olan peritoneal metastaz                                                                  |

**Tablo 2.5.** TNM Sınıflamasına Göre Evreleme

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

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalı tarafından yürütülecektir. Çalışmaya Ocak 2021- Temmuz 2022 tarihleri arasında sol kolon, sigmoid, rektum kanserleri tanıları ile ameliyat edilen ve ameliyat sırasında inferior mezenterik arter kökündeki apikal lenf nodları çıkarılan hastalar prospektif olarak incelendi. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirme yapıldıktan sonra onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, operasyon tarihi, operasyon şekli, tümör yerleşim yeri, tümör boyutu, T evresi, N evresi, çıkarılan lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, apikal lenf nodu sayısı, hastaların neoadjuvan tedavi durumları, tümör belirteçleri verileri kaydedildi. Apikal lenf nodu için ameliyat sırasında inferior mezenterik arterin kökünün 1,5 cm'lik alan çalışmayı yürüten hekim tarafından anblok olarak çıkarıldı. Apikal lenf nodu olarak çıkarılan spesmenler patolojiye piyesten ayrı olarak gönderildi. Çıkarılan tüm piyesler ve apikal lenf nodlarının histokimyasal ve immunohistokimyasal değerlendirmesi tek patolog tarafından yapıldı.

#### 3.1. Histomorfolojik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen materyaller %10'luk formalin ile fikse edildi. Materyallerden makroskopik incelemeyle elde edilen örnekler rutin takip işlemi sonrası parafin bloklara gömüldü ve 5 mikron kalınlığında kesitler alınıp, rutin olarak hematoksileneozin ile boyandı. Olgulara ait tüm hematoksileneozin boyalı preparatlar incelendi ve histomorfolojik parametreler değerlendirildi.

#### 3.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimyasal inceleme (İHK) %10'luk formalin solüsyonunda fikse edilmiş dokuların parafin bloklarından hazırlanan kesitlerinde çalışıldı. İHK'sal çalışma için uygun bloklar seçilerek adezivli lama 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. İHK'sal olarak VEGF (vascular endothelial growth factor C) ve PanCK (PanSitokeratin) çalışıldı. VEGF boyası tümör dokusunda, PanCK boyası apikal lenf nodlarında değerlendirildi. İHK'sal boyama, DAKO marka, DAKO OMNİS model (Seri No:

1611007361) immünohistokimya boyama cihazında otomatik olarak yapıldı. Kullanılan primer antikorların özellikleri Tablo 3.1’de verilmiştir.

**Tablo 3.1.** Kullanılan primer antikorların özellikleri

| Primer antikor                                               | Klonalite                              | Dilüsyon                        | Marka               | Boyama paterni           |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|---------------------|--------------------------|
| <b>PanCK</b><br><b>(PanSitokeratin)</b>                      | AE1/AE3, mouse monoklonal              | Kullanıma hazır<br>(Dako Omnis) | Dako                | Sitoplazmik ve membranöz |
| <b>VEGF</b><br><b>(vascular endothelial growth factor C)</b> | Anti-VEGFC Antibody, rabbit poliklonal | 1/400                           | ATLAS<br>ANTIBODIES | Sitoplazmik granüler     |

PanCK boyası ile apikal lenf nodlarında mikrometastaz varlığı araştırıldı. Boyama tüm apikal lenf nodlarına uygulandı. Pozitif kontrol olarak normal deri dokusu kullanıldı. VEGF boyası tümör dokusunda çalışıldı. Tümör dokusundaki boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu semi-kantitatif olarak değerlendirildi ve skorlandı. Tablo 3.2’de VEGF boyasının yaygınlığı ve Tablo 3.3’te yoğunluğu açısından skarlama yer almaktadır. VEGF boyası için pozitif kontrol olarak normal böbrek dokusu kullanıldı.

**Tablo 3.2.** VEGF antikoruna için yaygınlığa göre skarlama

| Yaygınlık     |                                               |
|---------------|-----------------------------------------------|
| <b>SKOR 0</b> | Boyama yok                                    |
| <b>SKOR 1</b> | $\leq$ % 5 tümöral hücrede boyanma            |
| <b>SKOR 2</b> | $>$ % 5 - $\leq$ % 50 tümöral hücrede boyanma |
| <b>SKOR 3</b> | $>$ % 50 tümöral hücrede boyanma              |

**Tablo 3.3.** VEGF antikoru için yoğunluğa göre skarlama

| Yoğunluk |                       |
|----------|-----------------------|
| SKOR 0   | Boyanma yok           |
| SKOR 1   | Zayıf boyanma         |
| SKOR 2   | Orta derecede boyanma |
| SKOR 3   | Kuvvetli boyanma      |

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırmanın verileri, SPSS v.23 istatistik yazılımı ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı özellikleri incelemek amacıyla yüzde dağılımları alınmış, sürekli değişkenlerin merkezi eğilim ve yaygınlık ölçütleri (ortalama, standart sapma, ortanca, 1. ve 3. çeyreklikler) belirlenmiştir. İleri analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi %95 güven aralığında  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ki-kare testi (Pearson testi ve Fisher'in Kesin testi) uygulanmıştır. Ki-kare testi ile farklılığın hangi grup/gruplardan kaynaklı olduğu belirlenmek için ikili karşılaştırmalar gerçekleştirilmiş ve Tip 1 (alfa) hatasını azaltmak için Bonferroni düzeltmesi ile grup sayısına göre ayarlanmış yeni p değeri esas alınmıştır.

Sürekli değişkenlerin normal dağılım uyumu Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uymayan iki grup arasındaki sayısal verilerin farkı Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir. İki'den fazla grubun farkı Kruskal Wallis testi ile analiz edilmiştir. Kruskal Wallis testinden sonra farkın hangi grup/gruplar arasında olduğunu belirlemek için Mann Whitney U testi ile ikişerli karşılaştırmalar yapılmış ve grup

sayısına göre Bonferroni düzeltmesi uygulanarak yeni p değerine göre anlamlılık değerlendirilmiştir.



## 4. BULGULAR

Çalışmamıza kolorektal kanser nedeniyle opere edilen 112 hasta dahil edilmiştir.

### 4.1. Araştırma Grubundaki Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

Hastaların bazı sosyodemografik özellikleri ve tıbbi özgeçmişi Tablo 4.1’de verilmiştir. Hastaların %63,4’ü (n=71) erkek ve yaş ortalaması  $65,13 \pm 12,04$  yıldır. Hastaların %63,4’ünün (n=71) herhangi bir ek hastalığı vardır. Hastaların %57,1’inin (n=64) anestezi risk sınıflaması üçtür.

**Tablo 4.1.** Hastaların sosyodemografik özellikleri ve tıbbi özgeçmişi (SÜEAH, Sakarya, 2023).

| Özellik (n=112)                 | n           | %    |
|---------------------------------|-------------|------|
| Cinsiyet                        |             |      |
| Erkek                           | 71          | 63,4 |
| Kadın                           | 41          | 36,6 |
| Yaş*                            | 65,13±12,04 |      |
| Ek hastalık durumu              |             |      |
| Var                             | 71          | 63,4 |
| Yok                             | 41          | 36,6 |
| Anestezi risk sınıflaması (ASA) |             |      |
| 1                               | 1           | 0,9  |
| 2                               | 41          | 36,6 |
| 3                               | 64          | 57,1 |
| 4                               | 6           | 5,4  |

\*Ortalama±standart sapma

Hastanın tümörüne ve tümör yayılımına ait bazı özellikler Tablo 4.2’de verilmiştir. Hastaların %57,1’i (n=64) rektum kanseridir. Tümörlerin %51,4’ü (n=54) iyi diferansiyedir. Kanserlerin %73,2’sinde (n=82) lenfovasküler invazyon vardır. Kanserlerin evrelemesinde; hastaların %51,6’sı (n=58) T3, %49,1’i (n=55) N0 olarak değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama tümör boyutu  $4,82 \pm 2,02$  cm iken ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı  $21,25 \pm 11,72$ ’dir. Hastaların ortalama apikal lenf nodu sayısı  $2,11 \pm 2,63$  iken ortalama metastatik lenf nodu sayısı  $1,89 \pm 3,76$ ’dır.

