



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

Rezektabl Kolon Kanserinde Anastomoz Hattı Nüksüne Etki Eden Prediktif Faktörler

Uzmanlık Tezi

Dr. Burak Çelik

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Metin Keskin

Yardımcı Tez Danışmanı: Op. Dr. Ali Fuat Kaan Gök

**İSTANBUL
Mayıs 2019**

Yıllardır süre gelen eğitim ve öğretim hayatımın, belki de en önemli basamaklarından birini bitirdiğim bu günlerde, 2013 yılı Kasım ayında ihtisas yapmaya başladığımdan günümüze, sırasıyla İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı eski başkanları Sayın Prof. Dr. Selçuk Mercan, Sayın Prof. Dr. Ahmet Dinçbaş ve görevini halen sürdürmekte olan Sayın Prof. Dr. Yaman Tekant başta olmak üzere, mesleğimi öğrenip icra etmemde emeği olan tüm öğretim üyesi hocalarıma,

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında gece gündüz demeden birlikte mesai harcadığımız karakterleriyle, bilgi ve becerileriyle, hastaya yaklaşımlarıyla örnek aldığım, her zaman, her yerde övünerek bahsedeceğim çok değerli abilerim Sayın Op. Dr. Ali Fuat Kaan Gök'e, Sayın Doç. Dr. Nihat Aksakal'a, Sayın Doç. Dr. Metin Keskin'e, Sayın Doç. Dr. Mustafa Tükenmez'e, Sayın Doç. Dr. Fatih Yanar'a, Sayın Doç. Dr. Mehmet İlhan'a, Sayın Doç. Dr. İsmail Cem Sormaz'a, Op. Dr. Adem Bayraktar'a , Op. Dr. Selman Emiroğlu'na ve Op. Dr. İlker Özgür'e,

Tezimin oluşum aşamasında fikirlerini benimle paylaşan Sayın Prof. Dr. Cemalettin Ertekin'e ve tezimi yazarken her konuda desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Metin Keskin'e,

Asistanlığımın her anında birlikte olduğum, öğrendiğim ve bildiklerimi öğretmeye çalıştığım değerli asistan abilerim, ablalarım ve kardeşlerime, ayrıca tüm intern arkadaşlarıma,

Poliklinikte, serviste, endoskopi ünitesinde ve ameliyathanede birlikte çalıştığım ve bana bir çok şey katan tüm hemşire ve yardımcı sağlık personeline,

Ve son olarak bugüne gelmemde en büyük emeği olan, elini halen omzumda hissettiğim annem İlknur Çırpıcı ve kardeşim Pınar Çelik'e, hayatımın her döneminde benimle olan Sevinç ve Vedat Çırpıcı'ya, desteklerini benden esirgemeyen ve her zaman yanımda olan değerli Çırpıcı Ailesi'ne,

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

Burak Çelik

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	i
İçindekiler.....	ii
Kısaltmalar Listesi.....	iii
Tablo Listesi.....	v
Şekil Listesi.....	vi
Grafik Listesi.....	vii
Özet.....	1
Abstract.....	3
I. Giriş.....	5
II. Genel Bilgiler.....	7
1. Kolon Embriyolojisi.....	7
2. Kolon Anatomisi.....	8
3. Kolon Histolojisi.....	12
4. Kolon Fizyolojisi.....	13
5. Kolon Kanseri.....	14
III. Amaç.....	35
IV. Hastalar ve Yöntem.....	36
V. Bulgular.....	38
VI. Tartışma Ve Sonuç.....	54
Kaynaklar.....	58
Özgeçmiş.....	64

KISALTMALAR LİSTESİ

KK:	Kolon Kanseri
SEER:	Surveillance, Epidemiology, End Results
GGKT:	Gaytada Gizli Kan Testi
SMA:	Superior Mezenterik Arter
İMA:	İnferior Mezenterik Arter
SMV :	Superior Mesenterik Ven
İMV :	İnferior Mezenterik Ven
KRK :	Kolorektal Kanser Vakası
CEA :	Karsinoembriyonik Antijen
ABD :	Amerika Birleşik Devletleri
IBBF-1 :	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IBBFP-1 :	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein
VEBF :	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
ÜK :	Ülseratif Kolit
FAP :	Famlyal Adenomatosis Poliposis
HNPCK :	Hereditör Non-Poliposis Kolorektal Kanser
APK :	Adenomatosis Poliposis Koli
DCC :	Deleted in Colorectal Carcinoma
AAPC :	Attenuated Adenomatous Polyposis Coli
MMR :	Mismatch Repair Genleri
MSI :	Microsatellite Instabilite
MAP :	MUTYH ilişkili poliposis
PJS :	Peutz-Jeghers Sendromu
JPS :	Juvenil Poliposis Sendromu

HPP :	Hiperplastik Polipozis
COX :	Siklooksijenaz
AJCC :	American Joint Committee on Cancer
ÇKBE :	Çift kontrastlı Baryum Enema
UICC :	Union International Cancer Control
EBF:	Epidermal Büyüme Faktörü
RT:	Radyoterapi
M :	Metre
CM :	Santimetre

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1:** KKK kanser gelişiminde risk faktörleri
- Tablo 2:** Asemptomatik bireylerde tarama yöntemleri ve avantaj/dezavantajları
- Tablo 3:** KK için tarama önerileri
- Tablo 4:** KKK’da TNM evrelemesi (AJCC 8.)
- Tablo 5:** TNM evrelemesi ve 5 yıllık sağ kalım oranları
- Tablo 6:** Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları
- Tablo 7:** Klinik Özelliklerin Dağılımları
- Tablo 8:** Ameliyat ve Sonuç Özelliklerine İlişkin Dağılımları
- Tablo 9:** Tanımlayıcı Özelliklere Göre Nüks Değerlendirmesi
- Tablo 10:** Klinik Özelliklere Göre Nüks Değerlendirmesi
- Tablo 11:** Nüks Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi
- Tablo 12:** Nüks Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi
- Tablo 13:** T Evresine Göre Nüksüz Sağ Kalım Analizi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Kolonun embriyojenik gelişimi

Şekil 2: Kolonun topografik anatomisi

Şekil 3: Kolonun arteriyal yapılanması

Şekil 4: Kolonun venöz yapılanması

Şekil 5: Kolon histolojisi

Şekil 6: Adenom karsinom sekansı



GRAFİK LİSTESİ

- Grafik 1:** Tanı dağılımları
- Grafik 2:** Patoloji sonuçlarının dağılımı
- Grafik 3:** Evre dağılımları
- Grafik 4:** Nüks dağılımı
- Grafik 5:** T evresine nüks dağılımları
- Grafik 6:** Nüks varlığına göre peritonal uzaklık ölçümlerinin dağılımı
- Grafik 7:** Peritümöral tomurcuğa göre nüks dağılımları
- Grafik 8:** Nükssüz sağ kalım grafiği
- Grafik 9:** T evresine göre nükssüz sağ kalım analizi grafiği

ÖZET

AMAÇLAR

Kolon kanseri (KK) gastrointestinal sistemin en sık görülen kanseri olup, etiolojisinde yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, aile öyküsü, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, obezite, ve genetik gibi bir çok risk faktörü tanımlanmıştır. KK’da tedavi sonrası takip de önemli rol oynamaktadır. %20 ile %40’ında rekürren hastalık gelişebilmekte olup, en sık 2 yıl içerisinde görülmektedir. Bu hastaların da bir çoğu uzak metastazla gelirken, çok küçük bir kısmında (%3-12) lokal nüks meydana gelmektedir. Bu nedenle lokal nüksler üzerinde yeterli ve kesin veriler bulunmamaktadır. Bu çalışmada, onkolojik prensipler içerisinde yapılan cerrahi sonrası, cerrahi sınırlar negatif olmasına rağmen anastomoz hattında nükslerin gelişebilmesi nedeniyle, nükslerin ortaya çıkmasına etki eden prediktif faktörleri araştırmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

1 Ocak 2008 - 31 Aralık 2018 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı’nda anastomoz hattında nüks nedeniyle ameliyat olan 25 kolon tümörlü hastanın ve uzun dönem takibinde rekürren hastalığı olmayan 135 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Tümörün lokalizasyonu sağ kolon, transvers kolon, sol kolon ve sigmoid kolon olarak kategorize edildi. Olgular yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, ameliyat türü, anastomoz tekniği, diseke edilen lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, TNM evresi (AJCC 8. basım), tümör sınırlarının vasfı, tümör çapı, tümörün proksimal, distal rezeksiyon sınırına ve peritoneal yüzeye olan uzaklığı, anjiyolenfatik invazyon olup olmaması, venöz invazyon olup olmaması, tümöral tomurcuklanma olup olmaması, perinöral invazyon olup olmaması, mezenterik tümör nodülü olup olmaması , cerrahi sınır, adjuvan tedavi alıp almaması ve nüksüz sağ kalım açısından karşılaştırmalı olarak incelendi.

BULGULAR

İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği’nde; %40,0’ı (n=64) kadın, %60,0’ı (n=96) erkek olmak 160 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Olguların yaşları 27 ile 84 arasında değişmekte olup, medyan yaş 61 ve nüks gelişme zamanı ortalama 20.8 ay olarak bulunmuştur. Nüks üzerine etkisi anlamlı ya da anlamlılığa yakın olan risk faktörleri ameliyat tekniği, tümör tipi, T evresi, N evresi, tümör sınırların durumu, peritoneal uzaklık, peritümoral

tomurcuklanma, perinöral invazyon, mezenterik tümör nodülü ve adjuvan tedavi durumu olarak saptanmıştır. Nüks üzerine etkili risk faktörlerinin incelenmesinde Lojistik Regresyon analizi kullanılarak yapılan multivaryant incelemede, elle yapılan anastomozlar (OR 45,532 ,%95 CI: 5,278-392,778) başta olmak üzere anastomoz tekniği , T evresinin bir birim artması (OR 3,593 ,%95 CI: 1,378-9,371) ve peritümoral tomurcuklanma varlığı (OR 3,912 ,%95 CI: 1,306-11,715) nüks üzerine bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. T evresine göre nüksüz sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,006$; $p<0,01$). T4 saptanan olgularda nüksüz sağ kalım oranı T1, T2 ve T3 saptananlardan düşük bulunmuştur. Adjuvan tedavinin, anastomoz hattı nüksüne etkisinin olmadığı görülmüştür.

SONUÇ

KK'da lokal nüks önemli bir problem olup, kötü prognoz ve düşük sağkalım ile seyredebilmektedir. Lenf nodu metastazı ve adjuvan tedavi metastatik hastalıklarda önem arz ederken, anastomoz hattı nükslerinde prediktif faktör olarak gösterilmemektedir. Anastomoz hattı nükslerinde tümörün histopatolojik özellikleri ve T evresi ön plana çıkmaktadır.

ABSTRACT

OBJECTIVE:

Colorectal carcinoma is the most common malignancy of the gastrointestinal tract. There are many identified risk factors such as age, aging, male gender, hereditary risk factors, inflammatory bowel diseases, environmental and dietary factors. Patients who have been treated for one colorectal cancer are at risk for the development of recurrent disease (either locally or systemically) or metachronous disease (a second primary tumour). Most recurrences occur within 2 years of the original diagnosis. Although the margins of the specimen are negative and the oncologic surgery is performed, anastomotic recurrence can occur. The aim of this study, to find the predictive factors which can be determinant on anastomotic recurrence.

PATIENTS AND METHODS:

A total number of 160 patients were included who underwent colon cancer resection between 1st of January 2008 and 31st of December 2018. 25 of them were operated for recurrent disease and the other 130 patients were chosen for whom had no locally or metastatic recurrent disease at least 2 years after surgery. Tumour localisation is categorized as right colon, transverse colon, left colon and sigmoid colon. Data on patient demographics, tumour location, type of surgery, histologic grade, anastomotic technic, number of dissected lymph node, number of metastatic lymph node, TNM stage according to the AJCC 8th edition, tumour margins, tumour size, proximal and distal distance from tumour location, presence of angiolymphatic invasion, presence of venous invasion, presence of tumour budding, presence of perineural invasion, negative specimen margins and survival without recurrence were collected.

RESULTS:

A total of 160 patients met the inclusion criteria, and their outcomes further analyzed. The median age was 61 years, 64 (40%) were female and 96 (60%) were male. The median time to recurrence was 21.3 months. Factor associated with a statistically significant increase in anastomotic recurrence rate on univariable analysis included tumour type, differentiation, T stage, anastomotic technic, number of metastatic lymph node, tumour margins, presence of tumour budding and presence of perineural invasion. Factors associated with independent factors with an increased recurrence at anastomosis rate were the anastomoses made by hand

technique (OR 45,532 ,%95 CI: 5,278-392,778), T stage (OR 3,593 ,%95 CI: 1,378-9,371) and presence of tumoral budding (OR 3,912 ,%95 CI: 1,306-11,715). Survival without recurrence according to T stage was statistically significant ($p=0,006$; $p<0,01$). The survival without recurrence for T4 stage determined patients were lower than T1,T2 and T3 stage patients. Adjuvant chemotherapy did not correlate with anastomotic recurrence.

CONCLUSIONS:

Local recurrence is a major problem with severe impact on survival and morbidity. Lymph node metastasis and adjuvant chemotherapy have significant importance for metastatic disease, but they don't have predictive value for anastomotic recurrence. T stage and histopathological features are predictive factors for anastomotic recurrence.

I-GİRİŞ

Kolon kanseri (KK) gastrointestinal sistemin en sık görülen kanseri olup, Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü Survey of Epidemiology and End Results (SEER) veri tabanına göre 2018 yılında tahmin edilen yeni vaka sayısı 140.250'dir ve tüm yeni tanı alan kanserlerin %8.1'ini oluşturmaktadır. Yine SEER verilerine göre 2018 yılında tahmin edilen kanser nedenli ölümleri %8.3'ünden sorumludur. (1)

KK ülkemizde, erkeklerde yüz binde 21.0 ile akciğer ve prostat kanserinden sonra en sık, kadınlarda ise yüz binde 13.4 ile meme ve tiroid kanserinden sonra en sık görülen kanserdir. Ülkemizde insidansı yaşla birlikte artış göstermekte olup, özellikle 50 yaşın üzerinde sık görülmektedir. (2)

KK etiyojisinde bir çok risk faktörü tanımlanmıştır.Yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, aile öyküsü, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, obezite, çevresel ve genetik faktörler bunlar arasında en öne çıkanlardır. (3)

Kanser etiopatogenezinde, adenom-karsinom dönüşümü de çok önemli rol oynamaktadır. Günümüzde kolon kanserinin yaklaşık yüzde 90'nının bir adenomdan geliştiği bilinmektedir. Mutasyonel kaskadın çözülmesiyle birlikte, erken saptanan adenomların eksize edilmesi, daha önceki yıllara göre kolon kanser insidansını ve ölüm oranını azaltmıştır. SEER 15 verilerine göre 2000 yılında kolon kanserinden ölüm oranı 100.000 kişide 20.7 iken, bu sayı 2015 de 100.000 kişide 14 olarak saptanmıştır. (1)

KK'da tedavi sonrası takip de önemli rol oynamaktadır. KK için küratif amaçlı cerrahi girişim geçiren hastaların %20 ile %40'ında rekürren hastalık gelişebilmektedir. Ve bunların çoğu tanı anından itibaren 2 yıl içerisinde gerçekleşmektedir. Bu hastaların da bir çoğu uzak metastazla gelirken, çok küçük bir kısmında (%3-12) lokal nüks meydana gelmektedir. Anastomoz hattı nüksü, mezenterik, retroperitoneal nüksler ve bazı çalışmalar da peritoneal nüksler, lokal nüksler içinde sayılmaktadır. (4)

