



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

KÜRATİF REZEKSİYON YAPILAN KOLOREKTAL KANSERLERDE LENF NODU ORANININ PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Mehmet Deniz ÖRENER

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ömer ALABAZ**

ADANA-2014

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürem boyunca bilgi ve becerilerinden yararlandığım hocalarım Sayın Prof. Dr. Ali ALPARSLAN, Prof. Dr. Hüsnü SÖNMEZ, Prof. Dr. Haluk DEMİRYÜREK ve Prof. Dr. Yalçın KEKEÇ'e en içten teşekkürlerimi borç bilirim.

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ömer ALABAZ'a,

Daima yanımızda olan, her konuda yardımımıza koşan, deneyimlerini bizlerle paylaşan hem ağabeylerimiz hem hocalarımız olan Sayın Doç. Dr. Gürhan SAKMAN ve Doç. Dr. Cem Kaan PARSAK'a,

Ayrıca 5 yıl boyunca birlikte çalıştığım ve büyük mutluluk duyduğum Genel Cerrahi Kliniği uzman, asistan ve tüm çalışanlarına,
Teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Deniz ÖRENER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
SİMGE ve KISALTMALAR LİSTESİ	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kolon ve Rektum Embriyolojisi	4
2.2. Kolon ve Rektum Anatomisi	4
2.2.1. Çekum.....	5
2.2.2. Çıkan Kolon.....	5
2.2.3. Transvers Kolon.....	6
2.2.4. İnen Kolon	6
2.2.5. Sigmoid Kolon.....	6
2.2.6. Rektum.....	6
2.2.7. Anal Kanal	7
2.2.8. Arteriyel Beslenme	8
2.2.9. Venöz Drenaj	10
2.2.10. Lenfatik Drenaj	12
2.2.11. Sinirleri	13
2.3. Kolon ve Rektum Histolojisi	14
2.3.1. Mukoza	14
2.3.2. Submukoza.....	15
2.3.3. Muskularis Propria.....	15
2.3.4. Seroza.....	15
2.3.5. Rektumun Histolojisi	15
2.4. Kolon ve Rektum Fizyolojisi	15
2.4.1. Gıdaların Kullanılması.....	16
2.4.2. Kolon Florası	16
2.4.3. Fermentasyon.....	16
2.4.4. Kısa Zincirli Yağ Asitleri	17
2.4.5. Üre Döngüsü	17
2.4.6. Emilim	17
2.4.7. Salgılama	18
2.4.8. Dışkılama	18
2.5. Kolorektal Kanserlerde Epidemiyoloji	18
2.6. Kolorektal Kanserlerde Etyoloji	19
2.6.1. Yaş	19
2.6.2. Aile Öyküsü	19
2.6.3. Kolorektal Polipler.....	20
2.6.4. Genetik.....	20
2.6.5. Diyet.....	22
2.6.6. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	23

2.6.7. Diğer Nedenler.....	23
2.7. Kolorektal Kanser Patogenezi	24
2.8. Klinik Belirti ve Bulgular	24
2.8.1. Kronik Semptomlar.....	24
2.8.2. Akut Semptomlar.....	25
2.9. Kolorektal Kanserlerde Tarama ve Tanı.....	26
2.9.1. Kolorektal Karsinomlarda Laboratuvar Tetkikleri	26
2.9.2. Kolorektal Karsinomlarda Radyolojik Tanı	26
2.9.3. Akciğer Grafisi	27
2.9.4. Baryumlu Kolon Grafisi	27
2.9.5. Ultrasonografi (USG)	27
2.9.6. Bilgisayarlı Tomografi.....	27
2.9.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	28
2.9.8. Endorektal Ultrasonografi.....	29
2.9.9. Pozitron Emission Tomografisi (PET).....	30
2.9.10. Endoskopik İncelemeler	31
2.9.11. Kolonoskopinin Endikasyonları	32
2.10. Kolorektal Kanserlerde Histopatoloji	33
2.10.1. Makroskopik Görünüm.....	33
2.10.2. Histolojik Sınıflandırma	33
2.11. Evreleme	35
2.12. Kolorektal Kanserlerde Cerrahi Tedavi	39
2.12.1. Sağ Hemikolektomi	40
2.12.2. Sol Hemikolektomi	40
2.12.3. Transvers Kolektomi.....	41
2.12.4. Sigmoid Kolon Rezeksiyonu	41
2.12.5. Total Abdominal Kolektomi.....	41
2.12.6. Özel Durumlar	41
2.12.7. Rektum Kanserinde Cerrahi Yöntemler	42
2.12.7.1. Anterior Rezeksiyon	42
2.12.7.2. Aşağı Anterior Rezeksiyon.....	42
2.12.7.3. Lokal Eksizyon	44
2.12.7.4. Fulgurasyon	44
2.12.7.5. Pull-through Rezeksiyon.....	45
2.12.7.6. Abdominoperineal Rezeksiyon (APR, Miles Ameliyatı)	45
2.12.7.7. Transanal Endoskopik Mikrocerrahi	46
2.13. Kolorektal Kanserlerde Kemoradyoterapi	47
2.14. Kolorektal Kanserlerde Prognostik Faktörler	49
2.14.1. Tümörün Evresi	49
2.14.2. Bağırsak Duvarı Penetrasyonu.....	50
2.14.3. Lenf Nodu Tutulumu (N).....	50
2.14.4. Uzak Metastaz (M)	50
2.14.5. Rezidü Tümör (R) Varlığı.....	51
2.14.6. Lenfatik ve Venöz İnvazyon.....	51
2.14.7. Perinöral İnvazyon.....	51
2.14.8. Tümörün Boyutu.....	51
2.14.9. Patolojik Evre	52
2.14.10. Histolojik Tip.....	52

2.14.11. Tümörün Yerleşim Yeri.....	52
2.14.12. Makroskopik Görünüm.....	52
2.14.13. Tıkanma ve Perforasyon	53
2.14.14. Tümöre Lenfoid Cevap	53
2.14.15. Yaş	53
2.14.16. Cinsiyet	53
2.14.17. Serum CEA Düzeyi	53
2.14.18. Doku Moleküler Belirteçler	53
3. GEREÇ ve YÖNTEM	55
4. BULGULAR.....	57
4.1. Yaş ve Cinsiyet	57
4.2. Tümörün Yerleşim Yeri.....	58
4.3. Tümörün Diferansiasyon Derecesi	59
4.4. Tümörün Klinik Evresi	59
4.4.1. Tümörün Bağırsak Duvarı Penetrasyonunun Derecesi (T).....	59
4.4.2. Lenf Nodu Tutulumu (N).....	60
4.5. Lenf Nodu Oranı(LNO)	61
4.6. Genel Sağkalım.....	62
4.6.1. Yaş	63
4.6.2. Cinsiyet	63
4.6.3. Yerleşim Yeri.....	63
4.6.4. Tümörün Diferansiasyonu	63
4.6.5. Tümörün Evresi	63
4.6.6. Lenf Nodu Oranı	64
4.7. Sağkalım Analiz Sonuçları	65
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	71
7. KAYNAKLAR	73
8. ÖZGEÇMİŞ	81

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Erus'ta T evreleri	29
Tablo 2. AJCC tarafından önerilen histopatolojik evrelendirme sistemi	33
Tablo 3. Kolorektal kanserlerde histolojik tipler	35
Tablo 4. Kolorektal karsinomlarda Dukes evrelemesi	36
Tablo 5. Aster-Coller ve turnbull modifikasyonu	37
Tablo 6. TNM Evrelemesi	39
Tablo 7. TNM, Dukes ve Aster-Coller evreleme sisteminde evre gruplaması	39
Tablo 8. Patolojik evrelemeye göre en düşük ve en yüksek 5 yıllık sağkalım oranları.....	39
Tablo 9. Evrelere göre beklenen 5 yıllık sağkalım oranları	49
Tablo 10. Gruplardaki hasta dağılımı.....	61
Tablo 11. Mortaliteyi etkileyen faktörler.....	62
Tablo 12. Evrelere göre sağkalım oranları	63
Tablo 13. LNO Gruplarına göre sağkalım oranları.....	64
Tablo 14. Genel sağkalım ve 5 yıllık sağkalıma etkili faktörler	65
Tablo 15. Çok değişkenli Cox regresyon analiz sonuçları	65

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Türkiye’de kanser insidansı, erkekler, Sağlık Bakanlığı kanser istatistikleri 2006.....	3
Şekil 2. Türkiye’de kanser insidansı, kadınlar, Sağlık Bakanlığı kanser istatistikleri 2006	3
Şekil 3. Kolon anatomisi (Netter Anatomi Atlası).....	5
Şekil 4. Rektum ve anal kanal anatomisi (Sobotta Anatomi Atlası).....	8
Şekil 5. Kolonun arteriyel sistemi (Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL(eds): Sabiston Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practice 17th Ed. 2004, p.1407).....	9
Şekil 6. Kolonun venöz sistemi (Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL(eds): Sabiston Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practice 17th Ed. 2004. p.1412).....	11
Şekil 7. Kolonun lenfatik drenajı (Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL(eds): Sabiston Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practice 17th Ed., 2004. p.1413).....	13
Şekil 8. MRG de mezorektal fasya tutulumu(ÇÜTF Radyoloji Anabilimdalı)	28
Şekil 9. Endorektal ultrasonografide T3 tümör (DEÜTF Radyoloji Anabilim dalı)	29
Şekil 10. 63 yaşında kadın hasta(ÇÜTF Nükleer Tıp Anabilimdalı)	30
Şekil 11. Kolonoskopide görüntülenen rektumda ülserovegetan kitle(DEÜTF Gastroenteroloji Anabilimdalı).....	32
Şekil 12. Dukes ve astler coller sınıflamalarının şematik şekli.....	37
Şekil 13. Ameliyat. TME tekniği ile AAR, Kolooplasti, Koloanal anastomoz, Koruyucu lup ileostomi (Türk Cerrahi Derneği).....	43
Şekil 14. Aşağı anterior rezeksiyon (Sayek Temel Cerrahi).....	43
Şekil 15. Abdominoperineal rezeksiyon (APR)(Sayek Temel Cerrahi)	45
Şekil 16. Transanal endoskopik mikrocerrahi (Clinical Surgery 2012).....	47
Şekil 17. Hastaların yaşa göre dağılım sıklığı.....	57
Şekil 18. Hastaların cinsiyetlere göre dağılımı	58
Şekil 19. Tümörün yerleşim yerine göre hastaların dağılımı	58
Şekil 20. Hastaların tümörün diferansiasyon derecesi göre dağılımı.....	59
Şekil 21. Tümörün bağırsak duvarı penetrasyonunun derecesine göre dağılımı(T).....	60
Şekil 22. N evrelerine göre hastaların dağılımı	60
Şekil 23. Tümör evrelerine göre hastaların dağılımı	61
Şekil 24. LNO Gruplarının sağkalım dağılımı	64

SİMGE ve KISALTMALAR LİSTESİ

Kısaltmalar	Açılımı ve Türkçe karşılığı
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: American Joint Committee on Cancer (Amerikan Kanser Ortak Komitesi)
APC	: Adenomatous polyposis coli (Adenomatöz polipozis koli)
ASCO	: American Society of Clinical Oncology (Amerikan Klinik Onkoloji Derneği)
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CA19-9	: Carbohydrate antigen 19-9 (Karbohidrat antijeni 19-9)
CA 50	: Cancer Antigen 50 (Kanser antijeni 50)
CA 242	: Cancer Antigen 242 (Kanser antijeni 242)
CEA	: Carcinoembryonic antigen (Karsinoembriyonik antijen)
Cl	: Chlorine (Klor)
Cm	: Centimeter (Santimetre)
CRP	: C-Reactive Protein (C- Reaktif Protein)
DCC	: Deleted in Colorectal Carcinoma (Kolorektal karsinomda silinen)
DNA	: Deoxyribonucleic acid (Deoksiribonükleik asit)
ERUS	: Endorectal ultrasonography (Endorektal ultrasonografi)
FAP	: Familial adenomatous polyposis (Ailesel adenomatöz polipozis)
GİS	: Gastrointestinal system (Gastrointestinal sistem)
GSK	: Genel sağkalım
HNPCC	: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer
HSK	: Hastalıksız sağkalım
İMA	: Inferior mesenteric artery (İnferior mezenterik arter)
İMV	: Inferior mesenteric vein (İnferior mezenterik ven)
K	: Potassium (Potasyum)
KRK	: Kolorektal Kanser
LNO	: Lenf Nodu Oranı
LOH	: Loss of heterozygosity (Heterozigot kaybı)
ml	: Milliliter (Mililitre)

Mm	: Millimeter (Milimetre)
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
MSI	: Microsatellite instability (Mikrosatelit kararsızlığı)
Na	: Sodium (Sodyum)
Ng	: Nanograms (Nanogram)
NSAİD	: Nonsteroid antiinflatuar drug (Nonsteroid antiinflatuar ilaç)
PET	: Positron emission tomography (Pozitron emisyon tomografisi)
SCFA	: Short chain fatty acids (Kısa zincirli yağ asitleri)
SMA	: Superior mesenteric artery (Süperior mezenterik arter)
SMV	: Superior mesenteric vein (Süperior mezenterik ven)
TEM	: Transanal endoscopic microsurgery (Transanal endoskopik mikrocerrahi)
Tm	: Tumor (Tümör)
TPA	: Tissue polypeptide antigen (Doku polipeptit antijeni)
TPS	: Tissue polypeptide specific antigen (Doku polipeptit spesifik antijen)
UICC	: Union for International Cancer Control (Uluslararası Kanser Kontrol Birliği)
USG	: Ultrasonography (Ultrasonografi)
5-FU	: 5 - Fluorouracil (5- Florourasil)

ÖZET

Küratif Rezeksiyon Yapılan Kolorektal Kansерlerde Lenf nodu Oranının Prognostik Önemi

Amaç: Bu çalışmanın retrospektif amacı küratif rezeksiyon yapılan nonmetastatik kolorektal kansерlerde lenf nodu oranının (LNO) prognostik önemini belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Servisimizde nonmetastatik kolorektal kansер nedeni ile opere edilen 205 hastanın karakteristik ve patolojik özellikleri retrospektif olarak incelenerek kaydedildi. Metastatik lenf nodlarının çıkarılan toplam lenf noduna oranının 1/4, 1/2, 3/4 ve 1 arasında olmasına göre hastalar 4 gruba ayrıldı. Bu gruplardan LNO₁ lenf nodu oranının 0 ile 1/4 arasında kalan hasta grubunu, LNO₂ 1/4 ile 1/2 arasında kalan hasta grubunu, LNO₃ 1/2 ve 3/4 arasında kalan hasta grubunu ve LNO₄ de 3/4 ile 1 arasında kalan hasta grubunu temsil etmektedir. Bu çalışmada ayrıca lenf nodu oranı 1/2'nin altındaki ve 1/2'nin üstündeki farklılığın değerlendirilebilmesi amaçlanarak iki grup daha oluşturuldu. Bu gruplar da LNO_A ve LNO_B olarak adlandırıldılar. LNO_A grubu lenf nodu oranının 0 ile 1/2 arasında olan hastaları, LNO_B grubu ise lenf nodu oranının 1/2 ile 1 arasında olan hastaları temsil etmektedir. Çalışmada elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilmiş, normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde bağımsız gruplarda t testi ve tek yönlü varyans analizi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde ise Mann Whitney U veya Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. Yaşam analizleri için Kaplan-Meier ve Cox regression analizleri, grup karşılaştırmalarında ise Log rank testi kullanılmıştır. p değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 17.0 Evaluation Version (Statistical Package for Social Sciences Chicago, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Bulgular: LNO göre oluşturulan gruplardaki sağkalım oranları değerlendirildiğinde LNO₁ grubunda 5 yıllık sağkalım oranı % 57 iken LNO₂ grubunda % 52, LNO₃ grubunda % 31 ve LNO₄ grubunda % 28 olarak tespit edildi. Toplam sağkalım süresi ve oranları açısından gruplar karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p_a=0,026). LNO_A ve LNO_B gruplarında mortalite oranları sırasıyla % 48,8 ve % 74,4 iken 5 yıllık sağkalım sırasıyla % 57 ve % 29 olarak bulundu. LNO_A ile LNO_B grupları arasında yapılan istatistiksel çalışma sonucundaki değerler diğer gruplandırmaya oranla daha anlamlı olup çalışmaya alınan prognostik faktörler içinde en kuvvetli prognostik faktör olarak lenf nodu oranının yükseldikçe sağkalımın azaldığını göstermektedir. LNO artıkça hem mortalitenin anlamlı olarak yükseldiği (p=0,004) hem de sağkalımın diğer prognostik faktörlere göre çok daha anlamlı bir şekilde düştüğü görüldü (p=0,002). Mortalite, 5 yıllık sağkalım ve GSK açısından en önemli prognostik faktör LNO olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: Yetersiz lenf nodu çıkarılmış hastalarda LNO, doğru evreleme için adjuvan tedaviye karar vermede ve prognozu daha iyi kestirebilmede hekimlere yol gösterecek önemli parametrelerden biri olabilir.

Anahtar Sözcükler: Kolorektal kanser, lenf nodu oranı, evreleme, prognoz

ABSTRACT

The Prognostic Importance of Lymph Node Ratio in Colorectal Cancers in Which Curative Resection Was Implemented

Purpose: This study was carried out to define the prognostic importance of lymph node ratio (LNR) in colorectal cancers in which curative resection was implemented.

Materials and Methods: The characteristic and pathological features of 205 patients who had been operated because of colorectal cancer at the General Surgery Department of Çukurova University were recorded after being investigated retrospectively. The patients were classified into 4 groups (1/4, 1/2, 3/4 and 1) according to the rate of metastatic lymph nodes to the removed total lymph nodes. LNR₁ represents the patients whose lymph node ratio is between 0 and 1/4, LNR₂ represents the patients whose lymph node ratio is between 1/4 and 1/2, LNR₃ represents the patients whose lymph node ratio is between 1/2 and 3/4, LNR₄ represents the patients whose lymph node ratio is between 3/4 and 1. Moreover in this study, two groups were formed as the difference of the rate of lymph node below 1/2 and above 1/2 were aimed to evaluate and two other groups were formed to evaluate the effect of the number of removed total lymph node on survival. These groups are named as LNR_A and LNR_B. LNR_A represents the patients whose lymph node ratio is between 0 and 1/2, LNR_B represents the patients whose lymph node ratio is between 1/2 and 1. The relevancy of the data obtained from the study to the normal distribution was tested; independent groups t-test and one way variance analysis were used in the analysis of continuous variables that showed normal distribution and Mann Whitney U test or Kruskal Wallis test were used in the analysis of continuous variables that did not show normal distribution. In the analysis of categorical variables, chi-square test was used. Kaplan-Meier and Cox regression analysis were used for life analysis and Long rank test was used in the group comparisons. The results in which p value was <0.05 were accepted as statistically significant. The statistical analysis of the data was made by SPSS 17.0 Evaluation Version (Statistical Package for Social Sciences Chicago, USA) package program.

Findings: When the rates of survival in the groups which were formed according to the LNR were evaluated, it was found out that the rate of 5-year survival in LNR₁ was 57% while it was 52% in LNR₂, 31% in LNR₃ and 28% in LNR₄. The difference between the groups was found as statistically significant when they were compared in terms of survival time and rates (p=0.026). The rate of mortality in LNR_A and LNR_B groups were found as 48.8% and 74.4%, respectively whereas 5-year survival rates were 57% and 29%, respectively. The results of the statistical study between LNR_A and LNR_B groups revealed that the values were more significant compared to the other grouping and as the lymph node rate, which was the strongest prognostic factor of all prognostic factors taken into this study, increased while survival rate decreases. It was also observed that both mortality increased significantly (p=0.004) and survival decreased a lot more significantly than the other prognostic factors (p=0.002) as LNR increased. It was determined that LNR was the most important prognostic factor in terms of mortality, 5-year survival and GSK.

Result: LNR can be one of the important parameters on the decision of the medical doctors about the adjuvant therapy for the correct surgical staging and on the better prediction of prognosis in the patients with insufficient lymph node removal.

Key Words: Colorectal cancer, lymph node rate, staging, prognosis

1. GİRİŞ

Kolorektal kanserler tüm dünyada dördüncü sıklıkta görülen kanser tipi olup 1990 yılında 783 000 yeni vaka bildirilirken 2002 yılında 1 milyon yeni vaka bildirilmiştir. Mortalite oranı % 50'ye yakın olması nedeniyle batı ülkelerinde kanserle ilişkili ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır. Son yüzyıl içerisinde kolorektal kanser insidansı giderek artmasına karşın, erken tanı ve tedavideki gelişmeler nedeniyle kanserle ilişkili sağkalımda önemli bir ilerleme sağlanmıştır.¹

Kolorektal kanserlerle mücadelede kanserin erken evrede yakalanması çok önemlidir. Son 30 yılda gelişmiş ülkelerde insidans ve mortalite azalmakta olup gelişmiş merkezlerden ve modern ilaçlardan faydalanma olanakları oldukça artmıştır.^{1,2} Sağlık Bakanlığının yayınlamış olduğu istatistiklere göre kolon kanseri erkeklerde 6. sırada iken rektum 8.sırada, kadınlarda ise kolon kanseri 6. sıradadır (Şekil 1, Şekil 2).

Son yarım yüzyıl içerisinde yapılan çalışmalarda pek çok faktör kolorektal kanserli hastalarda sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Bağırsak duvar penetrasyonu, bölgesel lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı en önemli prognostik faktörler olarak kabul edilmiş ve çoğu evreleme sisteminin de temelini oluşturmuştur. Pek çok çalışmada kolorektal kanser evresinin prognoz ile yakın ilişkili olduğu doğrulansa da prognozun yalnızca anatomik yaygınlıkla değil, hasta ve tümör ile ilişkili pek çok farklı faktörle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca rekürrens veya ölümden sorumlu tek bir prognostik faktörün olmadığı da bilinmektedir.^{2,3}

Hastalığın birincil tedavisi cerrahidir. Tümörün, mezenterik lenf nodları ile anblok çıkartılması gerekir. Lenf nodu tutulumun artması ile survi süresi azalır. Kolon ve rektum kanserlerinde nodal inceleme ve değerlendirilmesinin artması ile beraber evrelemedeki doğruluk oranı ve sağkalım süresi artmıştır.^{4,5}

Kolektomi materyalindeki lenf nodu sayısı çok farklı çıkabilmektedir. Bunun sebepleri, cerrahi tekniğe, patoloğun spesimendeki lenf nodunu bulabilme becerisine veya hastadaki lenf nodu sayısına bağlı olabilir. Cerrahiye eklenecek eksiksiz bir lenfadenektomi ile ilgili karşıt görüşler vardır. Bazı araştırmacılar eksiksiz lenfadenektominin tedaviye yararlı olduklarını inanırken diğer araştırmacılar sadece evrelemeye faydası olduğuna inanırlar.⁶

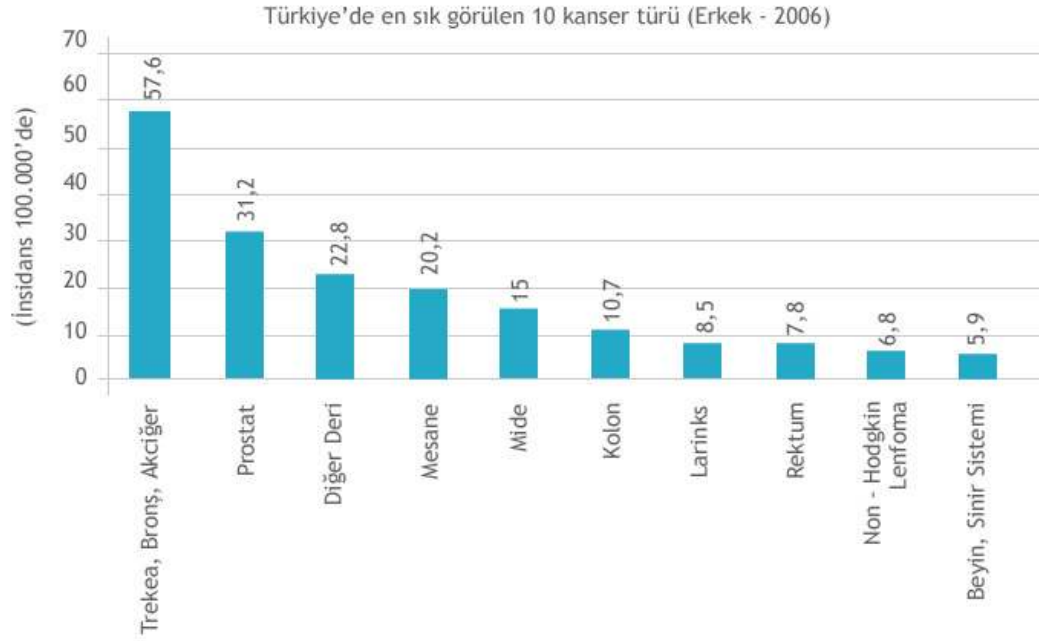
Adjuvan kemoterapi protokollerine karar verilirken dikkat edilen en önemli faktör lenf nodlarının tutulumudur.⁷ Yetersiz evreleme sonucunda hastalar adjuvan tedavinin olası faydalarından yararlanamayarak düşük sağkalım oranları gösterebileceği gibi olduğundan fazla evreleme sonucunda ilaçların yan etkilerine gereksiz yere maruz kalacaklardır.

En yaygın kullanılan evreleme sistemi “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) ve “International Union Against Cancer” (UICC)’nin tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evreleme sistemidir.⁸ TNM evreleme sisteminde metastatik lenf nodu sayısı önemlidir. Metastatik lenf nodlarının sayısı; diseksiyon genişliğinden, cerrahi teknikten, patoloğun değerlendirmesinden ve lenf nodu izolasyonunda kullanılan teknikten etkilenmektedir. Yetersiz lenf nodu diseksiyonunda TNM evrelemesi de sağlıklı olmamaktadır. Doğru evreleme için çıkarılması gereken yeterli lenf nodu sayısı konusunda birçok araştırma yapılmış ancak halen net bir sayı üzerinde anlaşılammıştır.^{9,10} Rektal kanser rezeksiyonu uygulanmış hastalarda doğru evreleme için başta AJCC kılavuzları, ve “American Society of Clinical Oncology” (ASCO) olmak üzere birçok kuruluş en az 12 lenf nodunun diseke edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.^{11,12}

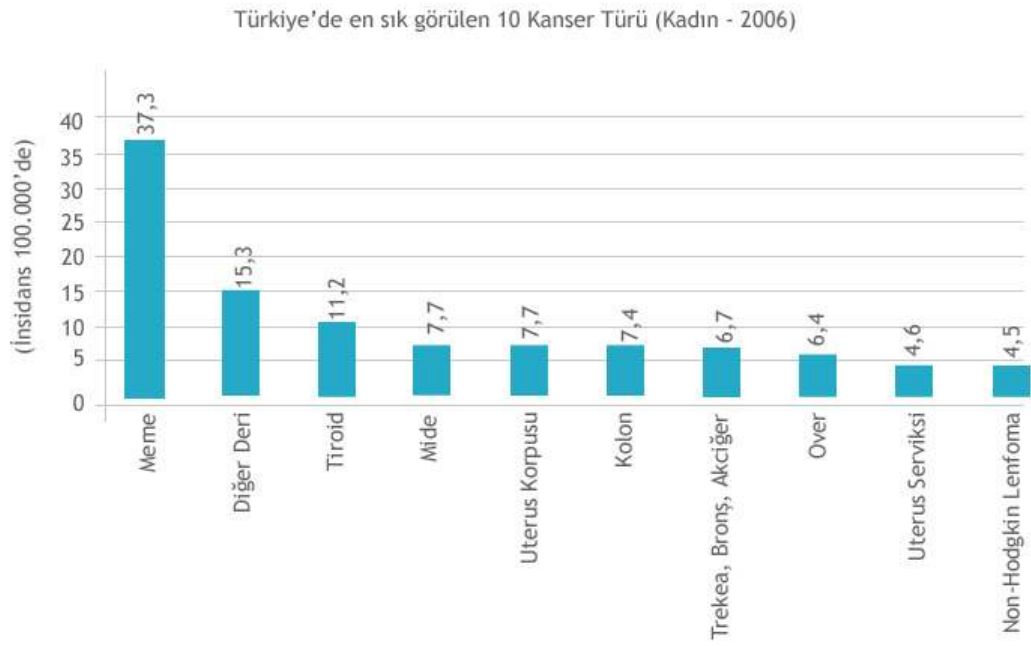
Çeşitli çalışmalarda yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılmış nod-negatif kolon kanserli hastalarda kötü sağkalım oranları gösterilmiştir.^{13,14} Araştırmacılar bunun nedenini yetersiz cerrahi veya patolojik değerlendirmeye bağlı yanlış evrelemeye bağlamaktadır.

Berger ve arkadaşları incelenen lenf nodu sayısını KRK için bağımsız prognostik faktör olarak belirtmişlerdir.¹⁵ Bu bulguya dayanarak lenf nodu oranının (metastatik lenf nodu sayısının toplam lenf nodu sayısına oranı) daha güvenilir ve doğru bir değer olabileceği düşünülmüştür. Lenf Nodu Oranı (LNO) KRK’den önce meme, mide, pankreas kanserleri için de çalışılmıştır.^{16,17} Halen LNO ile KRK prognozu arasındaki ilişki sistematik olarak değerlendirilmemiş ve bir konsensus oluşmamıştır.