**Tablo 4.2.** Hastanın tümörüne ve tümör yayılımına ait bazı özellikler (SÜEAH, Sakarya, 2023).

| Özellik (n=112)              | n           | %    |
|------------------------------|-------------|------|
| Lokalizasyon                 |             |      |
| Rektum                       | 64          | 57,1 |
| Sigmoid kolon                | 41          | 36,6 |
| Sol kolon                    | 7           | 6,3  |
| Diferansiyasyon (n=105)      |             |      |
| İyi                          | 46          | 43,8 |
| Orta                         | 54          | 51,4 |
| Az                           | 5           | 4,8  |
| Lenfovasküler invazyon       |             |      |
| Yok                          | 30          | 26,8 |
| Var                          | 82          | 73,2 |
| T                            |             |      |
| T0                           | 3           | 2,7  |
| T1                           | 1           | 0,9  |
| T2                           | 7           | 6,3  |
| T2A                          | 2           | 1,8  |
| T3                           | 58          | 51,6 |
| T3A                          | 2           | 1,8  |
| T4                           | 5           | 4,5  |
| T4A                          | 28          | 25,0 |
| T4B                          | 4           | 3,6  |
| T4C                          | 1           | 0,9  |
| Tis                          | 1           | 0,9  |
| N                            |             |      |
| N0                           | 55          | 49,1 |
| N1                           | 1           | 0,9  |
| N1A                          | 16          | 14,3 |
| N1B                          | 20          | 17,9 |
| N1C                          | 2           | 1,8  |
| N2A                          | 13          | 11,5 |
| N2B                          | 5           | 4,5  |
| Tümör boyutu (cm)*           | 4,82±2,02   |      |
| Çıkarılan lenf nodu sayısı*  | 21,25±11,72 |      |
| Metastatik lenf nodu sayısı* | 1,89±3,76   |      |

2,11±2,6

Apikal lenf nodu sayısı\*

3

\*Ortalama±standart sapma

**Tablo 4.3.** Hastaların tümör belirteçleri (SÜEAH, Sakarya, 2023).

| Laboratuvar parametresi | Ortalama±<br>Standart sapma | Ortanca | 1. çeyrek | 3. çeyrek |
|-------------------------|-----------------------------|---------|-----------|-----------|
| CA 19-9 (n=76)          | 25,55±54,28                 | 9,19    | 5,45      | 23,60     |
| CEA (n=84)              | 26,97±119,60                | 3,88    | 1,70      | 9,07      |

CA 19-9: Kanser antijen 19-9 CEA: Karsiyoembriyonik antijen

Hastaların tümör belirteçleri Tablo 4.3'te verilmiştir. Hastaların tümör belirteçlerinden CA 19-9'un ortalaması 25,55±54,28 iken CEA ortalaması 26,97±119,60'tır.

**Tablo 4.4.** Hastalara uygulanan cerrahi yöntemin ve sürecin bazı özellikleri (SÜEAH, Sakarya, 2023).

| Özellik (n=112)                              | n         | %         |
|----------------------------------------------|-----------|-----------|
| Cerrahi tipi                                 |           |           |
| Elektif                                      | 83        | 74,1      |
| Acil                                         | 29        | 25,9      |
| İleus                                        | 22        | 75,9*     |
| Perforasyon                                  | 7         | 24,1*     |
| Cerrahi yöntemi                              |           |           |
| Laparoskopik cerrahi                         | 53        | 47,3      |
| Açık cerrahi                                 | 59        | 52,7      |
| Cerrahi türü                                 |           |           |
| Low anterior rezeksiyon                      | 73        | 65,2      |
| Anterior rezeksiyon                          | 24        | 21,4      |
| Sol hemikolektomi                            | 7         | 6,3       |
| Miles                                        | 8         | 7,1       |
| Ostomi                                       |           |           |
| Yok                                          | 61        | 54,5      |
| Var                                          | 51        | 45,5      |
| Uç kolostomi                                 | 29        | 56,9**    |
| SLİ                                          | 22        | 43,1**    |
| Ligasyon                                     |           |           |
| High                                         | 82        | 73,2      |
| Low                                          | 30        | 26,8      |
| Komplikasyon                                 |           |           |
| Yok                                          | 81        | 72,3      |
| Var                                          | 31        | 27,7      |
| Anastomoz kaçağı                             | 14        | 45,2****  |
| Yara yeri enfeksiyonu                        | 6         | 19,3****  |
| Diğer***                                     | 11        | 35,5****  |
| Yatış süresi (gün)( Ortalama±standart sapma) | 9,79±5,62 |           |
| Neoadjuvan tedavi                            |           |           |
| Yok                                          | 82        | 73,2      |
| Var                                          | 30        | 26,8      |
| Kemoradyoterapi                              | 20        | 66,6***** |
| Kemoterapi                                   | 4         | 13,4***** |
| Radyoterapi                                  | 3         | 10,0***** |
| Kısa dönem radyoterapi                       | 3         | 10,0***** |

SLİ: Saptırıcı Loop İleostomi

\*Paydada cerrahi tipi “acil” olan 29 hasta yer almaktadır.

\*\*Paydada ostomisi olan 51 hasta vardır.

\*\*\*Diğer komplikasyonlar postoperatif distansiyon ve pelvik apsedir.

\*\*\*\*Paydada komplikasyonu olan 31 hasta yer almaktadır.

\*\*\*\*\* Paydada neoadjuvan tedavi alan 20 hasta yer almaktadır.

Hastalara uygulanan cerrahi yöntemin ve sürecin bazı özellikleri Tablo 4.4’te verilmiştir. Hastaların %74,1’i (n=83) elektif, %25,9’u (n=29) acil cerrahi operasyon geçirmiştir. Acil cerrahi operasyon geçirenlerin %75,9’u (n=22) ileus nedeniyle opere olmuştur. Hastaların %52,7’si (n=59) açık cerrahi geçirmiştir. Hastaların %65,2’sinin (n=73) cerrahi türü “Low anterior rezeksiyon”dur. Hastaların %54,5’inde ostomi (n=61) yokken %45,5’inde (n=51) ostomi vardır. Ostomisi olanların %56,9’unun

(n=29) ostomisi uç kolostomidir. Cerrahide uygulanan yöntemlerden %73,2'si (n=82) "high ligasyon"dur. Cerrahi sonrası hastaların %72,3'ünde (n=81) herhangi bir komplikasyon gelişmemişken %27,7'sinde (n=31) komplikasyon gelişmiştir. En fazla gelişen komplikasyon ise anastomoz kaçağıdır (%45,2; n=14). Hastaların cerrahi sonrası yatış süresi ortalama  $9,79 \pm 5,62$  gündür. Hastaların %73,2'si (n=82) herhangi bir neoadjuvan tedavi almamışken %26,8'i (n=30) neoadjuvan tedavi almıştır. En fazla alınan neoadjuvan tedavi kemoradyoterapidir (%66,6; n=20).

Cerrahi sonrası çıkarılan materyallerin immunohistokimyasal boyanma özellikleri Tablo 4.5'te verilmiştir. Cerrahi sonrası çıkarılan apikal lenf nodunun sitokeratin boyamanın %90,9'unda (n=80) sonuç negatiftir. Cerrahiyle çıkarılan materyallerin %85,7'sinin (n=96) VEGF yoğunluk skoru 3 iken %40,2'sinin (n=45) VEGF yaygınlık skoru 3'tür.

**Tablo 4.5.** Cerrahi sonrası çıkarılan materyallerin immunohistokimyasal boyanma özellikleri (SÜEAH, Sakarya, 2023).

| Özellik                                           | n  | %    |
|---------------------------------------------------|----|------|
| Apikal lenf nodu sitokeratin boyama sonucu (n=88) |    |      |
| Negatif                                           | 80 | 90,9 |
| Makrometastaz                                     | 7  | 8,0  |
| Mikrometastaz                                     | 1  | 1,1  |
| VEGF yoğunluk skoru (n=112)                       |    |      |
| Skor 1                                            | 4  | 3,6  |
| Skor 2                                            | 12 | 10,7 |
| Skor 3                                            | 96 | 85,7 |
| VEGF yaygınlık skoru (n=112)                      |    |      |
| Skor 1                                            | 23 | 20,5 |
| Skor 2                                            | 44 | 39,3 |
| Skor 3                                            | 45 | 40,2 |

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

#### 4.1. Araştırma Grubundaki Hastaların Karşılaştırmalı Özellikleri

Hastaların cinsiyetlerinin tümöre ve cerrahiye ait bazı özelliklere göre karşılaştırılması Tablo 4.6'da verilmiştir.