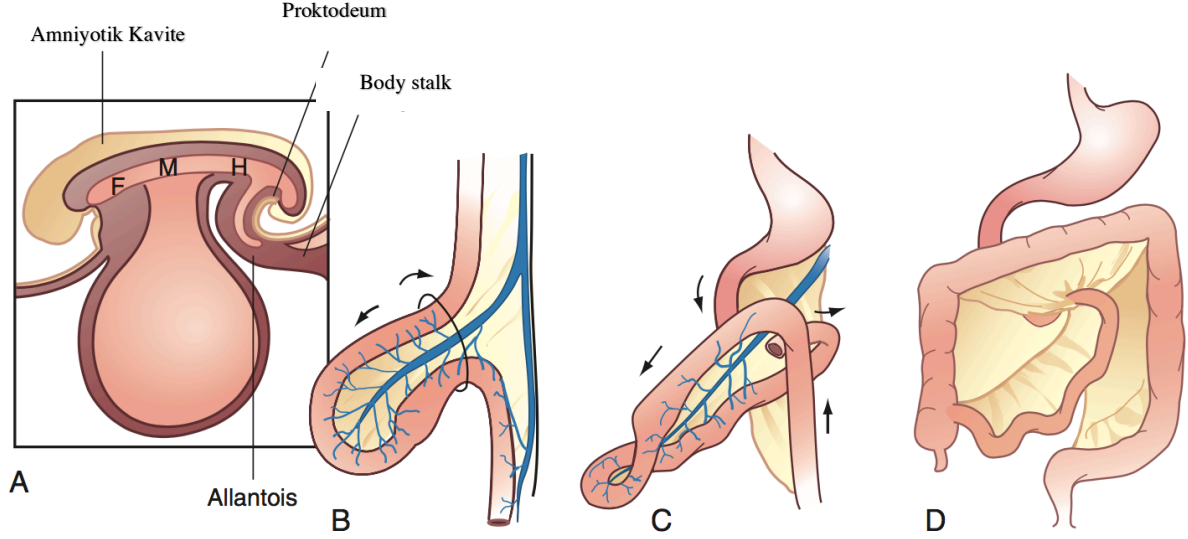
Son yıllarda, primer kolon ve rektum kanserli hastalarda, uzun dönem sağ kalım arasındaki farkın lokal nüks oranlarındaki farka bağlanması nedeniyle, rektum kanserinde lokal nüks üzerinde bir çok araştırma yapılmaktadır. Rektum kanserinde, total mezorektal eksizyon

(TME) ve neoadjuvan kemoradyoterapinin de yer aldığı multidisipliner yaklaşımın yaygınlaşması ile onkolojik sonuçların kolon kanserine nazaran daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bunun aksine kolon kanserindeki lokal nükslerle ilgili literatürde yeterli sayıda çalışma yoktur. Bu çalışmada da, kolon kanserindeki lokal nüksler içerisinde önemli bir yer tutan anastomoz hattı nükslerinin ortaya çıkmasına etki eden prediktif faktörler araştırılmıştır. (5,6,7)



II-GENEL BİLGİLER

1.Kolon Embriyolojisi



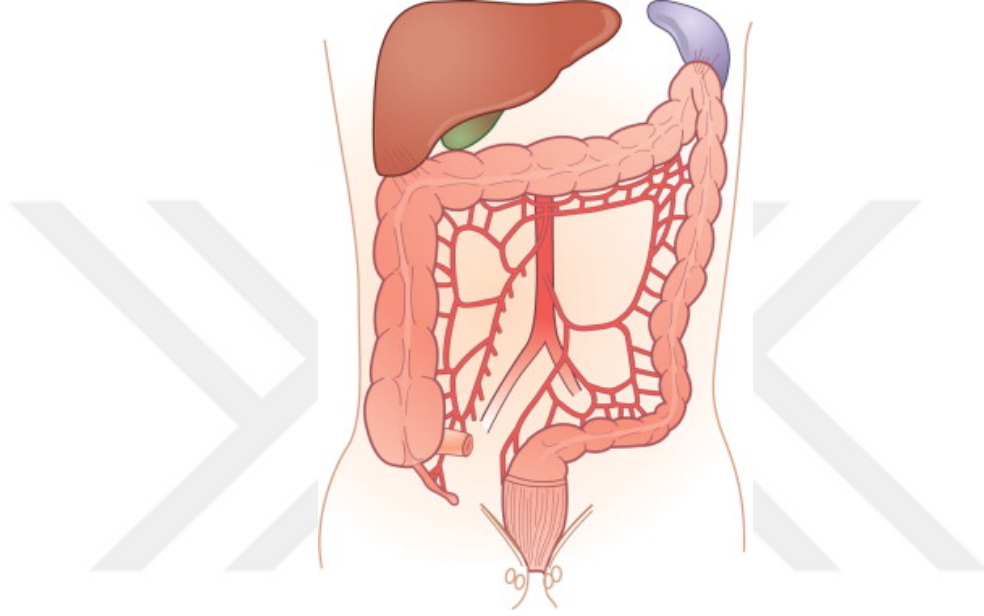
Şekil 1:Kolonun embriyojenik gelişim(66)

Embriyojenik gastrointestinal kanalın gelişimi gebeliğin dördüncü haftasına kadar sürmektedir. İkel bağırsak endodermden türeyerek üç segmente ayrılır; ön bağırsak, orta bağırsak ve arka bağırsak. Kolon, rektum ve anüsü orta bağırsak ve arka bağırsak birlikte oluşturur. Orta bağırsak, ince bağırsak, çıkan kolon ve proksimal transvers kolona dönüşür ve kan akımını süperior mezenterik arterden (SMA) alır. Gebeliğin altıncı haftasında orta bağırsak karın boşluğunun dışına fıtıklaşır ve daha sonra saat yönünün aksine, SMA'nın etrafında 270 derece rotasyon yaparak gebeliğin onuncu haftasında karın içerisindeki son durumunu alır. Arka bağırsak ise distal transvers kolon, inen kolon ve rektum ile proksimal anüsü oluşturur; bunların tümü kan akımını inferior mezenterik arterden (İMA) alır. Gebeliğin altıncı haftasında arka bağırsağın en distal ucu yani kloaka, ürorektal septum ile ürogenital sinüs ve rektum olarak ikiye ayrılır. Distal anal kanal ektodermden türer ve kan akımını internal pudental arterden alır. Dentat çizgi endodermal arka bağırsağı, ektodermal distal anal kanaldan ayırır. (8)

2.Kolonun Anatomisi

2.1 Topografik Anatomi

Terminal ileumla anüs arasında kalan bağırsak segmentine kalın bağırsak denir. Embriyolojik ve anatomik açıdan daha doğru ifade etmek gerekirse, bitiş yeri pektinat hat (dentat), yani anal kanalın proksimal 2 santimetrelilik kısmıdır. (Şekil 2)(9)



Şekil 2: Kolonun topografik anatomisi(67)

Kalın bağırsaklar yaklaşık 1.5 – 1.8 metre uzunluğunda 6-8 cm çapındadır. Kalın bağırsaklar; hem peritoneal hem de retroperitoneal bölgede bulunup çekumdan başlayıp sırası ile çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşur. Kolon, ileum ile ileoçekal valv aracılığı ile bağlanır. En geniş yeri çekum yakınlarında olan kalın bağırsağın çapı rektuma doğru giderek daralır; anal kanalın hemen üzerinde rektal ampullada tekrar genişler. (9)

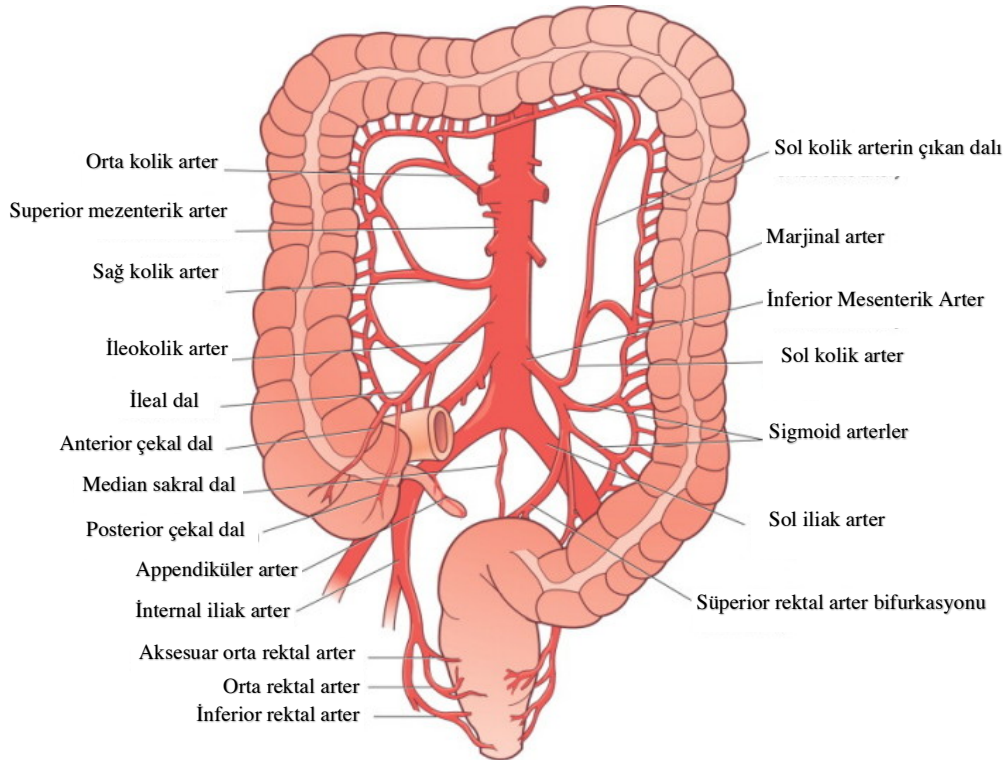
Kolon duvarında, longitudinal kas liflerinden oluşan tenyalar ve tenyalar arasında kolonun karakteristiklerinden biri olan sakküler oluşumlar yani haustralar bulunur. Tenyaların boyu, kolonun kendi uzunluğundan kısa olduğundan, haustralarında oluşmasını sağladığı düşünülmektedir. Üç tenyanın birleştiği nokta da apendiks vermiformis bulunmaktadır. Kolonun başka bir karakteristik yapısı da epiploik apendikslerdir. Bunlar kolon serozası ile örtülü sapsız yağlı doku uzantılarıdır. (9,10)

Çekumdan, hepatik fleksuraya kadar uzanan kısma **çıkan kolon** denmektedir. Ön ve yan kısmı periton ile kaplı iken, arka kısmı posterior abdominal duvara yapışmıştır. Hepatik fleksura ve splenik fleksura arasında kalan kısma **transvers kolon** denir. Transvers kolon, çıkan ve inen kolondan farklı olarak intraperitoneal olup, mezokolon ile pankreas ön kenarına yapışmaktadır. Mezokolon içerisinde orta kolik arter ve veni, lenf nodüllerini ve sinirleri içerir. Splenik fleksuradan sol iliak fossaya kadar uzanan kısma **inen kolon** denmekte, çıkan kolon gibi ön ve yan kısmından periton ile kaplı ve arka kısmı posterior abdominal duvara yapışmıştır. İnen kolon krsta iliaka düzeyinde **sigmoid kolon** halini alıp bir mezo aracılığı ile batın arka duvarına asılır ve promontoryum hizasında aşağıya ve sakruma döner; rektosigmoid bileşke adını alır. Sonrasında **rektum**, sakrum hattının 2-3 cm aşağısına kadar devam ederek levator kaslarının içerisinde geçerek anal kanal ile devam eder. (11)

Rektum, kalın bağırsağın sigmoid kolondan sonra gelen bölümüdür. Sakrumun şeklini izleyerek, ampulla rekti adı verilen en geniş kısmıyla sona erer ve depo fonksiyonu görür. Kolonun diğer kısımlarından farklı olarak, rektumun tenyası ve epiploik apendiksi yoktur. Pelvik taban kasları arasından geçerek anal kanal bağlanır. (12)

2.2 Damar Yapısı

2.2.1 Arteriyel Yapılanma



Şekil 3:Kolonun arterial yapılanması(68)

Superior Mesenterik Arter (SMA)

Kolon ve rektum SMA, İMA ve internal iliak (hipogastrik) arterin dalları tarafından beslenir. Venöz kan, süperior mezenterik ven (SMV), inferior mezenterik ven (İMV) ve internal iliak venlere açılan venler aracılığıyla taşınır. (13)

Çekum ve çıkan kolon SMA'nın iki dalı olan ileokolik ve sağ kolik arter tarafından beslenir. Transvers kolon da benzer şekilde SMA'nın dalı olan orta kolik arter tarafından beslenir. (13)

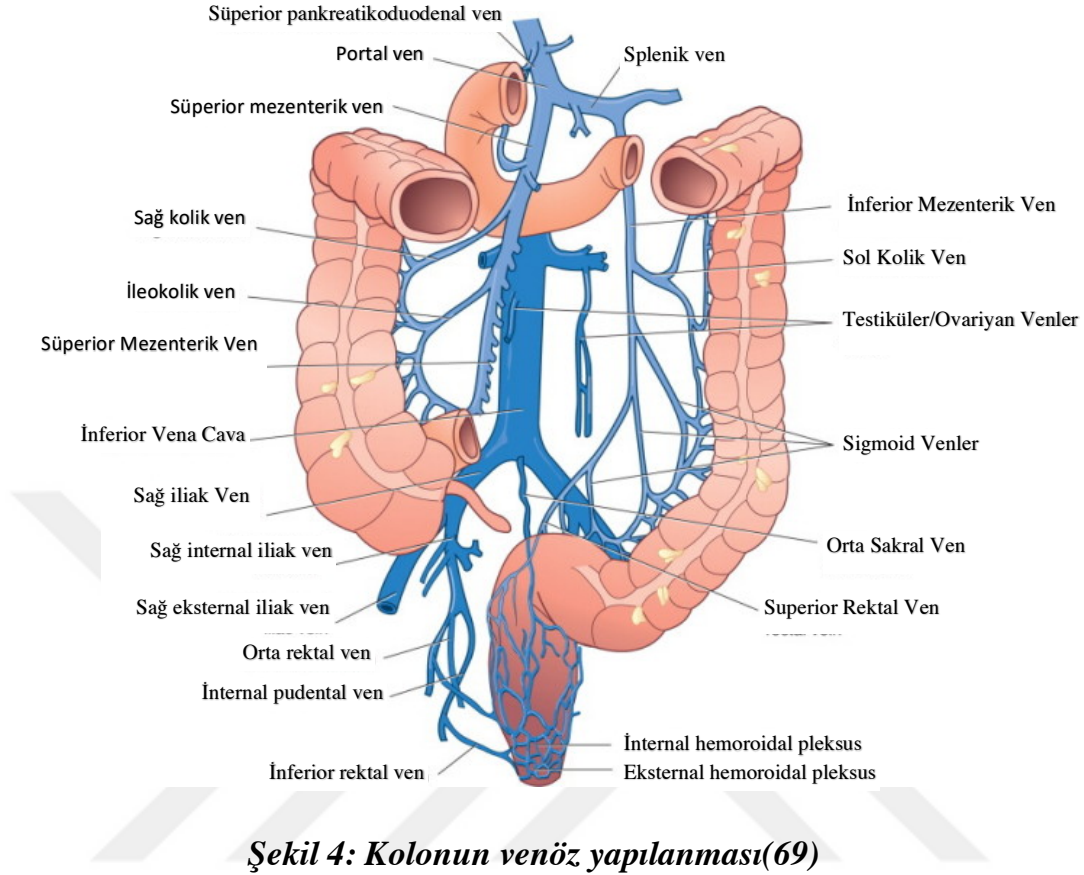
Inferior Mesenterik Arter (İMA)

İnferior mezenterik arter, aortadan lumbal 3 seviyesinden çıkar. Aortadan çıkış yeri yaş ilerledikçe biraz daha aşağıya kayar. İMA'nın dalları desendan kolona verdiği sol kolik arter, sigmoid kolonda dağılan sigmoidal arter ve rektumda dağılan süperior rektal (hemoroidal) arterdir. (14)