Bu tezin amacı kliniğimizde radikal rezeksiyon uygulanmış kolorektal kanserli hastalarda LNO’nın sağkalım üzerine etkisini araştırmaktır.



Şekil 1. Türkiye’de kanser insidansı, erkekler, Sağlık Bakanlığı kanser istatistikleri 2006



Şekil 2. Türkiye’de kanser insidansı, kadınlar, Sağlık Bakanlığı kanser istatistikleri 2006

2. GENEL BİLGİLER

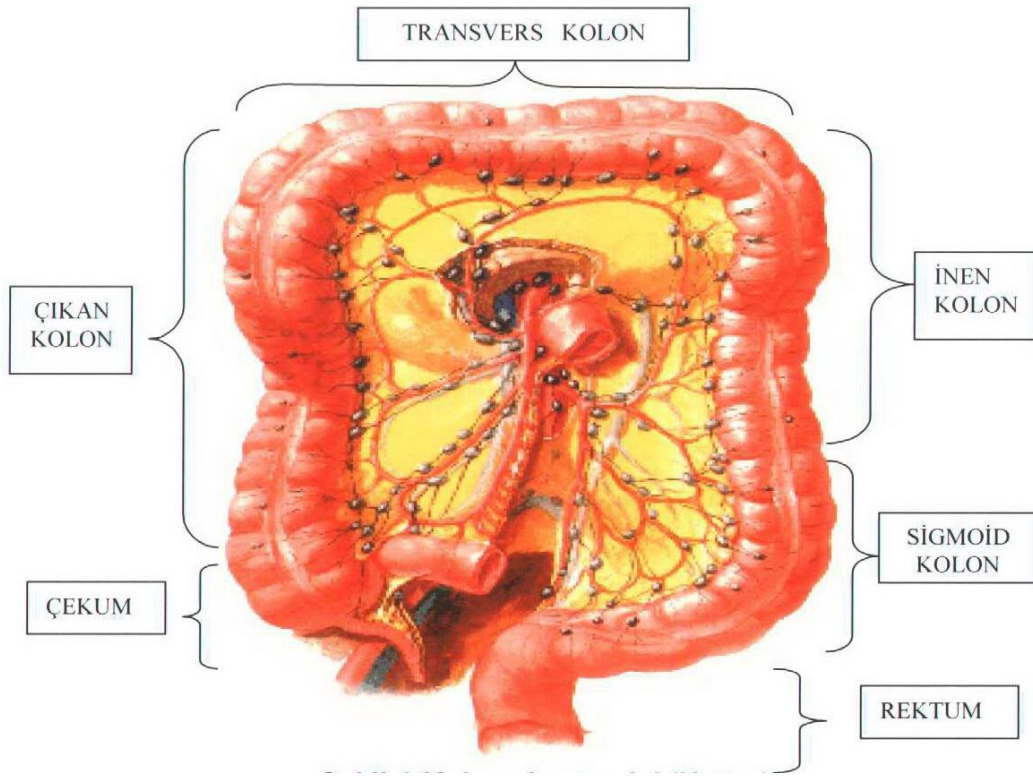
2.1. Kolon ve Rektum Embriyolojisi

Gestasyonun dördüncü haftasında gelişen primitif bağırsak; ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut), son bağırsak (hindgut) olmak üzere üçe ayrılır. Orta bağırsaktan, ince bağırsaklar ve transvers kolonun orta kısmının proksimalinde kalan kalın bağırsaklar gelişir. Son bağırsaktan transvers kolonun orta kısmından başlayarak anüsün proksimaline kadar olan kalın bağırsaklar ve alt ürogenital sistem gelişir. Altıncı gestasyonel haftada gelişen orta bağırsak karın dışına çıkarken süperior mezenterik arter etrafında saat yönünün tersine 270°'lik dönüşünü tamamlayarak karın içerisindeki son halini alır. Son bağırsak ise 6. haftada anatomik septumla ventralde ürogenital sinüs ile dorsalde rektuma bölünen kloaka ile sonlanır.¹⁸

2.2. Kolon ve Rektum Anatomisi

Kalın bağırsaklar yaklaşık 120-200 cm olup ileoçekal valvden anüse kadar uzanır. Bu mesafe, toplam gastrointestinal sistem uzunluğunun hemen hemen 1/5'ini teşkil eder. Terminal ileum ileoçekal valvde posteromedial sınırdaki çekuma eklenir. Transvers kıvrımı (ince bağırsak tek antimezenterik yağ uzantısı) ileoçekal valvin hemen proksimalinde distal ileumda lokalizedir. Çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşmaktadır (Şekil 3).¹⁸

Duodenum önünden geçen dikey bir planla sağ ve sol kolon olmak üzere ikiye ayrılır. Sağkolon; çekum, apendiks, çıkan kolon, fleksura hepatica ve transvers kolon başlangıcına kadar, sol kolon; transvers kolonun distali, fleksura lienalis, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşur. Terminal ileum ile kolon arasındaki geçiş yerinde olan kapağa, kolon kapağı, Bouhin kapağı veya ileo-çekal-valv denir. Bu kapak alt ve üst dudaktan oluşur. Dudaklar çift kat mukoza ve sirküler adalelerden meydana gelmiştir. Bu valv bir sfinkter görevi görerek içeriğin ileumdan çekuma hızla boşalmasına ve reflüye engel olur.¹⁸



Şekil 3. Kolon anatomisi (Netter Anatomi Atlası)

2.2.1. Çekum

İleoçekal valvin hemen üstünden geçen yatay çizginin altında kalan kalın bağırsak, çekum adını alır. Çıkan kolonun antimezenterik tarafında bulunur ve mezenteri olmayan geniş kör bir poştur. Uzunluğu 4-8 cm, çapı yaklaşık 7,5-8,5 cm olup kolonun en geniş kısmıdır. Sağ iliak çukurda intraperitoneal yerleşmiştir. Üzerinde appendiksin yapıldığı yerden tenya mezokolika, tenya libera, tenya omentalis adlarını alan üç tenya başlar. Kolonun çapı sigmoid kolona doğru giderek küçülür. Sigmoid kolonda çap 2,5 cm'e düşer ve burası kolonun en dar kısmıdır. Bu çap farklılığı, semptomlar görülmeden önce çekal tümörlerin büyük hacimlere ulaşırken, sigmoid tümörlerin daha küçük çaplarda semptomatik hale gelebildiğini açıklar.

Daha geniş çapı nedeniyle çekum distal obstrüksiyonun olduğu durumlarda kolon rüptürünün en sık görüldüğü bölgedir.¹⁸

2.2.2. Çıkan Kolon

Çekumdan başlayıp karaciğerin alt yüzüne kadar çıkar ve burada hepatik fleksurayı yapar. Uzunluğu yaklaşık olarak 15-20 cm olup çapı çekumdan dardır. Ön ve

yan tarafları peritonla kaplı olup retroperitoneal yerleşimlidir. Doğrultusu aşağıdan yukarıya ve önden arkaya doğru eğiktir.¹⁸

2.2.3. Transvers Kolon

Hepatik fleksura ile splenik fleksura arasında uzanır. Ortalama 40-50 cm uzunluğundadır. Uzun bir mezoya sahip olan transvers kolon peritonize olup iki kolon dirseği arasında konkavlığı yukarı bakan bir yay yapar. İntraperitoneal yerleşimli transvers kolonun sekonder olarak bursa omentalis ile kaynaşmış bir mezenteri vardır.¹⁸

2.2.4. İnen Kolon

Splenik fleksuradan başlayıp pelvis girişinde sigmoid kolona kadar uzanır. Ortalama 25-30 cm uzunluğundadır. Kolonun ön ve her iki yan yüzü peritonla kaplı olup retroperitoneal yerleşimlidir.¹⁸

2.2.5. Sigmoid Kolon

Krista iliaka hizasında psoas kası kenarından başlar, üçüncü sakral vertebra hizasında rektumda sonlanır. Ortalama 40 cm kadardır. Pelviste bulunan üst ve alt kenarları fikse, orta kısmı çok mobildir. Bu özelliğinden dolayı volvulus en sık sigmoid kolonda görülür.

Tamamen peritonla kaplı ve mezokolonu olup intraperitoneal yerleşimlidir. Bu seviyede tenya sayısı biri önde diğeri arkada olmak üzere iki tanedir. Bu tenyalar rektuma gittikçe rektumun longitudinal kas lifleri ile uzanarak kaybolur. Sol üreter sigmoid mezokolonun tabanından intersigmoid girinti içinden geçer. Rektosigmoid bölge ise bazı anatomik farklılıkları ile kolonun diğer bölümlerinden ayrılır. Periton, tenyalar ve appendiks epiploikalar bu bölgede kaybolur. Kolon çapının en dar yeri olup, bariz bir mezenteri yoktur.¹⁸

2.2.6. Rektum

Rektum yaklaşık 12-15 cm uzunluğunda ve sigmoid kolon ile sakrum eğilimini takip eden anal kanal arasında uzanır. Anterior peritoneal refleksiyon kadınlarda anüsün yaklaşık 5-7 cm, erkekte ise 7-9 cm üzerindedir. Posterior peritoneal refleksiyon

genelde anüsün 12-15 cm üzerinde yer alır. Rektumun üst 1/3 bölümü ön ve yan yüzeylerinde peritonla örtülüdür.

Orta 1/3 bölümünün yalnızca önyüzü periton tarafından çevrilir ve alt 1/3 bölümü peritoneal izdüşümün altındadır. Rektumun proksimali, yaklaşık olarak sakral promontoriumun seviyesinde longitudinal bir kas tabakasını şekillendirmek üzere birleşen kolonun tenya kolileri düzeyi olarak tanımlanır. Rektum üç keskin kavis içerir. Proksimal ve distal kavisler sola doğru konveks, orta kavis ise sağa doğru konvekstir. Bu katlantılar lümen içinde sol üst (4-7 cm), sağ orta (8-10 cm) ve sol alt (10-12 cm) da bulunan Huston valvlerine karşılık gelmektedir. Dördüncü sakral cisim seviyesinde başlayarak sakrumu örten ve sinirlerle damarların üzerinden geçen, rektumun arkasında uzanan Waldeyer fasyası yoğun bir rektosakral fasyadır. Ekstraperitoneal rektumun önünde erkekte rektovezikal septum ve kadında rektovajinal septum olarak bilinen Denonvillier fasyası bulunur.^{18,19}

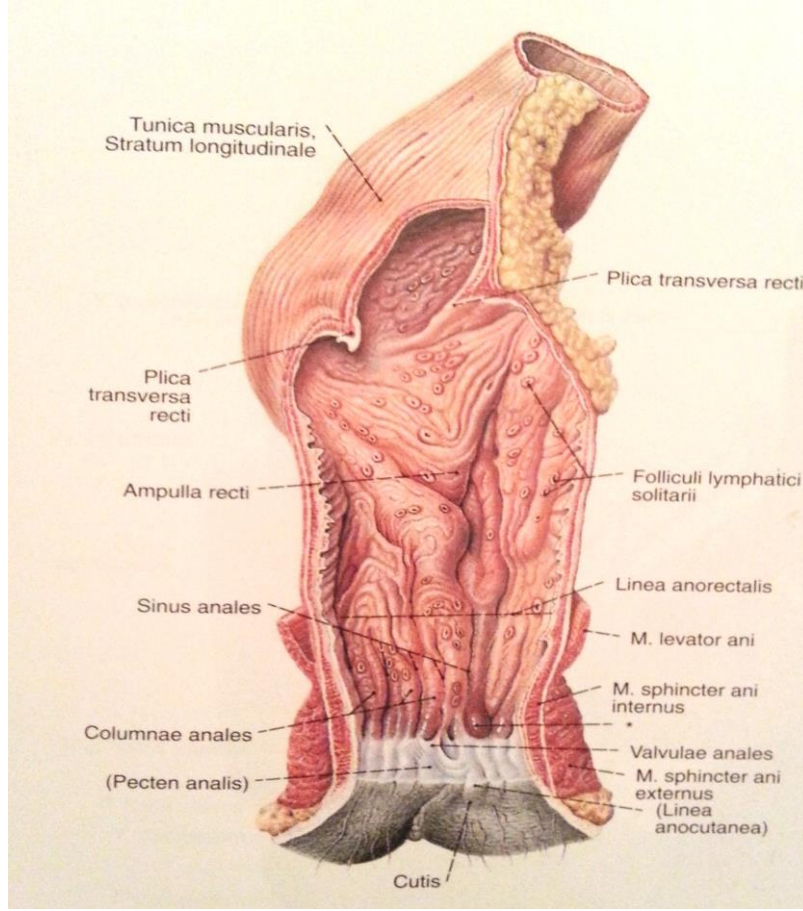
2.2.7. Anal Kanal

Anal kanal pelvik diaframdan başlar ve anal sınırdan biter. Yaklaşık olarak 4 cm uzunluğundadır. Anatomik anal kanal anal sınırdan dentat sınıra kadar uzanır. Bununla birlikte pratikte cerrahi anal kanal ise anal sınırdan puborektalisin rektal tuşe ile palpe edilebilen sirküler alt sınırını oluşturan anorektal halkaya dek uzanan bir yapı olarak tanımlanır. Anorektal halka dentat sınırın 1,5-2 cm üzerindedir. Anal sınır anodermal ve perianal deri arasındaki birleşme yeridir. Dentat sınır anal sınırın 1,5-2 cm üzerinde yerleşmiş gerçek bir mukokutanöz bileşkedir.^{18,19}

Anal kanal birlikte anal sfinkter mekanizmasını oluşturdıkları internal ve eksternal bir sfinkter tarafından çevrilmiştir. İnternal sfinkter rektumun iç sirküler düz kasının devamından meydana gelmiştir. İstemsiz bir kastır ve istirahat halinde iken kasılı durumdadır. Eksternal sfinkter U şeklinde üç halkadan oluşan (subkutanöz, süperfisyal, derin) çizgili, istemli bir kastır (Şekil 4).

Pubokoksigeal, ileokoksigeal ve puborektal kaslar Levator Ani kasını meydana getirir. Bunlar birbirini saran tek bir birim gibi hareket eden kas bölümleridir.

Morgagni kolonları dentat sınırın hemen üzerinde bulunan ve distalinde anal kriptlerden oluşan 8-14 adet longitudinal mukozal katlantıdan meydana gelir.^{18,19}



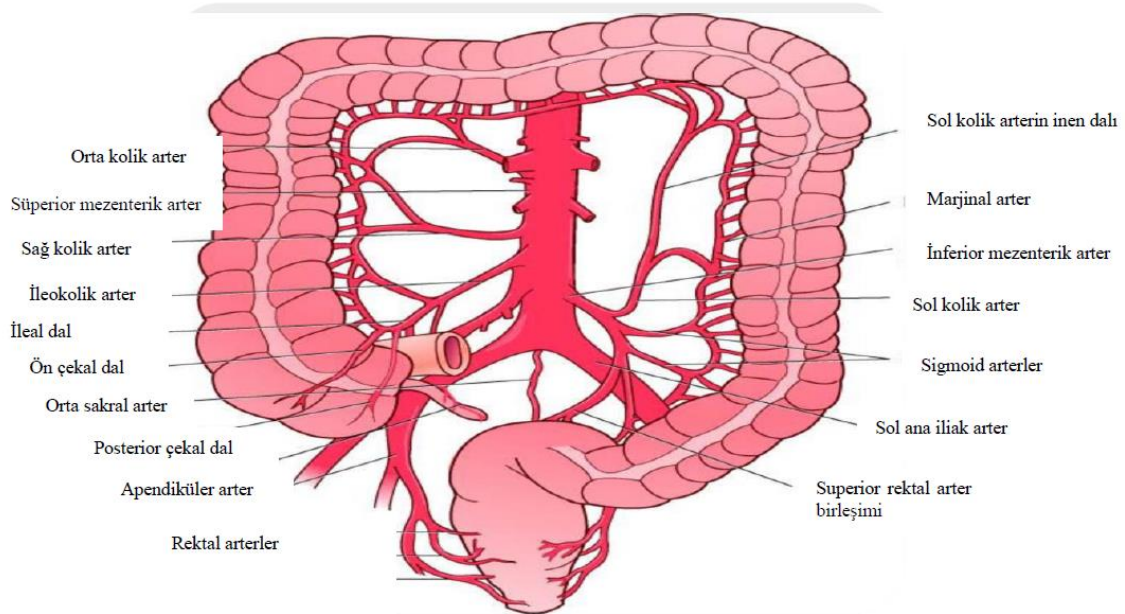
Şekil 4. Rektum ve anal kanal anatomisi (Sobotta Anatomi Atlası)

2.2.8. Arteriyel Beslenme

Superior Mezenterik Arter (SMA); Sağ kolon arteriyel beslenmesini ince bağırsak gibi SMA sağlar. SMA, L1 seviyesinde Trunkus Çölyakus'un 1.25 cm distalinde aortun önyüzünden çıkar, pankreasın arka yüzünden geçip, pankreas alt sınırı ile duodenumun 3.kısmı arasında seyrederek. Üç ana dalı mevcuttur; Arteria Kolika Media, Arteria Kolika Dekstra ve Arteria İleokolikadır. Arteria Kolika Media transvers kolonu besler, yan dalları ile sağ ve sol kolik arterler arasında anastomozları vardır. Arteria Kolika dekstra, Arteria Kolika Media'nın SMA'dan ayrıldığı yerin 1-3 cm distalinden başlar veya İleokolik arterle beraber SMA'dan ayrılır ve hepatik fleksura ile beraber çıkan kolonu besler. Arteria İleokolika çekumu ve appendiküler arter dalı ile de appendiksi besler. Appendiküler arter terminal arter olup başka arterlerle anastomoz yapmaz. Kolonu besleyen arterler, arkadlar oluşturur ve bunlardan vasa rektal medial kolon duvarına geçerler.

Vasa rektiller iki dala ayrılarak, kısa dalı mezenterik yüzü, uzun dalı lateral ve antimezenterik kısmı besler ve bu bölgede anastomozlar yaparlar.^{18,19}

İnferior Mezenterik Arter (İMA); Sol kolon arteryel beslenmesini İMA'den sağlar. İMA aort bifurkasyonunun 2-4 cm proksimalinden, renal arterlerin distalinden, L3 hizasında, aortun ön yüzünden çıkar. Arteria Kolika Sinistra İMA'nın ilk 3 cm'lik kısmından çıkar, yukarı ve aşağı doğru uzanan iki dala ayrılır. Üstteki dalı transvers mezokolonda seyrederek ve splenik fleksurada veya distal transvers kolon hizasında Arteria Kolika Media ile anastomoz yapar. Aşağı doğru uzanan dalı ise sigmoid mezokolon içinde seyrederek, inen kolonu besler ve sigmoid arterle anastomoz yapar. Arteria Sigmoidea ise tek başına çıkabileceği gibi dallara ayrılarak da İMA'den ayrılabilir. Arteria Rektalis Süperior İMA'nın terminal dalıdır, S3 seviyesine kadar uzanır ve rektosigmoid bölgeyi besler (Şekil 5).^{18,19}



Şekil 5. Kolonun arteryel sistemi (Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL(eds): Sabiston Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practice 17th Ed. 2004, p.1407)

Drummond'un Marjinal Arteri; Kolonun mezenterik sınırını paralel olarak takip eden, bağırsak duvarından 1-8 cm mesafede kollaterallerden oluşur. İleokolik, sağ, orta ve sol kolik arterlerin yaptığı kemerler periferde birleşip, kolonun mezenterik sınırı boyunca uzanıp, kolona vasa rektalar verirler. Marjinal arter superior rektal artere kadar uzanabilir.^{18,19}

Riolan Kavsi; Arteryel kemerlerden oluşan, mezenterik köke yakın yerleşimli ve İMA sol kolik dalı ile SMA orta kolik dalı arasında bulunur. Kıvrık yapısı nedeniyle sıklıkla dolambaçlı mezenterik arter adıyla anılır.^{18,19}

Rektum ve Anal kanalın arterleri; Bunlar Süperior, orta, inferior ve median sakral arterlerdir. İMA'in terminal dalı, A.İliaka kominis Sinistra'yı çaprazladıktan sonra oluşan Süperior Rektal Arterdir ve rektumun arka duvarına doğru iner. S3 seviyesinde ikiye ayrılarak üst ve orta rektumu besler.

Orta rektal arter A. İliaca İnternadan çıkar, erkekte rektumun kas yapısı ve prostat bezini beslerken, kadınlarda bazen olmayabilir, yerini uterin arter almıştır. Denonvillier fasyası boyunca geçer ve anorektal halka seviyesinde anorektal yüzden rektal duvara girerler.

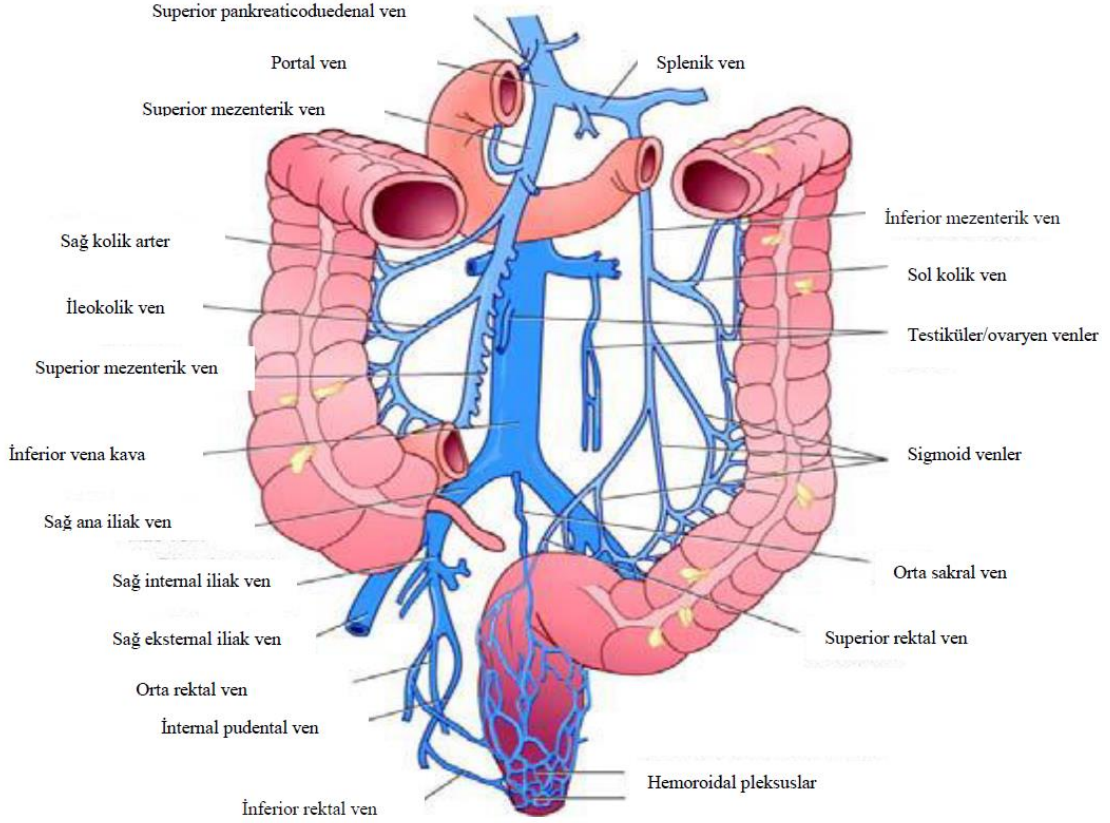
İnferior rektal arter internal pudental arterden çıkar, öne ve mediale doğru ilerleyerek anal kanalın pektinat çizgi distalinde kalan kısmı beslerler. Median sakral arter aort bifurkasyosunun hemen altında çıkar ve periton arkasından alt lomber vertebraların, sakrumun ve koksiksin ön yüzünden aşağı doğru iner. Rektum arka duvarında birkaç küçük dal verir.^{18,19}

2.2.9. Venöz Drenaj

Aynı isimli arterlerin beslediği alanlardaki venöz dönüşü sağlarlar. Sağ kolonun venöz dönüşü Süperior mezenterik ven (SMV) yoluyla portal vene ulaşır. Sol kolonun venöz dönüşü ise İnferior mezenterik ven (İMV) yoluyla splenik vene, oradan da portal vene olmaktadır.

Çekum ve appendiks bölgesindeki venöz dönüş, ileokolik ven yoluyla SMV'e ulaşır. Çıkan kolon ve hepatik fleksuradaki venöz dönüş, V. kolika dekstra yoluyla, transvers kolon venöz dönüşü ise middle kolik ven yoluyla SMV'e doğrudur. Splenik fleksuradaki venöz dönüş, hem V. kolika media ile hemde V. kolika sinistra yoluyla olmaktadır. İnen kolon venöz dönüşü, V. kolika sinistra yoluyla, sigmoid kolon venöz dönüşü ise V. sigmoidea yoluyla İnferior mezenterik vene (İMV) doğrudur. İMV inen kolon, sigmoid kolon ve proksimal rektumu drene eder. Treitz ligamanının solunda retro peritoneal lokalizasyonda gider, pankreasın arkasından devam eder ve splenik venle birleşir. Rektumun venöz drenajı arterlerine paralel seyreder, portal ve sistemik (kaval)

dolaşımın her ikisine birden boşalır. Rektumun üst kısmı Süperior rektal ven aracılığıyla İMV'e drene olur.



Şekil 6. Kolonun venöz sistemi (Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL(eds): Sabiston Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practice 17th Ed. 2004. p.1412)

Bu drenaj portal sistemidir. Orta ve alt bölge ise Middle rektal ven ve İnferior rektal ven aracılığıyla İnterneal pudental vene ordan da internal iliak ven yoluyla sistemik dolaşıma drene olurlar. Süperior rektal ven (Portal) ile middle ve inferior rektal venler (sistemik) arasında anastomozlar bulunmaktadır ve bunlar bir portosistemik şant meydana getirirler. Dentat sınırın üzerinde üç submukozal hemoroidal yapı vardır. Sol lateral, sağ posterolateral ve sağ anterolateral internal hemoroidal venler süperior rektal vene drene olur. Dentat hattın altında eksternal hemoroid venler pudental venlere drene olur.^{18,19}

2.2.10. Lenfatik Drenaj

Kolon submukoza ve muskularis mukozada lokalize lenfatik kanallarla çevrilidir. Sirküler dizilmiş lenfatikler annüler lezyonlara neden olmaktadır. Bu nedenle tümörler bağırsağı genellikle çepeçevre sarma eğilimindedirler. Bu segmental mimari yapı tümörlerin longitudinal intramural yayılımını sınırlar. Submukozal ve serozal zonlara dairesel ilerlemeler yine annüler lezyonlarla sonuçlanır.

Lenfatiklerde arterleri takip eder (Şekil 7).

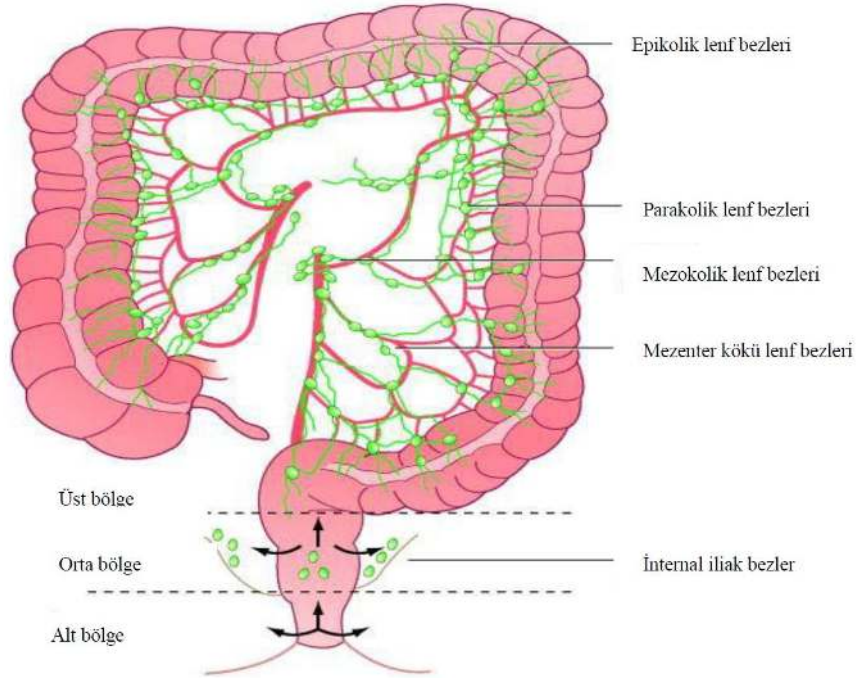
- **Epikolik lenf bezleri:** Küçüktür ve hemen kolon duvarı üzerinde seröz membranın altında yerleşmişlerdir.

- **Parakolik lenf bezleri:** Bağırsak duvarı ile marjinal arter arter arasında bulunurlar.

- **Mezokolik (İntermezenterik) lenf bezleri:** Kolonun esas damarları SMA, İMA boyunca uzanırlar.

- **Mezenter kökü (Principal) lenf bezleri:** Süperior ve inferior mezenterik arter kökü etrafındaki ve aortik düğümler ile sol lomber düğümleri içerir.