**Tablo 4.6.** Hastaların cinsiyetlerinin tümöre ve cerrahiye ait bazı özelliklere göre karşılaştırılması (SÜEAH, Sakarya, 2023).

| Özellik                | Cinsiyet    |               |             |               |             |               | p    |
|------------------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|------|
|                        | Erkek       |               | Kadın       |               | Toplam      |               |      |
|                        | Sayı<br>(n) | Yüzde<br>(%)* | Sayı<br>(n) | Yüzde<br>(%)* | Sayı<br>(n) | Yüzde<br>(%)* |      |
| Lokalizasyon           |             |               |             |               |             |               | 0,49 |
| Rektum                 | 41          | 57,7          | 23          | 56,1          | 64          | 57,1          | **   |
| Sigmoid kolon          | 27          | 38,0          | 14          | 34,1          | 41          | 36,6          |      |
| Sol kolon              | 3           | 4,3           | 4           | 9,8           | 7           | 6,2           |      |
| Diferansiyasyon        |             |               |             |               |             |               | 0,45 |
| İyi                    | 32          | 48,5          | 14          | 35,9          | 46          | 43,8          | **   |
| Orta                   | 31          | 47,0          | 23          | 59,0          | 54          | 51,4          |      |
| Az                     | 3           | 4,5           | 2           | 5,1           | 5           | 4,8           |      |
| Lenfovasküler invazyon |             |               |             |               |             |               | 0,50 |
| Yok                    | 21          | 29,6          | 9           | 22,0          | 30          | 26,8          |      |
| Var                    | 50          | 70,4          | 32          | 78,0          | 82          | 73,2          |      |
| Cerrahi tipi           |             |               |             |               |             |               | 0,78 |
| Elektif                | 52          | 73,2          | 31          | 75,6          | 83          | 74,1          |      |
| Acil                   | 19          | 26,8          | 10          | 24,4          | 29          | 25,9          |      |
| Cerrahi yöntemi        |             |               |             |               |             |               | 0,84 |
| Laparoskopik cerrahi   | 33          | 46,5          | 20          | 48,8          | 53          | 47,3          |      |
| Açık cerrahi           | 38          | 53,5          | 21          | 51,2          | 59          | 52,7          |      |
| Ostomi                 |             |               |             |               |             |               | 0,51 |
| Yok                    | 37          | 52,1          | 24          | 58,5          | 61          | 54,5          |      |
| Var                    | 34          | 47,9          | 17          | 41,5          | 51          | 45,5          |      |
| Ligasyon               |             |               |             |               |             |               | 0,18 |
| High                   | 55          | 77,5          | 27          | 65,9          | 82          | 73,2          |      |
| Low                    | 16          | 22,5          | 14          | 34,1          | 30          | 26,8          |      |
| Komplikasyon           |             |               |             |               |             |               | 0,24 |
| Yok                    | 54          | 76,1          | 27          | 65,9          | 81          | 72,3          |      |
| Var                    | 17          | 23,9          | 14          | 34,1          | 31          | 27,7          |      |
| Neoadjuvan tedavi      |             |               |             |               |             |               | 0,18 |
| Yok                    | 49          | 69,0          | 33          | 80,5          | 82          | 73,2          |      |
| Var                    | 22          | 31,0          | 8           | 19,5          | 30          | 26,8          |      |

\*Yüzdelere sütun yüzdesi olarak verilmiştir.

\*\*Gözlere düşen sayı yetersiz olduğundan Fisher'in Kesin Testi kullanılmıştır.

Hastaların tümör lokalizasyonunun tümöre ve cerrahiye ait bazı özelliklere göre karşılaştırılması Tablo 4.7'de verilmiştir. Tümörün diferansiyasyonu ve kullanılan ligasyon yöntemi ile tümörün lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (sırasıyla  $p=0,007$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ).

**Tablo 4.7.** Hastaların tümör lokalizasyonunun tümöre ve cerrahiye ait bazı özelliklere göre karşılaştırılması (SÜEAH, Sakarya, 2023).

| Özellik                    | Lokalizasyon |               |               |               |             |               |             |               | p           |
|----------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
|                            | Rektum       |               | Sigmoid kolon |               | Sol kolon   |               | Toplam      |               |             |
|                            | Sayı<br>(n)  | Yüzde<br>(%)* | Sayı<br>(n)   | Yüzde<br>(%)* | Sayı<br>(n) | Yüzde<br>(%)* | Sayı<br>(n) | Yüzde<br>(%)* |             |
| Apikal lenf nodu metastazı |              |               |               |               |             |               |             |               | 0,05**      |
| Yok                        | 62           | 96,9          | 35            | 85,4          | 6           | 85,7          | 103         | 92,0          |             |
| Var                        | 2            | 3,1           | 6             | 14,6          | 1           | 14,3          | 9           | 8,0           |             |
| Diferansiyasyon            |              |               |               |               |             |               |             |               | 0,007**,*** |
| İyi                        | 24           | 42,1          | 19            | 46,3          | 3           | 42,9          | 46          | 43,8          |             |
| Orta                       | 32           | 56,1          | 21            | 51,3          | 1           | 14,2          | 54          | 51,4          |             |
| Az                         | 1            | 1,8           | 1             | 2,4           | 3           | 42,9          | 5           | 4,8           |             |
| Lenfovasküler invazyon     |              |               |               |               |             |               |             |               | 0,67        |
| Yok                        | 19           | 29,7          | 9             | 22,0          | 2           | 28,6          | 30          | 26,8          |             |
| Var                        | 45           | 70,3          | 32            | 78,0          | 5           | 71,4          | 82          | 73,2          |             |
| N grup                     |              |               |               |               |             |               |             |               | 0,51**      |
| N0                         | 35           | 54,7          | 17            | 41,5          | 3           | 42,9          | 55          | 49,1          |             |
| N1                         | 18           | 28,1          | 18            | 43,9          | 3           | 42,9          | 39          | 34,8          |             |
| N2                         | 11           | 17,2          | 6             | 14,6          | 1           | 14,2          | 18          | 16,1          |             |
| Cerrahi yöntemi            |              |               |               |               |             |               |             |               | 0,17**      |
| Laparoskopik cerrahi       | 35           | 54,7          | 16            | 39,0          | 2           | 28,6          | 53          | 47,3          |             |
| Açık cerrahi               | 29           | 45,3          | 25            | 61,0          | 5           | 71,4          | 59          | 52,7          |             |
| Ostomi                     |              |               |               |               |             |               |             |               | 0,06**      |
| Yok                        | 29           | 45,3          | 28            | 68,3          | 4           | 57,1          | 61          | 54,5          |             |
| Var                        | 35           | 54,7          | 13            | 31,7          | 3           | 42,9          | 51          | 45,5          |             |
| Ligasyon                   |              |               |               |               |             |               |             |               | <0,001*,*** |
| High                       | 56           | 87,5          | 26            | 63,4          | -           | -             | 82          | 73,2          |             |
| Low                        | 8            | 12,5          | 15            | 36,6          | 7           | 100,0         | 7           | 26,8          |             |
| Komplikasyon               |              |               |               |               |             |               |             |               | 0,34        |
| Yok                        | 43           | 67,2          | 32            | 78,0          | 6           | 85,7          | 81          | 72,3          |             |
| Var                        | 21           | 32,8          | 9             | 22,0          | 1           | 14,3          | 31          | 27,7          |             |
| Anastomoz kaçağı           |              |               |               |               |             |               |             |               | 0,06        |
| Yok                        | 52           | 81,2          | 39            | 95,1          | 7           | 100,0         | 98          | 87,5          |             |
| Var                        | 12           | 18,8          | 2             | 4,9           | -           | -             | 14          | 12,5          |             |

\*Yüzde ler sütun yüzdesi olarak verilmiştir.

\*\* Gözle re düşen sayı yetersiz olduğundan Fisher'in Kesin Testi kullanılmıştır.

\*\*\*Fark rektum ve sol kolon ile orta ve az diferansiye olan gruplar arasındadır (p=0,002).

\*\*\*\*Fark tüm lokalizasyonlar arasındadır (sigmoid-sol kolon p=0,002; rektum-sol kolon p<0,001; rektum-sigmoid kolon p=0,004)

Hastaların apikal lenf nodu metastazı olma durumuna göre lenfovasküler invazyon durumunun karşılaştırılması Tablo 4.8'de verilmiştir.

**Tablo 4.8.** Hastaların apikal lenf nodu metastazı olma durumuna göre lenfovasküler invazyon durumu (SÜEAH, Sakarya, 2023).

| Özellik                | Apikal lenf nodu metastazı |                        |          |                        |          |                        | p                  |
|------------------------|----------------------------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|--------------------|
|                        | Yok                        |                        | Var      |                        | Toplam   |                        |                    |
|                        | Var                        | Yüzde (%) <sup>*</sup> | Sayı (n) | Yüzde (%) <sup>*</sup> | Sayı (n) | Yüzde (%) <sup>*</sup> |                    |
| Lenfovasküler invazyon |                            |                        |          |                        |          |                        | 0,44 <sup>**</sup> |
| Yok                    | 29                         | 28,2                   | 1        | 11,1                   | 30       | 26,8                   |                    |
| Var                    | 74                         | 71,8                   | 8        | 88,9                   | 82       | 73,2                   |                    |

\*Yüzde ler sütun yüzdesi olarak verilmiştir.

\*\*Gözlere düşen sayı yetersiz olduğundan Fisher'in Kesin Testi kullanılmıştır.