Drummond'un Marjinal Arteri (Marjinal Arter)

Marjinal arter, ileokolik, sağ kolik, orta kolik, sol kolik ve sigmoidal arter dalları arasındaki bir seri anastomozdan oluşmuş bir arkustur. Kalın bağırsağın mezenterik kenarına paralel seyretmektedir. (14)

2.2.2 Venöz Yapılanma



Şekil 4: Kolonun venöz yapılanması(69)

Kolonun venleri arterlerine eşlik eder. Sağ tarafta venler, SMV'yi oluşturmak üzere birleşirler. Hepatik fleksura ile transvers kolonun sağ kısmının venleri, gastroepiploik ven veya anterior süperior pankreatikoduodenal ven ile beraber Henle arkını oluşturarak SMV'ye dökülürler. Ancak bu bölgede birçok varyasyon vardır. İMV'ye açılan superior rektal ven rektumu drene ederek yukarı doğru ilerleyerek sigmoid ven ve sol kolik veni olarak İMV'yi oluşturur. Bu drenaj portal sisteme olmaktadır. Orta ve inferior rektal venler, internal iliak vene açılır ve bu nedenle sistemik dolaşıma drene olurlar. Bu dolaşım, portosistemik şantın oluşmasına neden olur. (13,14)

2.2.3 Lenfatik Drenaj

Kalın bağırsağın lenf nodülleri, epiploik (bağırsak duvarı serozası altında), parakolik (marjinal arterde), intermediate (SMA ve İMA boyunca) ve ana lenf nodülleri (SMA ve İMA kökü) olmak üzere 4 grupta toplanmaktadır. Genellikle lenf akımı arterleri takip etmektedir. Bunlara ek olarak transvers kolon ile midenin lenfatikleri arasında , çıkan ve inen kolon ile karın duvarının lenfatikleri arasında bazı ilişkilerin olduğu da bildirilmiştir. (13,14)

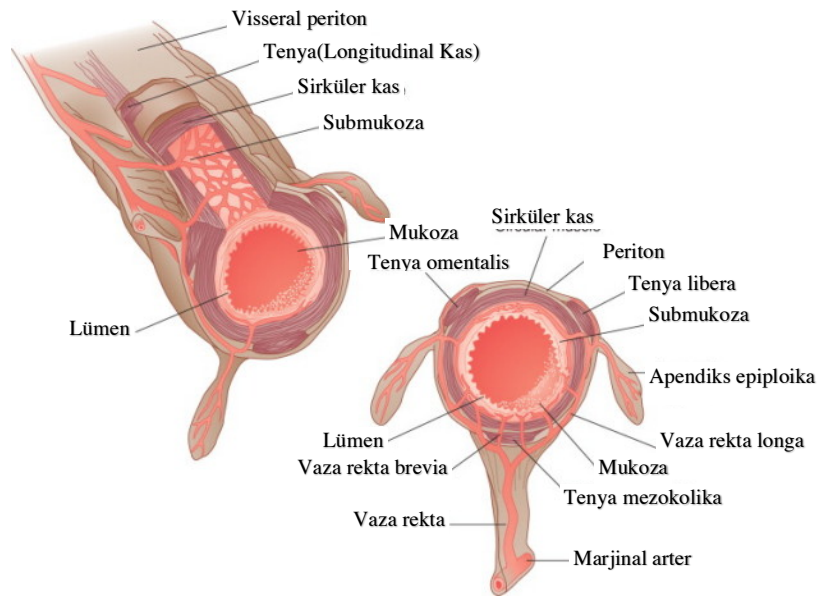
2.3 İnnervasyon

Gastrointestinal sistem boyunca, sindirim kanalı iki intramural sinir ağı tarafından innerve edilir. Myenterik (Auerbach) pleksus motiliteyi kontrol ederken, submukozal (Meissner) salgılama fonksiyonlarının üzerinde etkindir. Sempatik ve parasempatik ağdan gelen lifler, bu ganglionlarla sinapslar yaparlar. Sempatik sinirler T6-T12 ve L1-L3'den çıkarlar. Sağ ve transvers kolonun parasempatik sinirleri S2-S4 sakral sinirlerinden gelerek nervi erigentesi oluştururlar. Sempatik sistem, kolon üzerine inhibe edici etki gösterirken; parasempatik sistem, aktive edici etki gösterir. (15)

3.Kolonun Histolojisi

Gastrointestinal sistem histolojisi ortak özellikler göstermekte olup, 4 tabakadan oluşmaktadır.

- 1-Mukoza
- 2-Submukoza
- 3-Muskularis Propria
- 4-Seroza



Şekil 5:Kolunun histolojisi(70)

Seroza; kolonu, abdominal pelvik organları ve mezenterleri örten visseral peritondur. Apendiks, çekum, transvers ve sigmoid kolonlar tamamen peritonla örtülüdür. Muskularis propria tabakası, arada myenterik plexusun (Auerbach plexusu) uzandığı, içte sirküler dışta longitudinal tabakalarından oluşur. Dış tabaka içteki ile devamlılık göstermez, tenya kolileri oluştururlar. Bu kaslar peristaltik kasılmalardan sorumludur. Submukoza; venleri, lenfatikleri, küçük arterlerin uç kısımlarını ve submukozal sinir plexusu (Meissner plexusu) içeren gözenekli bir dokudur. Mukoza, arada goblet hücreleri de içeren tek katlı kolumnar epitelden oluşur. (16,17)

4.Kolonun Fizyolojisi

Sindirim sistemi; besinlerin sindirim ve emiliminin yapıldığı, ağızdan anüse doğru peristaltizmin olduğu bir kanaldır. Kolon ve rektumun başlıca fonksiyonu, su ve elektrolitlerin emilimi, fekal maddenin de depolanması ve dışarı atılmasıdır. Günde yaklaşık 1500 ml kimüs ileoçekal valvden kalın bağırsağa geçer, genellikle 100 ml'den daha azı dışkı olarak atılır. Feçesin % 70 kadarı su, geri kalanı katı maddelerden oluşur. Kolon mukozası, sodyum ve klor absorpsiyonunu yaparken, osmolarite farkı ile suyun emilimini de gerçekleştirir. Buna ek olarak, bikarbonat sekresyonu da yapar. Kolonda çok sayıda bakteri de mevcuttur. Bu mikroorganizmaların etkinliği, çeşitli vitaminlerin (B12, tiyamin, riboflavin) ve çeşitli gazların oluşumunda etkilidir. (18,19)

5.Kolon Kanseri

5.1 Epidemiyoloji

Kolorektal kanserler (KRK), istatistiksel verilerin iyi tutulduğu Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avrupa ve diğer batılı ülkelerde, kanserle ilişkili mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden birisidir. ABD’de hem erkeklerde hem de kadınlarda yeni gelişen ve ölüme yol açan kanserler arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Dünya çapında her yıl yaklaşık bir milyon vaka teşhis edilmekte ve tüm kanserlerin yaklaşık % 10’unu oluşturmaktadır. 2009 yılında, ABD’de 106.100 kolon kanseri , 40.870 rektum kanseri teşhisi koyulmuş, 49.970 kolorektal kanserli hastanın da öleceği öngörülmüştür. KRK insidansı, erkeklerde 1998 ve 2005 yılları arasında yıllık %2.8 oranında, kadınlarda yıllık %2.2 oranında olmak üzere azalmıştır. 2002-2005 yılları arasında, erkeklerde ve kadınlarda KRK ölüm oranı %4.3 oranında azalma göstermiştir. Son 30 yılda, 5 yıllık sağ kalım oranlarında belirgin bir artış söz konusudur. Kolon kanserinde, 5 yıllık sağ kalım oranları; 1975 ve 1977 arasında %52, 1984 ve 1986 arasında %59 iken 1996 ve 2004 arasında %65’ e kadar yükselmiştir. SEER 18 verilerine göre 2008-2014 yılları arasında, 5 yıllık sağ kalım oranı %64.5 olarak verilmiştir. KRK gelişme riski yaşla birlikte artmakta olup, olguların %90’ ı 50 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. En sık rastlandığı yaş grubu 6. ve 7. dekadlardır. (20)

Türkiye verilerine göre KK hem kadınlarda hem de erkeklerde ilk beş kanser içerisinde yer almaktadır. Erkeklerde yüzbinde 21.0 ile akciğer ve prostat kanserinden sonra en sık, kadınlarda ise yüz binde 13.4 ile meme ve tiroid kanserinden sonra en sık görülen kanserdir. Ülkemizde insidansı yaşla birlikte artış göstermekte olup, özellikle 50 yaşın üzerinde sık görülmektedir. (2)

KRK gelişimi açısından riskli ülkeler Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya ; düşük riskli ülkeler ise Afrika, Asya ve Güney Amerika olarak belirlenmiştir. Avrupa ülkeleri arasında ise Batı Avrupa’da risk daha yüksek iken Güney Avrupa ülkelerinde bu risk daha düşük olarak bulunmuştur. Ayrıca; KRK gelişimi açısından kentsel yörelerin kırsal kesime göre daha yüksek riske sahip olduğu da ifade edilmektedir. (21,22,23)

KRK’in doğal seyrinde son 30 yılda önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Eskisine göre kolon karsinomlarının lokalizasyonu sağa kaymıştır. Bu durum sigmoidsokopi ve polipektominin daha çok uygulanmasıyla rektum ve sigmoid kolon kanserlerinde azalma

olmasıyla açıklanmaktadır. Doğal seyir ile ilgili başka bir değişiklik, 5 yıllık sağkalım sürelerinin özellikle TNM sınıflamasına göre evre I, II ve III için uzamış olmasıdır. Bunun nedenleri arasında daha iyi preoperatif evreleme, operasyonda daha geniş rezeksiyonların uygulanması, modern anestezi teknikler, destek bakımı, rezeke edilen spesmenin daha iyi patolojik değerlendirilmesi, daha etkili adjuvan kemoterapi uygulanması ve yakın izlem gösterilmektedir. (24)

5.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

KRK gelişiminde rol oynadığı düşünülen çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır (Tablo 1). Risk faktörlerinin belirlenmesi, hedef popülasyonda tarama ve takip programlarının başarıyla uygulanabilmesi için önem taşır. KRK gelişiminde hem çevresel hem de genetik faktörler rol oynamakla birlikte; kalıtsal, ailesel ve sporadik olarak gelişebilmektedir. (25)

5.2.1 Yaş

Yaş, KRK için önemli bir risk faktörüdür. 50 yaşından sonra görülme sıklığı belirgin olarak artmaktadır. %90 hasta 50 yaş sonrası tanı almaktadır. 40 yaş altında görülme oranı %5'tir. Bu nedenle hiçbir semptomu olmayan kişilerde, tarama programının 50 yaş ve üzerinde başlamaktadır. Buna rağmen, her yaşta KRK gelişme riski vardır. Bağırsak alışkanlığında değişme, rektal kanama, melena, açıklanamayan anemi ve kilo kaybı durumlarında mutlak bir değerlendirme gerekmektedir. KRK olgularında, insidans ile cinsiyet arasında belirgin bir farklılık gözlenmekzken; yaş ilerledikçe erkeklerde biraz daha artmaktadır. (26,27)

5.2.2 Beslenme , Çevresel Faktörler, Sigara ve Fiziksel İnaktivite

Yapılan çalışmalar, kırmızı et ve hayvansal besinlerin, liften fakir diyetin, meyve ve sebze tüketiminin azalması ile birlikte kanser gelişiminin arttığını göstermiştir. Gıdalarda doymuş ya da çoklu doymamış yağların fazla olması, KRK gelişimini arttırmaktadır. Oleik asitten yani zeytinyağı veya balık yağından zengin diyetler koruyucu özellik göstermektedirler. Kalsiyum, selenyum, A, C ve E vitamini ve karotenoidlerin kullanımının KRK gelişim riskini azalttığı ifade edilmektedir. Obezite ve sedanter hayat süren bireylerde, diğer kanserler gibi, KRK gelişme riski de artmaktadır. (28,29,30)

Tablo 1. KRK kanser gelişiminde risk faktörleri

- Yaş
 >50
- Beslenme ve çevresel faktörler
 Yağdan zengin ve lifli yiyeceklerden fakir
- Özgeçmiş
 Adenom ve kolorektal kanser öyküsü
- Aile Öyküsü
 KKR'li birinci derece akraba
- Polip
 Polipozis Sendromları (FAP, Gardner, Turcot, Muir-Torre, Peutz
 Jeghers, Familyal Juvenil Polipozis)
 HNPCC
- İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları
 Ülseratif Kolit
 Crohn Hastalığı
- Gen değişiklikleri
- Sigara
- Fiziksel İnaktivite
- Obezite
- Sarkopeni

KRK vakalarının yaklaşık yarısının yaşam tarzı faktörlerine bağlı olduğu ve tüm vakaların yaklaşık dörtte birinin önlenabilir olduğu tahmin edilmektedir. Fiziksel aktivasyonu arttırmak, lifi yüksek bir diyet tüketmek, sigara ve alkol tüketimini azaltmak kolon kanseri riskini azaltabilir. Çalışmalar, egzersiz ve malignite ilişkisini açıklayacak birçok mekanizma ortaya koymuştur. Bunlar seks hormon üretimi, antioksidan enzimlerde değişiklik, kilo kontrolü ve immün sistemde değişikliklerdir. Ayrıca düzenli yapılan aerobik egzersizin kolon kanseri (KK) prekürsörü olan kolon kript hücre proliferasyonunu azalttığı görülmüştür. Sellüler matriks proteini olan, hücreler arası etkileşimde ve hücre diferansiasyonunda rol alan,

osteonektin olarak bilinen “secreted protein acidic and rich in cysteine” (SPARC) proteinin egzersiz sonrası kas dokusundan salındığı ve apoptozisi arttırarak KK gelişimini önlediği düşünülmektedir. (29,30,31,32,33)

5.2.3 Obezite

Obezite ile KRK insidansı ve mortalitesi arasında ilişki mevcuttur. Hem erkek hem de kadınlarda obezite ile KRK arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Obezitenin kolon kanseri üzerine olumsuz etkisinin mekanizmalarından birisi, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) aracılığı ile olur. İnsülin normal mukozada apoptozu azaltarak, kolonda adenomdan kanser gelişme zincirini uyarabilir. Hiperinsülineminin, dolaşımdaki insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-1’in (IGFBP-1) düzeylerini azaltıp, serbest IGF-1 düzeylerinin artmasına yol açarak KRK riskini arttırdığı düşünülmektedir. Buna ek olarak, IGF-1 kanser gelişmesini destekleyen bir anjiyojenik faktör olan vasküler entotelyal büyüme faktörü (VEGF) üretimini arttırır. (34,35)

5.2.4 Sarkopeni

Avrupa Birliği Geriatri Derneği’nin 2009 yılında sarkopeni tanı kriterlerini belirlemek amacıyla, Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu’nun oluşturmuş olduğu ve tanımladığı sarkopeni; fiziksel yetersizlik, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi kötü sonuçlara yol açabilen, jeneralize ve progresif kas kütlesi ve kuvvet kaybı ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Sarkopeni; kronik hastalıklar, sedanter yaşam, malnutrisyon gibi durumlara sekonder olarak erken yaşlarda görülebilse de, primer olarak 65 yaş ve üzerinde sıktır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda sarkopeninin, gastrointestinal sistem kanserlerinde özellikle adenomdan gelişen invaziv kolon kanserinde risk faktörü olabileceği belirtilmektedir. Ancak henüz yeterli sayıda prospektif çalışma mevcut değildir. (36)