Rektum ve anal kanal lenf yolları, biri pektinat çizginin üstünde, biri de altında olmak üzere iki duvar dışı plexus oluşturur. Üst plexus, arka rektum düğümlerinden süperior rektal arter boyunca bir düğüm zincirine ve İMA boyunca aortik ganglionlara drene olur. Orta ve inferior rektal arteri takip eden lenf ganglionları ise hipogastrik ganglionlara ve pelvis yan duvarlarında iliaka interna lenf ganglionlarına drene olur. Rektum alt, anal kanal ve perineal derinin lenfatik drenajı her iki taraf inguinal lenf bezleri ve Arteria iliaca interna etrafındaki lenf bezlerine doğru olmaktadır.^{18,19}



Şekil 7. Kolonun lenfatik drenajı (Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL(eds): Sabiston Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practice 17th Ed., 2004. p.1413)

2.2.11. Sinirleri

Sempatik sinirler peristaltizmi inhibe ederken, parasempatikler ise stimüle eder. Sağ kolona giden sempatik lifler spinal kordun aşağı altıncı torasik segmentinden kaynaklanır. Torasik splanik sinirlerle çölyak pleksusa sonra da süperior mezenterik pleksusa geçerler. Sağ kolonun parasempatikleri sağ vagustan gelir. Sol kolonun ve rektumun sempatik innervasyonu ilk üç lumbal segmentten kaynaklanır. Bu sinirler preaortik pleksuslara katılır ve aorta bifurkasyonunun aşağısında inferior mezenterik pleksus adını alır. Sol kolonun parasempatikleri rektumun her iki yanında 'nervi erigentesleri' oluşturmak üzere sakral sinirlerden (S2, S3, S4) gelir. Sakral parasempatiklerin uzantıları splenik fleksura bölgesine hipogastrik pleksuslar yoluyla çıkar.^{18,19}

Rektumun innervasyonu pelvisin ürogenital organları ile paylaşılır. Torakokolumnar segmentlerden çıkan sempatik sinirler inferior mezenterik pleksusu oluşturmak üzere inferior mezenterik arterin altında birleşir. Bu saf sempatik sinirler aortik bifurkasyonun altında lokalize süperior epigastrik pleksuslara inerler. Daha sonra hipogastrik sinir adıyla ikiye ayrılıp pelvise inerler. Aşağı rektum, mesane ve cinsiyet

organları hem erkek hemde kadında hipogastrik sinir yoluyla sempatik innervasyon alırlar. Inferior mezenterik pleksustaki bir hasar, inferior mezenterik arter ligasyonu sırasında meydana gelebilir. Nervi erigentes (S2, S3, S4)'den çıkan parasempatik lifler pelvik pleksusu oluşturan hipogastrik sinirle, rektumun önü ve yanında birleşerek, burdan çıkan dallar, rektumu, internal anal sfinteri, prostatı, mesaneyi ve penisi innerve eder. Bu bölgenin cerrahi diseksiyonunda pelvik otonomik sinirlerin hasarı mesane disfonksiyonu ve impotansla sonuçlanabilir. İnternal anal sfinterin motor innervasyonu kontraksiyona neden olan sempatik ve kontraksiyonu inhibe eden parasempatik lifler ile dir. Eksternal anal sfinkter ve levator ani kası internal pudental sinirle innerve olur.

Rektumun distansiyonu internal sfinkterin relaksasyonu ile sonuçlanır. Eksternal sfinkter istemli olarak kasılır.^{18,19}

2.3. Kolon ve Rektum Histolojisi

Kolon ve rektum şu tabakalardan oluşmaktadır:

- i. Mukoza
 - Lamina epitelialis
 - Lamina propria
 - Muskularis mukoza
- ii. Submukoza
- iii. Muskularis Propria
- iv. Seroza

2.3.1. Mukoza

Kolon mukoza epiteli kolumnar yapıdadır ve dallanmayan düz Lieberkuhn kriptleri içerir. Kriptlerin çevresindeki hücreler basit kolumnar hücreler olup yer yer goblet hücreleri de bulunur. Kriplerin tabanı haricinde çoğunlukla goblet hücreleri dizilmiştir. Kript tabanında ise amin prekürsör ve karboksilasyon hücreleri ile enterokromaffin hücreleri baskındır. Lamin propria kapiller ağı çevreleyen bağ dokusudur. Muskularis mukoza lenfatik bir ağ içeren, ince bir kas lifi tabakasıdır.^{3,20} Kolondaki absorbtif hücreler Na ve H₂O emiliminden sorumludur. Epitel hücrelerinin bazal kısmından Na'nın aktif transportunu takiben su pasif olarak emilir.^{19,20}

2.3.2. Submukoza

Kolonun submukoza tabakası kan damarları, lenfatikler ve Meissner pleksusunu içeren bir bağ dokusu tabakasıdır.³

2.3.3. Muskularis Propria

Kolonun muskularis propriası sirküler ve longitudinal kaslarından oluşur. İçteki sirküler kas tüm kolon ve rektum boyunca uzanır ve internal sfinkter kasını oluşturmak üzere anüste sonlanır. Auerbach'ın Myenterik pleksusu sirküler kas üzerinde seyreder. Longitudinal kas tenya koli adını alan üç grup halinde çekumdan başlayarak sigmoid kolon ve rektum birleşim yerinde iç içe geçerek bir halka şeklinde sonlanırlar.^{3,19,20}

2.3.4. Seroza

Kolon, intraperitoneal olduğu alanlarda seroza ile çevrelenmiştir, ancak çıkan ve inen kolonda olduğu gibi retroperitona yapıştığı arka duvarında seroza bulunmaz.³

2.3.5. Rektumun Histolojisi

Çeşitli farklılıklar bulunmakla beraber rektum mukozası da kolona benzerdir. Orta ve alt rektumda seroza bulunmamasına karşın diğer tabakalar kolonda olduğu gibi isimlendirilir.

Rektum mukoza epiteli üç tip hücreden oluşmaktadır; üst anal kanalda bulunan kollumnar epitelyum, dentat çizgiden 6-12 cm yukarıda bulunan transizyonel (küboidal) epitelyum ve dentat çizginin altında bulunan skuamöz epitel özelliğindeki anoderm. Anoderm sinir lifleri yönünden zengindir ancak kıl folikülü, sebaceöz bezler ve ter bezleri gibi sekonder deri eklerinden fakirdir. Dentat çizgi gerçek anlamda mukokutanöz birleşim yeridir. Anal verge ise anoderm ile perianal derinin birleştiği sınırdır.^{3,20}

2.4. Kolon ve Rektum Fizyolojisi

Genel anlamda kolonun işlevi besinlerin kullanılması, rektumun ki ise feçesin çıkarılmasıdır.

2.4.1. Gıdaların Kullanılması

İnce bağırsaklardaki geniş emilim yüzeyine rağmen terminal ileum içeriği hala su, elektrolit ve sindirime dirençli besinlerden zengindir. Kolon bu maddeleri tekrar işleme ve gereksiz sıvı, elektrolit, nitrojen ve enerji kaybını önleme işlevlerine sahiptir. Bunu başarmak büyük ölçüde kolonun kendi bakteriyel florasına bağlıdır.^{2,21}

2.4.2. Kolon Florası

Kolonoskopik biyopsi kültürlerinde anaerobik mikroorganizmalar, aerobik mikroorganizmalara göre 10-100 kat daha fazla sayılmıştır. Bakteroides suşları tüm kolon boyunca baskın olan türdür ve proksimal kolondaki toplam miktarın % 66'sını, rektumdakinin % 68,5'ini oluşturur.²

2.4.3. Fermentasyon

Hem konak hem de mikrobiyal flora bu birliktelikten açıkça yarar sağlar. Konakçı, bakterilerin üremesi için göreceli olarak sabit bir ortam ile birlikte diyet ve dökülen hücrelerden enerji maddeleri sağlarken, bakteriler konağa bir bakteriyel fermentasyon ürünü ve kolonun epitelyum hücreleri için ana yakıt olan bütiratla destek olurlar.² Ayrıca bakteriyel fermentasyon ürünleri sistemik olarak emilir ve enerji kaynağı olarak da kullanılır. Kolonik enerji emiliminden fayda gören bir hasta topluluğu da kısa bağırsak sendromlu hastalardır.²²

Nişastasız polisakkaritler kolonda bakteri fermentasyonunda esas substrat olmasına rağmen nişastasız polisakkaritlerin bütün türleri eşit olarak fermante edilmezler. Özellikle yapraklı bitkilerde bulunan selüloz kısmen fermante edilir ve fazla posa bırakırken meyve pektinleri kolon bakterileri tarafından tamamen fermente edilir. Konstipasyon, divertikül ve kolon kanseri posalı yiyecek (suda çözünmeyen nişastasız polisakkarit gibi) alımı yüksek olan toplumlarda oldukça nadirdir.²³

Kolonun anatomi ve fizyolojisine bağlı olarak pütrefaksiyon da denilen protein fermentasyonu karbonhidrat miktarının daha kısıtlı olduğu distal kolonda daha önemli hale gelir. Kolon kanserinin daha distal yerleşimi muhtemelen protein fermentasyonu ile ortaya çıkan karsinojenlere daha fazla maruz kalmaya bağlıdır.^{24,25}

2.4.4. Kısa Zincirli Yağ Asitleri

Esas olarak asetat, propiyonat ve bütirat şeklinde bulunan kısa zincirli yağ asitleri kolondaki anyon konsantrasyonunun (70-130 mmol/L) üçte ikisini oluştururlar. Bağırsak morfolojisi ve fonksiyonları üzerindeki etkilerinin yanı sıra SCFA gastrointestinal motiliteyi artırır. Ayrıca ileokolonik frende gereklidirler örnek olarak gastrik boşalmanın inhibisyonu besinlerin ileokolonik kavşağa gelmesiyle olur.^{2,25}

Bütiratlar hem in vitro hem de in vivo olarak normal kolonositler üzerinde besleyici etkilere sahiptir. Aksine bütirat neoplastik kolonositlerin büyümesini durdurur ve in vitro bazı tümör teşvikçileri tarafından uyarılmış preneoplastik hiperproliferasyonu inhibe eder. Bütiratın G proteini üzerindeki seçici etkiler, onun normal ve neoplastik kolonositlerdeki bu paradoksal etkilerini açıklar.²⁶

2.4.5. Üre Döngüsü

İnsanlar ve genelde memelilerin üreaz üretmemesi nedeniyle uzun yıllardır ürenin insandaki nitrojen metabolizmasının son ürünü olduğu düşünülüyordu. Ancak kolon bakterileri üreazdan zengindir. Maksimum üre geri dönüşümünü uyarmak ve diyaliz ihtiyacını azaltmak için diyetten esansiyel olmayan aminoasitleri çıkararak böbrek yetmezliği tedavisinde üre geri dönüşümünden yararlanılmıştır. Üre geri dönüşümünün yararlı olmadığı patolojik bir durum, karaciğer yetmezliğidir. Karaciğer kolon tarafından emilen üre nitrojeni tekrar kullanamadığı zaman biriken amonyak kan-beyin bariyerini geçip yalancı nörotransmitterler oluşturarak hepatik komaya yol açar.²

2.4.6. Emilim

Kolonda emilimin olduğu toplam alanın yaklaşık 900 cm² civarında olduğu tahmin ediliyor. İleal atımla günde 1000-1500 ml arasında sıvı çekuma dökülür. Feçesteki su miktarı sadece 100-150 ml/gündür. Bunun 10 katı kadar sıvı alımında artış olsa bile bunun kolondan emilebilmesi nedeniyle kolon GİS’de birim alanda emilimin en etkili olduğu yerdir. Kolondaki su ve Na emilimleri arasındaki önemli farklılık suyun pasif olarak emilmesine karşın Na’un aktif transport gerektirmesidir. Na ve su geri emilirken kolon mukozasında safra asitlerini de emilir.²

Terminal ileumdan emilemeden gelen safra asitleri kolonda emilir ve böylece kolon da enterohepatik döngünün bir parçası olur. Safra asitleri kolon epitelinde

noniyonik difüzyonla pasif olarak absorbe edilir. Kolon emilim kapasitesi aşıldığı zaman kolon bakterileri safra asitlerini dekonjüge ederler. Dekonjüge safra asitleri Na ve su emilimini etkileyerek sekretuar veya koleretik diyareye neden olurlar. Koleretik diyare kısa süren bir durum olarak sağ hemikolektomiden sonra görülür ve daha kalıcı olarak ileal rezeksiyondan sonra görülür.^{2,3}

2.4.7. Salgılama

Kolonda potasyum salgılanması özellikle kronik böbrek yetmezliği olan hastalar açısından önemlidir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve kolera gibi birçok kolit şekli artmış potasyum salgılanması ile ilişkilidir. Klor da kolon epitelinden bazal bir hızla salgılanır. Bu salgılanma kistik fibrozis ve sekretuar diyare gibi patolojik durumlarda artar. Hidrojen ve bikarbonatın kolonik salgılanması sırasıyla Na⁺ ve Cl⁻ absorpsiyonu ile eşleşir. Kolon, sistemik asit-baz metabolizmasına karşılıklı alıp verilen bu elementler sayesinde bağlanır.^{2,27}

2.4.8. Dışkılama

Normal dışkılama için yeterli kolonik geçiş süresi, dışkı kıvamı ve fekal kontinans gerekir. Fekal kontinans dışkılamanın ertelenmesi; gaz, sıvı ve katı dışkı ayırımının yapılması ve dışkı içermeyen gazların seçici olarak atılmasını anlatır. Dışkı rektuma ulaştığında kişiyi eksternal sfinkterin istemli kasılması ile dışkısını tutmaya mecbur eden anorektal inhibitör refleks tetiklenecektir. Bunun yanında rektokolik refleks de uyarılır. Bu refleks kolon tam boşalınca kadar rektumun sürekli fekal materyalle dolmasına izin verir.²⁸ Fekal kontinansın olması için kesin bir rektal rezervuar kapasite ve sfinkter innervasyonu şarttır.²

2.5. Kolorektal Kanserlerde Epidemiyoloji

Kolorektal kanserler tüm kanserler içinde dördüncü sırada, kanserden ölüm nedenleri arasında ise erkeklerde akciğer, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır.²⁹ Tüm dünyada görülen kolorektal kanser sayısı 1975 yılından beri giderek yükselme eğilimindedir.³⁰

Kolorektal kanserler erkek ve kadınlarda benzer oranlarda görülür. 2000 yılında bildirilen verilere göre tüm dünyada kolorektal kanserler erkeklerde tüm kanserlerin

% 9,4'ünü, kadınlarda % 10,1'ini oluşturur. Ancak kolorektal kanserler dünyanın her bölgesinde aynı oranlarda görülmez. Güney Amerika; Kuzey, Güney ve Batı Avrupa; Avusturalya ve Yeni Zelanda gibi batı ülkelerinde kolorektal kanserler bütün kanserlerin erkeklerde % 12,6'sını, kadınlarda % 14,1'ini oluştururken diğer bölgelerde sırasıyla % 7,7 ve % 7,9'unu oluşturmaktadır.³⁰

Genel olarak kolorektal kanserler gelişmiş ülkelerde daha sık görülmesine karşın son zamanlarda yapılan çalışmalarda gelişmekte olan ülkelere insidans artarken gelişmiş ülkelere daha sabit oranlarda seyrettiği belirtilmiştir. ABD'de ise kanser insidansının azalma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Bu durum diyet ve yaşam şekli değişikliği, NSAI ilaç kullanımının rolü ve kanser taramaları ile adenomatöz poliplerin çıkarılmalarına bağlanmıştır.^{31,32}

Kolorektal kanserler 40-50 yaş arasında önemli oranlarda artmaya başlar ve olguların % 90'dan fazlası 50 yaşından sonra görülür. Yerleşim yeri açısından bakıldığında tümörlerin yaklaşık üçte ikisi rektosigmoid bölgede görülmektedir. Ancak son 50 yıl içerisinde sağ kolon tümör görülme sıklığında belirgin artış gözlenmiştir. Bunun nedeni gelişen olanaklarla artık tüm kolonun incelenebilmesidir.^{3,32}

2.6. Kolorektal Kanserlerde Etyoloji

Kolorektal kanserlerin gelişiminde genetik ve çevresel faktörler etkilidir. Genetik yatkınlık en önemli risk faktörü olmakla birlikte kolorektal kanserlerin yaklaşık % 75-80'i sporadiktir.^{2,33}

2.6.1. Yaş

Kolorektal kanser insidansı 40 ila 80 yaşları arasında her 10 yılda bir iki katına çıkar ve hastaların üçte ikisi tanı sırasında 65 yaşın üstündedir. Hastalık en sık yedinci dekada görülmektedir. Buna rağmen herhangi bir yaşta görülebilmektedir. Kolorektal kanserlerin yalnızca % 5'inin 40 yaşın altında görüldüğü bildirilmiştir.¹⁻³

2.6.2. Aile Öyküsü

Kolorektal kanser gelişiminde en önemli risk faktörü aile öyküsü varlığıdır. Birinci dereceden yakınında kolorektal kanser bulunan bireylerde kolorektal kanser

gelişimi için göreceli risk aile öyküsü olmayanlara göre iki kattır. Birden fazla yakınında hastalık öyküsü bulunanlarda risk dört kattan daha fazla artmıştır.³³

2.6.3. Kolorektal Polipler

Kolorektal kanserlerin benign poliplerden kaynaklandığı düşüncesi ilk olarak 1926 yılında ortaya atıldı. Bugün kolorektal kanserlerin büyük bir bölümünün adenomatöz poliplerin gelişim seyri sonucu ortaya çıktığı artık kabul görmüştür. Buna rağmen bağırsak epitelinden direk olarak kanser gelişiminin olduğu bazı vakalar da bildirilmiştir.³

Klinik çalışmalar adenomdan invaziv kansere geçişin 5-10 yıllık bir sürede gerçekleştiğini göstermiştir. Hücrel atipi derecesi polibin süresine göre değişebilmekle birlikte tübüler adenomda genellikle daha az atipi görülmekte ve ciddi atipi veya displazi (prekanseroz hücrel değişiklik) daha çok villöz adenomda görülmektedir. Poliplerde invaziv kansere dönüşme riski polibin büyüklüğü ve histolojik tipine bağlıdır. Yapılan çalışmalarda 1 cm'den küçük adenomatöz poliplerde karsinom insidansı % 5'ten az iken 2 cm'den büyük villöz adenomlarda bu oran %50 dolaylarındadır.^{2,34}

Hiperplastik polipler kolonda en sık görülen poliplerdir. Bu poliplerin çoğu 3 mm'den küçüktür ve maling potansiyel taşımadıkları düşünülür. Ancak hiperplastik polipler zamanla adenomatöz değişiklikler gösterebilirler. Bu nedenle bu polipler de histolojik inceleme için çıkarılmalıdır. Son zamanlarda hiperplastik poliplerin de kanser gelişimiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir.^{2,34}

2.6.4. Genetik

Kolorektal kanserlerin gelişiminde çeşitli genetik faktörlerin varlığı artık kabul görmüştür. Genetik değişikliğin karsinom gelişimine nasıl neden olduğu sorusu günümüzde 'genetik kararsızlık' tanımıyla cevap bulmuştur.³⁵

Genetik kararsızlık bir hücrede pek çok genetik değişikliğin birikmesi şeklinde açıklanmıştır. Genetik kararsızlığa neden olan iki temel mekanizma heterozigozite kaybı (Loss of heterozygosity) ve mikrosatellit kararsızlığıdır (Microsatellite instability). Heterozigozite kaybı DNA elektroforezi yoluyla anlaşılır ve normalde anne ve babadan gelen ayrı yapıdaki iki DNA'ya bağlı çift çizgi yerine tek çizgi oluşması

DNA'nın bir kolunu kaybettiği anlamına gelir. Mikrosatellit kararsızlığı ise yine DNA elektroforezi sırasında elektroforezde ek bir bandın ortaya çıkması ile anlaşılır ve bu da bu bölgede delesyon, insersiyon gibi bir değişiklik bulunduğu anlamına gelir. LOH ve MSI kolorektal kanserlerin çoğunda bulunur. Oluşum mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte MSI'nın DNA yanlış eşleşim onarım genlerinin inaktivitesi sonucu geliştiği düşünülmektedir.³⁵

Hücre bölünmesi sırasında DNA duplike olur ve bu sırada DNA polimeraz okumayı ve kontrolü yapar. Ancak yanlış okuma karşılaşılabilen bir durumdur. Sağlıklı hücrelerde yanlış eşleşim onarım genleri devreye girerek yanlış eşleşen alanları ayırıp sistemin daha sonra devam etmesini sağlar. Bu genler çalışmadığında yeni hücrelerde mutasyonlar ortaya çıkmaya başlar.³⁶

Proksimal ve distal kolon karsinomlarının gelişiminde farklı mekanizmalar olabileceği öne sürülmüştür. Distal kolondakilerde anöploid, APC, K-ras ve p53 mutasyonları daha sık izlenirken proksimal kanserlerde MSI, yanlış eşleşimi onarım genlerinin mutasyonlarının daha sık olduğu ve daha az agresif oldukları bildirilmiştir. Bunun bir kanıtı olarak sağ kolonda, DNA yanlış eşleşimi onarım genlerindeki mutasyon sonucu oluşan HNPCC grubunun sağ kolonda daha sık olduğu bilinmektedir. HNPCC tüm kolorektal kanserlerin % 3 oluşturur. Ortalama başlangıç yaşı 43'tür. HNPCC'de yaşam boyu kanser riski kolorektal kanser için % 80, endometrial kanseri için % 40 ve tüm diğer kanserler için % 10'dan azdır.^{45,36}

FAP sendromunda kromozom 5q21 üzerinde yerleşmiş APC geni mutasyonu mevcuttur. Bu gen mutasyonu kolorektal adenomların % 63'ünde, karsinomların % 60'ında tespit edilebilir. Mutasyon adenom ve kanser hücrelerinde vardır ancak çevre dokuda gözlenmez. Bu da somatik mutasyon varlığını gösterir. APC mutasyonu FAP haricinde Gardner sendromu ve çoğu Turcot sendromu vakalarında da mevcuttur. Bu hastalıklar FAP varyantları olarak kabul edilir ve kolorektal kanser riski artmıştır.^{3,36,37}

FAP sendromu otozomal dominant olarak aktarılır. Tüm kolorektal kanserlerin % 1'ini oluşturur. Bu bireylerde kolektomi yapılmadığında bireylerin tamamında poliplerde kansere dönüşüm görülür. Sendromun sık kullanılan tanımı çok sayıda kolon poliplerinin varlığına sık görülen gastrik, duodenal ve periampüller polipler ve ara sıra epidermoid kist, karın içinde desmoid tümör, osteoma ve beyin tümörleri gibi bağırsak

dışı bulgularının eşlik etmesidir. FAP'lı bir hastanın ortalama tanı yaşı 29'dur. FAP'a bağlı kolorektal kanser ortalama tanı yaşı ise 39'dur.^{2,36}

DCC geni kromozom 18q üzerinde bulunur ve tümör gelişimi, invazyonu ve metastazının önlenmesinde önemli rol oynar. DCC gen mutasyonu tümörün metastaz kabiliyeti ve hastalığın prognozunda önemli rol oynar.³

P53 geni 17. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunur (17p13.1). Kolorektal karsinom oluşumu sırasında oldukça önemli rol oynar. P53 geni, tümör gelişiminin inhibisyonunda rol oynayan genleri aktive eden bir gen olarak bilinir ve dolayısıyla bu genin mutasyonu kanser gelişimine yol açar. P53 gen mutasyonu bütün insan kanserlerinin yaklaşık yarısında mevcuttur ve bu da onu insan karsinogenezisinin merkezine yerleştirir.³

K-ras Proto-onkogeni, 12. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiştir (12p12.1). Sporadik kolorektal tümörlerde 12, 13 ve 61. kodonları içeren K-ras mutasyonları karsinomların % 47'sinde ve büyük adenomların % 50'sinde bulunmuştur.³ K-ras mutasyonu normal mukozada da görülebildiği için genellikle bir başka mutasyonla birlikte bulunduğunda displaziye neden olduğu düşünülür. APC, P53 ve K-ras mutasyonlarının her üçünün birlikteliği ancak tümörlerin % 11'inde görülmüştür.^{3,37}

2.6.5. Diyet

Sebze ve meyveden zengin, düşük hayvansal yağ ve protein içeren diyet ile beslenmenin kolorektal kanserden korunma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu koruyucu etki, sebze ve meyvelerdeki fiber (lif içeriği), antioksidan vitaminler, folik asiti selenyum gibi mineraller, diğer mikronutrientler veya fitokimyasallara veya henüz tam olarak bilinmeyen elementlere bağlı olabilir. Düşük diyetsel fiber alan toplumlarda gıdadaki total fiber alımını iki katına çıkarmakla kolorektal kanser riskinin % 40 oranında düşürülebileceği ileri sürülmüştür.^{35,38}

Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen bilgiler folik asidin kolon doku kültüründe kanser patogenezi inhibe ettiğini göstermiştir. 400 µg/gün folik asit içeren multivitamin kullanan kadınlarda kolorektal kanser gelişme riskinin önemli oranda azaldığı bildirilmiştir. Bu faydalı etki kullanımın başlamasından 15 yıl sonra belirgindir. Bu koruyucu etki kısmen folat metabolizmasında yer alan metiltetrahidrofolat redüktaz genotipi olan bireylerde görülmektedir.³⁸

Daha önce belirtildiği gibi özellikle yapraklı bitkilerde bulunan selüloz tam olarak fermante edilmez ve fazla posa bırakarak konstipasyon, divertikül ve kolon kanseri insidansını azaltır. Yine protein fermentasyonu karbonhidrat miktarının daha kısıtlı olduğu distal kolonda daha önemli olup kolon kanserinin daha distal yerleşimi muhtemelen protein fermentasyonu ile ortaya çıkan karsinojenlere daha fazla maruz kalmaya bağlıdır.^{24,38}

Kolona giren karbonhidrat ve proteinler bakteriler tarafından konağa faydalı olacak şekilde değerlendirilebilmesine rağmen tam olarak emilememiş yağların metabolize edilmesi konağa zararlı olabilir. Yağlı bağırsak metabolitlerinin kolonda mukozal zedelenme ve zamanla tümör gelişimine ilerleyebilen reaktif hiperproliferasiyona neden olan deterjanlar gibi davranabildikleri öne sürülmektedir.^{25,38}

2.6.6. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında kolorektal kanser riskinin hastalık süresi ile orantılı olarak arttığı bilinmektedir. Bu grupta ortalama % 3-8 olan kanserleşme oranı, hastalığın başlamasından 10 yıl sonra % 10'a, 25 yıl sonra % 30'lara kadar yükselmektedir. Pankollitisi olanlarda daha sık görülen kanserler, çoğu kez multifokal gelişim gösterirler.³⁵

Ülseratif kolitte displazinin farklı şekillerine eşlik eden kanser riski düşük dereceli displazide % 10, yüksek dereceli displazide % 30-40, bir öncü lezyonla ilişkili displazide % 50 veya daha fazladır. Crohn hastalığında da ülseratif kolitte olduğu gibi yüksek dereceli displazi ve ayrıca striktür varlığı kanser riski nedeniyle kolektomi endikasyonudur.²

2.6.7. Diğer Nedenler

Fiziksel aktivitede yetersizlik de, mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen kolorektal kanser için bir risk faktörü olarak öne sürülmüştür. Diyabetes mellitus, kolesistektomi öyküsü, alkol ve sigara tüketimi de diğer risk faktörleri arasında sayılabilir.^{3,35}

2.7. Kolorektal Kanser Patogenezi

Kolorektal kanserler normal kolon epitelinde adenomdan karsinoma doğru ilerleyen dönüşümlere yol açan genetik ve epigenetik değişikliklerin progresif birikimi sonucu gelişir. Adenomatöz bir polibin invaziv kansere dönüşümü yaklaşık on yıl sürer.³⁹

Günümüzde kolorektal kanser gelişim sürecinde tanımlanan en önemli değişim, çeşitli mutasyonların yol açtığı kromozomal kararsızlıktır. Kolorektal kanser gelişimi çoğunlukla *wnt/wingless* yolağındaki değişiklikler sonucu onkogenlerin aktivasyonu veya tümör supressör genlerin inaktivasyonu ile başlar. Adenom-karsinom gelişiminde tanımlanan ilk genetik olay kolon adenomlarının % 80'inde bulunan APC gen mutasyonlarıdır. Yine adenom-karsinom dönüşümünün başlangıç döneminde erken adenomdan geç adenoma dönüşümde K-ras onkogeni mutasyonu rol oynar. Kromozom 18q üzerinde bulunan SMAD2 (mothers against decapentaplegic 2) ve SMAD4 (mothers against decapentaplegic 4) bölge mutasyonları ve kromozom 17p üzerinde bulunan TP53 mutasyonları geç adenomdan karsinoma dönüşüme yol açmıştır.^{39,40}

2.8. Klinik Belirti ve Bulgular

Kolorektal kanserli hastalarda üç farklı klinik durum gözlenir; kronik semptomların açığa çıkması, bağırsak tıkanıklığının akut belirtileri veya akut perforasyon. Hastaların çoğunda (% 77-92) kronik semptomlar, daha az kısmında bağırsak tıkanıklığı (% 6-16) ve perforasyon nedeniyle peritonit (% 2-7) vardır.³