**Tablo 4.9.** Hastaların cerrahi tipinin tümöre ve cerrahiye ait bazı özelliklere göre karşılaştırılması (SÜEAH, Sakarya, 2023).

| Özellik                | Cerrahi tipi |            |          |            |          |            | p        |
|------------------------|--------------|------------|----------|------------|----------|------------|----------|
|                        | Elektif      |            | Acil     |            | Toplam   |            |          |
|                        | Sayı (n)     | Yüzde (%)* | Sayı (n) | Yüzde (%)* | Sayı (n) | Yüzde (%)* |          |
| Lokalizasyon           |              |            |          |            |          |            | <0,001** |
| Rektum                 | 60           | 72,3       | 4        | 13,8       | 64       | 57,2       |          |
| Sigmoid kolon          | 21           | 25,3       | 20       | 69,0       | 41       | 36,6       |          |
| Sol kolon              | 2            | 2,4        | 5        | 17,2       | 7        | 6,2        |          |
| Diferansiyasyon        |              |            |          |            |          |            | 0,09***  |
| İyi                    | 32           | 41,6       | 14       | 50,0       | 46       | 43,8       |          |
| Orta                   | 43           | 55,8       | 11       | 39,3       | 54       | 51,4       |          |
| Az                     | 2            | 2,6        | 3        | 10,7       | 5        | 4,8        |          |
| Lenfovasküler invazyon |              |            |          |            |          |            | 0,38     |
| Yok                    | 24           | 28,9       | 6        | 20,7       | 30       | 26,8       |          |
| Var                    | 59           | 71,1       | 23       | 79,3       | 82       | 73,2       |          |
| Cerrahi yöntemi        |              |            |          |            |          |            | <0,001   |
| Laparoskopik cerrahi   | 51           | 61,4       | 2        | 6,9        | 53       | 47,3       |          |
| Açık cerrahi           | 32           | 38,6       | 27       | 93,1       | 59       | 52,7       |          |
| Ostomi                 |              |            |          |            |          |            | 0,43     |
| Yok                    | 47           | 56,6       | 14       | 48,3       | 61       | 54,5       |          |
| Var                    | 36           | 43,4       | 15       | 51,7       | 51       | 45,5       |          |
| Ligasyon               |              |            |          |            |          |            | <0,001   |
| High                   | 68           | 81,9       | 14       | 48,3       | 82       | 73,2       |          |
| Low                    | 15           | 18,1       | 15       | 51,7       | 30       | 26,8       |          |
| Komplikasyon           |              |            |          |            |          |            | 0,62     |
| Yok                    | 59           | 71,1       | 22       | 75,9       | 81       | 72,3       |          |
| Var                    | 24           | 28,9       | 7        | 24,1       | 31       | 27,7       |          |
| Anastomoz kaçağı       |              |            |          |            |          |            | 1,0***   |
| Yok                    | 72           | 86,7       | 26       | 89,7       | 98       | 87,5       |          |
| Var                    | 11           | 13,3       | 3        | 10,3       | 14       | 12,5       |          |

\*Yüzde ler sütun yüzdesi olarak verilmiştir.

\*\* Fark rektum ile sol kolon ve rektum ile sigmoid kolon lokalizasyonlu gruplar arasındadır (sırasıyla p<0,001; p<0,001).

\*\*\* Gözlere düşen sayı yetersiz olduğundan Fisher'in Kesin Testi kullanılmıştır.

Hastaların cerrahi tipinin tümöre ve cerrahiye ait bazı özelliklere göre karşılaştırılması Tablo 4.9'da verilmiştir. Tümörün lokalizasyonu, kullanılan cerrahi ve ligasyon yöntemi ile cerrahi tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (sırasıyla  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ).

Hastalara cerrahi sırasında uygulanan ligasyon yöntemine göre tümörün yaygınlığı ve komplikasyon durumlarının karşılaştırılması Tablo 4.10'da verilmiştir.

**Tablo 4.10.** Hastalara cerrahi sırasında uygulanan ligasyon yöntemine göre tümörün yaygınlığı ve komplikasyon durumlarının karşılaştırılması (SÜEAH, Sakarya, 2023).

| Özellik              | Ligasyon |            |          |            |          |            | p      |
|----------------------|----------|------------|----------|------------|----------|------------|--------|
|                      | High     |            | Low      |            | Toplam   |            |        |
|                      | Sayı (n) | Yüzde (%)* | Sayı (n) | Yüzde (%)* | Sayı (n) | Yüzde (%)* |        |
| Metastatik lenf nodu |          |            |          |            |          |            | 0,46   |
| Yok                  | 42       | 51,2       | 13       | 43,3       | 55       | 49,1       |        |
| Var                  | 40       | 48,8       | 17       | 56,7       | 57       | 50,9       |        |
| Apikal lenf nodu     |          |            |          |            |          |            | 0,82   |
| Yok                  | 18       | 22,0       | 6        | 20,0       | 24       | 21,4       |        |
| Var                  | 64       | 78,0       | 24       | 80,0       | 88       | 78,6       |        |
| Ostomi               |          |            |          |            |          |            | 0,25   |
| Yok                  | 42       | 51,2       | 19       | 63,3       | 61       | 54,5       |        |
| Var                  | 40       | 48,8       | 11       | 36,7       | 51       | 45,5       |        |
| Komplikasyon         |          |            |          |            |          |            | 0,41   |
| Yok                  | 61       | 74,4       | 20       | 66,7       | 81       | 72,3       |        |
| Var                  | 21       | 25,6       | 10       | 33,3       | 31       | 27,7       |        |
| Anastomoz kaçağı     |          |            |          |            |          |            | 0,51** |
| Yok                  | 73       | 89,0       | 25       | 83,3       | 98       | 87,5       |        |
| Var                  | 9        | 11,0       | 5        | 16,7       | 14       | 12,5       |        |

\*Yüzdelere sütun yüzdesi olarak verilmiştir.

\*\*Gözlere düşen sayı yetersiz olduğundan Fisher'in Kesin Testi kullanılmıştır.

Hastaların neoadjuvan tedavi alma durumlarına göre tümöre ait bazı özelliklerin karşılaştırılması Tablo 4.11'de verilmiştir. Hastanın neoadjuvan tedavi alması ile tümörün T grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p=0,001$ ).

**Tablo 4.11.** Hastaların neoadjuvan tedavi alma durumlarına göre tümöre ait bazı özelliklerin karşılaştırılması (SÜEAH, Sakarya, 2023).

| Özellik                    | Neoadjuvan tedavi |               |          |               |          |               | p           |
|----------------------------|-------------------|---------------|----------|---------------|----------|---------------|-------------|
|                            | Yok               |               | Var      |               | Toplam   |               |             |
|                            | Sayı<br>(n)       | Yüzde<br>(%)* | Sayı (n) | Yüzde<br>(%)* | Sayı (n) | Yüzde<br>(%)* |             |
| T grup                     |                   |               |          |               |          |               | 0,001**,*** |
| T0                         | -                 | -             | 3        | 10,0          | 3        | 2,7           |             |
| T1                         | -                 | -             | 2        | 6,6           | 2        | 1,8           |             |
| T2                         | 6                 | 7,3           | 3        | 10,0          | 9        | 8,0           |             |
| T3                         | 43                | 52,5          | 17       | 56,7          | 60       | 53,6          |             |
| T4                         | 33                | 40,2          | 5        | 16,7          | 38       | 33,9          |             |
| N grup                     |                   |               |          |               |          |               | 0,18        |
| N0                         | 36                | 43,9          | 19       | 63,3          | 55       | 49,1          |             |
| N1                         | 31                | 37,8          | 8        | 26,7          | 39       | 34,8          |             |
| N2                         | 15                | 18,3          | 3        | 10,0          | 18       | 16,1          |             |
| Apikal lenf nodu metastazı |                   |               |          |               |          |               | 1,0**       |
| Yok                        | 75                | 91,5          | 28       | 93,3          | 103      | 92,0          |             |
| Var                        | 7                 | 8,5           | 2        | 6,7           | 9        | 8,0           |             |

\*Yüzde ler sütun yüzdesi olarak verilmiştir.

\*\*Gözlere düşen sayı yetersiz olduğundan Fisher'in Kesin Testi kullanılmıştır.

\*\*\*Fark T1 VE T4 arasındadır (p=0,002).