5.2.5 İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

Uzun süreli inflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerde, KRK gelişme riski önemli derecede artmaktadır. Bu risk özellikle Ülseratif Kolit (ÜK) için daha belirgindir. Kronik inflamasyonun, mukoza üzerinde kanserleşme yönünde değişikliğe yol açtığı bilinmektedir. Kolit durumunun süresi ve kolondaki yaygınlığı , KRK gelişimi ile yakın ilişkilidir. Hastalık 7

yılı aşıttıktan sonra risk artmaya başlamakta ve 10 yıldan sonra takip eden her dekadda %10 oranında artmakta, 25 yıl sonunda %30'a ulaşmaktadır. Primer sklerozan kolanjitin eşlik etmesi ve ailede kolit zemininde gelişmiş KRK varlığı da riski arttırmaktadır. KK riski, pankolitlerde 8-10 yıldan sonra artmaya başlarken, distal sınırlı ülseratif kolitlerde 15-20 yıldan sonra artmaya başlar. Belirli bir yılın üzerine kolit durumu olan hastaların, kanser taraması açısından yıllık kolonoskopi ile kontrolü ve multipl biyopsiler alınması önerilmektedir. (37,38,39)

5.2.6 Aile Öyküsü

KRK'lerin büyük çoğunluğu sporadik (%90) olarak gelişmekte iken geri kalanlar ailesel veya herediter olarak gelişmektedir. Sporadik olgular, büyük çoğunluğu oluşturmakla birlikte genellikle 50 yaşın üzerinde gelişir. KRK gelişiminde ikinci sıklıkta karşımıza ailesel (familyal) olgular çıkar. Familyal olgularda genetik bazı değişiklikler ve/veya buna eşlik eden çevresel faktörler olabilir. Ancak bu bireylerde ortaya konulmuş bir herediter genetik mutasyon yoktur. Sporodik vakalarda oluşu gibi, daha sonra ortaya çıkan somatik mutasyonlara bağlı olarak gelişmektedir. (40)

Ailesinde KRK görülmeyen bir bireyde, hayatı boyunca KRK gelişme riski ortalama %6 iken, birinci dereceden akrabalarının (anne, baba ve kardeş) en az birinde KRK bulunan bireylerde kanser gelişme riski 2 kat kadar artmıştır (%12). En az ikisinde var ise bu risk üç kattan daha fazladır (%35). (39)

5.2.7 Gen değişiklikleri

KRK gelişiminde iki önemli basamak yer almaktadır. Normal mukozadan adenom gelişim süreci, **tümör başlaması** ve adenomdan karsinom gelişmesi, **tümör ilerlemesi** olarak bilinir. Sporadik kanserlerde bu süreç ortalama 10 yıl iken, herediter formlarda süreç kısalmaktadır. (25)

Son 20 yıldır, adenom ve karsinom gelişimindeki moleküler alt yapı ve genetik defektler üzerinde ciddi çalışmalar yapılmaktadır. Günümüzde KRK'ların genetik mutasyonlar sonucu geliştiği kesin olarak kabul edilmiştir. KRK'ların kalıtsal formlarında, bireyler mutant genleri ile doğarlar. Yani mutant gen, başından itibaren zigotta mevcuttur (germ-line mutasyon). Familyal Adenomatosis Poliposis (FAP) ve Herediter Non-Poliposis Kolorektal

Karsinom (HNPKK), en çok tanınan herediter KRK tipleridir. Bazen de genlerde mutasyon, çevresel faktörlerin etkisiyle doğumdan sonra gelişir (somatik mutasyon) ve sporadik olarak tanımlanan kanserler ortaya çıkar. Daha önce de bahsedildiği gibi, KRK'ların büyük çoğunluğu, somatik mutasyonlar sonucu gelişir.(25)

KRK gelişiminde rol oynayan genetik değişiklikler (mutasyonlar), proto-onkojenlerin aktivasyonu, tümör supresör genlerin inaktivasyonu ve DNA onarımıyla ilgili genlerdeki (MMR: mismatch repair gen) bozukluklar olmak üzere üç temel grupta incelenebilir. Tek bir gende yukardaki mutasyonlardan herhangi birinin ortaya çıkması, KRK oluşumu için yeterli değildir. Kanser gelişimi için, birden fazla gende, çok sayıda mutasyonun zaman içerisinde birikmesi gerekmektedir. (25)

5.2.7.1 Proto-onkojenler

Hücre uyarı iletiminde ve hücre büyümesinin kontrolünde rol oynayan genlere proto-onkojen denir. Bu genlerin uygun olmayan aktivasyonunda nükleusa anormal ileti, anormal hücre proliferasyonu ve tümör gelişimine yol açar. Proto-onkojenler mutasyona uğradığında onkojen adını alır. (39,41)

Ras geni, üzerinde en çok çalışma olan onkojendir. İnsanda hücre içi uyarı iletimini düzenleyen üç ras geni (k-ras, n-ras, h-ras) mevcuttur. K-ras geni 12. Kromozomun kısa kolunda yer alır. Allellerden birindeki mutasyon, bu genin etkili olması için yeterli olmaktadır. K-ras geni mutasyona uğradığında, hücre içinde GTP (guanozin trifosfat) hidrolizi yapılamadığı, G proteininin devamlı olarak aktif formda kaldığı ve bununda kontrolsüz hücre bölünmesine yol açtığı düşünülmektedir. (25,26,39,42)

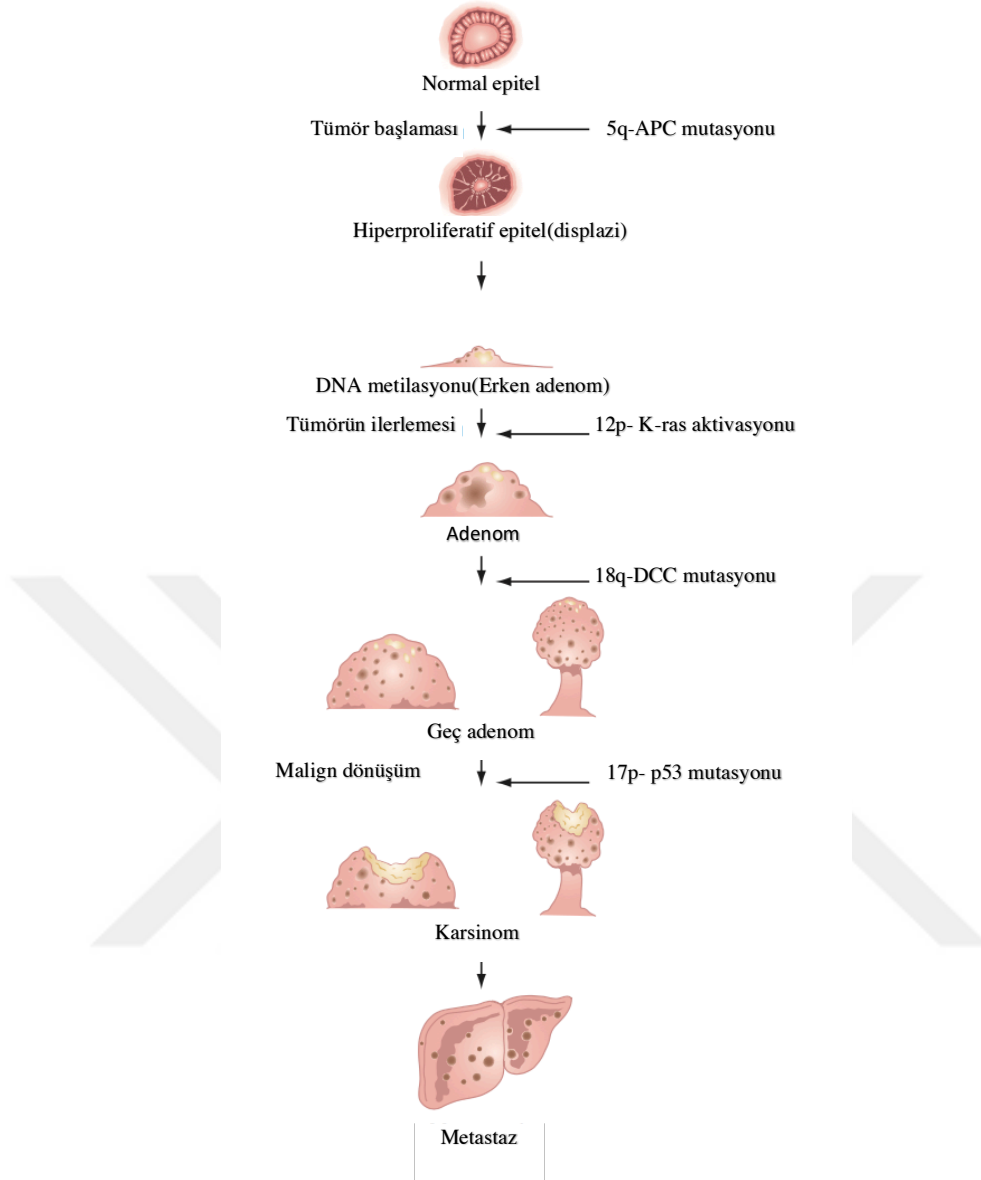
5.2.7.2 Tümör baskılayıcı genler

Mutasyona uğradığı takdirde KRK gelişiminde rol oynayan belli başlı tümör baskılayıcı genler, APC (Adenomatous Polyposis Coli), DCC (deleted in colorectal carcinoma) ve p53'tür. Tümör baskılayıcı genler resesif karakterde olduğundan, ancak her iki allelde de mutasyon olduğunda tümör oluşumu başlayabilmektedir.

APC geninde yer alan defekt, ilk kez FAP'lı hastalarda tanımlanmıştır. FAP, KRK'lerin %1'ini oluşturmaktadır. Ancak, mutant APC geni, sporodik KRK'ların da %80'inde saptanabilmektedir. Bu gendeki mutasyonların, normal epitelden adenom gelişimindeki ilk adım olduğu bilinmektedir. APC geni, 5.kromozomun uzun kolunda (q21) yer alır. FAP'lı hastalar, APC geninin bir allelinde mutasyonlu olarak doğarlar. İkinci allel, bireyin yaşamı esnasında çevresel faktörlerin de etkisiyle sonradan mutasyona uğrar. Polip gelişimini başlatmak için, her iki APC geninin de mutasyona uğraması gerekmektedir. Polibin kanserleşebilmesi için ise ilave genetik mutasyonların eklenmesi zorunludur. APC gen mutasyonunun yeri, FAP olgularının kliniği açısından önem taşımaktadır. Genin uç bölümlerinde ortaya çıkan mutasyonlar, daha hafif seyirli olan **AAPC** (Attenuated Adenomatous Polyposis Coli) varyantının oluşumuna yol açarken, genin orta bölümünde görülen mutasyonlarda ise daha ağır klinik seyirli klasik FAP formları ortaya çıkar. AAPC'de kolonda yüzün altında polip varken, daha genç yaşlarda ortaya çıkar ve ekstrakolonik tutulum daha az görülür. MYH gen mutasyonu, AAPC'de gösterilmiş diğer bir gen mutasyonudur. (25,38,39)

DCC (deleted in colorectal carcinoma) geni, 18. Kromozomun kısa kolunda lokalize olmuş (18q21) diğer bir baskılayıcı gendir ve her iki allelde de mutasyon gerektirir. Hücre differansiasyonu üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Varlığı prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. (39)

p53 geni, 17. Kromozomun uzun kolunda (17q) yer alır. Tamiri mümkün olmayan genetik değişikliklere maruz kalan hücrelerde apoptozu başlatmakta önemli role sahiptir. Mutasyona uğradığında, bu fonksiyonunu yerine getirememekte ve insanda çeşitli tümörlerin gelişimine yol açmaktadır. Bu gene ait mutasyon, KRK'ların % 75'inde görülmektedir. (38,43)



Şekil 6: Adenom karsinom sekansı(71)

5.2.7.3 Mismatch repair genleri(MMR)

DNA replikasyonu sürecinde ortaya çıkan hataların tanınmasında ve onarımında hayati role sahip olan çok sayıda gen tanımlanmıştır. Bunlara MMR (mismatch repair-yanlış eşleşmeyi onaran genler) adı verilir. MMR genleri arasında MSH2 (%40-50), MSH1 (%20-30), PMS1, PMS2, MSH3 ve MSH6 sayılabilir. (39,41,42)

Genomun protein kodlamayan bölümlerinde yer alan kısa ve tekrarlanan DNA sekanslarına “mikrosatellit” adı verilir. Bu bölgeler, replikasyon hatalarına yatkındır. MMR

genlerindeki mutasyonlar mikrosatellitlerde değişikliğe yol açarlar ve bu tabloya MSI (microsatellite instability-mikrosatellit kararsızlığı) adı verilir. Tümörler yüksek MSI (2 ve fazla marker), düşük MSI (2'den az marker) ve MSI stabil olarak sınıflandırılmaktadır. Böyle bir genomik kararsızlık (genomic instability), kolon karsinogenezinde rol oynayan önemli bir mekanizmadır. MMR ile ilgili değişiklikler, sporadik KRK'da %15-20 oranında görülür ve çoğu BRAF mutasyonu içerirler. Oysa herediter bir KRK formu olan HNPCK olgularında ise bu oran %85'tir. HNPCK, FAP'a göre daha sık görülmesine rağmen yine de nadirdir ve tüm KRK'ların yaklaşık %3-5'ini oluşturur. HNPCK'da diğer polipozis sendromlarının aksine, kolonda polipozis bulunmaz. Ancak kanser daha önce ortaya çıkan bir adenomdan gelişir. Otozomal dominant geçiş gösteren herediter bir hastalıktır ve MMR genlerindeki mutasyona bağlı olarak gelişir. En sık olarak, 2. Kromozomda bulunan MSH2 ve MLH1 genlerinde mutasyon görülür. Sporadik KRK'lara göre daha genç yaşta ortaya çıkarlar, daha proksimal kolonda yerleşim göstermeye eğilimli olup senkron ve metakron kolon kanseri görülme oranı daha fazladır. (25,26,38,39)

HNPCK, Lynch I ve Lynch II olmak üzere iki alt grupta incelenir. Lynch I'de, kanser sadece kolon veya rektumda görülürken; Lynch II'de KRK'ya ek olarak, endometriyum, over, pankreas, mide, ince bağırsak, biliyer, ve üriner sistem kanserleri gibi ekstra kolonik tutulumlar da mevcuttur. (25,26,38,39)

Lynch sendromu tanısını destekleyen ve 1990 yılında standardize edilmiş aile hikayesi baz alınarak hazırlanan Amsterdam kriterleri günümüzde halen geçerliliğini korumaktadırlar. Amsterdam kriterlerine göre daha az kısıtlayıcı özellikte olan ve aile hikayesi olmayan kişilerde genetik araştırmanın önerilebilmesi için tasarlanan Revize Bethesda kriterleri de mevcuttur. (44)

5.2.8 Kolorektal Adenom ve Polipler

KRK, nadiren non-adenomatöz mukozadan “de novo” olarak gelişebilir. Ancak, KRK'nın çok büyük bir bölümü (%90), daha önce gelişmiş olan adenomlardan kaynaklanmaktadır. Bu sürece daha önceki bölümde anlatıldığı gibi adenom-karsinom sekansı adı verilmektedir (Bkz. Şekil 6). Normal bir kolon mukozasından adenom oluşumu, adenomdan da displazi, insitu ve invazif kanser gelişiminin ortalama 10 yıl aldığı gösterilmiştir.(45)

Kanser gelişme riski, adenom sayısı ve büyüklüğü ile de doğrudan ilişkilidir. Adenom yapısındaki villöz komponentin fazlalığı da kanser gelişme riskini arttırmaktadır. Tubüler adenomlarda kanserleşme riski %5 iken, bu risk tubülo-villöz adenomlarda %22, villöz adenomlarda ise %40 civarındadır. Polip boyutu 2 cm'den büyük olduğunda da, kanserleşme riski artmakta ve %35-50 düzeylerine ulaşmaktadır. (39)

Her biri kendi genetik temeli ve karakteristik polip dağılımı, klinik tablo ve malignleşme riski olan birkaç polipozis sendromu tanımlanmıştır. Bunlar daha önce de belirtildiği gibi FAP, AAPC, MUTYH ile ilişkili polipozisi (MAP) içerir. Hamartomatöz polipler, Peutz-Jeghers sendromunda (PJS) ve juvenil polipozis sendromunda (JPS) primer lezyonlardır. Son olarak hiperplastik polipozis (HPP) önemli bir kanser riski olan ve alışlagelmiş bir durumdur ve diğer koşullardan ayırt edilmelidir. Bu hastalıkların tümü otozomal ressesif olan MAP ve HPP hariç, otozomal dominant bozukluklardır. (46,47)