2.8.1. Kronik Semptomlar

Kolorektal kanserlerde semptomlar tümörün yerleşim yerine göre değişiklik gösterir. Sağ kolon tümörlerinde bağırsak alışkanlıklarında herhangi bir değişiklik olmaması tipiktir. Sağ kolon tümörlerinde çoğunlukla dışkıda gizli kan testi pozitiftir. Ancak hastaların bazılarında koyu renkli, katran gibi dışkı gözlenebilir. Kronik kan kaybına bağlı oluşan demir eksikliği anemisi sonucu halsizlik, yorgunluk ve çarpıntı gözlenir. Kanama genellikle aralıklı olduğundan dışkıda gizli kan testinin negatif olması kolon tümörü varlığını ekarte ettirmez.^{3,41}

Bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, kanamadan sonra en sık gözlenen belirtidir ve daha çok sol kolon tümörlerine özgüdür. Sol kolon çapı daha küçük olduğundan

kabızlık daha çok sol kolon tümörlerinde görülür. Dışkı kalibresinde değişiklik gözlenebilir veya tümör tıkanıklığa yol açacak kadar büyüdüyse aralıklı ishal şeklinde ortaya çıkabilir. Mukus sekrete eden büyük çaplı sağ kolon tümörleri diyareye neden olabilir. Yine büyük çapa ulaşmış veya ileoçekal valvi tutan sağ kolon tümörleri de tıkanıklığa neden olabilir.⁴¹

Karın ağrısı da bağırsak alışkanlıklarında değişiklik kadar sık görülen bir bulgudur. Karın ağrısı daha çok alt kadranda ortaya çıkar ve sol kolon lokalizasyonlu kanserlerde daha sık görülür. Ağrılar genellikle kramp tarzında olup beraberinde bağırsak alışkanlıklarında değişiklik ve defekasyonla taze renkli kanama da bulunmaktadır. Rektal lezyonlarda tenesmus görülebilir, ancak pelvik ağrı sakral veya siyatik sinir tutulumunun olduğu ilerlemiş hastalık göstergesidir.^{3,41}

Transvers kolon yerleşimli tümörler yerleşim yerine göre farklı bulgu verebilirler. Transvers kolonun sağ tarafına yerleşmiş tümörler, sağ üst kadranda ağrısı ve bulantı gibi biliopankreatik patolojiyi düşündürecek semptomlar verirken sol tarafına yerleşmiş tümörler yemek sonrası dolgunluk hissi ve epigastrik ağrı gibi mide patolojilerini taklit eden semptomlar vermektedir.⁴¹

Kilo kaybı, diğer bulgularla birlikte hastaların yaklaşık yarısında görülmesinin yanında kötü prognostik faktörlerden birisi olarak kabul edilmiştir. İleri evre kolon kanserlerinde nadiren sepsis sonucunda ateş görülmektedir.⁴¹

2.8.2. Akut Semptomlar

Kalın bağırsak tıkanması nedeniyle oluşan akut tablo, 23500 kolorektal kanser hastasının bulunduğu 26 seriyi içeren bir çalışmada % 15 oranında bildirilmiştir.⁴⁴ Kalın bağırsak tıkanması ileri evre tümörlerde ve özellikle yaşlı hastalarda görülmektedir. Tam tıkanıklık durumunda erken tanı ve acil cerrahi gerekmektedir. Tam tıkanıklık durumunda hastalarda gaz-gayta çıkaramama, bulantı, kusma, karında şişkinlik ve kramp tarzında karın ağrısı şikâyetleri görülür. Tıkanıklığın proksimalinde kolon içi basıncın artması ile bağırsak duvarında kanlanma ve oksijenizasyon bozularak iskemi ve nekroz ortaya çıkmaktadır. Hastalar bu aşamada ameliyata alınmazsa nekroza uğrayan bağırsak segmentinde perforasyon oluşabilir. Kolon tümör perforasyonlarında mortalite ve morbiditenin oldukça yüksek olduğu ve sağ kalımın daha düşük olduğu bildirilmiştir.^{41,42}

Sigmoid kolon tümörlerinin % 20'sinde beraberinde divertiküler hastalık vardır. Bu nedenle bu hastalar divertikülit benzeri bir klinik görülebilir. Sigmoid kolon kanserleri kolovezikal veya kolovajinal fistüllere yol açabilirler. Klinik olarak idrardan hava kabarcıkları ve dışkı gelmesi, vajenden dışkı gelmesi şeklinde bulgu verir. Bu gibi fistüller daha çok divertikülitten kaynaklanır ancak kolon kanserinin tedavisi divertikülitten tamamen farklı olduğundan doğru tanıya mutlaka gidilmelidir.²

Dışkıdan taze kan gelmesi (hematokezya) rektum kanserlerin rektum kanserlerinin en sık görülen semptomudur. Uzun süreli kanamaya rağmen hekime geç başvurulduğundan tanı gecikir. Kanama en çok hemoroidal hastalıkla karışır. Rektal ve rektoskopik muayene yapılmayan hastalarda sıklıkla hastaya hemoroid tedavisi verilerek tanı geciktirilir. Masif kanama oldukça nadirdir. Rektum kanserinde kanama dışında mukuslu rektal akıntı, rektal ağrı, tenesmus ve gaytada şekil değişikliği görülebilir.⁴¹

2.9. Kolorektal Kanserlerde Tarama ve Tanı

2.9.1. Kolorektal Karsinomlarda Laboratuvar Tetkikleri

Laboratuvar tetkiklerinde; kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, CRP, dışkıda gizli kan, Siayl transferaz, Galaktosil transferaz II, Procalcitonin, CEA, CA-19-9, CA 50, CA 242, TPA (Tissue polipeptit antijen) ve TPS (Tissue polipeptit spesifik antijen)'dir. En sık kullanılanları CEA, CA 19-9 ve TPA'dır. Primer tümörün rezeksiyonundan önce CEA düzeyi tespit edilirse prognoz açısından yol gösterici olabilir. Ancak bunların hiçbirisi tek başına tanı koydurucu değildir, diğer radyolojik tetkiklerle desteklenmesi gerekmektedir.^{43,44}

2.9.2. Kolorektal Karsinomlarda Radyolojik Tanı

Kolorektal karsinom yavaş gelişim gösteren bir malignensidir. Vakaların birçoğunda başlangıçta benign adenom mevcuttur ve 7 ile 10 yıl gibi uzun bir süreçte malign transformasyona uğrar. Semptomatik dönem öncesi tanı koymak prognoz açısından çok önemlidir.

2.9.3. Akciğer Grafisi

Kolorektal karsinomlar karaciğerden sonra en sık akciğere metastaz yaparlar. Bu nedenle cerrahi girişim öncesi ve takipler esnasında akciğer grafisi çekilmelidir.⁴⁵

2.9.4. Baryumlu Kolon Grafisi

Solid kontrast ile veya air kontrast ile (Çift kontrastlı) grafipler çekilebilir. Tercih edilmesi gereken mukozal paterni değerlendirme olanağı sağlayan ve küçük milimetrik boyutlu polipleri saptayabilen çift kontrast kolon grafisidir. Digital radyografi cihazları ile yapılan çift kontrast yöntemle saptanabilen en küçük polip çapı 2 mm olarak ölçülmüştür. En etkin primer başvurulması gereken radyolojik görüntüleme yöntemidir.^{44,45}

2.9.5. Ultrasonografi (USG)

Batın içi kitlelerin değerlendirilmesinde, karaciğer metastazların saptanmasında ve rektum tümörlerinin evrelendirilmesinde kullanılmaktadır. Kısa zamanda yapılması, ucuz olması ve radyasyon riski taşımaması nedeniyle tercih sebebidir. Rektum tümörlerinde ise endorektal USG ile stenotik olmayan olgularda 14 cm'ye kadar tümörün yayılım derinliği, perirektal lenf tutulumu, etraf organ ve dokulara invazyon derecesi gösterilebilir. Endorektal USG, BT ve MRG ile rektum kanserinin evrelendirilmesi açısından karşılaştırılacak olursa hem duyarlılığı, hemde özgüllüğü daha fazladır. Endoskopi yoluyla USG yapmak mümkündür. Mukoza, muskularis serozada tümörün penetrasyonunu saptayabilir.⁴⁴⁻⁴⁶

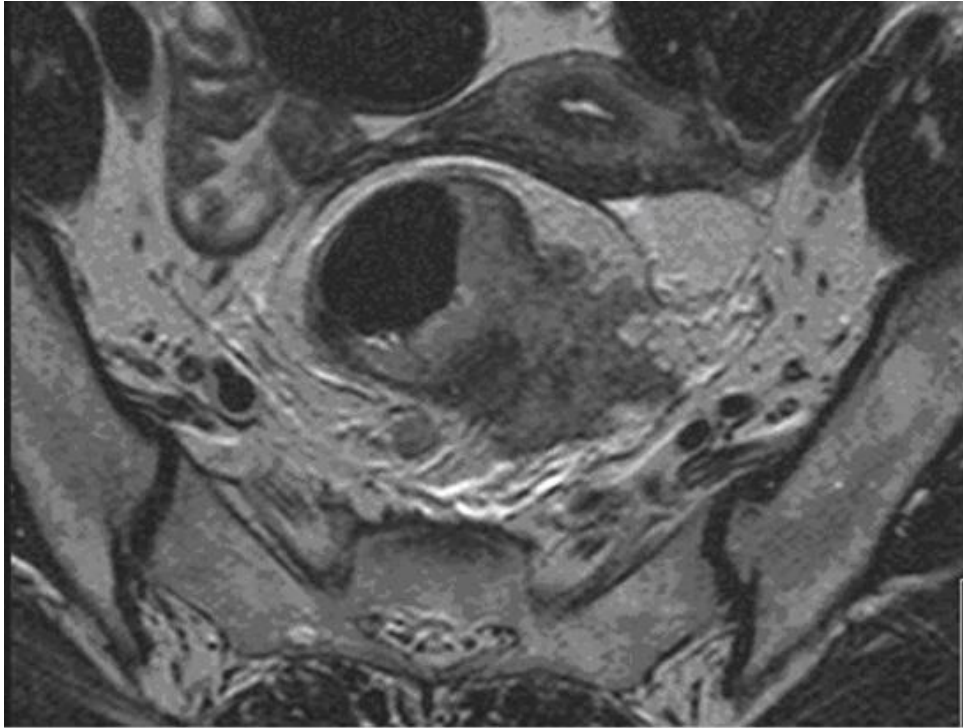
2.9.6. Bilgisayarlı Tomografi

Kolorektal karsinomlu hastalarda kolonun rektal yollu su veya dilue iyodlu kontrast madde ile opasifikasyonunu takiben gerçekleştirilen abdominopelvik bilgisayarlı tomografik inceleme rutinde en sık kullanılan kesitsel radyolojik yöntemdir. Cerrahi girişim öncesi abdominal kavitenin değerlendirilmesine imkan tanır. Karaciğer, adrenal, over, lenf nodu ve pelvis içi organlardaki metastazları gösterir. Ayrıca nüks veya rezidü kanser araştırılmasında da yardımcı olur. Ayrıca anjiyografi ile BT'nin birlikte yapıldığı dinamik BT'de karaciğerdeki metastazların görülme oranı % 95'lere

ulaşmaktadır. Tek dezavantajı bağırsak duvarı katmanlarında invazyon derinliğini ayırt edememesidir.⁴⁴⁻⁴⁶

2.9.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Yumuşak dokunun vizüalizasyonunda BT'ye göre daha üstün bir yöntem olması ve multiplanar inceleme olanağı sağlaması avantajlarıdır. T1 ve T2 ağırlıklı incelemeler söz konusudur. T1 ağırlıklı inceleme primer tümörle perirektal alanı ortaya koymakta ve normal doku ile fibrotik dokuyu ayırt edebilmektedir. Cerrahi girişim öncesi evrelendirmede ve karaciğer metastazının ortaya konulmasında tomografiye eşdeğerken, nükslerin saptanması açısından BT'den üstündür.⁴⁴⁻⁴⁶



Şekil 8.MRG de mezorektal fasya tutulumu (ÇÜTF Radyoloji Anabilimdalı)

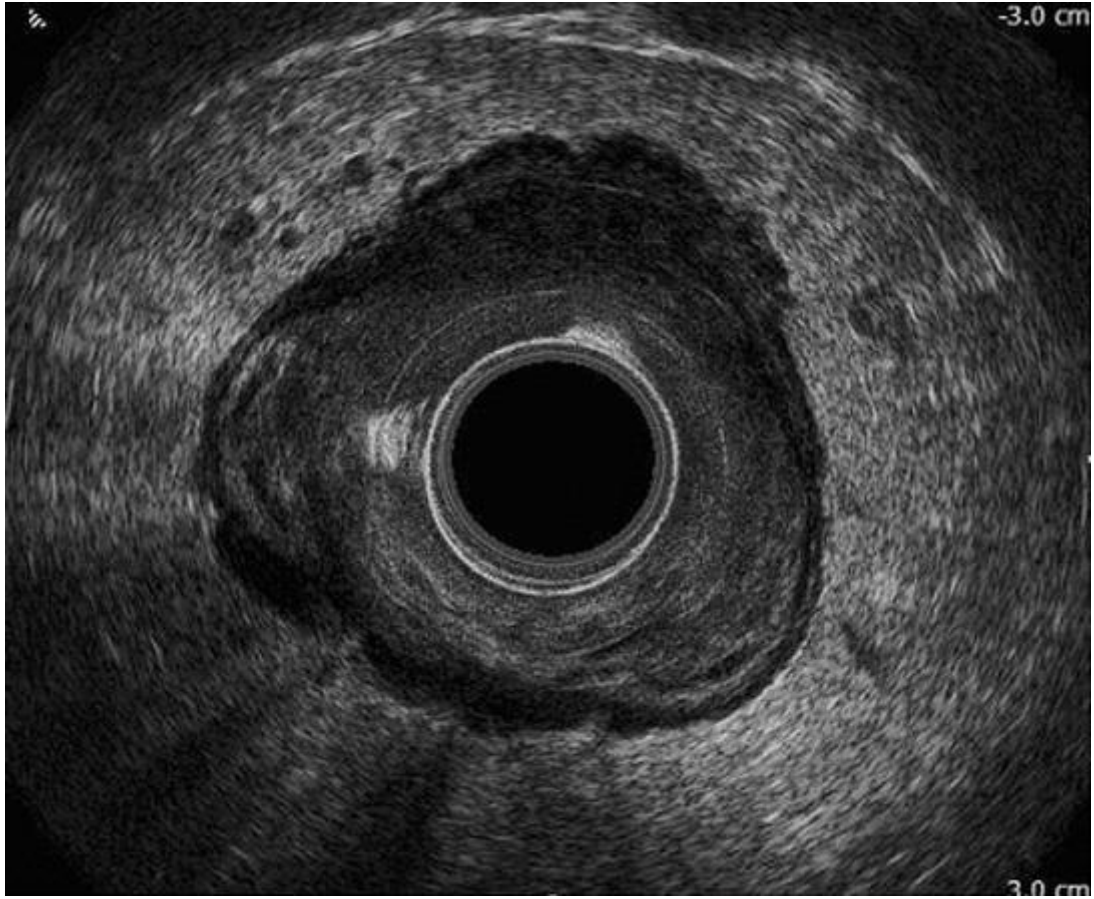
Aksiyel görüntülerde, rektum sol posterolateral duvarda, perirektal yağ dokusuna uzanan ve mezorektal fasyaya invaze lezyon ve komşuğunda malign lenf nodu izlenmektedir (Şekil 8).

2.9.8. Endorektal Ultrasonografi

BT'ye kıyasla ERUS primer tümör ve perirektal lenf nodlarını daha iyi karakterize eder. ERUS, yalnızca mukoza ve submukozayı tutan lokalize tümörleri, muskularis propriayı invaze etmiş veya transmural tutulumla perirektal yağ dokusuna ulaşmış lokal ileri tümörlerden kolaylıkla ayırır. Şekil 9'da rektumda lümeni çevresel olarak tutan ve perirektal yağlı dokuya uzanan kitlesel lezyon görülmektedir. Tablo 1'de ERUS yöntemi ile T evresi sınıflandırmasına yer verilmiştir.

Tablo 1. Erus'ta T evreleri

uT1 lezyon: mukoza ve submukozada sınırlı invaziv karsinom
uT2 lezyon: muskularis propriayı tutmuş ancak mezorektal yağa ulaşmamış
uT3 lezyon: perirektal yağ dokusu invaze
uT4 lezyon: komşu organ invazyonu

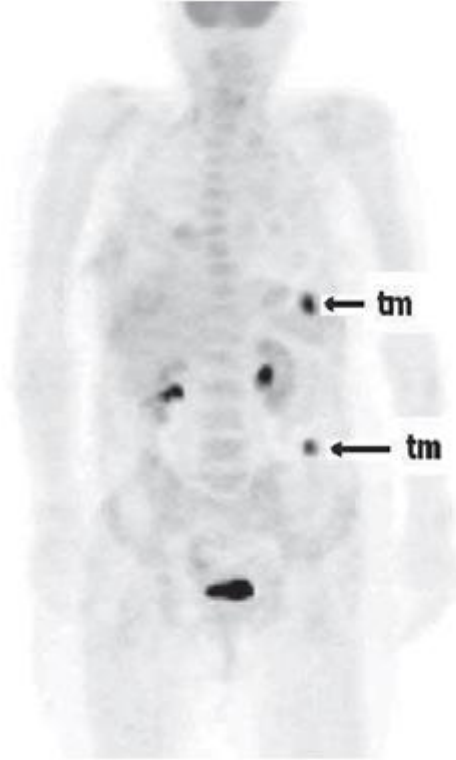


Şekil 9. Endorektal ultrasonografide T3 tümör (DEÜTF Radyoloji Anabilim dalı)

2.9.9. Positron Emission Tomografisi (PET)

Araştırma aşamasında olup özellikle pelvisteki nüks tümör ile fibröz dokuyu ayırt etmekte kullanılır. Temeli hastaya fluorode oksiglukoz adlı substrat enjekte ederek doku metabolizmasındaki farklılığı ortaya koymaya dayanır. Kansersiz hücrelerde hipermetabolizma olması nedeniyle kanser hücrelerinin bulunduğu yerde aktivite tutulumu olacaktır.⁴⁵

PET ve BT küçük rekürrensleri veya lenfadenopatilerdeki tümör odaklarını gösterebilir. Helikal BT ise artefaktları az olması ve birçok planda üç boyutlu görüntü verebilmesi ile farklı avantajlar sunmaktadır.⁴⁷ Günümüzde, özellikle postoperatif izlemde CEA yükselmesi olan ancak standart görüntüleme yöntemlerinin negatif sonuçlandığı olgularda PET-BT'ye başvurulmaktadır. Kemoterapi gören hastalarda sensitivitesi düşmektedir. Bu nedenle son kemoterapi tarihinden en erken 1 ay sonra yapılması uygundur.



Şekil 10. 63 yaşında kadın hasta(ÇÜTF Nükleer Tıp Anabilimdalı)

Konvansiyonel yöntemler ile sadece sigmoid kolonda tümör tespit edilmişken, PET ile sigmoiddeki tümöre ilave splenik fleksurada senkron tümör saptanmıştır (tm: tümör) (Şekil 10).

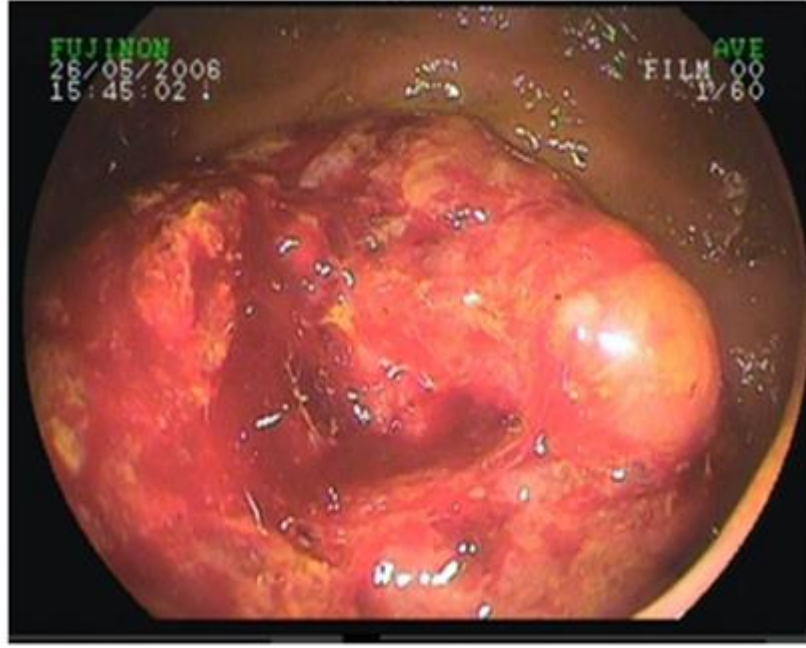
2.9.10. Endoskopik İncelemeler

Endoskopik tetkik öncesi iyi bir bağırsak temizliği yapılması şarttır.

Rektosigmoidoskopi: Linea dentatanın 20-25 cm proksimalindeki lezyonlar görüntülenebilir. 40 yaş altı düşük riskli bireylerin taraması için uygundur.

Fleksibl sigmoidoskop: 60 cm uzunluğunda olup sol fleksuraya kadar olan lezyonların ortaya çıkarılmasında kullanılır. Kolorektal kanserlerin % 50'si bu bölgede olduğu için çift kontrastlı baryum enema ile birlikte yapılırsa kolonoskopiye alternatif olabilir.

Kolonoskopi: Tüm kolon, rektum ve terminal ileumun değerlendirilebilmesi için kolonoskopik inceleme yapılmalıdır. Standart kolonoskop 160 cm uzunluğunda olup 1cm den küçük polipleri de gösterebilir. Kolonoskopi ile inflamatuvar bağırsak hastalığı, kolonda iskemi, kolon divertikülü, sigmoid volvulus, gastrointestinal kanama, non toksik megakolon, endometriozis, kolonda yabancı cisim, kolonik striktür, neoplasm ve sebebi anlaşılamayan diarenin tanısı konulabileceği gibi, biopsi, polipektomi, kanama kontrolü ve striktür dilatasyonu da yapılabilmektedir (Şekil 11). En önemli komplikasyonları perforasyon, kanama ve anestezi (meperidin, diazepam) komplikasyonları olup bunlar % 0,2'den daha az sıklıkta görülür. Diğer radyolojik teşhis metotlarına karşın endoskopik tetkikin en önemli üstünlüğü; biyopsi alma, tanıyı doğrulama ve gereğinde tedaviyi aynı anda gerçekleştirmesidir.^{45,48}



Şekil 11. Kolonoskopide görüntülenen rektumda ülserovegetan kitle(DEÜTF Gastroenteroloji Anabilimdalı)

2.9.11. Kolonoskopinin Endikasyonları

i. Genel Endikasyonlar

-Anormal kolon filmlerinin değerlendirilmesi: Grafide görülen kolon lezyonlarının varlığını doğrulamak; eğer lezyon gerçekten varsa histolojik inceleme için doku örneği almak, senkron veya karsinomları belirlemek,

- Normal kolon grafilerine rağmen tanı konulamayan pozitif guaiac testleri veya rektal kanamaların araştırılması,

- Normal kolon grafilerine rağmen tanı konulamayan diarelerde,

- Kolon kanseri açısından yüksek risk gruplarında takip amacıyla uygulanır.

ii. Spesifik Endikasyonlar

- Spesifik bağırsak hastalıkları

- Polipler

- Kolon karsinomları

- Radyasyon koliti

- Divertiküler hastalık

- Striktürler

- Terapötik kolonoskopi (polipektomi, kanama kontrolü, dekompresyon-dilatasyon, yabancı cisim çıkarılması)

Kolonoskopi yapılacak hastaya işlem ayrıntılarıyla anlatılmalıdır.⁴⁹

Kolonoskopinin Kontrendikasyonları

- Yeni geçirilmiş myokard enfarktüsü
- Akut abdomen
- Akut kolit
- Akut divertikülitis
- Temizliği yapılmamış bağırsak
- Toksik megakolon⁴⁹

2.10. Kolorektal Kanserlerde Histopatoloji

2.10.1. Makroskopik Görünüm

Kolorektal karsinomlarda makroskopik bulgular;

a) Polipoid: Lümen içine büyürler gelişmeleri yavaştır. Bağırsak duvarına invazyon ülseratif tiplere göre daha geç olduğundan prognozu daha iyidir.

b) Ülseratif: Hızlı bir gelişim gösterirler, bu nedenle prognoz kötüdür.

c) İnfiltratif: Barsağı annüler sarar. Sirkuler dizilmiş lenfatikler annüler büyümeden sorumludur.

d) Linitis plastika: Kolonun geniş bir segmentini tutar ve sınırları belirsiz olup tüm katmanların kalınlaşması söz konusudur. Oldukça nadirdir ve yalnızca % 0,3 oranında görülür.^{44,50}

2.10.2. Histolojik Sınıflandırma

American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından önerilen evrelendirme sistemi; Kolon kanserlerinin differansiyasyon derecesi, histopatolojik olarak evresi olarak belirtilir ve prognostik önemi vardır.^{42,50}

Tablo 2. AJCC tarafından önerilen histopatolojik evrelendirme sistemi

Evre X	Differansiye derecesi bilinmeyen
Evre I	İyi differansiye (Low grade)
Evre II	Orta dercede differansiye (Intermediate grade)
Evre III	Kötü differansiye (High grade)
Evre IV	Undifferansiye (High grade)

İyi differansiye tümörler vakaların yaklaşık % 10'unu oluşturur. Yüksek kolumnar epitelle döşeli büyük glandlar mevcut olup genelde papiller komponent içerir. Çok az yapısal kompleksi vardır. Değişik miktarlarda müsin sekrete ederler.

Orta differansiye glandların olduğu kolon adenokarsinomları değişik miktarlarda müsin salgılar ancak biraz yapısal komplekslik vardır. Nukleus orta büyüklüktedir ve polaritesini korumuştur.

Kötü differansiye tümörlerde gland sayısı azdır ya da hiç yoktur. Müsin üretimi azalmış ya da mevcut değildir. Yoğun periferik kromatin göze çarpar ve polarite kaybı gözlenir. Vakaların yaklaşık % 10'unu oluşturur. Kolorektal karsinomlarda evreleme sistemi ancak tümör rezeke edildikten ve cerrahi eksplorasyonla anatomik inceleme yapılarak yayılma boyutu belirtildikten sonra uygulanabilir. Evrelemenin amacı surviyi belirlemektir.^{42,44}

Kolorektal karsinomlarda kolon duvarında muskularis mukozadaki tutulumu göre iki gruba ayrılır;

Erken Tip Kolorektal Karsinom: Endoskopik ve makroskopik olarak maksimum 1 cm çapında olup, polipoid ve yassı iki tipi vardır. Sadece mukoza içinde mevcut olup muskularis mukozayı aşmamış olan tümörlerdir. Metastaz son derece seyrektr.⁴⁴

İnvaziv Kolorektal Karsinomlar: Kolon mukozasında karsinom intramukozal yüzeyden muskularis mukozayı aşarak submukozaya girdiğinde invaziv karakter almıştır.

Muskularis mukoza ve submukoza lenfatiklerden zengin dokular olduğundan, bu düzeydeki tümörün metastaz riski yüksektir.⁴⁴

Kolorektal karsinomların histolojik tipleri Tablo 3'de gösterilmiştir. En fazla görülen tipi adenokarsinom olup % 85'ini oluşturur.^{42,44}

Kolorektal kanserlerde histolojik tipler:

- a) Adenokarsinom
- b) Müsinöz adenokarsinom
- Taşlı yüzük hücreli karsinom
- c) Skuamöz hücreli karsinom
- d) Adenoskuamöz karsinom
- e) Küçük hücreli karsinom

f) Medüller karsinom

g) Andiferansiye karsinom

e) Nadir görülen tipler: Karsinoid tümörler, lenfomalar, sarkomlar...