**Tablo 4.12.** Cerrahi sonrası çıkarılan materyallerin immunohistokimyasal boyanma özelliklerine (VEGF yoğunluk) göre tümöre ait bazı özelliklerin karşılaştırılması (SÜEAH, Sakarya, 2023).

| VEGF yoğunluk skoru        |             |               |             |               |             |               |             |               |      |
|----------------------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|------|
| Özellik                    | Skor 1      |               | Skor 2      |               | Skor 3      |               | Toplam      |               | p    |
|                            | Sayı<br>(n) | Yüzde<br>(%)* | Sayı<br>(n) | Yüzde<br>(%)* | Sayı<br>(n) | Yüzde<br>(%)* | Sayı<br>(n) | Yüzde<br>(%)* |      |
| T grup                     |             |               |             |               |             |               |             |               | 0,53 |
| T0                         | -           | -             | 1           | 8,3           | 2           | 2,1           | 3           | 2,7           | **   |
| T1                         | -           | -             | -           | -             | 2           | 2,1           | 2           | 1,8           |      |
| T2                         | 1           | 25,0          | -           | -             | 8           | 8,3           | 9           | 8,0           |      |
| T3                         | 2           | 50,0          | 8           | 66,7          | 50          | 52,1          | 60          | 53,6          |      |
| T4                         | 1           | 25,0          | 3           | 25,0          | 34          | 35,4          | 38          | 33,9          |      |
| N grup                     |             |               |             |               |             |               |             |               | 0,60 |
| N0                         | 3           | 75,0          | 5           | 41,7          | 47          | 49,0          | 55          | 49,1          | **   |
| N1                         | -           | -             | 5           | 41,7          | 34          | 35,4          | 39          | 34,8          |      |
| N2                         | 1           | 25,0          | 2           | 16,6          | 15          | 15,6          | 18          | 16,1          |      |
| Apikal lenf nodu metastazı |             |               |             |               |             |               |             |               | 0,22 |
| Yok                        | 3           | 75,0          | 12          | 100,0         | 88          | 91,7          | 103         | 92,0          | **   |
| Var                        | 1           | 25,0          | -           | -             | 8           | 8,3           | 9           | 8,0           |      |
| Lenfovasküler invazyon     |             |               |             |               |             |               |             |               | 0,70 |
| Yok                        | -           | -             | 3           | 25,0          | 27          | 28,1          | 30          | 26,8          | **   |
| Var                        | 4           | 100,0         | 9           | 75,0          | 69          | 71,9          | 82          | 73,2          |      |

\*Yüzde ler sütun yüzdesi olarak verilmiştir.

**\*\*Gözlere düşen sayı yetersiz olduğundan Fisher'in Kesin Testi kullanılmıştır.**

Cerrahi sonrası çıkarılan materyallerin immunohistokimyasal boyanma özelliklerine (VEGF yoğunluk) göre tümöre ait bazı özelliklerin karşılaştırılması Tablo 4.12'de verilmiştir.

Cerrahi sonrası çıkarılan materyallerin immunohistokimyasal boyanma özelliklerine (VEGF yaygınlık) göre tümöre ait bazı özelliklerin karşılaştırılması Tablo 4.13'te verilmiştir.

**Tablo 4.13.** Cerrahi sonrası çıkarılan materyallerin immunohistokimyasal boyanma özelliklerine (VEGF yaygınlık) göre tümöre ait bazı özelliklerin karşılaştırılması (SÜEAH, Sakarya, 2023).

| VEGF yaygınlık skoru       |               |               |             |               |          |               |             |               |      |
|----------------------------|---------------|---------------|-------------|---------------|----------|---------------|-------------|---------------|------|
| Özellik                    | Skor 1        |               | Skor 2      |               | Skor 3   |               | Toplam      |               | p    |
|                            | Sayı<br>1 (n) | Yüzde<br>(%)* | Sayı<br>(n) | Yüzde<br>(%)* | Sayı (n) | Yüzde<br>(%)* | Sayı<br>(n) | Yüzde<br>(%)* |      |
| T grup                     |               |               |             |               |          |               |             |               | 0,50 |
| T0                         | -             | -             | 2           | 4,5           | 1        | 2,2           | 3           | 2,7           | **   |
| T1                         | 1             | 4,3           | 1           | 2,3           | -        | -             | 2           | 1,8           |      |
| T2                         | 2             | 8,7           | 2           | 4,5           | 5        | 11,1          | 9           | 8,0           |      |
| T3                         | 13            | 56,5          | 20          | 45,5          | 27       | 60,0          | 60          | 53,6          |      |
| T4                         | 7             | 30,5          | 19          | 43,2          | 12       | 26,7          | 38          | 33,9          |      |
| N grup                     |               |               |             |               |          |               |             |               | 0,50 |
| N0                         | 11            | 47,8          | 24          | 54,5          | 20       | 44,4          | 55          | 49,1          |      |
| N1                         | 6             | 26,1          | 15          | 34,1          | 18       | 40,0          | 39          | 34,8          |      |
| N2                         | 6             | 26,1          | 5           | 11,4          | 7        | 15,6          | 18          | 16,1          |      |
| Apikal lenf<br>nodu        |               |               |             |               |          |               |             |               | 0,90 |
| metastazı                  |               |               |             |               |          |               |             |               | **   |
| Yok                        | 21            | 91,3          | 40          | 90,9          | 42       | 93,3          | 103         | 92,0          |      |
| Var                        | 2             | 8,7           | 4           | 9,1           | 3        | 6,7           | 9           | 8,0           |      |
| Lenfovasküle<br>r invazyon |               |               |             |               |          |               |             |               | 0,22 |
| Yok                        | 4             | 17,4          | 10          | 22,7          | 16       | 35,6          | 30          | 26,8          |      |
| Var                        | 19            | 82,6          | 34          | 77,3          | 29       | 64,4          | 82          | 73,2          |      |

\*Yüzde sütun yüzdesi olarak verilmiştir.

**\*\*Gözlere düşen sayı yetersiz olduğundan Fisher'in Kesin Testi kullanılmıştır.**

Cerrahi sonrası çıkarılan materyallerin immunohistokimyasal boyanma özelliklerine göre tümör boyutlarının karşılaştırılması Tablo 4.14'te verilmiştir. VEGF yoğunluk ve yaygınlık skorları ile tümör boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.14.** Cerrahi sonrası çıkarılan materyallerin immunohistokimyasal boyanma özelliklerine göre tümör boyutlarının karşılaştırılması (SÜEAH, Sakarya, 2023).

|                      | Tümör boyutu (cm) |         |            | p    |
|----------------------|-------------------|---------|------------|------|
|                      | n                 | Ortanca | $\chi^2$ * |      |
| VEGF yoğunluk skoru  |                   |         | 5,28       | 0,07 |
| Skor 1               | 4                 | 3,75    |            |      |
| Skor 2               | 12                | 5,45    |            |      |
| Skor 3               | 95                | 4,50    |            |      |
| VEGF yaygınlık skoru |                   |         | 4,88       | 0,08 |
| Skor 1               | 23                | 5,00    |            |      |
| Skor 2               | 44                | 5,00    |            |      |
| Skor 3               | 44                | 4,15    |            |      |

\* Çarpık dağılım nedeniyle Kruskal Wallis testi yapılmıştır.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İnferior mezenterik arter kökünde yer alan apikal lenf nodlarının sistemik metastaza açılan kapı olabileceği düşünülmüştür. Peng ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, apikal lenf nodu pozitifliğinin bağımsız bir prognostik risk faktörü olabileceğini öne sürmüştür. (Peng ve ark., 2013)

Kolorektal kanserler, sindirim sisteminde en sık görülen kanserdir ve tüm dünyada en sık görülen dördüncü malignitedir. ("Cancer today", 2021) Her iki cinste eşit sıklıkta görülmesine rağmen rektum kanserleri literatürde erkeklerde daha fazla rapor edilmekte olup bunun sebebi ise tam olarak açıklanamamıştır. (Gönen, 2004) Han-Shiang ve arkadaşlarının 2082 kolorektal hastayı kapsayan araştırmasında, erkek olmanın kötü prognoz etkeni olduğu belirtilmiştir. (Han-Shiang, 1999) Fakat çoğu çalışmada kadın ve erkek cinsiyetlerinin prognoz üzerindeki etkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. (Park ve ark., 1999) Çalışmamızda hastaların %63,4'ü erkek olarak saptandı.