Kolorektal adenomların sıklığının, siklooksijenaz (COX) inhibitörleri (non-steroidal antiinflatuar ilaçlar) ile azaltılabileceği konusu birçok araştırmaya konu olmuştur. Bunun temelinde yatan gerçek ise kolorektal adenomlarda ve kanserlerde COX2 ekspresyonunun artmış olduğunun gösterilmesidir. COX inhibitörleri için prototip ilaç olan asetilsalisilik asit (Asprin) bu konuda en çok araştırılmış ilaçtır ve sporodik kolorektal adenom insidansını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. (48,49)

5.2.8.1 Gardener Sendromu

Bu sendrom, FAP'a ek olarak, kemik ve yumuşak doku tümörleri, epidermal inklüzyon kistleri, lipom, fibrom, kolonik, gastrik ve duodonal polipozis ile karakterize otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. Etkilenen bireylerin yaklaşık %15'inde desmoid tümörlerin oluşumu da mevcuttur. Gardner sendromundaki genetik mutasyonun, APC lokusu olan 5q21 kromozomal bant bölgesinde olduğu saptanmıştır. Bu bölgede 1400 den fazla mutasyon gösterilmiştir. Ayrıca hastalığın multifaktöriyel olup, yaşam tarzı, sigara ve diyet gibi birçok çevresel faktöründe etkili olduğu düşünülmektedir. (50,51)

5.2.8.2 Turcot Sendromu

FAP ile birlikte santral sinir sisteminin nöroepitelyal tümörlerinin eşlik ettiği bir sendromdur. Bu sendromda, glial tümörler ve medullablastomlar santral sinir sisteminde görülen en sık tümörlerdir.(50,51)

5.2.8.3 Familial Juvenil Polipozis

Kolon ve rektumda yüzlerce hamartamatöz poliplerin olduğu otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Bu polipler, soliter juvenil polibin aksine, karsinoma dönüşme riski taşır. Yıllık taramalar, 10-12 yaşlar arasında başlamalıdır.(50,51)

5.2.8.4 Peutz-Jeghers Sendromu

İnce bağırsak, kolon ve rektumun polipozisi ile karakterize bir sendromdur. Sıklıkla yanak mukozasında ve dudaklarda, melanin spotlarının görülmesiyle karakterizedir. Poliplerin hamartomatöz olduğu düşünülmesine rağmen nadiren de olsa karsinom olguları bildirilmiştir. (50,51)

5.3 Kolorektal Kanserlerde Tarama ve İzlem

Tarama programları, hastalığı erken evrede yakalamak, böylece ileri evredeki hastalığın insidansını azaltmak ve bu yolla mortaliteyi düşürmek amacına yöneliktir. KRK'lara da sık rastlanmakta ve prekürsör lezyonları (adenom) bulunmaktadır. KRK için olan tarama programlarının, kanser ve kanser ilişkili insidansı düşürdüğü de bilinmektedir. Tarama programları, geniş popülasyona yönelik yapılır ve asemptomatik bireyler üzerinde uygulanır. (52)

Amerikan Kanser Birliği (American Cancer Society) kılavuzları, ortalama riske sahip popülasyonda 50 yaşında taramaların başlaması gerektiğini belirtmektedir. Önerilen yöntemler; yıllık GGKT, her beş yılda bir sigmoidoskopi, GGKT ve sigmoidoskopi birlikte ve ÇKBE, her on yılda bir ise kolonskopidir. Diğer risk faktörlerine sahip hastalar daha sık ve 50 yaş öncesi taranmalıdır. (Bkz. Tablo 3) (52)

Tablo 2. Asemptomatik bireylerde tarama yöntemleri ve avantaj/dezavantajları(52)		
	AVANTAJ	DEZAVANTAJ
Gaytada gizli kan testi (GGKT)	Düşük maliyet Kolay ve noninvaziv Tekrarlayan testler ile ensitivitesi yüksek	Spesifitesi düşük Birçok polibi saptayamayabilir Pozitif sonuç varlığında kolonoskopi gerekli Seri testlere uyum az
Sigmoidoskopi	Sol Kolonda polip saptanmasında sensitivitesi yüksek Tam bağırsak temizliği gerektirmez	İnvaziv Düşük perforasyon ve kanama riski Proksimal lezyonlar atlanabilir Polip saptanırsa kolonoskopi gerektirir
Kolonoskopi	Tüm kolon incelenebilir Yüksek sensitivite ve spesifite Aynı anda tedavi etmek mümkün	İnvaziv Sedasyon gerektirir Bağırsak temizliği gerektirir Maliyeti yüksek Perforasyon ve kanama riski
Çift Kontrastlı Baryum Enema(ÇKBE)	Tüm kolon incelenebilir >1cm poliplerde sensitivitesi yüksek	Bağırsak temizliği gerektirir <1cm poliplerde düşük sensitivite Sigmoid kolondaki lezyonlar atlanabilir Pozitif sonuçta kolonoskopi gerektirir
Sanal Kolonoskopi	Noninvaziv Sensitivite kolonoskopi ile aynı	Bağırsak temizliği gerektirir Küçük polipler için

Ortalama riskli hastalar; elli yaşın üzerinde, kendilerinde ya da ailesinde KRK ya da polip olmayan, ayrıca ülseratif kolit ya da crohn koliti gibi kanser predispozisyonuna sahip hastalıkları bulunmayan fertlerdir. Bu grup, taranan popülasyonun %70'ini oluşturmaktadır.

Orta dereceli riskli hastalar; birinci derece akrabalarından birisinde 60 yaşından sonra KRK saptanmış olanları içerir. KRK gelişme riski, ortalama riske sahip hastaların iki katıdır. Ayrıca, kuvvetli aile öyküsüne sahip olan (çok sayıda birinci derece akrabasında KRK gelişen ya da birinci dereceden akrabalarından birinde 60 yaş altında KRK gelişen) hastalarda bu gruba girer.

Yüksek riske sahip hastalar; FAP ya da HNPKK gibi herediter kanser sendromlarına sahip olan (Ülseratif kolit veya crohn koliti ile beraber veya değil) fertlerdir. (26,53)

Tablo 3. KK için tarama önerileri(52)

Popülasyon	Başlangıç yaşı	Önerilerden tarama testi
Ortalama Risk	50 yaş	Yıllık GGKT veya Her 5 yılda bir sigmoidoskopi Yıllık GGKT ve 5 yılda bir sigmoidoskopi Her 5 yılda bir ÇKBE Her 10 yılda bir kolonoskopi
Adenomatöz Polip	50 yaş	İlk tanıda kolonoskopi, daha sonra 3 yıl içinde kolonoskopi Tekrar saptanmazsa, her 5 yılda bir kolonoskopi Tekrar saptanırsa, 3 yıl içinde kolonoskopi >5 adenom için yıllık kolonoskopi
KRK	Tanı anında	Tedavi öncesi kolonoskopi; küratif rezeksiyondan 12 ay sonra kolonoskopi; 3 yıl sonra tekrar kolonoskopi; daha sonra her 5 yılda bir kolonoskopi eğer yeni lezyon yoksa
Ülseratif kolit, Crohn Koliti	Tanı anında, pankolit tanısından 8 yıl sonra, sol taraf koliti tanısından 15 yıl sonra	Her 1-2 yılda bir kolonoskopi ve multiple biyopsiler
FAP	10-12 yaş	Yıllık sigmoidoskopi Her 1-3 yılda bir üst gastrointestinal sistem endoskopisi
Attenüe-FAP	20 yaş	Yıllık sigmoidoskopi Her 1-3 yılda bir üst gastrointestinal sistem endoskopisi
HNPCK	20-25 yaş	Her 1-2 yılda bir kolonoskopi Her 1-2 yılda bir endometriyumdan aspirasyon biyopsisi
Ailesel KRK kanser, 1.derece akraba	40 yaş veya en genç etkilenen akrabanın yaşında 10 yıl önce	Her 5 yılda bir kolonoskopi 50 yaş öncesi etkilenen birden çok aile üyesi varsa sıklık artabilir

5.4 Klinik ve Yayılım yolları

KRK mukozadan gelişir ve yavaşça büyüyerek önce bağırsak duvarını ardından komşu organları invaze eder. Kolon obstrüksiyonuna yol açacak kadar büyük olabilir ve komşu organlarda basıya da yol açabilir (üreter gibi). KK yavaş büyüyen bir neoplazm olduğundan, özellikle çekum ve sağ kolon tümörlerinin semptomatik hale gelmesi uzun süre almaktadır. Genellikle bu bölgedeki kanserlerin ilk bulgusu anemi şeklinde kendini gösterir. KK belirtileri ve semptomları bağırsaktaki tümörün konumuna ve vücudun başka yerlerinde yayılıp yayılmadığına (metastaz) bağlıdır. Dışkılama alışkanlığının değişmesi, dışkıda kan görülmesi, dışkı kalibresinde azalma, iştahsızlık, kilo kaybı başlıca belirtileridir.

KK'nın en sık görülen yayılım yolu, lenfatik yolla olup lenf nodu metastazı olarak kendini gösterir ve uzak metastazlardan ve karsinomatözden önce görülür. Tümör çapı, kötü differansiye histoloji, lenfovasküler invazyon ve duvar invazyon derinliği, nodal metastaz olasılığında belirleyici özelliklerdir. Lenf nodu yayılımında, invazyon derinliği (T evresi) en önemli prediktördür. Karsinoma in situ (Tis), muskularis mukoza (bazal membran) invazyonu olmadığından lenf nodu metastazı riski taşımaz. T1 ve T2 gibi bağırsak duvarında sınırlı, küçük lezyonlar, %5 ve %20 gibi lenf nodu metastazı oranına sahipken, T3 ve T4 gibi bağırsak duvarını tamamen invaze eden ve komşu organlara invazyon yapabilen büyük tümörler ise %50 oranında lenf nodu metastazı yapar. Lenf nodu metastazı sayısı, uzak metastaz varlığı ile ilişkili iken, sağ kalım ile ters orantılıdır. Dört veya daha fazla lenf nodu metastazı kötü prognozla ilişkilidir.

KK'nın en sık görülen uzak metastazı karaciğere olur. Bu metastazlar portal ven aracılığıyla hematojen yolla meydana gelir. Lenf nodu metastazına benzer olarak, hepatik metastaz riski tümör çapı ve gradı ile ilişkilidir. Ancak küçük tümörlerde de karaciğer metastazı meydana gelebilir. Akciğer metastazları da başka bir hematojen metastazların görülebildiği organdır. Karsinomatöz, peritoneal yayılım ile meydana gelir ve kötü prognoza sahiptir. (53)

5.5 Evreleme ve Preoperatif Değerlendirme

KRK evrelemesi; tümör derinliği, nodal veya uzak metastazın olup olmamasına dayanır. İlk kez patolojik evrelendirmeyi Cuthbert E. Dukes 1932 yılında yapmıştır. 1954 yılında, Aster Coller tarafından tümör derinliğinin önemine dayanarak Dukes klasifikasyonu modifiye

edilmiştir. 1967 yılında Turnbull, Dukes sistemine uzak metastazla ilgili olan stage D'yi eklemiştir. Günümüzde American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) tarafından yapılan TNM evrelemsi sıklıkla kullanılmaktadır. KKK'da yapılan bu evreleme sistemlerine göre beş yıllık yaşam oranları hesaplanabilmektedir. (54)

Ameliyat öncesi evreleme yani klinik evreleme , kolon kanseri tanısı alan her hastada tedavi stratejisini belirlemek amacıyla mutlaka yapılmaktadır. Kolon mutlaka senkron tümörler açısından kolonoskopi ile değerlendirilmelidir; çünkü %5 oranında senkron tümör saptanabilmektedir. Torakal , abdominal ve pelvik bilgisayarlı tomografi, tümörün lokalizasyonu, yaygınlığı ve uzak metastaz varlığını göstermede önemli rol oynar. Unutulmamalıdır ki radyolojik yöntemlerin doğru evre saptama güvenilirliği en iyi ellerde bile %85-90 oranlarındadır. Kesin evreleme ancak patolojik inceleme ile yapılabilir. PET görüntüleme, BT ile görülemeyen, riskli ve morbiditesi yüksek cerrahi geçirecek hastalarda ameliyat öncesi kullanılabilmektedir. (52)

Bir tümör belirteci olan Karsinoembriyonik Antijen(CEA), düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu için tanı ve tarama da kullanılmaz. KK tanısı almış hastaların takibinde, nüks ve metastaz durumlarını değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Bunun dışında meme kanseri, akciğer kanseri, pankreas kanserinde de yükselebilir. CA 19-9, CEA'nın aksine normal dokularda, pankreasın kolumnar epitelinde, midede, karaciğerde, safra kesesinde ve bronşlarda bulunur. CA 19-9, gastrointestinal kanserlerde özellikle geç dönemlerde oluşmaktadır. Safra kesesi ve gastrointestinal sistem kanalı tümörlerinde yüksek oranda pozitif bulunmuştur. CA 19-9, nüks takibinde CEA ile birlikte kullanılmaktadır. (55)

Tablo 4. KRK'da TNM evrelemesi (AJCC 8.)		
Tümör Evresi(T)		
Tx	Değerlendirilemeyen	
T0	Kanser yok	
Tis	Karsinoma in situ	
T1	Submukoza invazyonu	
T2	Muskularis propria invazyonu	
T3	Subseroza invazyonu, nonperitonelize perikolik veya perirektal doku invazyonu	
T4	T4a	Visseral periton invazyonu, tümör perforasyonu
	T4b	Komşu organ veya doku invazyonu
Nodal Evre(N)		
Nx	Yetersiz sayıda lenf nodu disseksiyonu	
N0	Lenf nodu metastazı yok	
N1	N1a	1 lenf nodu pozitif
	N1b	2 veya 3 lenf nodu pozitif
	N1c	Lenf nodu pozitifliği yok ancak; Subserozal, mezenterik, retroperitoneal perikolik tümör depozitleri mevcut
N2	N2a	4-6 arası lenf nodu metastazı
	N2b	7 veya daha fazla lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz (M)		
Mx	Değerlendirilemeyen	
M0	Uzak metastaz veya peritoneal metastaz yok	
M1	M1a	Peritoneal metastaz olmadan tek organ metastazı
	M1b	Peritoneal metastaz olmadan birden fazla organ metastazı
	M1c	Peritoneal metastaz (tek başına veya organ metastazı ile birlikte)