Adenokarsinomda derecelendirme tümör dokusunda tübül oluşumunun derecesi ve hücrel dizilime göre yapılır. Hastaların % 15-20'si grade I ya da iyi diferansiyedir. Grade II veya orta derecede diferansiye en sık görülen patolojik evre olup % 60-70 oranında görülür. Grade III ya da az diferansiye % 15-20 oranında görülür.⁵¹

Müsinöz karsinoma tanısı için müsinöz komponentin tümörün % 50'sinden fazla olması gerekir. Ancak bazı yazarlar bu oranı en az % 75 olarak kabul eder. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar da bu gruba dâhil edildiğinde, kolorektal karsinomlar içerisinde görülme sıklığı % 10'dur. Müsinöz karsinomlar diğer tiplere göre daha ileri evrede, daha hızlı yayılım, daha fazla lenf düğümü tutulumu ve daha kötü prognoz gösterirler. Müsinöz karsinomlar içerisinde taşlı yüzük hücreli karsinom daha saldırgandır ve prognozu daha kötüdür.⁵¹

Küçük hücreli karsinom kolorektal karsinomların % 1'inden azını oluşturur. Hemen tüm olgularda tanı sırasında lenf düğümü ve karaciğer metastazı vardır ve prognozu kötüdür. Andiferansiye karsinom ve skuamöz hücreli karsinom da kolorektal karsinomların % 1-2'sini oluştururlar.⁵¹

Tablo 3. Kolorektal kanserlerde histolojik tipler

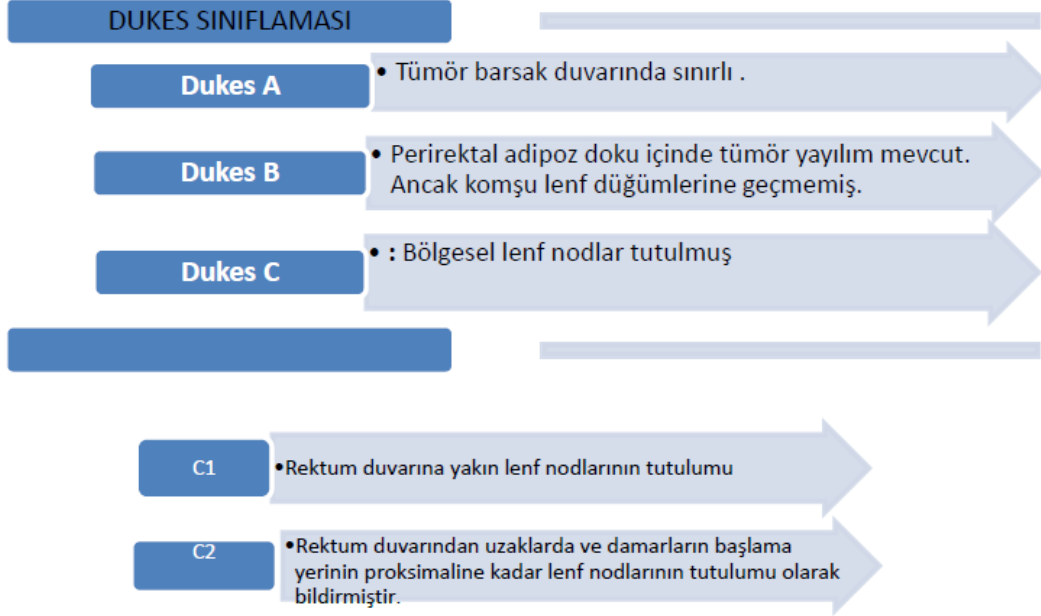
Adenokarsinoma
Müsinöz adenokarsinoma
Taşlı yüzük hücreli karsinoma
Skumaöz hücreli karsinoma
Adenoskuamöz karsinoma
Küçük hücreli karsinoma
Medüller karsinoma
Andiferansiye karsinoma
Diğer (non-Hodgkin lenfoma, karsinoid tümör)
* Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırması

2.11. Evreleme

Günümüzde tümörün evresi tümörün bağırsak duvarı penetrasyonunun derinliğine, lenf nodu tutulumunun yaygınlığına ve uzak metastaz varlığına göre değerlendirilir (Tablo 4). Bu çerçevede günümüze kadar üç farklı evreleme sistemi kullanılmıştır;

- Dukes sınıflaması
- Astler Collier sınıflaması
- TNM sınıflaması

Tablo 4. Kolorektal karsinomlarda Dukes evrelemesi



Dukes A: Tümör bağırsak duvarında sınırlı

Dukes B: Perirektal adipoz doku içinde tümör yayılım mevcut. Ancak komşu lenf düğümlerine geçmemiş

Dukes C: Bölgesel lenf nodlar tutulmuş

Daha sonra Dukes kendi sınıflamasını modifiye ederek C evresini modifiye ederek;

C1: Rektum duvarına yakın lenf nodlarının tutulumu,

C2: Rektum duvarından uzaklarda ve damarların başlama yerinin proksimaline kadar lenf nodlarının tutulumu olarak bildirmiştir.

1954 yılında Aster-Coller tarafından tümör derinliğinin önemine dayanarak Dukes klasifikasyonu modifiye edilmiştir (Tablo 5).1967 Yılında Turnbull, Dukes sistemine uzak metastazla ilgili olan Dukes D'yi eklemiştir.

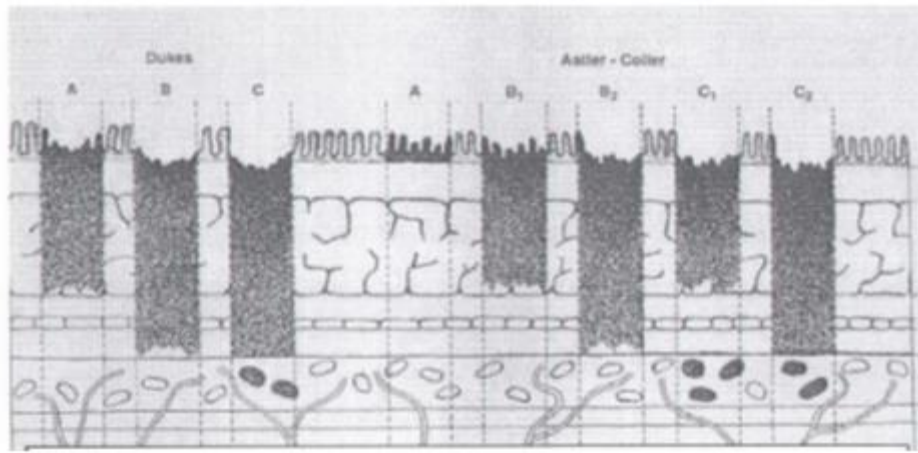
Tablo 5. Aster-Coller ve turnbull modifikasyonu

Evre A	:Tümör mukozada sınırlıdır.
Evre B1	: Tümör muskularis propriayı 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

Dukes sınıflaması 1932’de, bir patolog olan Dukes tarafından oluşturuldu ve yirminci yüzyılın ikinci yarısında standart sınıflama olarak kullanıldı. Bu sınıflama rektal kanser için geliştirilmesine rağmen kolon kanseri evrelendirmesinde de kullanılmıştır.⁵²

Dukes “Evre A” da tümör bağırsak duvarına sınırlıdır. Evre B’de tümör bağırsak duvarını penetre eder ve evre C’de lenf düğümü metastazı mevcuttur. Daha sonra çeşitli eklemeler yapılarak modifiye Dukes sınıflaması oluşturulmuştur. Buna göre muskularis propriayı kısmen penetre etmiş (B1) ve bu tabakayı tamamen penetre etmiş (B2) tümörler arasında ayırım yapılmıştır.^{2,52}

Astler Coller sınıflaması 1954 yılında Astler ve Coller tarafından geliştirilmiş olup lenf nodlarını invaze etmiş, ancak tüm duvarı penetre etmemiş tümörleri (C1) lenf nodlarını invaze etmiş ve tüm bağırsak duvarını penetre etmiş tümörlerden ayırdılar.⁵³



Şekil 12. Dukes ve astler coller sınıflamalarının şematik şekli

Günümüzde kullanılmakta olan sınıflama sistemi Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) tarafından 1987’de geliştirilen ve Uluslararası Kanser Birliği (UICC) tarafından onaylanan TNM sistemidir.⁵⁴

Bu sınıflamaya göre:

Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümör kanıtı yok

Tis: Karsinoma in situ; intraepitelyal veya lamina propria invazyonu

T1: Tümör submukozayı invaze etmiş

T2: Tümör muskularis propriayı invaze etmiş

T3: Tümör serozaya kadar ulaşmış veya peritonla örtülü olmayan perikolik veya perirektal yağ dokusunu invaze etmiş

T4: Tümör diğer organları/yapıları ve/veya visseral peritonu doğrudan invaze etmiş.

Bölgesel Lenf Nodu (N)

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: 1-3 bölgesel lenf nodu metastazı mevcut

N2: 4 veya daha fazla lenf nodu metastazı mevcut

N3: Ana arter kökünde lenf nodu pozitifliği

Uzak Metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Histolojik Grade (G)

Gx: Grade değerlendirilemiyor

G1: İyi diferansiye

G2: Orta derecede diferansiye

G3: Kötü(Az) diferansiye

G4: Andiferansiye.

Tablo 6. TNM Evrelemesi

Evre		T	N	M
0		Tis	N0	M0
I		T1	N0	M0
		T2	N0	M0
II	A	T3	N0	M0
	B	T4	N0	M0
III	A	T1-2	N1	M0
	B	T3-4	N1	M0
	C	Herhangi T	N2	M0
IV		Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 7. TNM, Dukes ve Aster-Coller evreleme sisteminde evre gruplaması

Joint Committee classsification	TNM			DUKES
Evre 0: Karsinoma in situ	Tis	N0	M0	
Evre 1: Tümör submukozaya yayılmış Tümör muskularis propriaya yayılmış	T1 T2	N0 N0	M0 M0	Dukes A Dukes B1
Evre 2: Tümör subserozaya yayılmış ya da nonperitoneal perikolik veya perirektal dokulara yayılmış Tümör visseral periton ya da direkt olarak diğer organ ve dokulara yayılmış	T3 T4	N0 N0	M0 M0	Dukes B1-B2 Dukes B2
Evre 3: Herhangi bir derece bağırsak duvar tutulumu ve lenf nodu tutulumu. 1-3 periyodik ya da perirektal lenf nodu tutulumu var 4 ya da daha fazla perikolik veya perirektal lenf nodu tutulumu var Bir vasküler yatak boyunca lenf nodu metastazı	AnyT AnyT AnyT	N1 N2 N3	M0 M0 M0	Dukes C1 Dukes C2
Evre 4: Uzak metastaz	Anyt	AnyN	M1	Dukes D

Tablo 8. Patolojik evrelemeye göre en düşük ve en yüksek 5 yıllık sağkalım oranları

TNM	5 YILLIK YAŞAM SÜRESİ	DUKES VE SIKLIĞI	5 YILLIK YAŞAM SÜRESİ
EVRE 1	% 70 – 100	DUKES A (% 15)	% 81 – 100
EVRE 2	% 58	DUKES B (% 40)	% 45 – 78
EVRE 3	% 25 – 43	DUKES C (% 25)	% 15 – 43
EVRE 4	% 3 -6	DUKES D (% 20)	% 0 – 10

2.12. Kolorektal Kanserlerde Cerrahi Tedavi

Kolorektal kanserlerde cerrahinin hedefi yeterli kenar sağlanarak primer tümörün çıkarılması, bölgesel lenfadenektomi ve gastrointestinal kanal bütünlüğünün anastomozla yeniden oluşturulmasıdır. Rezeksiyonun genişliği kanserin yerleşimi, damarlanması, lenfatik drenajı ve komşu organlara doğrudan yayılımın olup olmamasına göre belirlenir. Günümüzde tümörden 2 cm distal ve proksimaldeki salim

alanların çıkarılması yeterli kabul edilmektedir. Karın içini lenfatik metastazlardan temizlemek için arterlere paralel seyreden lenfatikleri mümkün olduğunca geniş rezeke etmek önemlidir. Ameliyat esnasında kanser hücrelerinin dökülmesi ve yayılmasını en aza indiren teknik esastır. Bu nedenle damar yapıları ve kolon lümenini üst ve alttan bağlayarak (no-touch) tekniğinin uygulaması gerekliliği vurgulanmaktadır.^{2,3,54}

Kolorektal kanserli hastalarda karaciğerde metastatik hastalığın bulunması primer tümörün cerrahi olarak çıkarılmasına engel teşkil etmez. Karaciğerdeki metastatik hastalık yaygın olmadığı sürece primer tümörün çıkarılması mükemmel palyasyon sağlar. Karaciğer metastazlarının saptanması halinde, karın içindeki hastalık tamamen ortadan kaldırılabilirse, bu metastazların cerrahi rezeksiyonu hastaya kür bile sağlayabilir.^{2,54}

Gastrointestinal kanalın devamlılığını yeniden oluşturmak için bağırsak uçları dikiş veya staplerlerle birleştirilerek anastomoz yapılır. Anastomoz için kullanılan her iki bağırsak segmentinin kanlanması mükemmel olması ve anastomozda gerginlik olmaması önemlidir.^{2,3}

2.12.1. Sağ Hemikolektomi

Çekum, çıkan kolon ve hepatik fleksurayı tutan lezyonlarda uygulanır. İleoçekal valvin 4-6 cm proksimalinden orta kolik arterin sağ dalından beslenen transvers kolon bölümüne kadar olan bağırsak bölümü çıkarılır. Terminal ileum ile transvers kolon arasında elle veya stapler kullanılarak anastomoz yapılır. Genişletilmiş sağ hemikolektomi transvers kolon lezyonlarının transvers kolon lezyonlarının çoğu için tercih edilen yöntem olup sağ ve orta kolik arterlerin köklerine yakın yerden kesilmesi ile sağ kolon ve transvers kolonun çıkarılmasından ibarettir. Anastomoz terminal ileum ile proksimal sol kolon arasında yapılır.²

2.12.2. Sol Hemikolektomi

Sol hemikolektomi inen kolon tümörleri için tercih edilen girişim olup splenik fleksuradan rektosigmoid bileşkeye kadar olan bağırsak bölümü çıkarılır. Çoğu cerrah, İMA'den sıklıkla zayıf damarsal destek alması ve divertiküler hastalığa sık yakalanması nedeniyle proksimal sigmoid kolona anastomoz yapmaktan kaçınmayı önerirler. Genişletilmiş veya radikal sol hemikolektomi ise inferior mezenterik arterin aorttan

çıkıldığı yerden bağlanması sonucu, distal transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve üst rektumun rezeksiyonudur.^{2,3}

2.12.3. Transvers Kolektomi

Transvers kolonun orta kısmındaki tümörler transvers kolektomi veya genişletilmiş sağ veya sol hemikolektomilerle tedavi edilir. Transvers kolektomide orta kolik arter bölgesi çıkarılır.^{3,55}

2.12.4. Sigmoid Kolon Rezeksiyonu

Sigmoid kolon kanserleri sigmoid kolon rezeksiyonu ile tedavi edilirler. Rezeksiyon sınırları tümörün yerleşimine bağlıdır. Üst sigmoid yerleşimli tümörlerde inen kolon distali, alt sigmoid yerleşimli tümörlerde rektosigmoid bileşkeyi de içine alır. İnferior mezenterik arterin kökünden bağlanması gibi radikal yaklaşımların surveyi uzattığına dair kanıt yoktur.³

2.12.5. Total Abdominal Kolektomi

Total kolektomi senkron tümör (farklı bağırsak bölgelerinde birden fazla tümör olması), FAP, HNPCC varlığında ve tıkanmaya neden olmuş sigmoid kanserli hastalarda bazen endikedir. Senkron tümör insidansının % 1,5 ile 7,6 arasında olduğu bildirilmiştir.^{2,3}

Total abdominal kolektomide ileumdan rektuma kadar tüm kolon çıkarılır ve devamlılık ileorektal anastomozla sağlanır. Altmış yaşından genç hastalar ince bağırsak mukozasının tedricen uyum sağlaması nedeniyle bunu genellikle iyi tolere ederken yaşlı bireylerde belirgin kronik diyare görülebilir.^{2,3}

2.12.6. Özel Durumlar

Tam tıkanma durumunda bağırsağın hazırlanmamış olması ve proksimal ile distal bağırsak kısımlarının lümenlerinin genişliğinin farklı oluşunda Hartmann ameliyatı, ameliyat masasında proksimal kolon kısmının temizlenmesi, primer rezeksiyon ve anastomozu, subtotal kolektomi ve ileosigmoid anastomoz veya total kolektomi ve ileorektal anastomoz düşünülebilir, ancak önceden kararlı olmak yerine ameliyat bulgularına göre, hastanın durumuna göre karar verilmelidir.⁵⁵

2.12.7. Rektum Kanserinde Cerrahi Yöntemler

Rektum kanser cerrahisinde geleneksel ameliyat şekli abdominoperineal rezeksiyon idi. Son zamanlarda uygun düzeydeki kanserlerde sfinkter koruyucu yöntemler popülerite kazanmıştır.³

2.12.7.1. Anterior Rezeksiyon

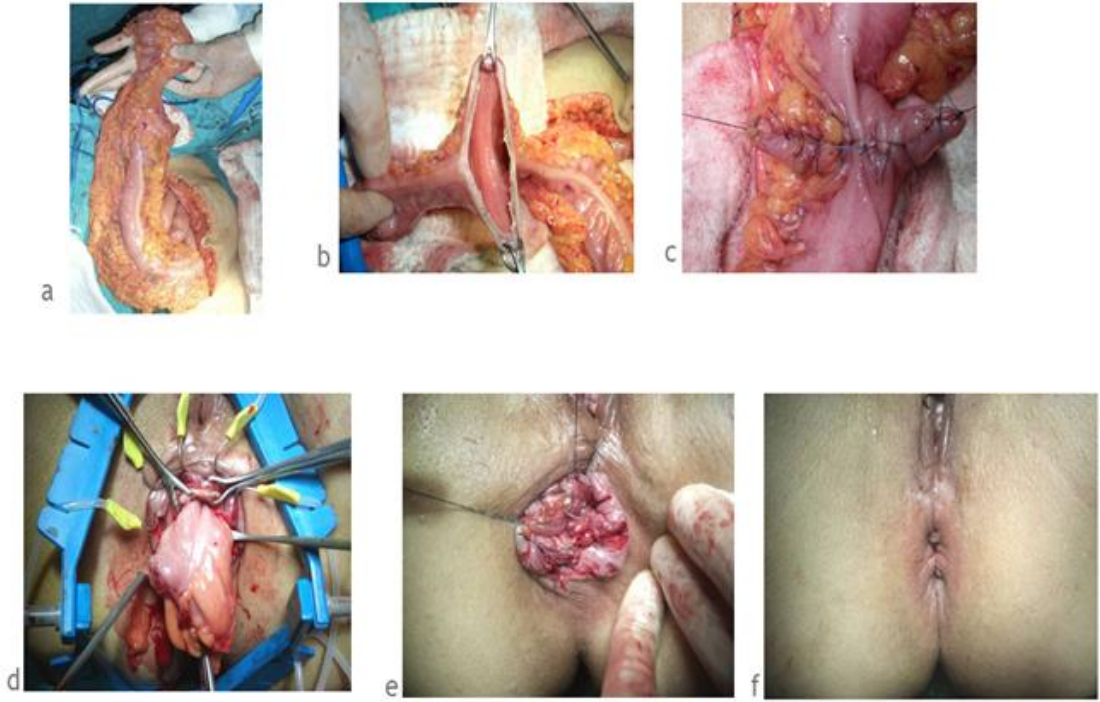
Anterior rezeksiyon (anterior proktosigmoidektomi ve kolorektal anastomoz), rektosigmoid bileşke ve rektumun proksimal 1/3 üst bölümde yerleşmiş tümörlerde uygulanır. Anterior rezeksiyonda distal diseksiyonun, bağırsak duvarında tümörün alt sınırının 2-3 cm ötesine, mezorektumda ise 5 cm altına kadar sürdürülmesi yeterli olur. Anastomoz pelvik periton açılmadan batin içinde yapılabilir.⁵⁵

2.12.7.2. Aşağı Anterior Rezeksiyon

Rektumun abdominal yaklaşımla peritoneal refleksiyonun üzerinde rezeksiyonunu anlatır. Rektumun 1/3 orta kısmındaki tümörler ve alt sınırı ile linea dentata arasında 4 cm den daha fazla mesafe olan tümörlerin cerrahi tedavisinde yapılır. Sigmoid kolon hemen her zaman çıkarılır.

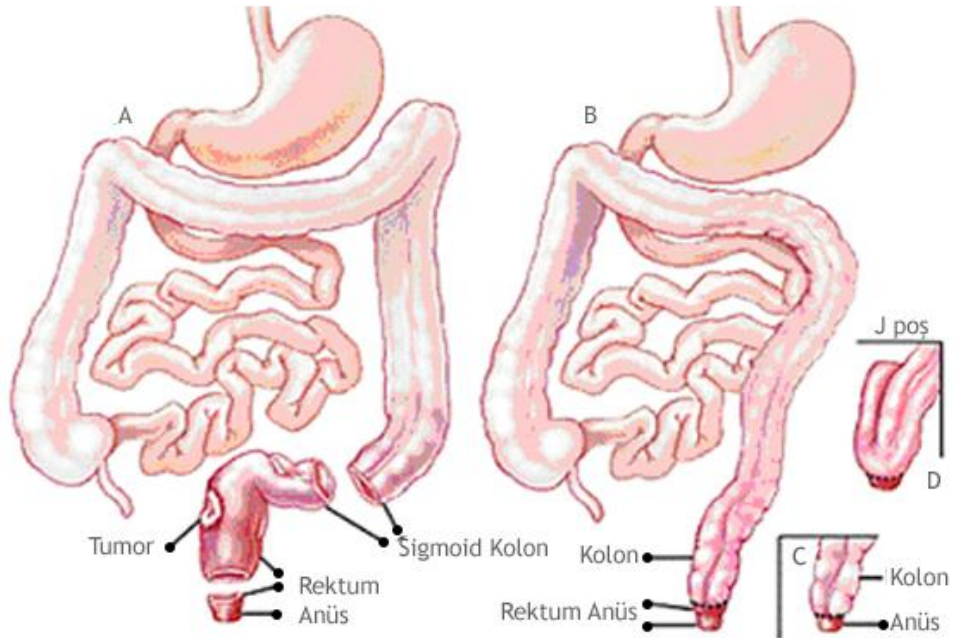
Divertiküler hastalık sıklıkla sigmoidi tutar ve İMA kesildiğinde sigmoidin kanlanması anastomozu beslemeye yetmez.

Rektumun alt yarısını tutan kanserlerde tümör yatağını drene eden lenfatik kanalların bulunduğu tüm mezorektum rektumla bütün halinde çıkarılır. Total mezorektal eksizyon, tutulmamış çevre kanallarla birlikte visseral pelvik fasiya içine sarmalanmış rektum ve komşu mezorektumun bütünüyle rezeksiyonunu sağlar.² Total mezorektal eksizyon tekniğinin kullanılması 5 yıllık yaşama oranlarında belirgin artış (% 50-75), lokal nüks oranlarında düşüş (% 35'den %5'e, impotans ve mesane disfonksiyonu insidansında düşüşe (% 85'den % 15'e) ile sonuçlanmıştır.⁵⁶



a. Splenik fleksura mobilizasyonu, b. Koloplasti insizyonu, c. Koloplastinin tamamlanması, d. İntersfinkterik rezeksiyondan sonra inen kolonun koloanal anastomoz için hazırlanması, e. Koloanal anastomoz, f. Ameliyatın sonunda anal görünüm.

Şekil 13. Ameliyat. TME tekniği ile AAR, Koloplasti, Koloanal anastomoz, Koruyucu lup ileostomi (Türk Cerrahi Derneği)



A. Orta rektum tümörü, B. Aşağı anterior rezeksiyon, C. Düz kolorektal anastomoz, D. Kolonik J Pouch rektal anastomoz.

Şekil 14. Aşağı anterior rezeksiyon (Sayek Temel Cerrahi)

2.12.7.3. Lokal Eksizyon

Rektum kanserinin lokal eksizyonu distal rektumdaki müsküler tabakaya penetre olmamış küçük kanserler için idealdir. Lokal eksizyon transanal yaklaşımla yapılır ve genellikle tümörün altında yatan rektum duvarının tam kat eksizyonundan oluşur. Bu girişim 4 cm'den küçük çapa sahip, rektum duvarının çevresinin % 40'ından daha azını tutan ve anal kenara 6 cm'ye kadar olan mesafeye yerleşmiş hareketli tümörler için endikedir. Ayrıca bu tümörler T1 veya T2 evresinde, histolojik olarak iyi ve orta derecede diferansiye, lenfatik veya vasküler invazyon yapmamış olmalıdır. Preoperatif ultrasound veya MR'da nodal hastalık bulgusu olmamalıdır. Bu prensiplere bağlı kalındığında abdominoperineal rezeksiyonla karşılaştırılabilir nüks oranları sağlanır.^{2,3}

Lokal eksizyon, büyük bir cerrahi girişimin yüksek morbidite ve mortalite riski taşıdığı eşlik eden şiddetli hastalığa sahip hastalardaki daha ileri evre kanserlerin palyasyonu için de kullanılır. Bir çok cerrah lokal eksizyondan sonra rektal defekti sütürle kapatsa da bu zorunlu değildir çünkü cerrahi alan peritoneal refleksiyeonun aşağısındadır. Maalesef bu yaklaşımla tecrübeler biriktikçe yakın takibin zorunlu olduğu açıklık kazanmıştır. T1 lezyonların yaklaşık % 8'inin, T2 lezyonların yaklaşık % 20'sinin nüks ettiği bildirilmiştir. Çoğu klinisyen T2 rektum kanseri için lokal eksizyonun uygun bir cerrahi yöntem olmadığına veya adjuvan radyasyon ve kemoterapi gerektiğine inanmaktadır.²

2.12.7.4. Fulgurasyon

Tümör bölgesinde tam bir skar oluşturarak tümörü tahrip eden bir elektrokoter cihazı kullanılarak kanserin ortadan kaldırıldığı bu teknik skarın perirektal yağ içine uzanmasını gerektirir. Böylece hem tümör hem de rektum duvarı tahrip olur. Bu işlem sadece peritoneal refleksiyeonun aşağısına yerleşmiş lezyonlar için kullanılabilir. Bu girişimle alakalı komplikasyonlar ateş ve operasyondan on gün sonra bile görülebilen belirgin kanamadır. Ayrıca bu teknikte tümör ve kenarlarının bütünlüğü fulgurasyonla bozulduğu için patolojik evrelendirme için spesimen sağlanamayabilir. Bu işlem hayat beklentisi kısa olan ve engelleyici cerrahi risk taşıyan hastalara uygulanabilir.²

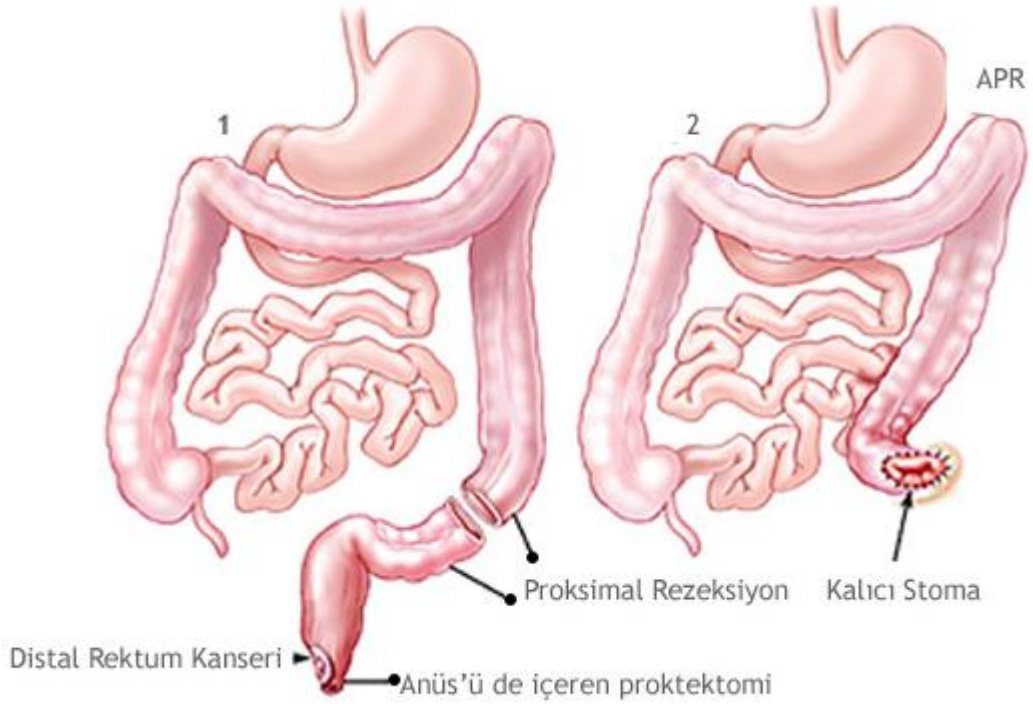
2.12.7.5. Pull-through Rezeksiyon

Rezeksiyondan sonra üst bağırsak kısmını alt bağırsak kısmı içinden perineye çekip anastomozu vücut dışında yapıp barsağı tekrar içeri göndermektir.⁵⁵

2.12.7.6. Abdominoperineal Rezeksiyon (APR, Miles Ameliyatı)

Lokal tedavi kriterlerini sağlamayan veya onarıcı rezeksiyona aday olmayan distal rektum kanserli hastalarda yapılır. APR genellikle alt sınırı ile linea dentata arasında 4 cm'den az mesafe olan kanserlerde ve operasyon öncesi kötü sfinkter kontrolü nedeniyle sfinkter koruyucu cerrahinin mümkün olmadığı hastalara uygulanmaktadır.^{2,55}

Ameliyatta; rektum ve sigmoid kolon karın kesisinden serbestleştirilir. Pelvik diseksiyonla tümörün bulunduğu rektumla bütün halinde mezorektum serbestleştirilir. Pelvik diseksiyona levatorani kasları düzeyine kadar devam edilir. Perineal yaklaşımla anüs, anal sfinkterler ve distal rektum çıkarılır. Perine dikilerek kapatılır ve kalıcı kolostomi açılır.²



1. Distal rektum kanseri, 2. APR sonrası kalıcı stoma.

Şekil 15. Abdominoperineal rezeksiyon (APR)(Sayek Temel Cerrahi)

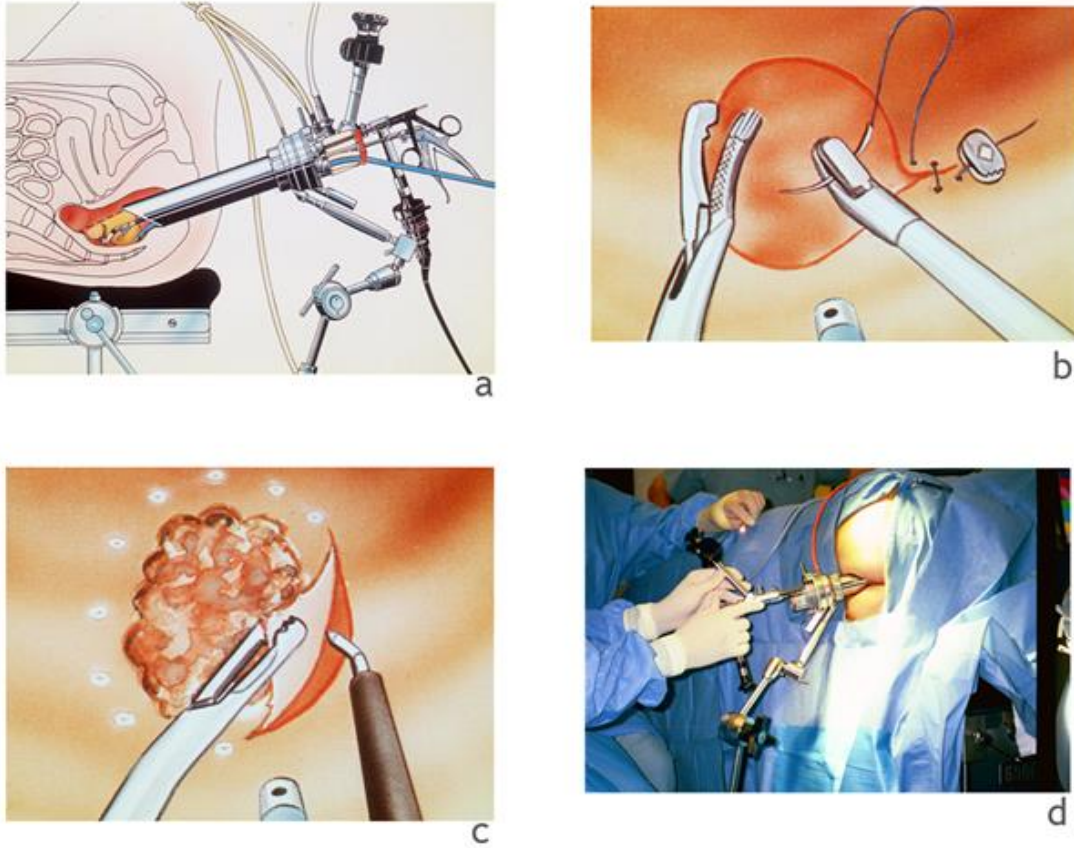
2.12.7.7. Transanal Endoskopik Mikrocerrahi

Geleneksel trans anal yaklaşım ile distal ve orta rektum yerleşimli (anal verge'den 10 cm proksimale kadar) tümörlere ulaşılabilir. Oysa transanal endoskopik mikrocerrahi (TEM) daha yukarıdaki lezyonlara ulaşmayı sağlayan (dentat çizgiden 18 cm proksimale kadar) minimal invaziv bir tekniktir (Şekil 18).^{56,57} TEM tekniği pahalı bir özel ekipman ve ciddi bir öğrenme dönemi gerektirir. Bu nedenlerle yaygın bir kullanım alanı bulamamıştır. Distal lezyonlara uygulanması güçtür. Geniş alet çapı anal sfinkterlerde çoğunlukla geçici olmak üzere fonksiyonel bozulmaya yol açar.