Kolorektal kanserlerde prognostik faktörlerin tanımlanması, hastalığın doğru şekilde evrelendirilmesi ve tedavi yöntemi seçimi önemlidir. En önemli prognostik faktörler tümörün patolojik evresi ve lenf nodu tutulumunun olup olmadığıdır. Kolorektal kanserlerde günümüzde en uygun tedavi tümörün ve beraberindeki mezenterik lenf nodlarının birlikte tamamen çıkarılmasıdır. Tam bir lenfadenektomi yapmanın tedavi edici faydalarını destekleyen bazı araştırmacılar varken, diğerleri bunun sadece daha kesin bir evreleme imkanı sağladığını iddia etmektedir. (Ozdemir ve ark., 2009)

UICC tarafından önerilen TNM evrelemesinde nodal evreleme metastatik lenf nodu sayısı üzerinden yapılmaktadır. Buna karşın Japon Kolorektal, Apendiks ve Anal Karsinom Sınıflandırması(JCCRC)'nda apikal lenf nodu tutulumu N3 olarak evrelendirilmektedir. (Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, 2019) TNM evrelemesi ve JCCRC sınıflaması arasındaki bu fark apikal lenf nodu metastazlarının özelliklerinin ve klinik önemlerinin net belirlenememesi nedeniyle tartışmalı olmaya devam etmektedir. (Hiraki ve ark., 2023)

Kanserli hastalarda lenf düğümlerinin patolojik incelemesi, postoperatif tedavi ve prognoz tahmini için çok önemlidir. Bölgesel lenf nodları, kalın bağırsağın anatomik alt bölgesine göre belirlenir.

Çalışmalar, büyük olasılıkla cerrahın optimal mezenterik rezeksiyonu ve evreleme doğruluğunun artması nedeniyle, çıkarılan toplam lenf nodu sayısının sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Malign Tümör Sınıflandırması kılavuzlarında minimum 12 lenf nodu çıkarılması gerektiği belirtilmiştir.(Wang, Hirano, Heng, ve ark., 2020) Çalışmamızda ortalama  $21,25 \pm 11,72$  lenf nodu çıkarılmıştır.

Apikal lenf nodu pozitifliğinin uzak metastazlar için biyolojik bir eğilim sağlayabilir. Mikrometastazı olan hastalarda, çıkarılmayan pozitif bir apikal lenf nodu , paraaortik bölge çevresinde lenf nodu nüksü ile sonuçlanabilir. Apikal lenf nodu durumu, mevcut N evresinden bağımsız olarak sağkalımla ilgili ek prognoz sağlamaktadır. Lokal olarak ilerlemiş rektal kanser için multidisipliner tedavi çağında, apikal düğümlerin değerlendirilmesi prognostik değerlendirmeye dahil edilmelidir.(Wang, Hirano, Heng, ve ark., 2020) (Peng ve ark., 2013)

Apikal lenf nodu metastazının prognostik etkisi hakkında farklı sonuçlar veren çalışmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda apikal lenf nodu metastazının olumsuz prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir.(Ang ve ark., 2011; Kang ve ark., 2011; Kawada ve ark., 2014; Tsai ve ark., 2019) Ancak Apikal lenf nodu metastazının prognozla ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.(Suzuki ve ark., 2006; Wang, Hirano, Ishii, ve ark., 2020; Yi ve ark., 2012)

Literatürdeki verilerle paralel olarak, çalışmamızda apikal lenf nodu metastazının %8,03 oranında görüldüğünü belirledik. Kang ve ark. tarafından yapılan çalışmada %5,28 apikal lenf nodu metastazı saptanmış.(Kang ve ark., 2011) Kawada ve ark. tarafından yapılan çalışmada %8,3 olarak saptanmış. (Kawada ve ark., 2014)

Mikrometastazlar klasik hematoksilin-eozin boyası ile görülemez ve belirlenemez. Farklı araştırmalarda gizli erken yayılmaları (mikrometastazlar) saptayabilmek için immünohistokimyasal veya moleküler yöntemler (ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu) ortaya konmuştur. (örneğin: lenf düğümü veya kemik iliğinde). Sitokeratinlere yönelik monoklonal antikorların kullanılmasıyla (bunlar benign ve

malign epitelyal hücre göstergesidirler) lenf düğümü gibi mezenkimal hücrelere ulaşan kanser hücreleri tek hücre seviyesinde bile belirlenebilir. Lenf düğümündeki mikrometastazların tespit edilmesiyle hastanın evrelemesi netleştirip postop adjuvan tedavi düzenlenebilir.(Riethmüller ve ark., 1991)

Mikrometastazların klinik önemi hakkında çelişkili çalışmalar mevcuttur. Bazı yazarlar, geleneksel patolojik yöntemlerle saptanamayan lenf nodlarındaki okült hastalığın, N evrelemesinin küçümsenmesiyle ilişkili olarak kötü bir prognostik faktör olabileceğini varsaymışlardır. Bu da mikrometastaz varlığı gösteren ancak lenf nodu metastazı tespit edilmeyen hastalar için kemoterapi daha faydalı bir sonuç sağlayabilir.(Liefers ve ark., 1998; Rahbari ve ark. 2012; Sirop ve ark., 2011) Ancak yapılan bazı çalışmalarda lenf nodu mikrometastazının prognostik etkisi saptanamamıştır.(Hong ve ark., 2017; Oh ve ark., 2011; Park ve ark., 2008)

Bizim çalışmamız apikal lenf nodlarında mikrometastaz çalışması olarak literatürde daha önce yapılmamıştır. Çalışmamızda klasik hematoksilin-eozin boyama ile 112 hastanın 88'inde apikal lenf nodu varlığı saptanmıştır. Apikal lenf nodu kaydı ile gönderilen 24 hastanın spesmenlerinde lenf nodu yapısı saptanmamıştır. 8 hastada makrometastaz saptanmıştır. Apikal lenf nodlarının pansitokeratin ile yapılan immunohistokimyasal boyamasında ise 7 hastada makrometastaz, 1 hastada mikrometastaz saptanmıştır. İmmunohistokimyasal boyama ile hematoksilin-eozin boyama arasında apikal lenf nodlarında mikrometastaz saptanması için bir fark saptanmamıştır. Maliyet de düşünüldüğünde hematoksilin-eozin boyamanın yeterli olabileceği düşünülmüştür.

Ishigami ve arkadaşları, tümör ilerlemesinin, metastaz da dahil, VEGF ekspresyonu ile bağlantılı olduğunu kolorektal kanserde ortaya koymuşlardır (Ishigami ve ark., 1998). Diğer araştırmalarda da ileri aşamadaki (Dukes' C) kolorektal kanserli hastalar ile erken aşamadaki kolorektal kanserli hastalar karşılaştırılmış ve VEGF seviyelerinin ileri aşamadaki hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır ((Fujisaki ve ark., 1998); (Kumar ve ark., 1998)). Çalışmamızda VEGF düzeyleri ile lenfovasküler invazyon düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında korelasyon saptanmadı (p:0,22). VEGF'nin kolorektal kanser gelişimi ve metastazında olası bir rol oynadığını göstermesine

rağmen, VEGF'nin kolorektal kanserde malignitenin ortaya çıkmasını hızlandırdığı konusu kesin değildir (Kondo ve ark., 2000).

Çalışmamızda hastaların %85,7'sinin (n=96) VEGF yoğunluk skoru 3 iken %40,2'sinin (n=45) VEGF yaygınlık skoru 3'tür. Bu sonuçlar ile N evresi istatistiksel olarak değerlendirildiğinde bir fark saptanmamıştır.

Apikal lenf nodu metastazı ile VEGF değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi.

Sonuç olarak; kolorektal kanserlerde prognozun en önemli belirteci lenf nodu ve uzak organ metastazıdır. Apikal lenf nodları sistemik metastaz öncesi son durak olarak düşünülmektedir. Total mezokolik eksizyonun bir parçası olarak apikal lenf nodlarının çıkarılması önerilir.

Çalışmamızda mikrometastazın değerlendirilmesinde sitokeratin boyama ile hematoxilen-eozin boyama arasında fark saptanmamıştır. Fakat daha fazla kesit alınarak yapılan immunohistokimyasal boyama ile mikrometastaz saptama olasılığı artabilir. Mevcut durumda apikal lenf nodunda immunohistokimyasal boyama yapılmasının maliyeti daha fazla arttıracığı göz önünde bulundurulmalıdır.

VEGF-c'nin lenf nodu metastazına yol açtığı varsayılsa da, çalışmamızda VEGF-c seviyeleri ile lenf nodu metastazı ve apikal lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

## 6. KAYNAKLAR

Ang, C. W., Tweedle, E. M., Campbell, F., & Rooney, P. S. (2011). Apical node metastasis independently predicts poor survival in Dukes C colorectal cancer. *Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 13(5), 526-531.

Bass, L. M., & Wershil, B. K. (2016). Anatomy, histology, embryology, and developmental anomalies of the small and large intestine. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 10th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc*, 1649.

Biasco, G., Derenzini, E., Grazi, G., Ercolani, G., Ravaioli, M., Pantaleo, M. A., & Brandi, G. (2006). Treatment of hepatic metastases from colorectal cancer: many doubts, some certainties. *Cancer Treatment Reviews*, 32(3), 214-228.

Brenner, H., Stock, C., & Hoffmeister, M. (2014). Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* , 348, g2467.