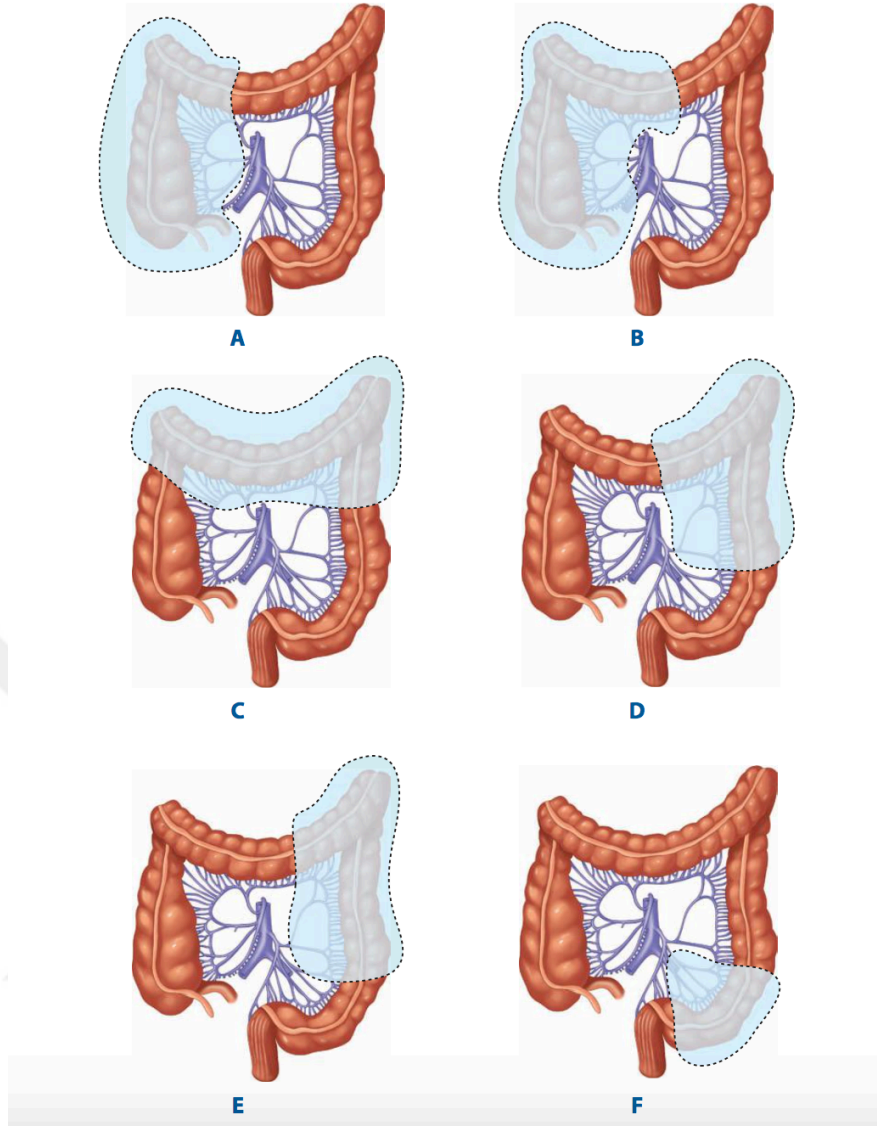
Tablo 5. TNM evrelemesi(AJCC 7.) ve 5 yıllık sağ kalım oranları(52)		
Evre	TNM	5 yıllık sağ kalım(%)
I	T1-2, N0	93.2
IIa	T3, N0	84.7
IIB	T4, N0	72.2
IIIa	T1-2, N1	83.4
IIIb	T3, N1	64.1
IIIc	T3, N2 veya T4, N1-2	44.3
IV	Herhangi T, N, M1	8.1

5.6 Tedavi

5.6.1 Kolon Kanserinde Cerrahi Tedavi ve Prensipleri

Kolon kanserinin tedavisinde de temel prensip, primer tümörü ve drene olduğu bölgesel lenfatikleri, temiz cerrahi sınırlarla çıkartmaktır (radikal rezeksiyon). Kolonun lenfatikleri ve arterleri birbirine paralel seyir gösterdiğinden, rezeksiyon sınırları belirlenirken, tümörün lokalizasyonu ve bölgesel lenf drenajının yanı sıra, ilgili kolon segmentini besleyen damarlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, eğer tümör komşu doku ve organlarında tutulum söz konusu ise, primer tümörlerle birlikte bunlar da çıkarılmalıdır (enblok rezeksiyon). Tümör cerrahi girişimle tam olarak çıkartılamıyorsa, mevcut semptomların rahatlatılabilmesi ya da olası komplikasyonların önlenmesi amacıyla, daha kısıtlı rezeksiyonlar, tümörün proksimalinden açılan saptırıcı ostomiler (kolostomi, ileostomi) ya da köprüleme (by pass) gibi palyatif işlemler de uygulanabilir.

Doğru evreleme ve sağ kalım için güvenilir bilgi verilebilmesi en az 12 lenf bezinin değerlendirilmesiyle anlamlı bulunmuştur. Lenf bezlerinin sayısı cerrahi teknik ile de ilişkilidir. İncelenen lenf bezi sayısı arttıkça doğru evreleme ve adjuvan tedavi ile hastanın prognozu da iyileşmektedir.



Şekil. 7: Kolon kanserinde cerrahi tedavi seçenekleri (56)

A-B Sağ Hemikolektomi, Genişletilmiş Sağ Hemikolektomi : Sağ kolonda (çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura ve transvers kolonun proksimal yarısı) yerleşen tümörlerde standart olarak sağ hemikolektomi uygulanır. Bu ameliyatta ileo-kolik arter (a.ileo-colica), sağ kolik arter (a.colica dextra) ve orta kolik arterin (a.colica media) sağ dalı bağlanarak, terminal ileumun distal 10 cm'lik bölümü, çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura ve transvers kolonun içte bir proksimal kısmı rezeke edilir. Bazı durumlarda (köşe tümörü veya transvers kolon 1/3 sağ yarısı) orta kolik arter, kökünden bağlanarak genişletilmiş sağ hemikolektomi uygulanır. (56)

C Transvers Kolektomi: Hepatik fleksuraya yerleşmiş tümörlerde sağ hemikolektomi ya da genişletilmiş sağ hemikolektomi, splenik fleksuraya yerleşmiş tümörlerde sol hemikolektomi

ya da genişletilmiş sol hemikolektomi, transvers kolon ortalarında yerleşmiş tümörlerde ise transvers kolektomi uygulanabilir. Ayrıca, transvers kolon tümörlerinde sağ kolik, orta kolik ve sol kolik damarlara yandaş lenfatikler de tutulabileceğinden, onkolojik prensipleri karşılayacak optimal ameliyatın subtotal kolektomi olması gerektiğini de belirten görüşler vardır. (56)

D-E Sol hemikolektomi ve Genişletilmiş Sağ Hemikolektomi : Distal transvers kolon, splenik fleksura ve inen kolon tümörlerinde standart olarak sol hemikolektomi ameliyatı uygulanır. Bu işlemde, orta kolik arterin sağ dalı korunurken, sadece sol dalı bağlanır. A.colica sinistra da, arteria mesenterica inferior'a zarar verilmeden, çıktığı hizadan bağlanmalıdır. Eğer anatomik olarak uygunsuzluk varsa, ya da daha önceden kolon rezeksiyonu geçirilmişse, bu durumda subtotal ya da total kolektomi uygun bir cerrahi alternatif olabilir. Distal transvers kolon, splenik fleksura, inen kolon ve sigmoid kolon tümörlerinde genişletilmiş sol hemikolektomi de tercih edilebilir. (56)

F- Sigmoid kolektomi (Anterior Rezeksiyon) : IMA, aorttan hemen çıktığı yerde veya a.colica sinistra'yı verdikten sonra bağlanır; IMV ise duodenum hizasında pankreas inferior hizasında bağlanarak kesilir. Anostomoz gerginliğinin önlenmesi için de, splenik fleksuranın mobilizasyonu bu ameliyatta büyük önem taşır. Disseksiyon sırasında üreterin ve gonadal damarların yaralanmaması için özen gösterilmelidir. (56)

5.6.2 Kolon Kanserinde Kemoterapi

Başarılı bir cerrahiden sonra hastaların %50-60'ında kalıntı mikrometastaz bulunduğu bildirilmesi, özellikle Evre III olan hastalarda 5 yıllık sağkalımı %40'lara indirmektedir. Yüksek nüks riski ve sağkalımın azalması nedeniyle kolon kanserinde 1976 yılından beri küratif cerrahiden sonra mikrometastazları önleyici adjuvan kemoterapi uygulamaları gündeme gelmiştir. (24)

Evre I-II, Lokalize Kolon Karsinomu (T1-T3,N0,M0):

Lenf bezi tutulumu olmayan Evre I ve II hastalıkta sadece cerrahi ile 5 yıllık sağkalım sırasıyla %90 ve %75-80'dir. Cerrahi rezeksiyon sonrası Evre I hastalık saptanan çok az sayıda hastada lokal veya uzak metastaz bildirilmiştir. Bu grupta, adjuvan tedavinin sağkalımı

arttırmadığı da bilinmektedir. Ancak, %46'ya ulaşan bir oranda, radikal cerrahi geçiren Evre II hastalıkta, kolon kanserinden ölüm bildirilmiştir. Bu sebeple, seçilmiş hastalarda (genç hasta, yüksek riskli histolojik bulguların olması) adjuvan tedavi mutlaka önerilmektedir. Bu hastalara 5FU/FA, Kapasitabin veya FLOX rejimden birinin uygulanması önerilmektedir. (24)

Evre III, Lenf Nodu Metastazı Olan Kolon Karsinomu (Herhangi T, N1, M0) :

Lenf nodu metastazı olan hastalar, lokal ve uzak metastaz açısından ciddi bir risk altında olduklarından, bu hastalara adjuvan tedavi rutin olarak önerilmektedir. 5 FU bazlı rejimler ve oxaliplatin, rekürrensi düşürüp, sağ kalımı arttırmaktadırlar. Bu evredeki bazı hastalar, kemoterapiden yarar görmemektedirler. MSI durumu, bu grupta iyi prognozu göstermektedir. MSI gösteren hastalar, 5 FU bazlı rejimlerden yarar görmemekte olup, rejim değişikliği gerektirmektedir. (24)

Evre IV, Uzak Metastazı olan Kolon Karsinomu (Herhangi T, Herhangi N, M1) :

Kolon kanserinde en sık karaciğere olmak üzere, akciğer ve batin içi ile peritonda metastaz görülmektedir. Metastatik hastalıkta öncelikle cerrahi girişim, lokal tedaviler, sistemik kemoterapi ve biyolojik tedaviler uygulanmaktadır. Ancak özellikle karaciğer metastatik hastalarda, yeterli karaciğerin korunarak, negatif cerrahi sınır elde edilmesi ve hastalığı ortadan kaldıracıdır. Rezektabl olmayan olgulara, öncelikli kemoterapi verilmesi %35 hastada cerrahi yapılabilmesi olanağı sağlamaktadır. Bu evredeki kolon kanserinde, kombinasyon halinde çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Başlıca dört kemoterapi rejimi bulunmaktadır. 5 FU/LV, Capecitabine, İrinotekan, Oksaliplatin, Bevasizumab, Setuksimab ve Panitumumab'dır. Çoğu ilacın etki mekanizması DNA replikasyonunu engellemeye yöneliktir. Ayrıca, VEGF ve epidermal büyüme faktörü (EGF) resöptörlerinin aktivitesini de durdurmaktadır. (24)

5.7. Kolon Kanserli Hastada İzlem

KRK nedeniyle tedavi edilmiş bir hasta, her zaman için lokal veya sistemik nüks ve metakron (ikincil primer tümör) için risk altındadır. Tüm hastalar, ilk tanı anından 12 ay sonra kolonoskopi ile mutlaka tekrar değerlendirilmelidir. Eğer normal olarak sonuçlanırsa, her 3-5 yıl arayla tekrarlanması önerilmektedir. Yakın takibin amacı, nüksü rezektabl anda yakalamak ve sağ kalımı arttırmaktır. Nükslerin %80'ninin ilk 2 yıl içerisinde ortaya çıktığı bilinmektedir.

İlk 2 yıl CEA, her 3-6 ayda bir tekrarlanmalıdır. 5 yıl boyunca yıllık olmak üzere bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme yapılmalıdır. Lenf nodu pozitif , hereditör geçişli hastalığı olan hastaların daha yakın takibe alınması gerekmektedir. (24)

5.8 Nüks Kolon Kanseri Ve Tedavisi

2015 yılında, ABD’de 93.090 yeni kolon kanseri tanısı konulmuş olup, rezektabl hastalar için cerrahi tek kür şansı sağlayan tedavi seçeneğidir. Bu hastalar için, uzak metastaz halen kanser ilişkili mortalite için en önemli nedenken, lokorejyonel nüks %4-11.5 arasında bildirilmektedir. Primer rektum ve kolon kanseri vakalarında hastalar arası uzun dönem sağ kalım süresi farkları, lokorejyonel nüksler arasındaki dramatik farklılara bağlandığından dolayı; son iki dekada, rektum kanserindeki lokorejyonel nüksler birçok araştırmaya konu olmuştur. Ancak kolon kanseri nüksleri üzerinde yeterli çalışma yoktur. KRK’nın küratif rezeksiyon sonrası rekürren hastalık riski, kanserin cerrahi tedavisi esnasındaki evresine göre değişir. Evre I kanser sonrası nüks riski %0-13 iken, evre II’de bu risk %11-61 ve Evre III’de %32-88 civarındadır. (24,57)

KRK’lerin nüksleri temel olarak üç şekilde görülebilir; lokorejyonel nüks, fokal metastaz ve uzak metastaz. Kolon kanseri cerrahisi sonrası lokal nüks gelişme ihtimali rektum kanseri ile karşılaştırıldığında düşüktür. Kolon kanseri nüksleri daha ziyade periton, karaciğer ya da diğer uzak organlara metastaz gibi uzak metastaz şeklinde ortaya çıkar. Son yapılan çalışmalarda , küratif rezeksiyon (negatif cerrahi sınırlar ile yapılan , senkron uzak metastazı olmayan) yapılan primer kolon kanserli hastalarda, izole lokorejyonel rekürrens yaklaşık %3-12 arasında bildirilmiştir. (57)

Nükslerin saptanmasında iki durum söz konusudur. Birincisi klinik olarak bulgu vermeyen nükslerin takip esnasında saptanmasıdır. Bu da rezeksiyon uygulanan hastalara, düzenli takip yapılarak mümkün kılınır. Bu şekilde erken yakalanan nükslerde yaşam beklentisi artmaktadır. İzole lokorejyonel kolon nüksü olan hastaların yaklaşık %30’u, rekürren hastalığın agresif cerrahi rezeksiyonundan uzun vadeli fayda görmektedir. Yapılan sistematik bir çalışmada, R0 rezeksiyon yapılan hastalar da 3 yıllık genel sağkalım % 58 iken, 5 yıllık genel sağkalım % 52 olarak verilmiştir. Bu noktada negatif cerrahi sınırlar ile olan tedavilerde sağ kalım oranı belirgin artış göstermektedir. (57)

III- AMAÇLAR

Kolon kanserinde küratif rezeksiyon sonrası gelişen anastomoz hattı nüks oranını saptamak,

İzole anastomoz hattı nüksü gelişen hastalarda, prediktif nedenleri ortaya koymak,

İzole anastomoz hattı nükslerinin ne zaman meydana geldiğini ve nüks gelişme riski yüksek olan hastaları belirlemek,

Tümör evresinin ve histopatolojik özelliklerinin, cerrahi tekniğin, kemoterapi tedavisinin anostomoz hattı nüksü gelişmesindeki etkisini araştırmak.



IV- HASTALAR VE YÖNTEMLER

1 Ocak 2008- 31 Aralık 2018 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda rezektabl kolon tümörü nedeniyle 883 hastanın ameliyatı yapılmış olup, bu hastalar içerisinde anastomoz hattında nüks nedeniyle ameliyat olan 25 kolon tümörlü hastanın ve ameliyat sonrası en az 24 ay takibi olan, takibinde lokal ve uzak metastazı olmayan verilerine ulaşılabilen 135 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen 160 hasta, hastanemizde kolon tümörü nedeniyle ameliyat olan; ameliyat sonrası takiplerini 3 ayda bir tümör belirteçleri ve kan sayımı ile, yıllık takiplerini kolonoskopi ve bilgisayarlı tomografi ile yaptırmış ve uzak metastazı olmayanlar arasından seçildi. Lokorejyonel nüksler yapılan çalışmalarda ortalama 21-24 ay arasında geliştiği için 24 ayın altında takibi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Takibini hastanemiz dışında yaptıran hastalara telefonla ulaşıldı ve klinik durumlarını belirten tetkikler sorgulandı. Hastalığın nüks edip etmediği veya hastanın sağ kalımı her hasta için kaydedildi.