TEM düşük riskli T1 tümörlerde radikal cerrahi kadar başarılı bulunurken T2 tümörlerde lokal nüks oranı pek çok seride yüksektir.^{56,58-61} T2 tümörlerde TEM ile birlikte preoperatif ya da postoperatif RT'nin birlikte kullanılmasının onkolojik sonuçları iyileştirebileceği serilerde tartışmalı durumdadır.^{57,62} Genel olarak T2 tümörlerin lokal eksizyon için uygun olmadığı düşünülür. T2 tümörlerde, tümör submukozayı aştığı için lenf nodu tutulumu ihmal edilemeyecek bir risktir (%10 – 35).⁶³

T evresi dışında histolojik grade ve lenfovasküler tutulum da lokal nüks açısından risk faktörleridir.^{58,64} Yüksek riskli hastalarda (kötü diferansiye/muskularis propriya ya da perirektal yağ invazyonu/lenfovasküler invazyon) TEM'in lokal nüks oranı kabul edilemeyecek kadar yüksektir ($\geq$ %30).⁶⁵

Sonuç olarak, düşük riskli T1 rektum kanserleri için lokal eksizyon kabul edilebilir onkolojik sonuçlar sağlar ancak, yüksek riskli T1 tümörler ve T2 tümörler için tedavi seçenekleri; radikal cerrahi ya da lokal eksizyona adjuvan tedavinin eklenmesidir. Bu durumda hastaları ayrıntılı bilgilendirmek ve karar sürecine katılmalarını sağlamak gerekir. Düşük riskli hastalara bile lokal eksizyon önerirken hastaların radikal cerrahiye kıyasla daha yüksek lokal nüks riskini, daha uzun bir izlem dönemini kabul ettiklerinden ve lokal nüks gelişirse kurtarma ("salvage") cerrahi şansının azalacağını anladıklarından emin olunmalıdır. Lokal eksizyon sonrası nüks eden olguların yalnızca % 56'sı ve daha azı radikal rezeksiyon ile kür şansı elde etmektedir. Lokal nükslerin yaklaşık % 77 (% 50-100)'si kurtarma ("salvage") cerrahisi olanağı bulmaktadır ve nüks tümörün evresi primer tümörden % 93 olguda daha kötüdür.



a. Cihazın yerleştirilmesi, b. Lezyonun rezeksiyonu, c. Defektin kapatılması d. Sims pozisyonunda ameliyat.

Şekil 16. Transanal endoskopik mikrocerrahi (Clinical Surgery 2012)

2.13. Kolorektal Kanserlerde Kemoradyoterapi

Kemoradyoterapi, cerrahi öncesi (neoadjuvan), cerrahi sonrası (adjuvan) veya palyatif amaçlı sistemik ve periton içi olarak uygulanabilmektedir. Adjuvan tedavinin amacı nüks oranlarını azaltmak ve uzun süreli sağ kalımı iyileştirmektir. Kolon kanserli hastaların % 30-50'sinde lokal ve uzak nüksler görülür. Uzak nükslerin çoğu karaciğerde görülür. Uzak metastazlar, cerrahi uygulandığı sırada zaten var olan mikrometastazlardan gelişir. Adjuvan kemoterapi bu mikrometastazları hedef alır.^{55,66}

Son 50 yıl içerisinde 5-flourourasil (5FU) kolon kanserinin tedavisinde oldukça başarılı sonuçlar alınarak kullanılmıştır. North Central Cancer Treatment Group tarafından 1989'da 5FU'in levamizol ile birlikte evre III kolon kanserli hastalarda hastalıksız sağ kalımı uzattığı bildirildi.

Preoperatif RT'yi tek başına cerrahi tedavi ile karşılaştırmak için 80 ve 90'larda Avrupa'da pek çok randomize çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda preoperatif

radyoterapi ile lokal nüks azaltılmasına rağmen sağ kalımda anlamlı bir iyileşme sağlanamamıştır. Oysa, 1987 - 1990 yılları arasında yürütülen, kısa süreli preoperatif radyoterapi (5 x 5 Gy) ile toplam sağkalımda bir avantaj gösterilmiştir.^{67,68}

Bu İsveç Rektum Kanseri çalışmasında toplam 1110 rezektabl rektum kanserli hastanın 553'ü preoperatif RT ve cerrahi grubuna, 557'si yalnızca cerrahi grubuna randomize edildi. Evre: I, II ve III hastalar ve rektumda tümör yerleşimi üst, orta ve alt rektum yerleşimli tümörler çalışmaya alınmıştı. Beş yıllık izlem sonucunda preoperatif RT alan hastalarda lokal nüks % 11, yalnızca cerrahi yapılanlarda % 27 bulundu. Ayrıca 5 yıllık sağ kalım preoperatif RT alan hastalarda istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha yüksekti (% 58'e karşı % 48). Bu çalışmada 4 alan RT yöntemi ve yüksek doz RT kullanılmıştı. Sağkalım avantajı bu özelliklere bağlanmaktadır. Ancak, peroperatuvar morbiditede artış olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu randomize çalışma rezektabl rektum kanserli hastalarda preoperatif RT rejiminin lokal nüks oranını düşürdüğünü ve sağ kalımı arttırdığını göstermiştir.

İsveç Rektum Kanseri çalışmasının 13 yıllık uzun dönem sonuçları 2005 yılında yayınlandı. Bu analizde de lokal nüks ve sağ kalımda sağlanan avantajların devam ettiği görüldü.⁶⁸

Günümüzde halen en çok kullanılan kemoterapi modelleri 5-Fluorourasil-Leucovorin (Folinik asit) veya 5-Fluorourasil-Levamisol kombinasyonlarıdır.^{55,66}

Neoadjuvan Kemoradyoterapi özellikle rektum kanserlerinde evre düşürme, rezektabiliteyi artırma, etkili sistemik tedaviye erken başlama ve sfinkter korunmasına olanak sağlamaktadır. Rezeksiyondan önce radyasyon tedavisi iyi kanlanarak iyi oksijenlenen bir tümörde daha etkili olur. Ancak bu tedavi için hasta seçimi, MRG ya da endoskopik ultrason ile preoperatif iyi bir evreleme yapılmasına bağlıdır.⁶⁹

Kolon kanserli hastalarda adjuvan radyasyon tedavisi kullanılmamaktadır. Uygulama alanında geniş ince bağırsak segmentlerinin bulunması ve toksisitesi, etkili biçimde uygulanmasını engeller. Çevre dokulara invaze olan ve perfore olan tümörlerde yapıldığı zaman lokal ve bölgesel nüksü azalttığı belirtilmiş ancak sağkalım değişmemiştir.^{66,69}

Bugün için rektum kanserli hastaların en iyi adjuvan tedavisi konusunda ortak görüş oluşmamıştır. Adjuvan kemoterapi ve radyasyon tedavisi çalışmalarının çoğu tedavi sonrası lokal nüks riskinin azaldığını, fakat uzak nükslerde veya uzun süreli

sağkalımda iyileşme olmadığını göstermiştir. Rektum kanserinin adjuvan tedavisinde 5-Fluorourasil'in aynı zamanda radyo-duyarlılaştırıcı olduğunun gösterilmesi kemoterapi ve radyoterapinin birlikte yapılması yönünde büyük bir avantaj sağlamıştır. Radyoterapi ve kemoterapi kombine model tedavide % 33, cerrahi kontrol grubunda % 55 oranında nüks tespit edilmiştir.^{66,69}

2.14. Kolorektal Kanserlerde Prognostik Faktörler

Kolorektal kanserli hastaların yaşam süreleri ile ilişkili biyolojik, genetik, moleküler ve diğer non-anatomik pek çok faktör olduğu kabul edilmektedir. Tümörle ilişkili faktörler arasından en önemlileri, evreleme sistemlerinin de temelini oluşturan tümörün bağırsak duvarı invazyonunun derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı varlığıdır.⁷⁰ Kolorektal kanserlerde prognostik faktörler şunlardır:

2.14.1. Tümörün Evresi

Tümörün evresi halen en önemli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Uygun cerrahi rezeksiyon yapılmış evre I hastalarda 5 yıllık sağkalım % 90'ın üzerinde iken evre IV hastalarda bu oran % 10'dan azdır. Tablo 9'da tümör evresine göre beklenen 5 yıllık sağkalım oranları verilmiştir.²

Tablo 9. Evrelere göre beklenen 5 yıllık sağkalım oranları

Evre	5 yıllık sağkalım (%)
0	99
1	90
2	75
3	67*
4	5-39**

* Cerrahi ve adjuvan kemoterapi sonrası beklenen sağkalım.

** Metastazlara R0 rezeksiyon yapıldığında beklenen sağkalım.

Tümörün bağırsak duvarı penetrasyonunun derinliği (T evresi), lenf nodu tutulumu (N evresi) ve uzak metastaz (M evresi) aslında tümörün evresini belirleyen parametreler olmakla birlikte her biri tek başına prognostik faktör olarak kabul görmüştür.^{2,3,70}

2.14.2. Bağırsak Duvarı Penetrasyonu

Kolorektal kanserlerde bağırsak duvarı penetrasyonunun derinliğinin (T evresi) prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. T evresi yüksek tümörlerde daha kötü prognoz beklenir.^{54,70}

“Tis” (karsinoma in situ), intraepitelyal veya intramukozal lezyon da denir ve lamina propriaya invaze lezyonlar için kullanılır. Bu hastalar oldukça iyi prognoza sahiptirler. Karsinoma in situ’nun aksine, “invaziv karsinom” submukozal veya stromal invazyonu tanımlar ve lenfatik veya kan damarı tutulumu ve sonrasında metastaz riski nedeniyle oldukça önemli bir özellik olarak kabul edilmektedir.⁷⁰

Sadece polipektomi yapılmış T1 tümörlerde tümörün submukozal lenfatik ve venöz damarlara invazyonunun bölgesel lenf nodu ve karaciğer metastazı ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle submukozal lenfovasküler invazyon, daha geniş cerrahi eksizyon kararını (örn. segmental rezeksiyon veya aşağı rektal tümörler için lokal eksizyon) güçlü bir şekilde etkileyebilir.⁷⁰

2.14.3 Lenf Nodu Tutulumu (N)

Lenf nodu tutulumu önemli bir prognostik faktör olarak ele alınmaktadır. Yüksek rekürrens riski nedeniyle, lenf nodu tutulumu olan evre III tümörlerde adjuvan kemoterapi önerilmektedir.^{54,70,71} Ancak bazı yazarlar evre IIb hastalara da, lenf nodlarında mikrometastaz olasılığı nedeniyle adjuvan kemoterapi verilmesini önermektedirler.⁷⁰

1991 yılında yapılan 306 hastayı içeren bir çalışmada birden üçe kadar lenf nodu tutulumu olan hastalarda 5 yıllık yaşam % 66, dört ve üzeri sayıda lenf nodu tutulumu olan hastalarda % 37 olarak bildirilmiştir. Burada lenf nodu tutulumu, tümör evresinden sonra ikinci en önemli prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir.⁷¹

2.14.4. Uzak Metastaz (M)

Uzak organ metastazı olan hastalarda 5 yıllık yaşam oranı oldukça düşüktür. Kolon rezeksiyonu sonrası metastazlara R1 rezeksiyon yapılmış hastalarda 5 yıllık yaşam % 17, R0 rezeksiyon uygulananlarda % 39 olarak bildirilmiştir.³⁵ Metastazektomi yapılamayanlarda bu oran % 5’i geçmez.² Uzak organ metastazı olan

hastalar doğrudan evre IV olarak kabul edilmektedir ve ortalama yaşam süreleri 12 ay civarındadır.^{72,73}

2.14.5. Rezidü Tümör (R) Varlığı

Rezidü tümör sınıflaması, palyatif veya küratif tedavi (yalnızca cerrahi tedavi, yalnızca radyoterapi, yalnızca kemoterapi veya kombine tedavi) sonrası tümöral kalıntı durumunu gösterir. Rezidü tümör, küratif rezeksiyon sonrası proksimal, distal veya radial sınırdaki tümör varlığını, polipektomi yapılmış bir malign polip spesimeninde sınır pozitifliğini veya preoperatif neoadjuvan tedavi uygulanması durumunda kalıntı tümörün durumunu belirtir. Buna göre Rx: Rezidual tümör varlığı bilinmiyor; R0: Rezidü tümör yok; R1: Mikroskopik rezidual tümör; R2: Makroskopik rezidual tümör varlığını belirtir.⁷⁰

Pek çok çalışmada R sınıflamasının tedavi sonrası sonucu ve prognozu etkileyen önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir.⁷⁰ Radial cerrahi sınır daha çok rektal kanserlerde önemlidir ve mezorektal eksizyon ile beklenen yaşam süresinin uzayacağı bildirilmiştir.⁷³

2.14.6. Lenfatik ve Venöz İnvazyon

Lenfatik ve venöz invazyonun varlığı kolorektal kanserlerde prognozu anlamlı olarak kötüleştiren faktörler olarak kabul edilmektedir. Lenfatik invazyon, bölgesel lenf nodu tutulumu, yüksek tümör evresi ve artmış bölgesel nüks oranı ile birliktelik gösterir. Venöz invazyonda da yüksek tümör evresi ve artmış uzak metastaz oranı mevcuttur.⁷⁴⁻⁷⁶

2.14.7. Perinöral İnvazyon

Perinöral invazyonun varlığı da kötü sonuca işaret eden bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.^{70,77}

2.14.8. Tümörün Boyutu

Pek çok çalışmada tümörün çapının anlamlı bir prognostik önemi olmadığı gösterilmiştir.⁷⁰ Ancak bazı çalışmalarda çapı 3 cm'nin üzerinde olan tümörlerde prognozun 3 cm'nin altında olan tümörlere göre daha kötü olduğu bildirilmiştir.⁷⁸

2.14.9. Patolojik Evre

Patolojik evrenin kolorektal kanser prognozu ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Buna göre patolojik evre arttıkça lenf nodu metastaz oranı artmakta ve prognoz kötüleşmektedir. Son zamanlarda, prognostif açıdan daha doğru değerlendirilebilmesi için, patolojik evrelemenin dört yerine iki kategoriye ayrılması önerilmiştir. Buna göre düşük evre: İyi ve orta derecede diferansiye; yüksek evre: Kötü diferansiye ve andiferansiye kanserleri içerir. Böylece sağkalım açısından daha iyi değerlendirme yapılabileceği belirtilmektedir.⁷⁰

2.14.10. Histolojik Tip

Bazı çalışmalarda müsinöz karsinomlu hastalarda sağkalımın adenokarsinomlulara göre daha kötü olduğu bildirilmiştir.^{50,79} Ancak pek çok yazar müsinöz karsinomu bağımsız bir prognostik belirteç olarak kabul etmemektedir.⁷⁰ Müsinöz karsinomun alt tipi olan taşlı yüzük hücreli karsinomda ise prognoz oldukça kötüdür ve 5 yıllık yaşam % 1'in altındadır.⁷⁹ Nöroendokrin (küçük hücreli) karsinomun da sağkalımı kötüdür. Taşlı yüzük hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom histolojik evre olarak kötü diferansiye ve andiferansiye grubundadırlar.⁷⁰

2.14.11. Tümörün Yerleşim Yeri

Sigmoid kolon ve rektum tümörlü hastalar en kötü sağkalıma sahip iken inen kolon tümörlerinde sağkalım daha iyidir. Sağ kolon tümörlerinde adjuvan kemoterapiye cevap oranı daha düşük ve sağkalım daha kötüdür.^{80,81} Bununla birlikte yerleşim yerinin prognostik önemi olmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur.^{78,82,83}

2.14.12. Makroskopik Görünüm

Ülsere ve infiltratif tip karsinomlar polipoid ve egzofitik kanserlere göre daha kötü prognozludur. Egzofitik tümörlerin ülsere olanlara göre duvar invazyonu daha az sıklıktadır. Yassı karsinomlar, polipoid kanserlere göre daha derine invazyon ve lenfatik invazyon gösterirler.⁸⁴

2.14.13. Tıkanma ve Perforasyon

Tıkanma ve perforasyon sonucu tanı konan hastalarda postoperatif mortalite daha sık ve ortalama yaşam süresi daha kısa bulunmuştur. Perforasyon ile gelen hastalarda postoperatif mortalite ve sağkalımın tıkanma sonucu gelenlere göre daha kötü olduğu iddia edilmişse de bu konu tartışmalıdır.⁸⁵

2.14.14. Tümöre Lenfoid Cevap

Tümör çevresi belirgin lenfositik infiltrasyon varlığı tümöre bağışıklık sisteminin cevabını gösterir ve sağkalımı olumlu yönde etkiler.⁷⁰

2.14.15. Yaş

Yaş çoğu çalışmada bağımsız bir prognostik belirteç olarak kabul edilmemiştir.^{78,82} Genç hastalarda sağkalım daha kötü olmakla birlikte, çok yaşlı hastalarda tıkanma veya perforasyon ile başvurma oranı yüksek olduğundan yüksek mortalite oranı ve kötü sağkalım görülür.⁸¹

2.14.16. Cinsiyet

Kadın hastalarda adjuvan kemoterapiye cevap erkeklere göre daha iyi olduğundan daha iyi sağkalım görülebilir.⁸¹ Ancak cinsiyet sağkalımda bağımsız bir belirteç olarak bulunmamıştır.^{78,82}

2.14.17. Serum CEA Düzeyi

Preoperatif serum CEA düzeyinin sağkalım ile ilişkisi tartışmalıdır. Serum CEA düzeyinin yüksek olduğu hastalarda sağkalımın daha kötü olduğunu bildiren pek çok çalışma vardır.^{70,82,86} Bunun yanında sağkalıma etkisinin olmadığı da öne sürülmüştür.⁸⁷ Karaciğer metastazlı hastalarda cerrahi tedavi öncesi ve sonrası serum CEA düzeyinin sağkalımda önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir.⁸⁸

2.14.18. Doku Moleküler Belirteçler

p53 birikimi sağkalımda prognostik değeri olmakla birlikte bağımsız bir belirteç olarak değerlendirilmemiştir.⁸⁶ p53, p21 ile birlikte kullanıldığında sağkalım ile ilgili daha yararlı olduğu, p21-negatif ve p53-pozitif hastalarda sağkalımın anlamlı olarak

daha iyi olduğu gösterilmiştir.⁸⁹ K-ras mutasyonu invazyonun derinliği ile ilişkilidir ve kötü sağkalım ile birliktelik gösterir.⁷² Tekrarlayan hastalığı olan kişilerde k-ras mutasyon oranı % 71 iken tekrarlayan hastalığı olmayanlarda % 25 olarak bulunmuştur.⁹⁰

18q/DCC geninde LOH oluşumu kötü sağkalım ile birliktelik gösterir. 18q LOH Evre II hastaların klinik olarak evre III hastalar gibi davranacağı belirtilmektedir.⁹¹

Mikrosatellit kararsızlığı olan hastalarda, hem sporadik hem de HNPCC grubunda, sağkalım daha iyidir.^{55,92} MSI çoğunlukla sağ kolon kanserlerinde görülür ve bu hastalar adjuvan kemoterapiye daha iyi cevap verirler.⁸¹ Timidilat sentaz mRNA veya proteininin yüksek ekspresyonu kötü sağkalım ile ilişkilidir.⁹³

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim dalında Ocak 2000 ve Aralık 2008 tarihleri arasında yatarak tedavi gören kolorektal kanser tanılı 458 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Evre 4 olgular, palyatif rezeksiyon uygulanan hastalar, histolojik subtipi adenokarsinom dışında olanlar çalışma dışı bırakıldı. Kriterleri sağlayan 205 hasta ile çalışma başlatıldı. Bu hastaların karakteristik özellikleri, tümörün yerleşim yeri, tümörün evresi, tümörün diferansiasyon derecesi, incelenen lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, takip süreleri (Genel sağkalım) kayıt altına alındı. Hastalığın en sık görülme yaş aralığına göre hastalar 55 yaş altı, 55 ve 65 yaş arası ve 65 yaş üstü olmak üzere üç gruba ayrıldılar.

Genel sağ kalım süresi (GSK), tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen zaman olarak tanımlandı. Yaşayan hastaların son durumları yakın zamanlı son kontrol bulgularına göre belirlendi. Son kontrol tarihleri 6 aydan fazla olan hastalara telefon ile ulaşılarak son durumları hakkında bilgi alındı.

Vakaların hepsi AJCC'nin klasik TNM evreleme sistemine göre evrelendirildi.

Lenf nodu oranı (LNO) metastatik olarak tutulan lenf nodu sayısının toplam incelenen lenf nodu sayısına oranı olarak hesaplandı. Hastalar LNO'na göre dört gruba ayrıldılar. LNO 1/4 altında olanlar LNO₁, 1/4 ile 1/2 arasında olanlar LNO₂, 1/2 ile 3/4 arasında olanlar LNO₃ ve 3/4 ile 1 arasında olanlar LNO₄ olarak sınıflandırıldı. Bu çalışmada ayrıca lenf nodu oranı 1/2'nin altındaki ve 1/2'nin üstündeki farklılığın değerlendirilebilmesi amaçlanarak iki grup daha oluşturuldu. Bazı olguların onkolojik takiplerinin farklı merkezlerde olması nedeniyle hastalıksız sağkalım net olarak değerlendirilmedi. Birincil sonlanım noktası olarak toplam sağkalım ele alındı.

Çalışmada elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilmiş, normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde bağımsız gruplarda t testi ve tek yönlü varyans analizi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde ise Mann whitney U veya Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. Yaşam analizleri için *Kaplan-Meier* ve *Cox regression* analizleri, grup karşılaştırmalarında ise Log rank testi kullanılmıştır. p değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş olup sonuçlar ortalama±standart sapma, gerekli yerlerde medyan-ortanca ve alt sınır- üst sınır, n ve

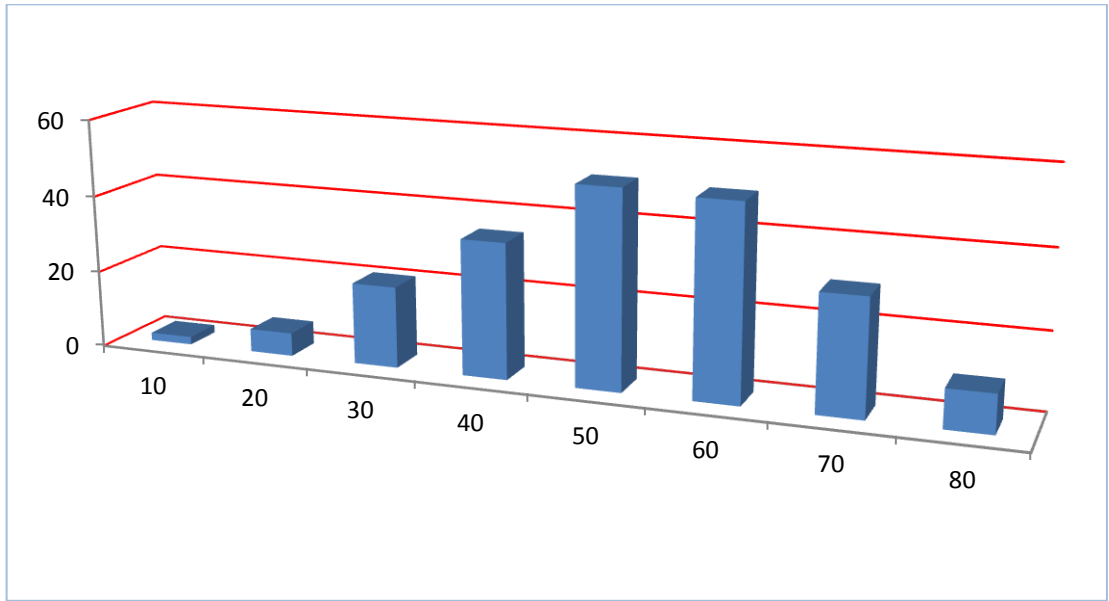
yüzde olarak özetlenmiştir. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 17.0 Evaluation Version (Statistical Package for Social Sciences Chicago, USA) paket programı ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

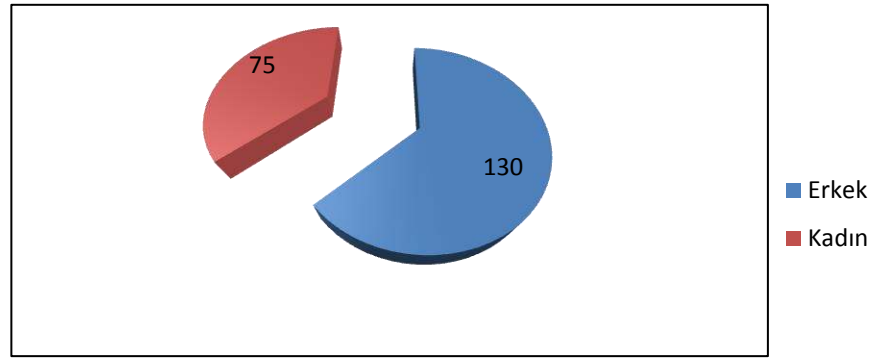
Çalışmada kolorektal kanserli 205 hastaya ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların ortalama takip süresi 53 ay (min. 1-max. 132) idi.

4.1. Yaş ve Cinsiyet

Hastaların yaş ortalaması 56 (18-89 ve % 60'ı (124 hasta) 60 yaş ve altında idi. 55 yaş ve altı hastalar tüm hastaların % 42,9'unu, 55 yaş ve 65 yaş arası hastalar ise tüm hastaların % 27,8'ini, 65 yaş üstü hastalar ise % 29,2'sini oluşturmaktaydı. Hastaların yaşa göre dağılım sıklığı şekil 17'de gösterildi. 205 hastanın 130'u (% 63) erkek, 75'si (% 36) kadın idi (Şekil 18).