Brunnicardi, F., Andersen, D., Billiar, T., Dunn, D., Hunter, J., Matthews, J., & Pollock, R. (2014). *Schwartz's principles of surgery, 10e*. McGraw-hill.

Cheng, L., Eng, C., Nieman, L. Z., Kapadia, A. S., & Du, X. L. (2011). Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *American Journal of Clinical Oncology*, 34(6), 573-580.

Cho, Y. K., Lee, W. Y., Yi, L. J., Park, J. H., Yun, H.-R., Cho, Y. B., Yun, S. H., Kim, H. C., & Chun, H.-K. (2011). Routine chest computed tomography as a preoperative work-up for primary colorectal cancer: is there any benefit in short-term outcome? *Journal of the Korean Surgical Society*, 80(5), 327-333.

Cucino, C., Buchner, A. M., & Sonnenberg, A. (2002). Continued rightward shift of colorectal cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*, 45(8), 1035-1040.

Elkablawy, M. A., Maxwell, P., Williamson, K., Anderson, N., & Hamilton, P. W. (2001). Apoptosis and cell-cycle regulatory proteins in colorectal carcinoma: relationship to tumour stage and patient survival. *The Journal of Pathology*, 194(4), 436-443.

Gordon, P. H. (2007). Malignant Neoplasms of the Rectum. İçinde *Neoplasms of the Colon, Rectum, and Anus* (ss. 207-304). <https://doi.org/10.3109/9781420017984-4>

Gönen, Ö. (2004). Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi. *Kolorektal Özel Sayısı, Türkiye Klinikleri Journal of Surgery*, 9(1), 11-13.

Gray, H., Williams, P. L., & Henry Gray, M.D., F.R.S. (1989). *Gray's Anatomy*. C. Livingstone.

Han-Shiang, C. (1999). Curative resection of colorectal adenocarcinoma: multivariate analysis of 5-year follow-up. *World Journal of Surgery*, 23(12), 1301-1306.

Haraldsdottir, S., Einarisdottir, H. M., Smaradottir, A., Gunnlaugsson, A., & Halfdanarson, T. R. (2014). [Colorectal cancer - review]. *Laeknabladid*, 100(2), 75-82.

Hardcastle, J. D., Chamberlain, J. O., Robinson, M. H. E., Moss, S. M., Amar, S. S., Balfour, T. W., James, P. D., & Mangham, C. M. (1996). Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. İçinde *The Lancet* (C. 348, Issue 9040, ss. 1472-1477). [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)03386-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)03386-7)

Hiraki, M., Tanaka, T., Sadashima, E., Sato, H., & Kitahara, K. (2023). The Clinical Impact of Apical Lymph Node Metastasis of Colorectal Cancer After Curative Resection. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 54(2), 506-512.

Holme, Ø., Løberg, M., Kalager, M., Bretthauer, M., Hernán, M. A., Aas, E., Eide, T. J., Skovlund, E., Schneede, J., Tveit, K. M., & Hoff, G. (2014). Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 312(6), 606-615.

Hong, K. D., Um, J. W., Min, B. W., Ji, W.-B., Choi, J.-W., & Kim, Y.-S. (2017). Lymph Node Micrometastasis Cannot Be Considered as Positive Lymph Node in Nonmetastatic Colorectal Cancer. *The American Surgeon*, 83(2), 127-133.

Irving, M. H., & Catchpole, B. (1992). ABC of colorectal diseases. Anatomy and physiology of the colon, rectum, and anus. *BMJ*, 304(6834), 1106-1108.

Ishigami, S. I., Arii, S., Furutani, M., Niwano, M., Harada, T., Mizumoto, M., Mori, A., Onodera, H., & Imamura, M. (1998). Predictive value of vascular endothelial growth factor (VEGF) in metastasis and prognosis of human colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, 78(10), 1379-1384.

Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. (2019). Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma: the 3d English Edition [Secondary Publication]. *Journal of the Anus, Rectum and Colon*, 3(4), 175-195.

Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., Murray, T., & Thun, M. J. (2008). Cancer statistics, 2008. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 58(2), 71-96.

Kang, J., Hur, H., Min, B. S., Kim, N. K., & Lee, K. Y. (2011). Prognostic impact of inferior mesenteric artery lymph node metastasis in colorectal cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 18(3), 704-710.

Kawada, H., Kurita, N., Nakamura, F., Kawamura, J., Hasegawa, S., Kotake, K., Sugihara, K., Fukuhara, S., & Sakai, Y. (2014). Incorporation of apical lymph node status into the seventh edition of the TNM classification improves prediction of prognosis in stage III colonic cancer. *The British Journal of Surgery*, 101(9), 1143-1152.

Keighley, M. R. B., Williams, N. S., & Sagar, P. (2018). *Keighley & Williams' Surgery of the Anus, Rectum and Colon*. CRC Press.

Kelley, M. P., Efron, J., Fang, S. H., Safar, B., & Gearhart, S. (2019). Operative anatomy of the colon, rectum, and anus. İçinde *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set* (ss. 1662-1675). Elsevier.

Kim, E., Coelho, D., & Blachier, F. (2013). Review of the association between meat consumption and risk of colorectal cancer. *Nutrition Research*, 33(12), 983-994.

Kondo, Y., Arii, S., Mori, A., Furutani, M., Chiba, T., & Imamura, M. (2000). Enhancement of angiogenesis, tumor growth, and metastasis by transfection of vascular endothelial growth factor into LoVo human colon cancer cell line. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 6(2), 622-630.

Kumar, H., Heer, K., Lee, P. W., Duthie, G. S., MacDonald, A. W., Greenman, J., Kerin, M. J., & Monson, J. R. (1998). Preoperative serum vascular endothelial growth factor can predict stage in colorectal cancer. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 4(5), 1279-1285.

Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Aster, J. C. (2014). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Lang, C. A., & Ransohoff, D. F. (1998). What can we conclude from the randomized controlled trials of fecal occult blood test screening? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 10(3), 199-204.

Leslie, A., Carey, F. A., Pratt, N. R., & Steele, R. J. C. (2002). The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *The British Journal of Surgery*, 89(7), 845-860.

Liang, P. S., Chen, T.-Y., & Giovannucci, E. (2009). Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 124(10), 2406-2415.

Liefers, G. J., Cleton-Jansen, A. M., van de Velde, C. J., Hermans, J., van Krieken, J. H., Cornelisse, C. J., & Tollenaar, R. A. (1998). Micrometastases and survival in stage II colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 339(4), 223-228.

Mandel, J. S., Church, T. R., Ederer, F., & Bond, J. H. (1999). Colorectal cancer

mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *Journal of the National Cancer Institute*, 91(5), 434–437.

Menteş, B. B., & Leventoğlu, S. (2004). Kolorektal kanserlerin klinik özellikleri. *Türkiye Klinikleri J Surgery*.

Monson, J. R. T., Weiser, M. R., Buie, W. D., Chang, G. J., Rafferty, J. F., Buie, W. D., Rafferty, J., & Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. (2013). Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Diseases of the Colon and Rectum*, 56(5), 535-550.

Nasseri, Y., & Langenfeld, S. J. (2017). Imaging for Colorectal Cancer. *The Surgical Clinics of North America*, 97(3), 503-513.

Niederhuber, J. E. (1993). Colon and rectum cancer. Patterns of spread and implications for workup. *Cancer*, 71(12 Suppl), 4187-4192.

Oh, B.-Y., Noh, G. T., Hong, K. S., Chung, S. S., Kim, K. H., & Lee, R.-A. (2014). The availability of computed tomography for pulmonary staging in colorectal cancer. *Annals of Surgical Treatment and Research*, 86(4), 212-216.

Oh, T. Y., Moon, S. M., Shin, U. S., Lee, H. R., & Park, S. H. (2011). Impact on Prognosis of Lymph Node Micrometastasis and Isolated Tumor Cells in Stage II Colorectal Cancer. *Journal of the Korean Society of Coloproctology*, 27(2), 71-77.

Ozdemir, Y., Ozdemir, S., Filiz, A. I., Sucullu, I., Kurt, Y., & Yildiz, M. (2009). Prognostic value of lymph node ratio for colorectal cancer. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi dergisi*. <https://doi.org/10.5174/tutfd.2009.03164.1>

Park, S. J., Lee, K. Y., & Kim, S. Y. (2008). Clinical significance of lymph node micrometastasis in stage I and II colon cancer. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*, 40(2), 75-80.

Park, Y. J., Park, K. J., Park, J. G., Lee, K. U., Choe, K. J., & Kim, J. P. (1999). Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World Journal of Surgery*, 23(7), 721-726.

Parkes, G. C., Sanderson, J. D., & Whelan, K. (2009). The mechanisms and efficacy of probiotics in the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *The Lancet Infectious Diseases*, 9(4), 237-244.