Anodermal çizgiden itibaren 15. cm'den başlayarak, proksimale doğru çekum ve rektosigmoid bileşke arasındaki tüm invaziv karsinomlar çalışmaya dahil edildi. Tümörün lokalizasyonu sağ kolon, transvers kolon, sol kolon ve sigmoid kolon olarak kategorize edildi. Palyatif cerrahi (R2 rezeksiyon) yapılan olgular dışlandı. Veriler; hastane kayıtları, patoloji raporları, endoskopi verileri ve ameliyat raporlarından edinildi. Anastomoz hattında nüks görülen hastalar, kolonoskopi sırasında anastomozdan alınan biyopsi veya ameliyat sonrası patolojik incelemeye alınan piyesde anastomoz hattında nüks görüldükten sonra çalışmaya dahil edildi. Olgular yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, ameliyat türü, anastomoz tekniği, disseke edilen lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, tümör evresi (AJCC TNM evrelemesi 8. basım), patolojik evreleri, tümör sınırlarının vasfı, tümör çapı, tümörün proksimal, distal rezeksiyon sınırına ve peritoneal yüzeye olan uzaklığı, anjiyolenfatik invazyon olup olmaması, venöz invazyon olup olmaması, tümöral tomurcuklanma olup olmaması, perinöral invazyon olup olmaması, mezenterik tümör nodülü olup olmaması , cerrahi sınır, adjuvan tedavi alıp alınmaması ve sağ kalım açısından karşılaştırmalı olarak incelendi.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel

metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınılandı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Studen t testi; normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher-Freeman-Halton testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Nüks üzerine etkili risk faktörlerinin incelenmesinde Lojistik Regresyon analizi kullanıldı. Nüksüz sağ kalım analizinde Kaplan-Meier analizi kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.



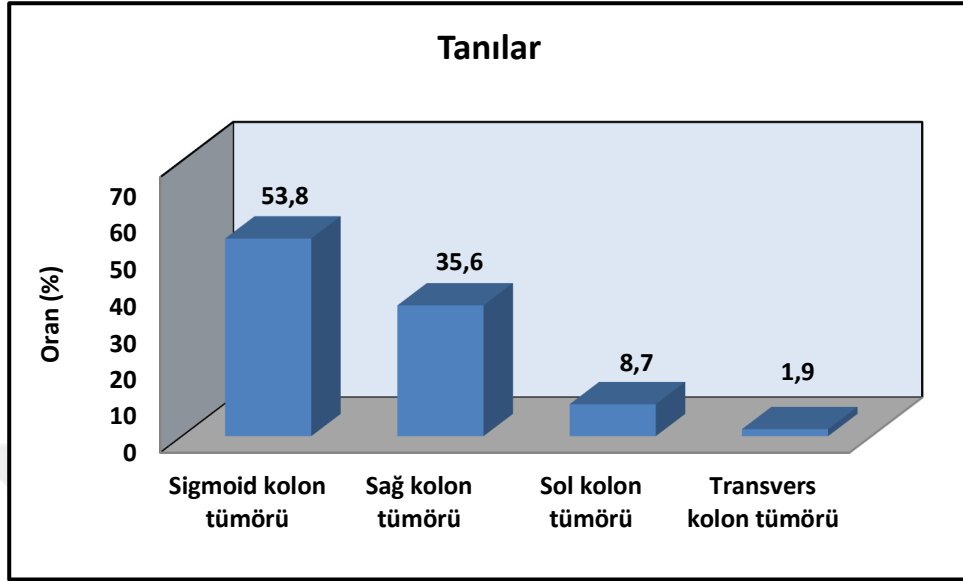
V-BULGULAR

Çalışma tarihlerinde, İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde; %40,0'ı (n=64) kadın, %60,0'ı (n=96) erkek olmak üzere toplam uzun dönem takibi olan ve verilerine ulaşılan 160 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Olguların yaşları 27 ile 84 arasında değişmekte olup, ortalama $60,06 \pm 11,83$ yıldır (Tablo. 6).

Tablo. 6: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları

		n (%)
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	27-84 (61)
	<i>Ort±Ss</i>	60,06±11,83
Cinsiyet	Kadın	64 (40,0)
	Erkek	96 (60,0)
Tanı	Sigmoid kolon tümörü	86 (53,8)
	Sağ kolon tümörü	57 (35,6)
	Sol kolon tümörü	14 (8,7)
	Transvers kolon tümörü	3 (1,9)
İlk ameliyat	Laparoskopik anterior rezeksiyon	54 (33,7)
	Laparoskopik sağ hemikolektomi	40 (25,0)
	Laparoskopik aşağı anterior rezeksiyon	9 (5,6)
	Laparoskopik sol hemikolektomi	4 (2,5)
	Anterior rezeksiyon	18 (11,3)
	Aşağı anterior rezeksiyon	4 (2,5)
	Sağ hemikolektomi	18 (11,3)
	Sol hemikolektomi	9 (5,6)
	Subtotal kolektomi	3 (1,9)
	Total kolektomi	1 (0,6)
Anastomoz tekniği	Sirküler stapler	92 (57,5)
	Lineer stapler	57 (35,6)
	Elle anastomoz	11 (6,9)

Olguların %53,8'i (n=86) sigmoid kolon tümörü, %35,6'sı (n=57) sağ kolon tümörü, %8,7'si (n=14) sol kolon tümörü ve %1,9'u (n=3) transvers kolon tümörü tanısı almıştır.



Grafik 1: Tanı dağılımları

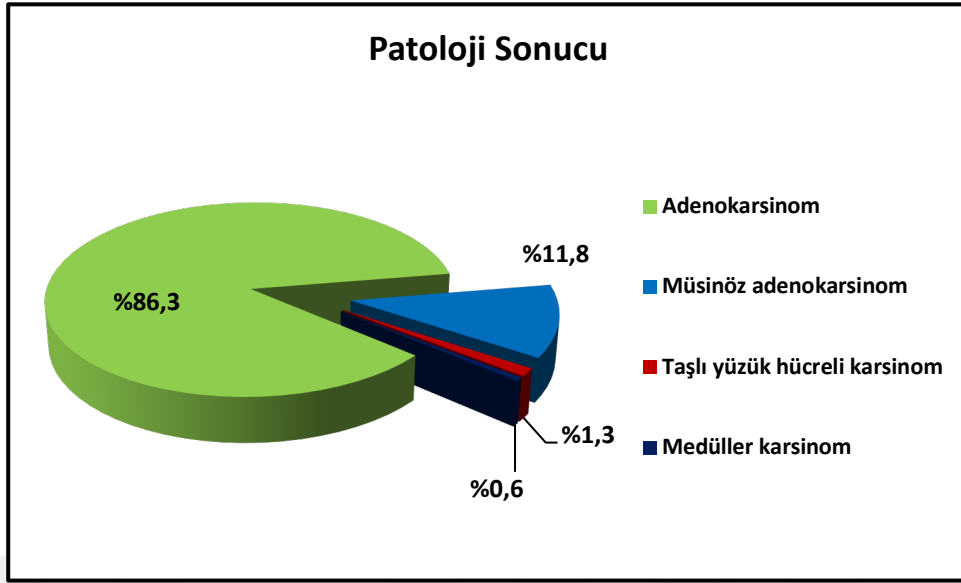
Yapılan ameliyatlar incelendiğinde; %33,7 (n=54) laparoskopik anterior rezeksiyon, %25,0 (n=40) laparoskopik sağ hemikolektomi, %5,6 (n=9) laparoskopik aşağı anterior rezeksiyon, %2,5 (n=4) laparoskopik sol hemikolektomi, %11,3 (n=18) anterior rezeksiyon, %2,5 (n=4) , aşağı anterior rezeksiyon, %11,3 (n=18) sağ hemikolektomi, %5,6 (n=9) sol hemikolektomi, %1,9 (n=3), subtotal kolektomi ve %0,6 (n=1) total kolektomi saptanmıştır.

Anastomoz tekniği %57,5'inde (n=92) sirküler stapler, %35,6'sında (n=57) lineer stapler ve %6,9'unda (n=11) elle anastomoz şeklindedir.

Tablo. 7: Klinik Özelliklerin Dağılımları

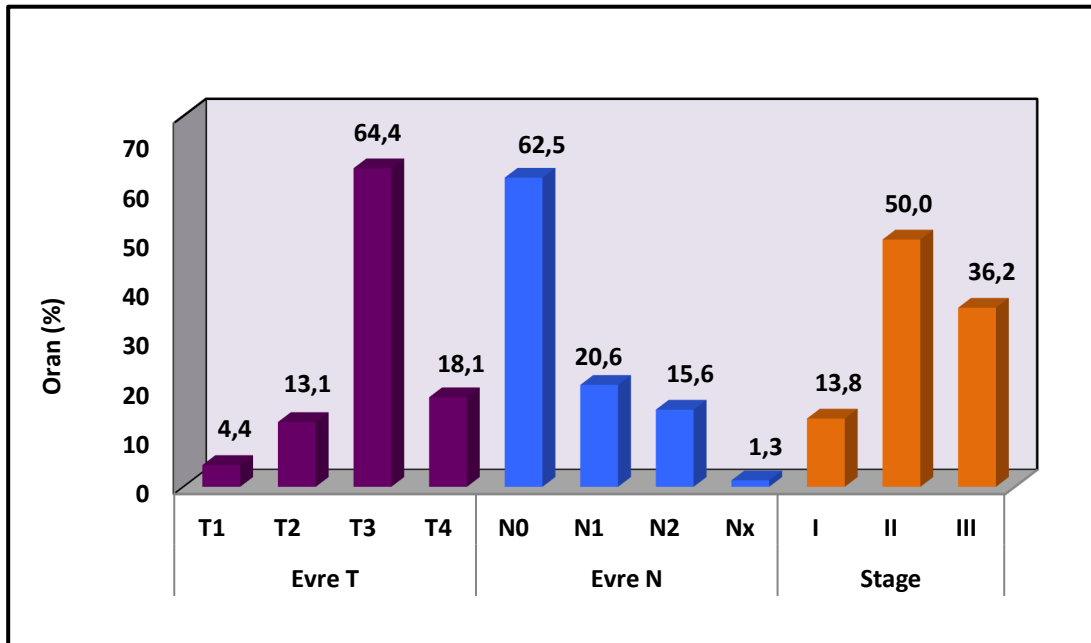
		n (%)
Patoloji	Adenokarsinom	138 (86,3)
	Müsinöz adenokarsinom	19 (11,8)
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	2 (1,3)
	Medüller karsinom	1 (0,6)
Differensiasyon (n=140)	Orta-iyi	133 (95,0)
	Kötü	7 (5,0)
Evre T	T1	7 (4,4)
	T2	21 (13,1)
	T3	103 (64,4)
	T4	29 (18,1)
Evre N	N0	100 (62,5)
	N1	33 (20,6)
	N2	25 (15,6)
	Nx	2 (1,3)
Evre	I	22 (13,8)
	II	80 (50,0)
	III	58 (36,2)

Patoloji sonuçları incelendiğinde; %86,3 (n=138) adenokarsinom, %11,8'i (n=19) müsinöz adenokarsinom, %1,3 (n=2) taşlı yüzük hücreli karsinom ve %0,6 (n=1) medüler karsinom olduğu gözlenmiştir. Olguların %95,0'inin (n=133) differensiasyonu orta-iyi düzeydeyken, %5,0'inin ki (n=7) kötüdür.



Grafik 2: Patoloji sonuçlarının dağılımı

T evreleri incelendiğinde; %4,4 (n=7) T1, %13,1 (n=21) T2, %64,4 (n=103) T3 ve %18,1 (n=29) T4 saptanmıştır. N evreleri incelendiğinde; %62,5 (n=100) N0, %20,6 (n=33) N1, %15,6 (n=25) N2 ve %1,3 (n=2) NX saptanmıştır. Evre olguların %13,8'inde (n=22) I, %50,0'sinde (n=80) II ve %36,2'sinde (n=58) III olarak gözlenmiştir.



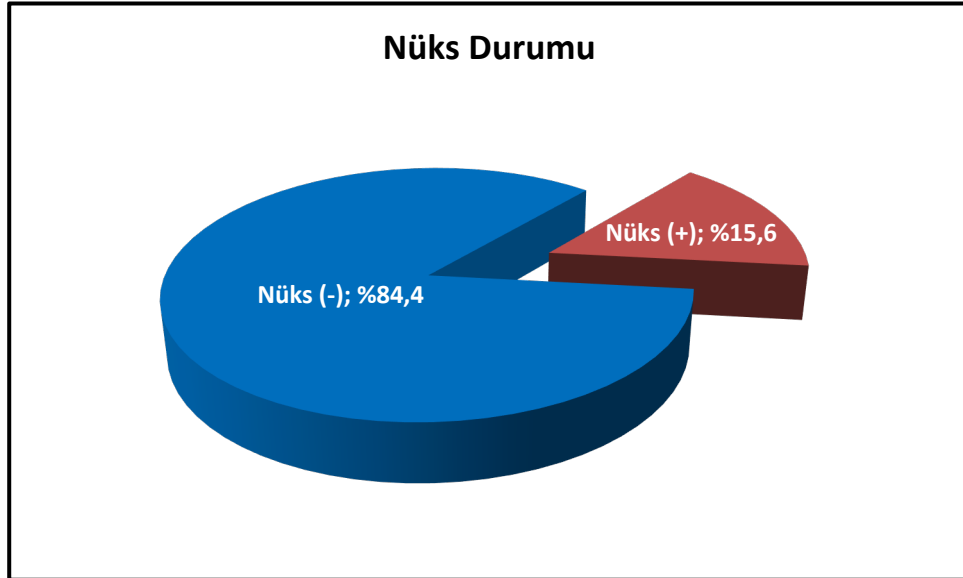
Grafik 3: Evre dağılımları

Tablo. 8: Ameliyat ve Sonuç Özelliklerine İlişkin Dağılımları

		n (%)
Disseke edilen lenf nodu sayısı	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	5-83 (27)
	<i>Ort±Ss</i>	29,15±12,13
	<i>Toplam</i>	4664
Lenf nodu metastazı		55 (34,4)
Metastatik lenf nodu sayısı	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-24 (12,5)
	<i>Ort±Ss</i>	1,86±4,10
	<i>Toplam</i>	298
Tümör sınırları	İnfiltratif	107 (66,9)
	Ekspansif	53 (33,1)
Tümör çapı (cm)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-19 (4)
	<i>Ort±Ss</i>	5,01±2,89
Proksimal mesafe (cm)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-114 (10,5)
	<i>Ort±Ss</i>	13,30±12,81
Distal mesafe (cm)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-38 (9)
	<i>Ort±Ss</i>	11,23±8,20
Peritoneal uzaklık (mm)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-20 (2)
	<i>Ort±Ss</i>	3,03±3,69
Anjiyolenfatik invazyon		87 (54,4)
Venöz invazyon		19 (11,9)
Peritümöral tomurcuklanma		59 (36,9)
Perinöral invazyon		39 (24,4)
Mezenterik tümör nodülü		24 (15,0)
Cerrahi sınır	Negatif	160 (100,0)
Adjuvan tedavi		82 (51,3)
Nüks		25 (15,6)
Nükse kadar geçen süre (ay)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	3-71 (17)
(n=25)	<i>Ort±Ss</i>	21,32±16,88
Mortalite	Sağ	141 (88,1)
	Eks	19 (11,9)

Olgulardan disseke edilen lenf nodu sayısı 5 ile 83 arasında değişmekte olup, ortalama $29,15 \pm 12,13$ 'tür. Lenf nodu metastazı görülen olgu oranı %34,4 (n=55) saptanmıştır. Metastaz görülen lenf nodu sayıları 1 ile 24 arasında değişmekte olup, ortalama $1,86 \pm 4,10$ 'dur. Tümör sınırları, olguların %66,9'unda (n=107) infiltratif, %33,1'inde (n=53) ekspansif olarak bulunmuştur. Tümör çapları 1 ile 19 cm arasında değişmekte olup, ortalama $5,01 \pm 2,89$ mm'dir. Proksimal mesafe 1 ile 114 cm arasında değişmekte olup, ortalama $13,30 \pm 12,81$ cm; distal mesafe 1 ile 38 cm arasında değişmekte olup, ortalama $11,23 \pm 8,20$ cm; peritonal uzaklık 0 ile 20 mm arasında değişmekte olup, ortalama $3,03 \pm 3,69$ mm saptanmıştır. Olguların %54,4'ünde (n=87) anjiyolenfatik invazyon, %11,9'unda (n=19) venöz invazyonu, %36,9'unda (n=59) peritümöral tomurcuklanma, %24,4'ünde (n=39) perinöral invazyon ve %15,0'inde (n=24) mezenterik tümör nodülü saptanmıştır. Cerrahi sınır tüm olgularda negatiftir. Adjuvan tedavi alan olgu oranı %51,3 (n=82) olarak saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen olguların %15,6'sında (n=25) anastomoz hattı nüksü gözlenmiştir. Nükse kadar geçen süreler 3 ile 71 ay arasında değişmekte olup, ortalama $21,32 \pm 16,88$ aydır. Mortalite incelendiğinde; %88,1 (n=141) sağ, %11,9 (n=19) ex saptanmıştır.