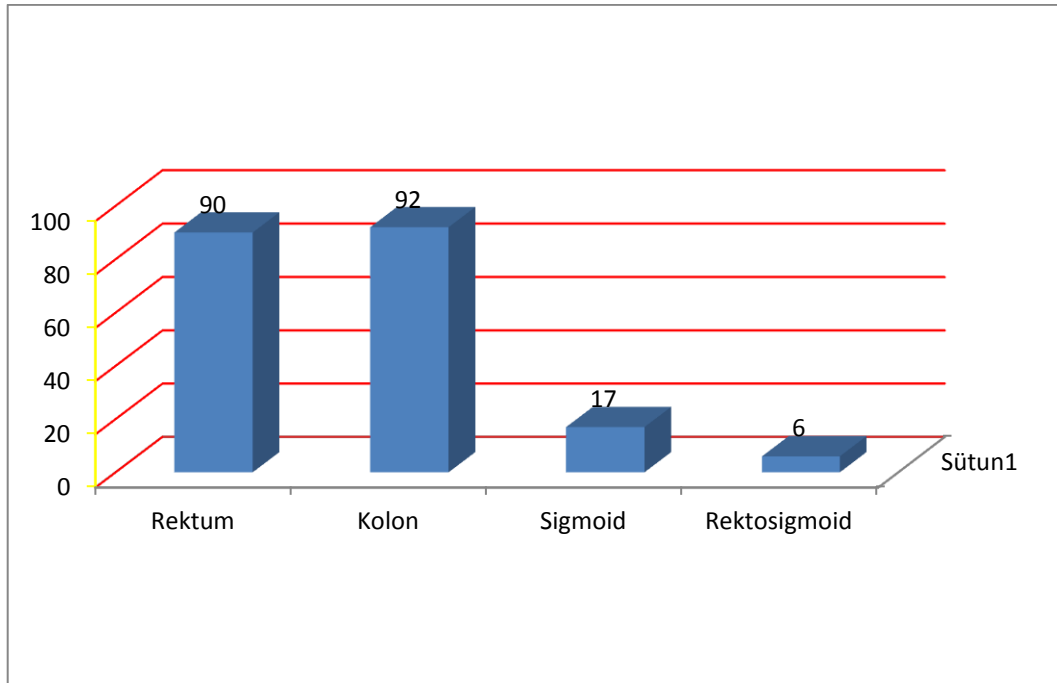
Şekil 17. Hastaların yaşa göre dağılım sıklığı



Şekil 18. Hastaların cinsiyetlere göre dağılımı

4.2.Tümörün Yerleşim Yeri

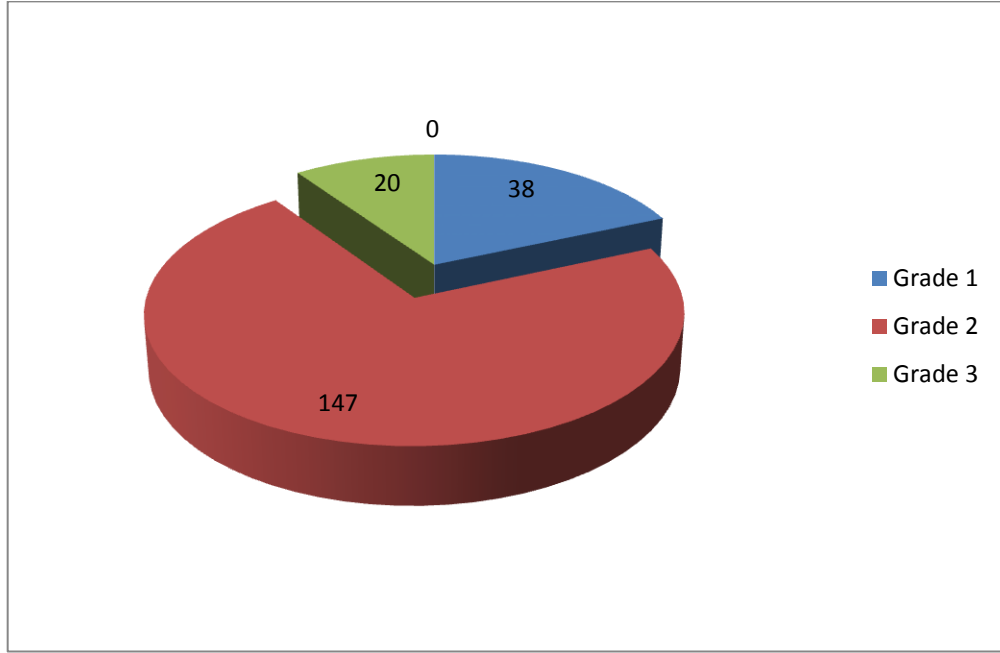
Tümör yerleşim yerine göre sınıflandırıldığında 205 hastanın 90 (% 43,9)'ı rektum, 92 (% 44,8)'si kolon, 17 (% 8,2)'si sigmoid kolon ve 6 (% 2,9)'sı rektosigmoid yerleşimli idi (Şekil 19).



Şekil 19.Tümörün yerleşim yerine göre hastaların dağılımı

4.3. Tümörün Diferansiasyon Derecesi

Histopatolojik evrelerine göre hastaların 38'i (% 18,5) iyi diferansiye (grade 1), 147'si (% 71,7) orta diferansiye (grade 2), 20'si (% 9,7) kötü diferansiye (grade 3) idi (Şekil 20).

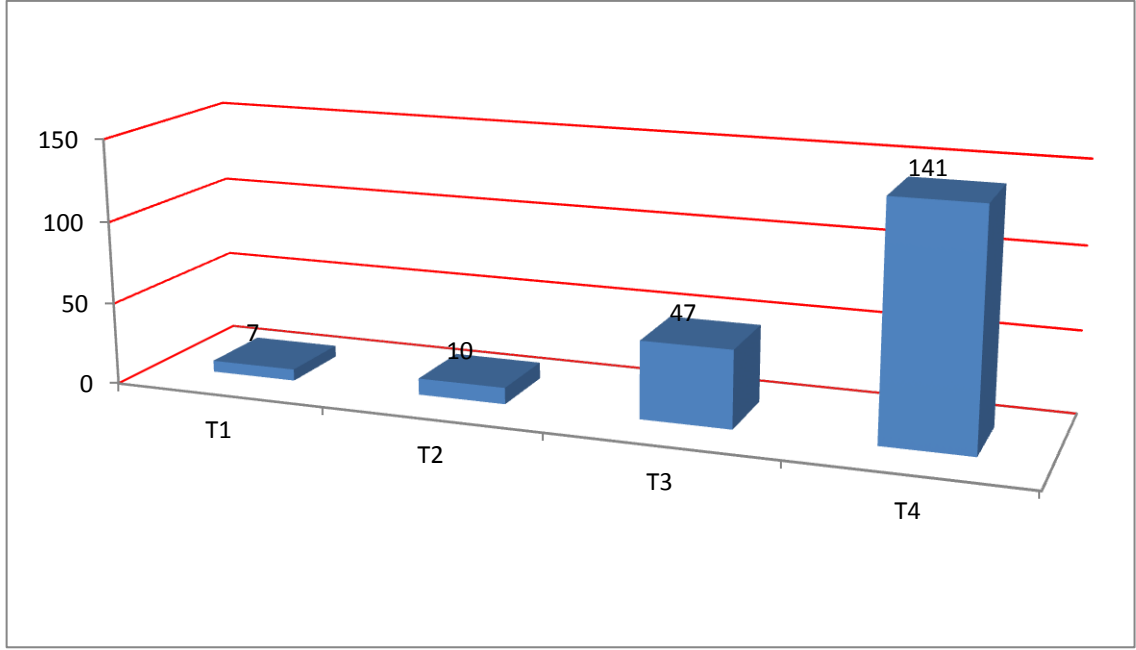


Şekil 20. Hastaların tümörün diferansiasyon derecesi göre dağılımı

4.4. Tümörün Klinik Evresi

4.4.1. Tümörün Bağırsak Duvarı Penetrasyonunun Derecesi (T)

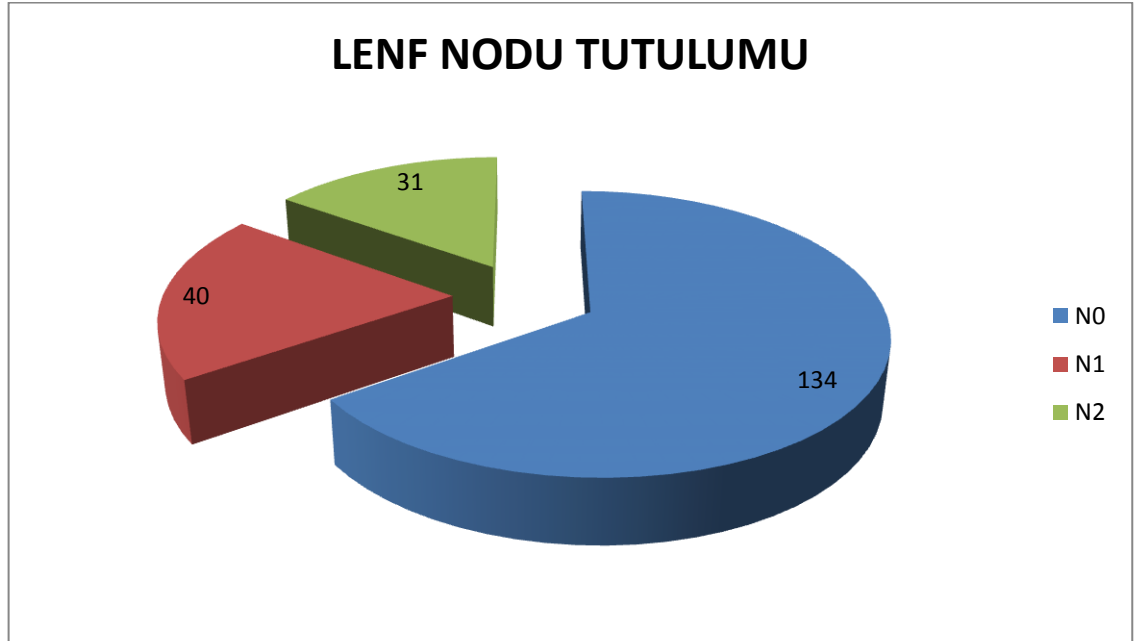
Yedi hastada (% 3,4) tümör T₁, 10 (% 4,8) hastada T₂, 47 (% 22,9) hastada T₃ ve 141 (% 68,7) hastada T₄ idi (Şekil 21).



Şekil 21. Tümörün bağırsak duvarı penetrasyonunun derecesine göre dağılımı(T)

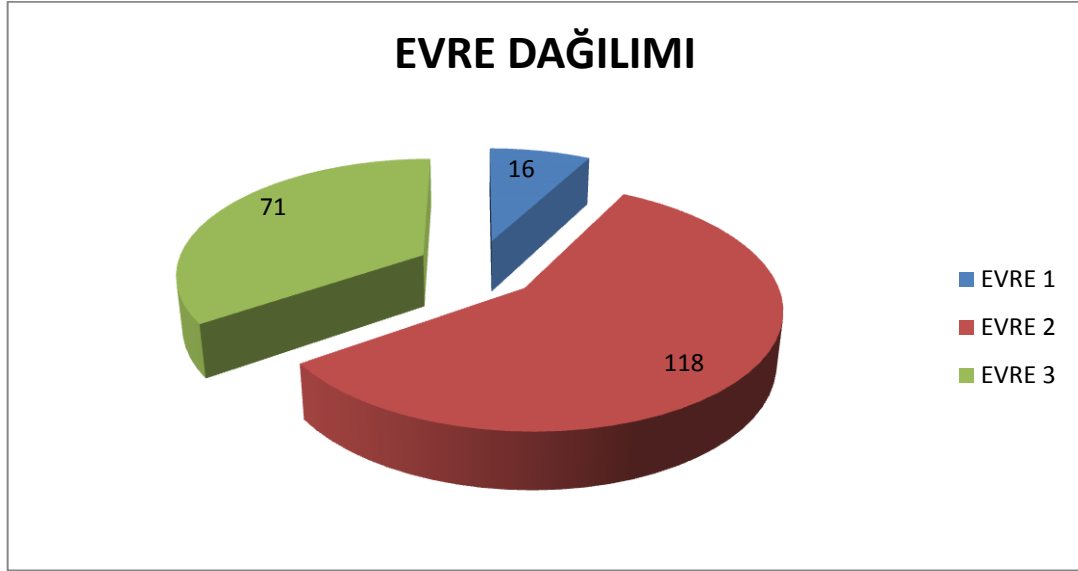
4.4.2.Lenf Nodu Tutulumu (N)

Hastaların 134 (% 65,3)'ünde lenf nodu tutulumu yokken (N_0), 40 (% 19,5) hastada 4 lenf nodundan az (N_1), 31 (% 15,1) hastada 4 lenf nodundan fazla (N_2) tutulum saptandı (Şekil 22). Ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı 10,2 idi.



Şekil 22. N evrelerine göre hastaların dağılımı

Tümör evresine göre değerlendirmeye alınan 205 hastanın 16 (% 7,8)'sı evre I, 118 (% 57,5)'i evre II, 71 (% 34,6)'i evre III olup evre 4 hastalar çalışmanın dışında bırakılmıştır. Hastaların tümör evrelerine göre dağılımı Şekil 23'de verilmiştir.



Şekil 23. Tümör evrelerine göre hastaların dağılımı

4.5. Lenf Nodu Oranı (LNO)

LNO'na göre oluşturulan gruplardaki hasta sayıları sırasıyla LNO₁'de 150 (% 73,2) hasta, LNO₂'de 16 (% 7,8) hasta, LNO₃'de 16 (% 7,8) hasta ve LNO₄'de ise 23 (% 11,2) hasta mevcuttu. LNO_A grubunda 166 (% 81), LNO_B grubunda da 39 (% 19) hasta mevcuttu (Tablo 10).

Tablo 10. Gruplardaki hasta dağılımı

Gruplar	Hasta Sayısı %
LNO ₁	150-73,2
LNO ₂	16-7,8
LNO ₃	16-7,8
LNO ₄	23-11,2
LNO _A	166-81
LNO _B	39-19

Mortaliteyi etkileyen faktörler incelendiğinde tümörün yerleşim yerine göre mortalite oranları arasında fark olmadığı saptanmıştır (p=0,679). Mortalite oranı Kolonda % 54,3, Sigmoid % 41,2, Rektosigmoidde % 66,7 iken Rektumda % 54,4 idi (Tablo 11). Tümörün evrelerine göre mortalite oranları ise Evre 1 % 31,3, Evre 2

% 48,3, Evre 3 % 67,6 idi (Tablo 11). Evrenin mortaliteyi etkileyen anlamlı bir faktör olduğu görüldü ($p=0,006$). LNO grupları incelendiğinde ise ilk iki grupta mortalite oranı 4 hastadan ikisinde saptanırken LNO₃ ve LNO₄ gruplarında 4 hastadan 3'ünde ölüm olduğu saptanmıştır. Bu oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,027$) (Tablo 11).

Cinsiyet ve tümörün diferansiasyon derecesinin mortaliteyi etkileyen faktörler olmadığı görülmektedir ($p=1$, $p=0,963$).

Yaş, cinsiyet, tümörün yerleşim yeri, diferansiasyon derecesi, klinik evre ve lenf nodu oranı gibi mortaliteyi etkileyebilecek faktörler incelendiğinde yaş, klinik evre ve lenf nodu oranı mortaliteyi etkileyen en önemli faktörler olarak bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. Mortaliteyi etkileyen faktörler

		Yaşıyor		Ex		p
Cinsiyet	E	60	46,1	70	53,3	1,0
	K	35	46,6	40	53,3	
Yaş gr	<55	43	48,9	45	51,1	0,039
	55-64	32	56,1	25	43,9	
	>65	20	33,3	40	66,7	
Tanı	Kolon	42	45,7	50	54,3	0,679
	Sigmoid	10	58,8	7	41,2	
	Rektum	41	45,6	49	54,4	
	Rektosigmoid	2	33,3	4	66,7	
Grade	1	17	44,7	21	55,3	0,963
	2	69	46,9	78	53,1	
	3	9	45,0	11	55,0	
Evre	1	11	68,8	5	31,3	0,006
	2	61	51,7	57	48,3	
	3	23	32,4	48	67,6	
LNO	LNO ₁	78	52,0	72	48,0	,027
	LNO ₂	7	43,8	9	56,3	
	LNO ₃	3	18,8	13	81,3	
	LNO ₄	7	30,4	16	69,6	
LNO_gr	LNO ₁ +LNO ₂	85	51,2	81	48,8	0,004
	LNO ₃ +LNO ₄	10	25,6	29	74,4	

4.6. Genel Sağkalım

Lenf nodun oranın (LNO) toplam sağkalıma etkisi incelendiğinde LNO₁'de medyan 92 ay ile en yüksek iken LNO₂'de 76 aya düşen medyan sağkalım değeri LNO₃ ve LNO₄'de birbirine yakın değerler alıp 46 ve 44 aya düşmektedir. Birleştirilmiş gruplar incelendiğinde toplam ve 5 yıllık sağkalım açısından LNO_A da ortalama toplam sağkalım süresi 83 ay (medyan: 89), LNO_B de ise ortalama 55 ay (medyan:46) olarak

saptandı. 5 yıllık sağkalım olasılığı LNO_A da % 57 iken LNO_B'de 5 yıllık yaşam olasılığının anlamlı olarak düştüğü (% 29) gözlenmektedir (p=0,002) (Tablo 12).

4.6.1. Yaş

Değerlendirmeye alınan 205 hasta yaşa göre 5 yıllık sağkalım oranları incelendiğinde 55 yaş altı için % 53, 55-65 yaş aralığı için % 60, 65 yaş ve üstü için % 41 olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,018).

4.6.2. Cinsiyet

Erkeklerde medyan GSK 72 ay; kadınlarda medyan GSK 78 ay idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,614).

4.6.3. Yerleşim Yeri

Tümörün yerleşim yerine göre GSK değerlendirildiğinde kolon, sigmoid, rektosigmoid ve rektum tümörlü hastalarda medyan GSK sırasıyla 63, 60, 33 ve 77 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,584).

4.6.4. Tümörün Diferansiasyonu

GSK değerlendirildiğinde iyi diferansiye, orta diferansiye ve kötü diferansiye hastalarda medyan GSK sırasıyla 79, 73 ve 72 ay olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,824).

4.6.5. Tümörün Evresi

Tümörün evresine göre GSK incelendiğinde evre I, II, III kanserli hastalarda medyan GSK sırasıyla 93, 88 ve 59 olup gruplar arasında GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p=0,046) (Tablo 14). Hastalığın evresi arttıkça GSK süreleri azalmaktaydı.

Tablo 12. Evrelere göre sağkalım oranları

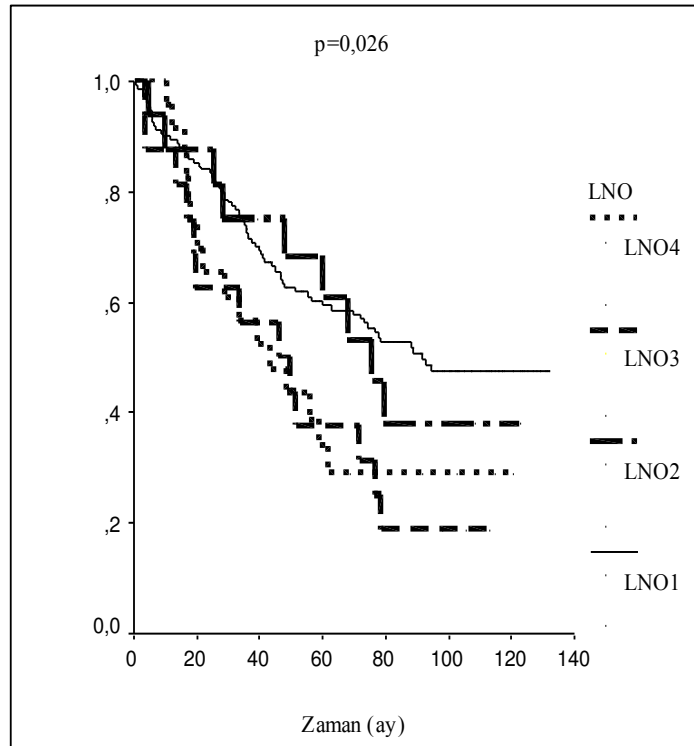
	12 Ay (%)	24 Ay (%)	36 Ay (%)	48 Ay (%)	60 Ay (%)
Evre 1	81	68	68	68	68
Evre 2	84	72	60	57	54
Evre 3	73	64	60	49	44

4.6.6. Lenf Nodu Oranı

LNO göre oluşturulan gruplardaki sağkalım oranları değerlendirildiğinde LNO₁ grubunda 5 yıllık sağkalım oranı % 57 iken LNO₂ grubunda % 52, LNO₃ grubunda % 31 ve LNO₄ grubunda % 28 olarak tespit edildi (Tablo13). Toplam sağkalım süresi ve oranları açısından gruplar karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,026$) (Şekil 26). LNO_A ile LNO_B grupları arasında yapılan istatistiksel çalışma sonucundaki değerler diğer gruplandırmaya oranla daha anlamlı olup çalışmaya alınan prognostik faktörler içinde en kuvvetli prognostik faktör olarak lenf nodu oranının yükseldikçe sağkalımın azaldığını göstermektedir ($p1=0,002 < p2=0,026$) (Tablo 14).

Tablo 13. LNO Gruplarına göre sağkalım oranları

	1 Yıl (%)	2 Yıl (%)	3 Yıl (%)	5 Yıl (%)
LNO1	84	72	62	57
LNO2	87	75	75	52
LNO3	62	56	50	31
LNO4	65	56	47	28
	1 Yıl (%)	2 Yıl (%)	3 Yıl (%)	5 Yıl (%)
LNOA	84	72	63	57
LNOB	64	56	48	29



Şekil 24. LNO Gruplarının sağkalım dağılımı

Tablo 14. Genel sağkalım ve 5 yıllık sağkalıma etkili faktörler

		Toplam Sağkalım Süresi(Ay) Ortalama / Medyan	Toplam / Ex n	12 ay %	36 ay %	60 ay %	P
Cinsiyet	Erkek	76/72	130/70	76	56	50	0,614
	Kadın	79/78	75/40	88	68	54	
Yerleşim	Kolon	77/63	92/50	88	65	50	0,584
	Sigmoid	91/-	17/7	88	76	58	
	Rektosigmoid	55/33	6/4	83	50	33	
	Rektum	77/77	90/49	90	72	58	
LNO	LNO ₁	83/92	150/72	84	62	57	0,026
	LNO ₂	76/76	16/9	87	75	52	
	LNO ₃	52/46	16/13	62	50	31	
	LNO ₄	58/44	23/16	65	47	28	
LNO	LNO _A	83/89	166/81	84	63	57	0,002
	LNO _B	55/46	39/29	64	48	29	
Evre	Evre1	93/--	16/5	81	68	68	0,046
	Evre2	83/88	118/57	84	60	54	
	Evre3	67/59	71/48	73	60	44	
Grade	Grade 1	74/79	38/21	76	57	57	0,824
	Grade 2	79/73	147/78	82	62	50	
	Grade 3	72/72	20/11	70	59	52	
Yaş	<55	82/76	88/45	88	62	53	0,018
	55-64	84/-	57/25	82	66	60	
	>65	63/49	60/40	66	52	41	

4.7. Sağkalım Analiz Sonuçları

Tek değişkenli analizde GSK'a etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunan faktörler yaş, tümörün evresi, lenf nodu oranı (LNO) idi. Çok değişkenli analizde lenf nodu oranı bağımsız prognostik faktörler olarak değerlendirildi (p=0,045). Sağ kalımı etkileyen faktörlerin bir arada değerlendirildiği çok değişkenli regresyon analiz sonuçlarına göre 1/2'den yüksek LNO grubunda (LNO_B) ölüm oranı 1,7 kat (OR: 1,7 % 95 GA:1,0-2,9) artmış ve bu faktörün prognozu anlamlı olarak belirleyen bağımsız bir faktör olduğu saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15.Çok değişkenli Cox regresyon analiz sonuçları

	OR	%95 GA	p	SE
YAŞ	1,0	1,0-1,0	,055	,007
CİNSİYET	1,2	0,8-1,7	,460	,201
EVRE 1	Ref.		,414	
EVRE 2	1,6	0,6-4,0	,328	,468
EVRE 3	1,9	0,7-5,0	,196	,496
LNO _B (>½)	1,7	1,0-2,9	,045	,272

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanserler gastrointestinal sistemde en sık görülen kanser türü olup yıllık yaklaşık 1 milyon yeni tanı alan vaka görülmektedir. Kolorektal kanserlerin mortalitesinin % 50 civarında olması nedeniyle kanserle ilişkili ölümler arasında ikinci sıklıktadır.¹ Erken evrede tedavi uygulanması daha yüksek sağkalım oranlarının elde edilmesi açısından oldukça önemlidir. Tümörün evresi ve diğer prognostik faktörlerin belirlenmesi hastalığın yönetiminde ve muhtemel gidişatı tahmin etmede vazgeçilmezdir.^{2,3,94,95}

Kolorektal kanser sıklığı 20-39 yaşlar arasında oldukça düşük olup 40-50 yaş arasında önemli oranda artmaya başlar ve olguların üçte ikisine 50 yaşından sonra tanı konur.^{3,83} Mehrkhani ve ark. 1090 hastada yaptıkları tek değişkenli ve çok değişkenli analizde yaştan anlamlı bir prognostik faktör olduğunu gösterdi.⁷⁷ Moghimi-Dehkordi ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise 1138 olgu değerlendirildi ancak yaştan istatistiksel olarak anlamlı bir prognostik faktör olmadığı görüldü.⁷⁹ Mitry ve ark. ise genç yaştan kötü bir prognostik faktör olmadığını belirtmişlerdir.⁹⁴ Bizim çalışmamızda 55 yaş ve altı hastalar tüm hastaların % 42,9'unu, 55 yaş ve 65 yaş arası hastalar ise tüm hastaların % 27,8'ini, 65 yaş üstü hastalar ise % 29,2'sini oluşturmaktaydı. Çalışmamızda yaş için sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup yaş ilerledikçe sağkalımın azaldığı görülmüştür. Çalışmamızda yaş çok değişkenli analizde bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır (p=0,055) (Tablo 15).

Kolorektal kanserlerin sıklığında erkeklerle kadınlar arasında önemli farklılık olmamakla birlikte erkeklerde biraz daha sık görülmektedir.¹ Moghimi-Dehkordi ve ark. cinsiyetin anlamlı bir prognostik faktör olmadığı belirtmişlerdir.⁷⁹ Elsaleh ve ark. tarafından 656 hasta ile yapılan çalışmada, kadınların erkeklere göre operasyon sonrası kemoterapiden daha çok yarar gördüğü belirtilmiştir.⁸⁷ Çalışmamızda, hastaların % 63,4'ü erkek, % 36,6'sı kadın idi. Her iki cinsiyet arasında genel sağkalım süreleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,460) (Tablo 15).

Kolorektal kanserlerin çoğu sigmoid kolon ve rektumda yerleşir. Ancak proksimal kolon kanserleri giderek artmaktadır. Primer tümörün yerleşim yerinin prognoz üzerine etkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Mehrkhani ve ark. tarafından yapılan çalışmada tümörün yerleşim yerinin sağkalım üzerine etkisinin görülmeyeceği belirtilmiştir.⁷⁷

Wolmark ve ark., inen kolon tümörlerinde sağkalımın diğer tüm kolon ve rektum tümörlerine göre daha iyi olduğunu belirtmişlerdir.⁸² Sjo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise sol kolon tümörlerinde sağkalımın daha kötü olduğu belirtilmiştir.⁹⁷ Bizim çalışmamızda tümörlerin çoğunluğu rektum (% 43,9) ve kolon (% 44,9) yerleşimli olup sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,584).

Tümörün grade'i pek çok çalışmada önemli bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir. Newland ve ark. tarafından 503 hastada yapılan çalışmada grade arttıkça sağkalımın kötüleştiği belirtilmiştir.⁷³ Moghimi-Dehkordi ve ark. tümör grade'in tek değişkenli analizde kuvvetli bir anlamlılık göstermesine karşın çok değişkenli analizde bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmadığını bildirmişlerdir.⁷⁹ Mehrkhani ve ark. ise patolojik evreyi bağımsız bir prognostik faktör olarak belirtmişlerdir.⁷⁷ Bizim çalışmamızda tümörün grade'i sağkalım açısından anlamlı bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır (p=0,824).

Tümörün evresi çoğu çalışmada en önemli bağımsız prognostik faktör olarak belirtilmiştir. Tümör evresi arttıkça sağkalım kötüleşmektedir. Erken evre tümörlerde 5 yıllık sağkalım % 90'ın üzerinde iken ileri evrelerde % 10'un altına düştüğü bilinmektedir.^{2,3,73,75,98} Bizim çalışmamızda da tümörün evresi kuvvetli bir bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur (p=0,046).