Pox, C. P. (2014). Controversies in colorectal cancer screening. *Digestion*, 89(4), 274-281.

Pöschl, G., & Seitz, H. K. (2004). Alcohol and cancer. *Alcohol and Alcoholism*, 39(3), 155-165.

Rahbari, N. N., Bork, U., Motschall, E., Thorlund, K., Büchler, M. W., Koch, M., &

- Weitz, J. (2012). Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(1), 60-70.
- Ransohoff, D. F., & Sandler, R. S. (2002). Screening for Colorectal Cancer. *The New England journal of medicine*, 346(1), 40-44.
- Romolo, J. L. (1996). Embryology and anatomy of the colon. İçinde R. T. Shackelford (Ed.), *Shackelford's surgery of the alimentary tract* (4th ed. / [edited by] George D. Zuidema.). Saunders.
- Rosai, J. (2011). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Samur, M., & Akbulut, H. (2003). Kolorektal Karsinogenez ve Herediter Durumlar. *Hematoloji- Onkoloji*, 115-121.
- Sarioğlu, S. (2004). Kolorektal karsinogenezis. *Turkiye Klinikleri J. Surgery*, 9, 20-24.
- Semenza, G. L. (2000). Hypoxia, clonal selection, and the role of HIF-1 in tumor progression. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 35(2), 71-103.
- Shaukat, A., Mongin, S. J., Geisser, M. S., Lederle, F. A., Bond, J. H., Mandel, J. S., & Church, T. R. (2013). Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 369(12), 1106-1114.
- Sirop, S., Kanaan, M., Korant, A., Wiese, D., Eilender, D., Nagpal, S., Arora, M., Singh, T., & Saha, S. (2011). Detection and prognostic impact of micrometastasis in colorectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 103(6), 534-537.
- Skandalakis, J. E., Colborn, G. L., Weidman, T. A., & Foster, R. S. (2008). Cerrahi Anatomi Modern Cerrahinin Embriyolojik ve Anatomik Temelleri. *Başaklar AC (Çeviren) s.*
- Smith, K. J., Levy, D. B., Maupin, P., Pollard, T. D., Vogelstein, B., & Kinzler, K. W. (1994). Wild-type but not mutant APC associates with the microtubule cytoskeleton. *Cancer Research*, 54(14), 3672-3675.
- Suzuki, O., Sekishita, Y., Shiono, T., Ono, K., Fujimori, M., & Kondo, S. (2006). Number of lymph node metastases is better predictor of prognosis than level of lymph node metastasis in patients with node-positive colon cancer. *Journal of the American College of Surgeons*, 202(5), 732-736.
- Townsend, C. M., Daniel Beauchamp, R., Mark Evers, B., & Mattox, K. L. (2016). *Sabiston Textbook of Surgery*. Elsevier Health Sciences.
- Trowbridge, B., & Burt, R. W. (2002). Colorectal cancer screening. İçinde *Surgical*

*Clinics of North America* (C. 82, Issue 5, ss. 943-957). [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(02\)00045-2](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(02)00045-2)

Tuohy, T. M. F., Rowe, K. G., Mineau, G. P., Pimentel, R., Burt, R. W., & Samadder, N. J. (2014). Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. *Cancer*, 120(1), 35-42.

Valls, C., Andía, E., Sánchez, A., Gumà, A., Figueras, J., Torras, J., & Serrano, T. (2001). Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with helical CT. *Radiology*, 218(1), 55-60.

Vleugels, J. L. A., van Lanschot, M. C. J., & Dekker, E. (2016). Colorectal cancer screening by colonoscopy: putting it into perspective. *Digestive Endoscopy: Official Journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 28(3), 250-259.

Wang, L. M., Hirano, Y. M., Ishii, T. M., Kondo, H. K., Hara, K. K., Obara, N., Asari, M. H., & Yamaguchi, S. K. (2020). The role of apical lymph node metastasis in right colon cancer. *International Journal of Colorectal Disease*, 35(10), 1887-1894.

Welch, C. E., Ottinger, L. W., & Welch, J. P. (1980). Anatomy and Physiology of the Colon and Rectum. İçinde *Comprehensive Manuals of Surgical Specialties* (ss. 9-18). [https://doi.org/10.1007/978-1-4612-6012-7\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4612-6012-7_2)

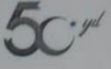
Welton, M. L., Varma, M. G., & Amerhauser, A. (2001). Colon, Rectum, and Anus. İçinde Norton JA, Barie PS, Bollinger RR, Chang AE, Lowry S, Mulvihill SJ (Ed.), *Surgery: Basic science and clinical evidence* (ss. 667-762). Springer.

Yu, W., Murray, N. R., Weems, C., Chen, L., & Guo, H. (2003). Role of cyclooxygenase 2 in protein kinase C  $\beta$ II-mediated colon carcinogenesis. *of Biological Chemistry*. [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)32398-1/abstract](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)32398-1/abstract)

## 7. EKLER

### 7.1. EK-1: Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 24.03.2021-E.20103

 T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı 

Sayı : E-16214662-050.01.04-20103-60  
Konu : Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Necattin FIRAT  
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

İlgi : 20.01.2021 tarihli ve 60 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Kolorektal Kanselerde Apikal Lenf Nodunda Mikrometastazın Araştırılması Ve Sonuçların Tümör Hücrelerindeki HIF-1α ve VEGF-C Değerleriyle Korelasyonu" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; etik ve bilimsel açıdan bir sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Cemil BİLİR  
Etik Kurulu Başkanı

Ek: 10.03. 2021 tarih ve 01 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

**Yücel DEMİR**  
Etik Kurulu Sekr.

**Güvenli Elektronik**  
İmzalı Aslı İle Aynıdır.  
24.03.2021

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.  
Belge Doğrulama Kodu :BELCBLPB Pin Kodu :43802  
Adres:Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk,  
Adapazarı/Sakarya  
Telefon No:264 295 6630 Faks No:264 295 6629  
e-Posta:tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ:www.tip.sakarya.edu.tr

Belge Takip Adresi : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BESU/BYN97>  
Bilgi için: Yücel Demir  
Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu  
Telefon No: 2953129



## 7.2. EK-2: Etik Kurul Kararı



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-16214662-050.01.04-295905 - 148  
Konu : Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.

16.10.2023

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Necattin FIRAT

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

İlgi : 29.09.2023 tarihli ve 148 sayılı değişiklik başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Kolorektal Kanselerde Apikal Lenf Noduda Mikrometastazın Araştırılması ve Sonuçlarının Tümör Hücrelerindeki HIF-1a ve VEGF-C Değerleriyle Korelasyonu**" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; araştırmanın adının "**Kolorektal Kanselerde Apikal Lenf Noduda Mikrometastazın Araştırılması ve Sonuçlarının Tümör Hücrelerindeki VEGF-C Değerleriyle Korelasyonu**" şeklinde değiştirilmesinde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Pelin TANYERİ  
Etik Kurulu Başkanı

Ek: 04.10.2023 tarih ve 03 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

Hasan KONAK  
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik  
İmzalı Aslı ile Aynıdır  
04.10.2023

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BSNKVBIFYE Pin Kodu :65692

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?ek=5783&ed=BSNKVBIFYE&c=295905>

Adres:Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk,  
Adapazarı/Sakarya  
Telefon No:264 295 6630 Faks No:264 295 6629  
e-Posta:tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ:www.tip.sakarya.edu.tr

Bilgi için: Hasan Konak  
Unvan: Sürekli İşçi



## ÖZGEÇMİŞ

|                      |                                 |                     |                         |
|----------------------|---------------------------------|---------------------|-------------------------|
| <b>Adı</b>           | Enes                            | <b>Soyadı</b>       | Baş                     |
| <b>Doğum Yeri</b>    |                                 | <b>Doğum Tarihi</b> |                         |
| <b>Uyruğu</b>        |                                 | <b>Tel</b>          |                         |
| <b>E-mail</b>        |                                 |                     |                         |
|                      |                                 |                     |                         |
| <b>Eğitim Düzeyi</b> | <b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b> |                     | <b>Mezuniyet Yılı</b>   |
| <b>Lisans</b>        |                                 |                     |                         |
| <b>İş Deneyimi</b>   |                                 |                     |                         |
| <b>Görevi</b>        | <b>Kurum</b>                    |                     | <b>Süre (Yıl - Yıl)</b> |
| 1                    |                                 |                     |                         |
| 2                    |                                 |                     | 2017-                   |

|                        |                  |                 |               |
|------------------------|------------------|-----------------|---------------|
| <b>Yabancı Dilleri</b> | <b>Okuduğunu</b> | <b>Konuşma*</b> | <b>Yazma*</b> |
|                        | <b>Anlama*</b>   |                 |               |
|                        |                  |                 |               |
|                        |                  |                 |               |