TNM evreleme sisteminde üç temel unsur olan bağırsak duvarı penetrasyonunun derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazının her biri başlı başına bağımsız birer prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. Hermanek ve ark. tümörün bağırsak duvarı penetrasyonunun derinliğinin bağımsız bir prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir.⁹⁸ Buna göre T evresi arttıkça sağkalım kötüleşmektedir. Gill ve ark. tarafından, fluorourasil bazlı KT alan 3302 evre II ve evre III kolon kanserli hastada yapılan çalışmada, tümörün bağırsak duvarı penetrasyonunun derinliği, HSK ve GSK ile ilişkili prognostik faktör olarak bulunmuştur.⁹⁹ Lenf nodu tutulumu da kolorektal kanserlerde sağkalımla yakın ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Chang ve ark. 61371 hastayı içeren bir sistematik incelemede lenf nodu tutulumunun kötü bir prognostik faktör olduğunu ve tutulan lenf nodu sayısının da sağkalımda önemli olduğunu belirtmişlerdir.¹⁰⁰ Uribarrena-Amezaga ve ark. bölgesel lenf nodlarında mikrometastaz varlığının kötü prognozla ilişkili olmadığını belirtmişlerdir.¹⁰¹ Moghimi-Dehkordi ve ark. lenf nodu tutulumunun tek değişkenli analizde kuvvetli bir anlamlılık göstermesine

karşın çok değişkenli analizde bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmadığını bildirmişlerdir.⁷⁹ Uzak organ metastazı sağkalımı kötüleştiren en önemli faktörlerdendir.^{2,77,79} Ruo ve ark. tarafından yapılan çalışmada metastatik kolorektal kanserlerde bağırsak rezeksiyonunun sağkalımı iyileştirdiğini belirtmişlerdir.¹⁰² Karaciğer metastazı varlığında primer tümörün rezeksiyonuna ek olarak metastazların da rezeksiyonunun sağkalımı iyileştirdiği bildirilmiştir.⁷² Bizim çalışmamızda uzak organ metastazlı olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Bizim çalışmamızda da tümörün evresi genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir prognostik faktör olarak saptanmıştır (p=0,046).

İstatistiksel analizler sonucunda lenf nodu oranının çıkarılan toplam lenf nodundan bağımsız olarak prognostik öneme sahip olduğu ve yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılmış olgularda adjuvan tedaviye karar verirken rol oynayabileceği ortaya konmuştur.¹⁰³

Kolorektal kanserlerde evreleme operasyon şeklini, postoperatif tedaviyi ve takibi etkilediği için çok önemlidir. Doğru evreleme, kullanılacak ilaçların yan etkilerinden hastayı koruma ile tümörün nüks etmesi riskinden sakınma arasında ince çizgide yol göstermektedir. Malignitelerde, bölgesel lenf nodu tutulumu en önemli prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir.

Hastalar arasında mezenterik lenf nodlarının dağılım ve sayıları geniş biyolojik varyasyonlar gösterebilmektedir.¹⁰³ Eğer cerrahi teknikte ve patolojik değerlendirmede yetersizlik yoksa lenf nodu sayısı immunolojik cevabın göstergesi olabilir.¹⁰⁴

AJCC/UICC 2002 yılında TNM evreleme sistemini revize etmiş ve N evrelemesini metastatik lenf nodu sayısına göre sınıflandırmıştır.¹⁰⁵ Ancak metastatik lenf nodu sayısı çıkarılan toplam lenf nodu sayısından etkilenmekte ve hatalı evreleme yapmaya neden olabilmektedir. Bu evre kayması durumu ilk kez 1985 yılında Feinstein ve ark. tarafından tarif edilmiş ve Will Rogers fenomeni olarak isimlendirilmiştir.¹⁰⁶

LNO, lenf nodu sayısından bağımsız olarak lenf nodu durumu hakkında bilgiyi standardize edebilir. Bu orana bağlı nodal evreleme sistemi mide kanserleri için iyi incelenmiş ve klasik TNM evrelemesinden üstün olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir.^{19,107,108} Woodward ise meme kanserleri üzerine yapmış olduğu araştırması sonucunda LNO'nın meme kanserinde lokal nüks ve sağkalım için önemli bir belirteç olduğu sonucuna varmıştır.¹⁰⁹

Daha sonra benzer bir ilişkinin kolorektal kanserler için önemi araştırılmaya başlanmıştır. De Ridder primer KRK tanısı konmuş 26181 hastayı incelediği çalışmasında LNO için eşik değer olarak 0,4 belirlemiş ve bu oranın altındaki ve üstündeki hastalar için 5 yıllık sağkalım oranlarını % 56 ve % 35 bulmuştur. Aynı popülasyonda pN1 ve pN2 olan hastalar için 5 yıllık sağkalım oranları ise sırası ile % 54 ve % 28 olarak tespit edilmiştir.¹⁷

Nonmetastatik KRK nedeniyle radikal cerrahi uygulanmış 280 hastayı kapsayan başka bir tek merkezli çalışmada ise 1/12, 1/4, 1/2 ve 1/1 oranları arasında bölünerek oluşturulan grupların 5 yıllık sağkalımları sırasıyla % 82, % 69, % 58, % 50 olarak tespit edilmiştir (p=0,001). Bu çalışmada değerlendirmeye alınan faktörler içinde tümörün diferansiasyon derecesinin (p=0,046), tümör evresinin (p=0,034) ve LNO'nun (p=0,04) yaşam süresi üzerine istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili olduğu bulunmuştur.¹¹⁰ W. Ceelen ve arkadaşlarının 33,984 KRK'li hastayı kapsayan metaanalizde 16 çalışmanın 8'i (% 50) Kolon kanserli hastaları, 4'ü (% 25) Rektum kanserli hastaları, 4'ü (% 25) hem Kolon hem Rektum kanserli hastaları değerlendirilmiştir. Bu metaanalizde lenf nodu oranının (LNO), pozitif lenf nodu sayısından (N evresi) prognostik olarak daha üstün olduğu saptanmıştır.¹¹¹

Değişik malign hastalıklarda çeşitli araştırmacılar LNO için eşik değer olarak farklı rakamlar belirlemiştir.^{18,107,112} Bizim çalışmamızda birinci eşik değer olarak 1/4 rakamı seçildi. 12 adet lenf nodu çıkarılan hastaların oranı 1/1 olarak, diğer eşik değerler ise çeyrek dilimler olarak belirlendi. Gruplar arası sağkalım lenf nodu oranının yükselmesiyle birlikte azalma gösterirken ilk iki grup (LNO₁ ve LNO₂) ile son iki grup (LNO₃ ve LNO₄) arasındaki sağkalım farkı daha anlamlıydı (p=0,026). Bu nedenle oluşturulan LNO_A ve LNO_B gruplarında mortalite oranları sırasıyla % 48,8 ve % 74,4 iken 5 yıllık sağkalım sırasıyla % 57 ve % 29 olarak bulundu. LNO artıkça hem mortalitenin anlamlı olarak yükseldiği (p=0,004) hem de sağkalımın diğer prognostik faktörlere göre çok daha anlamlı bir şekilde düştüğü görüldü (p=0,002). Mortalite, 5 yıllık sağkalım ve GSK açısından en önemli prognostik faktör LNO olarak tespit edilmiştir.

Berger ve ark. kolorektal kanser nedeni ile opere edilmiş hastalarda çıkarılan toplam lenf nodu sayısına göre 3 grup oluşturmuştur. Buna göre 15 ve üzeri lenf nodu yeterli diseksiyon grubuna, 10'un altı lenf nodu yetersiz diseksiyon grubuna alınmış ve

10-15 arası lenf nodu ara grup olarak değerlendirilerek LNO'nun prognostik önemini araştırılmıştır.

Sonuçta yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılan grupta LNO önemli bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır. Bu hastalarda en önemli prognostik faktör çıkarılan pozitif lenf nodu sayısı olarak görülmüştür. Diğer iki grupta ise toplam sağkalım açısından en önemli prognostik faktör LNO olarak tespit edilmiştir.¹⁸ Wang ve ark. ise LNO'nun prognostik öneminin çıkarılan toplam lenf nodu sayısından bağımsız olduğunu bildirmişlerdir.¹¹³ Bu çalışmada da lenf nodu diseksiyonunun yeterli yada yetersiz olduğu durumlardan bağımsız olarak LNO prognoz üzerinde etkili bir faktör olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak;

Toplam sağkalım ve 5 yıllık sağkalım açısından en önemli prognostik faktör LNO olarak tespit edilmiştir. Kolorektal kanser nedeni ile küratif amaçlı rezeksiyon uygulanan hastalarda lenf nodu diseksiyonunun yeterli özenle yapılması hastanın doğru evrenmesini etkilediği gibi sağkalım süresini de etkilemektedir. Vurguladığımız LNO yetersiz lenf nodu çıkarılmış hastalarda adjuvan tedaviye karar verirken hekimlere yol gösterecek parametrelerden biri olabilir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Kolorektal kanserlerde evreleme operasyon şeklini, postoperatif tedaviyi ve takibi etkilediği için çok önemlidir. Doğru evreleme, kullanılacak ilaçların yan etkilerinden hastayı koruma ile tümörün nüks etmesi riskinden sakınma arasında ince çizgide yol göstermektedir. Malignitelerde, bölgesel lenf nodu tutulumu en önemli prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmadaki amacımız lenf nodu oranının çıkarılan toplam lenf nodundan bağımsız olarak prognostik öneme sahip olduğu ve yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılmış olgularda adjuvan tedaviye karar verirken rol oynayabileceğini göstermektir.

Yaptığımız çalışmanın sonuçları;

1. Çalışmamızda 55 yaş ve altı hastalar tüm hastaların % 42,9'unu, 55 yaş ve 65 yaş arası hastalar ise tüm hastaların % 27,8'ini, 65 yaş üstü hastalar ise % 29,2'sini oluşturmaktaydı. Yaş için sağkalım istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup yaş ilerledikçe sağkalımın azaldığı görülmüştür.

2. Kolorektal kanserlerin sıklığında erkeklerle kadınlar arasında önemli farklılık olmamakla birlikte erkeklerde biraz daha sık görülmektedir. Bu çalışmada hastaların % 63,4'ü erkek, % 36,6'sı kadın idi. Her iki cinsiyet arasında genel sağkalım süreleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

3. Tümör grade'i pek çok çalışmada önemli bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir ancak bu çalışmada tümörün grade'i sağkalım açısından anlamlı bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır.

4. Birçok çalışmada en önemli bağımsız prognostik faktör olarak tümörün evresi belirtilmiştir. Bu çalışmada da tümörün evresi genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir prognostik faktör olarak saptanmıştır.

5. TNM evreleme sistemi, N evrelemesini metastatik lenf nodu sayısına göre sınıflandırmıştır. Ancak metastatik lenf nodu sayısı çıkarılan toplam lenf nodu sayısından etkilenmekte ve hatalı evreleme yapmaya neden olabilmektedir. LNO, lenf nodu sayısından bağımsız olarak lenf nodu durumu hakkında bilgiyi N evresinden daha üstün bir şekilde standardize edebilir. Bizim çalışmamızda LNO artıkça hem mortalitenin anlamlı olarak yükseldiği ($p=0,004$) hem de sağkalımın diğer prognostik faktörlere göre çok daha anlamlı bir şekilde düştüğü görüldü ($p=0,002$). Tüm prognostik

faktörler ile karşılaştırıldığında mortalite, 5 yıllık sağkalım ve GSK açısından en önemli prognostik faktör LNO olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak;

Toplam sağkalım ve 5 yıllık sağkalım açısından en önemli prognostik faktör LNO olarak tespit edilmiştir. Kolorektal kanser nedeni ile küratif amaçlı rezeksiyon uygulanan hastalarda lenf nodu diseksiyonun yeterli özenle yapılması hastanın doğru evrenmesini etkilediği gibi sağkalım süresini de etkilemektedir. Vurguladığımız LNO yetersiz lenf nodu çıkarılmış hastalarda adjuvan tedaviye karar verirken hekimlere yol gösterecek parametrelerden biri olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P.** Global Cancer statistics, 2002. *CA J Clin* **2005**; 55: 74-108.
2. **Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL.** *Modern Cerrahi Pratiğin Biyolojik Temeli.* İlhan YS, Bülbüller N (Çeviren), İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, **2010**:1401-1481.
3. **Welton ML, Varma MG, Amerhauser A.** *Colon, rectum and anus.* Norton JA, Barie PS, Bollinger RR, Chang AE, Lowry S, Mulvihill SJ (Editors). Surgery: Basic science and clinical evidence. 1. Baskı, New York: Springer, **2001**:667-762.
4. **Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D.** Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* **2001**; 19:157-163.
5. **Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL.** Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: A secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* **2003**; 21:2912-2919.
6. **Sigurdson ER.** Lymph node dissection: Is it diagnostic or therapeutic? *J Clin Oncol* **2003**; 21:965-967
7. **Glimelius B, Dahl O, Cedermark B, Jakobsen A, Bentzen SM, Starkhammar H.** Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. *Acta Oncol* **2005**; 44:904-12.
8. **Compton CC, Greene FL.** The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* **2004**; 54:295-308.
9. **Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Wang H, Mayer RJ, Mac-Donald JS.** Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol* **2003**; 10:213-8.
10. **Wong JH, Severino R, Honnebie MB, Tom P, Namiki TS.** Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* **1999**; 17:2896-900.
11. **Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR.** Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* **2000**; 124:979-94.
12. **Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J.** Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* **2001**; 93:583-96.
13. **Wong JH, Bowles BJ, Bueno R, Shimizu D.** Impact of the number of negative nodes on disease-free survival in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* **2002**; 45:1341-8.

14. **Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T.** Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas? *J Surg Oncol* **2002**; 81:63-9.
15. **Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS.** Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* **2005**; 23:8706-12.
16. **Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y.** Lymph node status assessment for gastric carcinoma: is the number of metastatic lymph nodes really practical as a parameter for N categories in the TNM classification? *J Surg Oncol* **1998**; 69:15-20.
17. **De Ridder M, Vinh-Hung V, Van Nieuwenhove Y, Hoorens A, Sermeus A, Storme G.** Prognostic value of the lymph node ratio in node positive colon cancer. *Gut* **2006**; 55:1681.
18. **Romolo JL.** Embryology and anatomy of the colon. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. **1996**; 4:3 16.
19. **Skandalakis W, Wood C, John E.** *Surgical anatomy and technique*. Skandalakis Quality Medical Publishing, **1995**:409.
20. **Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI.** Histology: A Text and Atlas. 3. Baskı, Baltimore. Williams & Wilkins, **1995**:464-468.
21. **Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO.** *Basic Histology*. 7. Baskı, Philadelphia. Appleton & Lange, **1995**:297-300.
22. **Bullard KM, Rothenberger DA.** *Colon, Rectum and Anus*. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Hunter JG (editors). Schwartz's principle of surgery. 8. Baskı. New York, McGraw-Hill, **2005**:1497-1627.
23. **Nordgaard I, Mortensen PB.** Digestive processes in the human colon. *Nutrition* **1995**; 11: 37-45.
24. **Hillemeier C.** An overview of the effects of dietary fiber on gastrointestinal transit. *Pediatrics* **1995**; 96:997-999.
25. **Birkett A, Muir J, Phillips J, Jones G, O'Dea K.** Resistant starch lowers fecal concentrations of ammonia and phenols in humans. *Am J Clin Nutr* **1996**; 63:766-772.
26. **Mortensen PB, Clausen MR.** Short-chain fatty acids in the human colon: relation to gastrointestinal health and disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* **1996**; 216:132-148.
27. **Velazquez OC, Lederer HM, Rombeau JL.** Butyrate and the colonocyte. Implications for neoplasia. *Dig Dis Sci* **1996**; 41:727-739.

28. Charney AN, Dagher PC. Acid-base effects on colonic electrolyte transport revisited. *Gastroenterology* **1996**; 111:1358-1368.
29. Shafik A. Recto-colic reflex: role in the defecation mechanism. *Int Surg* **1996**; 81:292-294.
30. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* **2008**; 58:71-96.
31. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer-Epidemiology. *BMJ* **2000**; 321:805-808.
32. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2009**; 18:1688-1694.
33. Gönen Ö. Kolorektal kanser epidemiyolojisi. *T Klin J Surgery* **2004**; 9:11-14.
34. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* **2001**; 96:2992-3003.
35. Jass JR, Young J, Leggett BA. Evolution of colorectal cancer: Change of pace and change of direction. *J Gastroenterol Hepatol* **2002**; 17:17-26.
36. Sarioğlu S. Kolorektal Karsinogenezis. *Turkiye Klinikleri J Surgery* **2004**; 9:20-24.
37. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Eng J Med* **2003**; 348:919-932.
38. Samowitz WS, Slattery ML, Sweeney C, Herrick J, Wolff RK, Albertsen H. APC mutations and other genetic and epigenetic changes in colon cancer. *Mol Cancer Res* **2007**; 5:165-170.
39. Slattery ML, Potter JD, Samowitz W, Schaffer D, Leppert M. Methylenetetrahydrofolate reductase, diet, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **1999**; 8:513-518.
40. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* **1990**; 61:759-767.
41. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg* **2002**; 89:845-860.
42. Menteş BB, Leventoğlu S. Kolorektal kanserlerin klinik özellikleri. *Turkiye Klinikleri J Surgery* **2004**; 9:36-38.
43. Kalaycı G. *Kolon Kanseri*, Genel Cerrahi, Nobel Tıp Kitabevi İstanbul **2002**; 2:1343-59
44. Malazgirt Z. *Kolon Kanseri Etiyolojisi*, Genel Cerrahi Nobel Tıp Kitabevi İstanbul, **1996**; 1:371-72

45. **Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE.** Other Tumours of the Large Intestine, Chapter 41, In: *Gastrointestinal and Oesophageal Pathology*, ed. Whitehead R, Churchill Livingstone, New York 2 th ed, **1995**:863-905.
46. **Kodner IJ, Fry DR, Fleshman JW, Birnbaum EH.** Colon Rektum and Anus: Diagnozis Schwartz *Princioles of Surgery*, **1994**:2:1262-64.
47. **Scrock TR.** Colon and Rektum: Diagnostic Tecniques, Shackelford's *Surgery of the Alimentary Tract*, **1996**:4:23-38.
48. **Fabbri C, Cirocchi R, RossiP, PacificiA, Volpi G, Bisacci R.** Surgery of local recurrence in rectal cancer, *Minevra Chir* **1997**; 52:21-4.
49. **Waxner SD, Forde KA, Sellers G, Geron N, Lopes A, Weisse G.** How well cansurgeons perform colonoscopy *Surg. End*, dec-**1998**:12:1410-14.
50. **Rosai J.** Large Bowel, Chapter 11. In *Ackerman's Surgical Pathology*, ed Rosai J. St Louis. Mosby **1996**:729-799.
51. **Pearl MD.** Gastrointestinal Endoskopy for sugeon colonoscopy **1984**:91-131.
52. **Küpelioğlu AA.** Kolorektal kanserde histopatoloji. *Turkiye Klinikleri J Surgery* **2004**; 9:25-27.
53. **Dukes CE.** The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol* **1932**; 35:323-332.
54. **Astler VB, Coller FA.** The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* **1954**; 139:846-852.
55. **O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY.** Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* **2004**; 96:1420-1425.
56. **Heald RJ, Moran BJ, Ryald RD, Sexton R, MacFarlane JK.** Rectal Cancer: The Basingstroke experience of total mesorectal exicion, 1978-1997. *Arch Surg***1998**; 133:894-899.
57. **Christoforidis D, Cho HM, Dixon MR.** Transanal endoscopic microsurgery versus conventional transanal excision for patients with early rectal cancer. *Ann Surg* **2009**; 249:776.
58. **Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM.** Long-term results in patients with T2-3 N0 distal rectal cancer undergoing radiotherapy before transanal endoscopic microsurgery. *Br J Surg* **2005**; 92:1546.
59. **Ptok, H, Marusch, F, Meyer, F.** Oncological outcome of local vs radical resection of low-risk pT1 rectal cancer. *Arch Surg* **2007**; 142:649.

60. Borschitz T, Gockel I, Kiesslich R, Junginger T. Oncological outcome after local excision of rectal carcinomas. *Ann Surg Oncol* **2008**; 15:3101.
61. Stipa, F, Lucandri, G, Ferri, M. Local excision of rectal cancer with transanal endoscopic microsurgery (TEM). *Anticancer Res* **2004**; 24:1167.
62. Saclarides TJ. Transanal endoscopic microsurgery: a single surgeon's experience. *Arch Surg* **1998**; 133:595.
63. Guerrieri M, Feliciotti F, Baldarelli M. Sphincter-saving surgery in patients with rectal cancer treated by radiotherapy and transanal endoscopic microsurgery: 10 years' experience. *Dig Liver Dis* **2003**; 35:876.
64. Brodsky JT, Richard GK, Cohen AM, Minsky BD. Variables correlated with the risk of lymph node metastasis in early rectal cancer. *Cancer* **1992**; 69:322
65. Nascimbeni, R, Burgart, LJ, Nivatvongs, S, Larson, DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* **2002**; 45:200.
66. Gall FP, Hermanek P. Update of the German experience with local excision of rectal cancer. *Surg Oncol Clin North Am* **1992**; 1:99.
67. Swedish Rectal Cancer Trial. Local recurrence rate in a randomized multicentre trial of preoperative radiotherapy compared to surgery alone in resectable rectal carcinoma. *Eur J Surg* **1996**; 162:397-402
68. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* **1997**; 336:980-7.
69. Shelton AA, Wong WD. Colorectal cancer. Cameron SL (editor). Current Surgical Therapy. St Louis: Mosby, **1999**:217-228.
70. Minsky BD. Preoperative combined modality treatment for rectal cancer. *Oncology* **1994**; 8:53-68.
71. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* **2000**; 88:1739-1757.
72. Welsh FK, Tekkis PP, O'Rourke T, John TG, Rees M. Quantification of risk of a positive (R1) resection margin following hepatic resection for metastatic colorectal cancer: An aid to clinical decision-making. *Surg Oncol* **2008**; 17:3-13.
73. Newland RC, Chapuis PH, Pheils MT, MacPherson JG. The relationship of survival to staging and grading of colorectal carcinoma: A prospective study of 503 cases. *Cancer* **1981**; 47:1424-1429.

74. **Pan ZZ, Ding PR, Wan DS, Li LR, Wu XJ, Lu ZH.** Prognosis of rectal cancer patients after total mesorectal excision. *Ai Zheng* **2009**; 28:903-907.
75. **Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, Chapuis PH, Bokey EL.** Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer* **1994**; 73:2076-2082.
76. **Lee YT.** Local and regional recurrence of carcinoma of the colon and rectum: I. tumour-host factors and adjuvant therapy. *Surg Oncol* **1995**; 4:283-293.
77. **Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli K, Meysamie A, Hedayat A.** Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Disease* **2008**; 11:157-161.
78. **Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T.** Prognostic evaluation of perineural invasion in rectal cancer. *Am J Surg* **1993**; 165:233-237.
79. **Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Zali MR.** Prognostic factors in 1,138 Iranian colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* **2008**; 23:683-688.
80. **Chen JS, Hsieh PS, Chiang JM, Yeh CY, Tsai WS, Tang R.** Clinical outcome of signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of the colon. *Chang Gung Med J* **2010**; 33:51-57.
81. **Biondo S, Kreisler E, Millan M, Fraccalvieri D, Golda T, Marti Rague J, Salazar R.** Differences in patient postoperative and long-term outcomes between obstructive and perforated colonic cancer. *Am J Surg* **2008**; 195:427-432.
82. **Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, Fisher B, Glass A, Lawrence W, Lerner, H.** The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg* **1983**; 198:743-752.
83. **Wiggers T, Arends JW, Volovics A.** Regression analysis of prognostic factors in Colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum* **1988**; 31:33-41.
84. **Suppiah A, Alabi A, Madden L, Hartley JE, Monson JR, Greenman J.** Anti-p53 autoantibody in colorectal cancer: prognostic significance in long-term follow-up. *Int J Colorectal Dis* **2008**; 23:595-600.
85. **Hotta T, Takifuji K, Yokoyama S, Matsuda K, Higashiguchi T, Tominaga T.** Survival in colorectal cancer patients with urinary tract invasion. *Dis Colon Rectum* **2006**; 49:1399-1409.
86. **McLeod HL, Murray GI.** Tumour markers of prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer* **1999**; 79: 191-203.
87. **Elsaleh H, Joseph D, Grieco F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B.** Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* **2000**; 355:1745-1750.

88. **Lan YT, Chang SC, Lin AF, Lin TC, Chen WS, Jiang JK.** p53 protein accumulation as a prognostic marker in sporadic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* **2007**; 22:499-506.
89. **Watine J, Miedouge M, Friedberg B.** Carcinoembryonic Antigen as an Independent Prognostic Factor of Recurrence and Survival in Patients Resected for Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review. *Dis Colon Rectum* **2001**; 44:1791-1799.
90. **Noske A, Lipka S, Budczies J, Müller K, Loddenkemper C, Buhr HJ, Kruschewski M.** Combination of p53 expression and p21 loss has an independent prognostic impact on sporadic colorectal cancer. *Oncol Rep* **2009**; 22:3-9.
91. **Finkelstein SD, Sayegh R, Bakker A, Swalsky P.** Determination of tumor aggressiveness in colorectal cancer by K-ras-2 analysis. *Arch Surg* **1993**; 128:526-532.
92. **Jen J, Kim H, Piantadosi S, Liu ZF, Levitt RC, Sistonen P.** Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* **1994**; 331:213-221.
93. **Benatti P, Gafa R, Barana D, Marino M, Scarselli A, Pedroni M.** Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Clin Cancer Res* **2005**; 11:8332-8340.
94. **Johnston PG, Fisher ER, Rockette HE, Fisher B, Wolmark N, Drake JC.** The role of thymidylate synthase expression in prognosis and outcome of adjuvant chemotherapy in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* **1994**; 12:2640-2647.
95. **Goldteins NS, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ.** Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma: trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol* **1996**; 106:209-16.
96. **Mitry E, Benhamiche AM, Jouve JL, Clinard F, Finn-Faivre C, Faivre J.** Colorectal adenocarcinoma in patients under 45 years of age: comparison with older patients in well-defined French population. *Dis Colon Rectum* **2001**; 44:380-387.
97. **Sjo OH, Lunde OC, Nygaard K, Sandvik L, Nesbakken A.** Tumor location is a prognostic factor for survival in colonic cancer patients. *Colorectal Dis* **2008**; 10:33-40.
98. **Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH.** International Union Against Cancer (IUCC): Prognostic factors in cancer. Berlin. Springer New York, **1995**.
99. **Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG.** Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* **2004**; 22:1773-1775.
100. **Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA.** Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* **2007**; 99:433-441.

101. Uribarrena-Amezaga R, Ortego J, Fuentes J, Raventos N, Parra P, Uribarrena-Echevarria R. Prognostic value of lymph node micrometastasis in patients with colorectal cancer in Dukes stages A and B (T1-T4, N0, M0). *Rev Esp Enferm Dig* **2010**; 102:176-186.
102. Ruo L, Gougoutas C, Paty PB, Guillem JG, Cohen AM, Wong WD. Elective bowel resection for incurable stage iv colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. *J Am Coll Surg* **2003**; 196:722-728.
103. Canessa CE, Badia F, Fierro S, Fiol V, Hayek G. Anatomic study of the lymph nodes of the mesorectum. *Dis Colon Rectum* **2001**; 44:1333-6.
104. Pages F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molitor R. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* **2005**; 353:2654-66.
105. Frederick L Greene, David L Page, Irvin D Fleming, April G Fritz, Charles M, Balch Daniel G. AJCC Cancer Staging Manual 6th ed. New York: Springer-Verlag; **2002**.
106. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon: Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* **1985**; 312:1604-8.
107. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K. The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* **2002**; 9:27-34.
108. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Miwa K. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* **2002**; 9:775-84.
109. Woodward WA, Vinh-Hung V, Ueno NT, Cheng YC, Royce M, Tai P. Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* **2006**; 24:2910-6.
110. Özdemir Y, Özdemir S, Filiz Aİ, Sucullu İ, Kurt Y, Yıldız M. Prognostic Value of Lymph Node Ratio for Colorectal Cancer. IĞülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, *Genel Cerrahi Kliniği*, İstanbul, Türkiye, **2011**.
111. Ceelen W, Van Nieuwenhove Yand, Pattyn P. Prognostic Value of the Lymph Node Ratio in Stage III Colorectal Cancer: A Systematic Review. Department of Gastrointestinal Surgery, University Hospital, De Pintelaan 185, Ghent, Belgium. 18 June **2010**.
112. Lale Atahan I, Yildiz F, Ozyigit G, Sari S, Gurkaynak M, Selek U. Percent positive axillary lymph node metastasis predicts survival in patients with non-metastatic breast cancer. *Acta Oncol* **2008**; 47:232-8.
113. Wang J, Hassett JM, Dayton MT, Kulaylat MN. Lymph node ratio: role in the staging of node-positive colon cancer. *Ann Surg Oncol* **2008**; 15:1600-8.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mehmet Deniz ÖRENER
Dogum Tarihi ve Yeri : 02.05.1980/İSTANBUL
Medeni Durumu : Evli
Adres : Fatih M. 14 S. Parkplaza Sitesi B Blok 7/15
Mezitli/MERSİN
Telefon : 0 532 474 46 68
Fax : -
E. mail : mdenizorener@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi : -
Görev Yeri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel
Cerrahi ABD
Dernek Üyelikleri : Türk Cerrahi Derneği
Alınan Burslar : -
Yabancı Dil(ler) : İngilizce