Grafik 4: Nüks dağılımı

NÜKSE İLİŞKİN DEĞERLENDİRMELER

Tablo. 9: Tanımlayıcı Özelliklere Göre Nüks Değerlendirmesi

		Nüks (-)	Nüks (+)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	32-82 (61)	27-84 (61)	^a 0,662
	<i>Ort±Ss</i>	60,29±11,02	58,84±15,72	
Cinsiyet; n (%)	Kadın	57 (89,1)	7 (10,9)	^b 0,182
	Erkek	78 (81,3)	18 (18,7)	
Tanı; n (%)	Sigmoid kolon tümörü	70 (81,4)	16 (18,6)	^c 0,771
	Sağ kolon tümörü	50 (87,7)	7 (12,3)	
	Sol kolon tümörü	12 (85,7)	2 (14,3)	
	Transvers kolon tümörü	3 (100)	0 (0)	
Ameliyat; n (%)	Anterior rezeksiyon	69 (81,2)	16 (18,8)	^c 0,502
	Hemikolektomi	62 (87,3)	9 (12,7)	
	Kolektomi	4 (100)	0 (0)	
Anastomoz tekniği; n (%)	Sirküler stapler	75 (81,5)	17 (18,5)	^c 0,003**
	Lineer stapler	54 (94,7)	3 (5,3)	
	Elle anastomoz	6 (54,5)	5 (45,5)	

^aStudent t Test^bPearson Chi-Square Test^cFisher Freeman Halton Test***p*<0,01

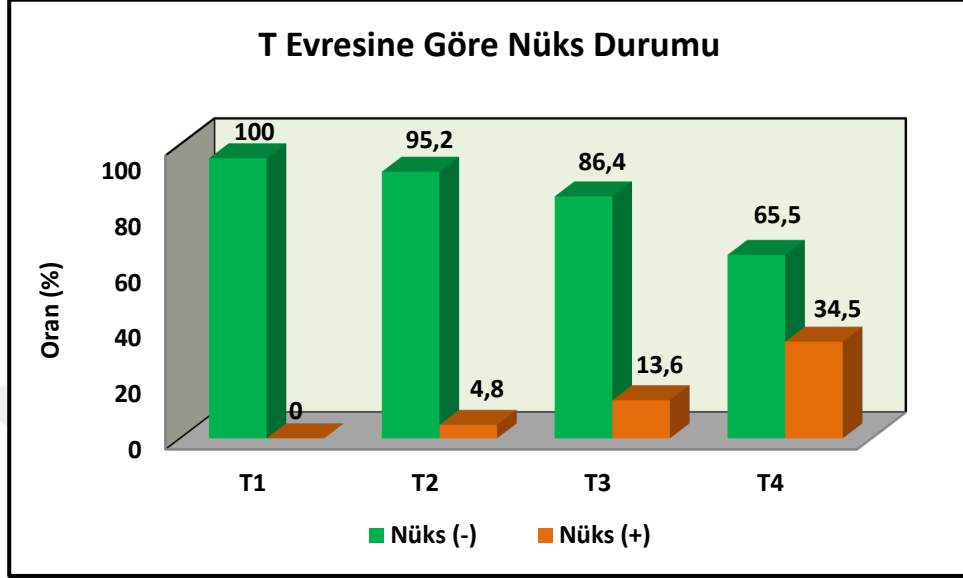
Nüks gelişen ve gelişmeyen olguların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (*p*>0,05). Cinsiyete, tanıya ve ameliyat türüne göre nüks durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0,05). Anastomoz tekniğine göre nüks oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (*p*=0,003; *p*<0,01). Elle anastomoz yapılan olgularda nüks oranı, sirküler stapler ve lineer stapler uygulananlardan yüksek bulunmuştur. Sirküler stapler uygulanan olgularda nüks oranı lineer stapler uygulananlardan yüksek bulunmuştur.

Tablo. 10: Klinik Özelliklere Göre Nüks Değerlendirmesi

		Nüks (-)	Nüks (+)	<i>p</i>
Tümör tipi; n (%)	Adenokarsinom	118 (85,5)	20 (14,5)	<i>0,006**</i>
	Müsinöz	17 (89,5)	2 (10,5)	
	adenokarsinom			
	Taşlı yüzük hücreli	0 (0)	2 (100)	
	karsinom			
	Medüller karsinom	0 (0)	1 (100)	
Differensiasyon; n (%)	Orta-iyi	115 (86,5)	18 (13,5)	<i>0,012*</i>
	Kötü	3 (42,9)	4 (57,1)	
Evre T; n (%)	T1	7 (100)	0 (0)	<i>0,017*</i>
	T2	20 (95,2)	1 (4,8)	
	T3	89 (86,4)	14 (13,6)	
	T4	19 (65,5)	10 (34,5)	
Evre N; n (%)	N0	86 (86,0)	14 (14,0)	<i>0,106</i>
	N1	30 (90,9)	3 (9,1)	
	N2	17 (68,0)	8 (32,0)	
	Nx	2 (100)	0 (0)	
Evre; n (%)	I	21 (95,5)	1 (4,5)	<i>0,305</i>
	II	67 (83,8)	13 (16,3)	
	III	47 (81,0)	11 (19,0)	
<i>cFisher Freeman Halton Test</i>		<i>dFisher's Exact Test</i>		<i>*p<0,05</i>
				<i>**p<0,01</i>

Tümör tipi sonuçlarına göre nüks durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,006$; $p<0,01$). Taşlı yüzük hücreli karsinom ve medüller karsinom saptanan olgularda nüks oranı, adenokarsinom ve müsinöz adenokarsinom saptananlardan yüksek bulunmuştur. Differensiasyona göre nüks oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0,012$; $p<0,05$); differensiasyonu kötü olan olgularda nüks oranı, orta-iyi düzeyde olanlardan yüksek bulunmuştur.

T evresine göre nüks durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,017$; $p<0,05$). T4 saptanan olgularda nüks oranı, T1, T2 ve T3 saptananlardan yüksek bulunmuştur.



Grafik 5: T evresine nüks dağılımları

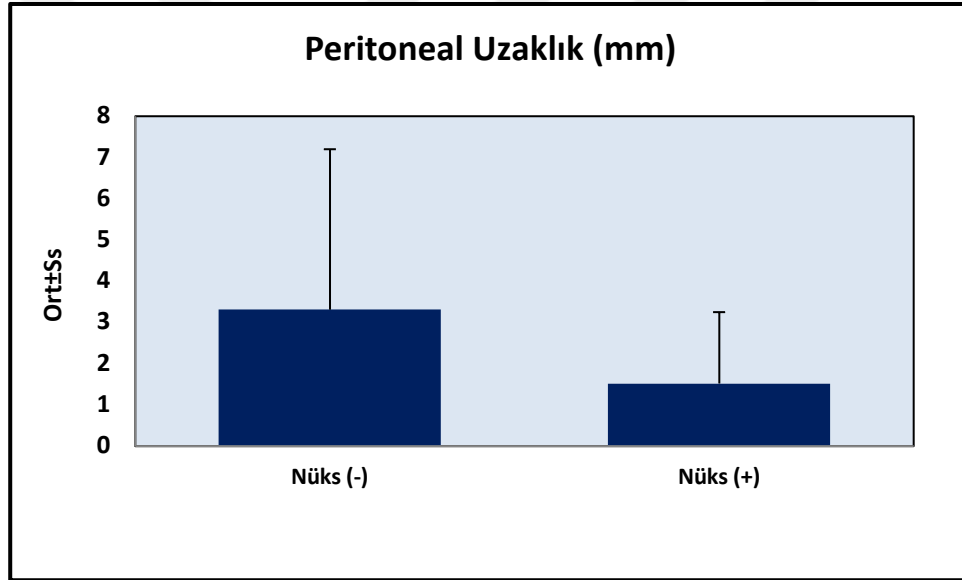
Lenf nodu metastazı ve evreye göre nüks istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo. 11: Histopatolojik Özelliklerine Göre Nüks Değerlendirmesi

		Nüks (-)	Nüks (+)	<i>p</i>
Toplanan lenf sayısı	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	10-83 (27)	5-72 (27)	^c 0,895
	<i>Ort±Ss</i>	29,16±11,97	29,08±13,21	
Lenf nodu metastazı; n (%)	Yok	92 (87,6)	13 (12,4)	^b 0,118
	Var	43 (78,2)	12 (21,8)	
Metastaz olan lenf sayısı	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-22 (0)	0-24 (0)	^c 0,025*
	<i>Ort±Ss</i>	1,42±3,38	4,24±6,39	
Tümör sınırları; n (%)	İnfiltratif	86 (80,4)	21 (19,6)	^b 0,048*
	Ekspansif	49 (92,5)	4 (7,5)	
Tümör çapı (cm)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-19 (4)	2-15 (5)	^c 0,261
	<i>Ort±Ss</i>	4,88±2,83	5,68±3,16	
Proksimal mesafe (cm)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-114 (10)	4-35 (11)	^c 0,728
	<i>Ort±Ss</i>	13,37±13,50	12,92±8,34	
Distal mesafe (cm)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-38 (10)	1-25 (6)	^c 0,092
	<i>Ort±Ss</i>	11,69±8,34	8,72±7,05	
Peritoneal uzaklık (mm)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-20 (2)	0-7 (1)	^c 0,006**
	<i>Ort±Ss</i>	3,31±3,89	1,52±1,73	
Anjiyolenfatik invazyon; n (%)	Yok	63 (86,3)	10 (13,7)	^b 0,539
	Var	72 (82,8)	15 (17,2)	
Venöz invazyon; n (%)	Yok	121 (85,8)	20 (14,2)	^d 0,183
	Var	14 (73,7)	5 (26,3)	
Peritümöral tomurcuklanma; n (%)	Yok	91 (90,1)	10 (9,9)	^b 0,009**
	Var	44 (74,6)	15 (25,4)	
Perinöral invazyon; n (%)	Yok	107 (88,4)	14 (11,6)	^b 0,013*
	Var	28 (71,8)	11 (28,2)	
Mezenterik tümör nodülü; n (%)	Yok	118 (86,8)	18 (13,2)	^d 0,065
	Var	17 (70,8)	7 (29,2)	
Adjuvan tedavi; n (%)	Yok	71 (91,0)	7 (9,0)	^b 0,024*
	Var	64 (78,0)	18 (22,0)	

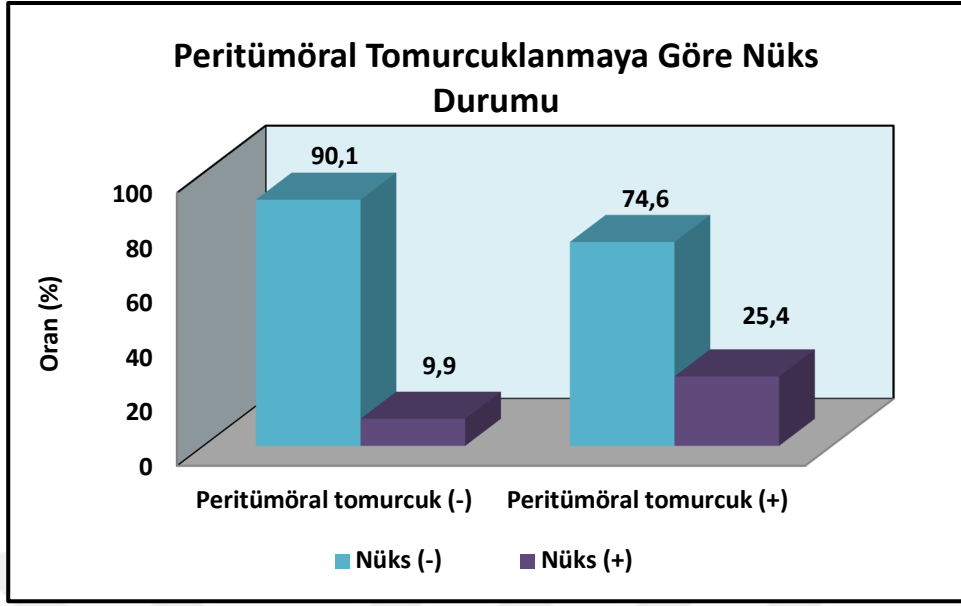
^bPearson Chi-Square Test^dFisher's Exact Test^cMann Whitney U Test**p*<0,05***p*<0,01

Nüks gelişen ve gelişmeyen olgulardan toplanan lenf sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Lenf nodu metastazı varlığına göre nüks durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Nüks gelişen olgularda metastatik olan lenf sayısı, nüks gelişmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,025$; $p<0,05$). Tümör sınırlarının durumuna göre nüks oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup; infiltratif olanlarda nüks oranı ekspansif olanlardan yüksek bulunmuştur ($p=0,048$; $p<0,05$). Nüks gelişen ve gelişmeyen olguların tümör çapları, proksimal ve distal mesafe ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Nüks gelişen olguların peritoneal uzaklık ölçümleri nüks gelişmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,006$; $p<0,01$).



Grafik 6: Nüks varlığına göre peritoneal uzaklık ölçümlerinin dağılımı

Anjiyolenfatik invazyonun ve venöz invazyon varlığına göre nüks istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Peritümöral tomurcuklanma olan olgularda nüks oranı, peritümöral tomurcuklanma olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,009$; $p<0,01$).



Grafik 7: Peritümöral tomurcuğa göre nüks dağılımları

Perinöral invazyon olan olgularda nüks oranı, perinöral invazyon olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,013$; $p<0,05$). Mezenterik tümör nodülü varlığına göre nüks durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p=0,065$; $p>0,05$); nodül olanlarda nüks oranının yüksek olması dikkat çekicidir. Adjuvan tedavi alma durumuna göre nüks oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup; tedavi alan grupta nüks oranı almayanlardan yüksek bulunmuştur ($p=0,024$; $p<0,05$).

LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ

Nüks üzerine etkisi anlamlı ya da anlamlılığa yakın olan risk faktörlerinden ameliyat tekniği, patoloji, T evresi, N evresi, tümör sınırları, distal mesafe, peritoneal uzaklık, peritümoral tomurcuklanma, perinöral invazyon, mezenterik tümör nodülü ve adjuvan tedavi durumları Backward Stepwise Lojistik regresyon analizi ile değerlendirmeye alınmıştır. Nüks üzerine etki eden risk faktörleri için 9 step sonucunda oluşan model Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo. 12: Nüks Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

	<i>p</i>	ODDS	%95 CI	
			Lower	Upper
Ameliyat tekniği (Lineer stapler)	0,002**			
Ameliyat tekniği (Sirküler stapler)	0,002**	12,479	2,435	63,945
Ameliyat tekniği (Elle anastomoz)	0,001**	45,532	5,278	392,778
Evre T	0,009**	3,593	1,378	9,371
Peritümöral tomurcuklanma(+)	0,015*	3,912	1,306	11,715

* $p < 0,05$

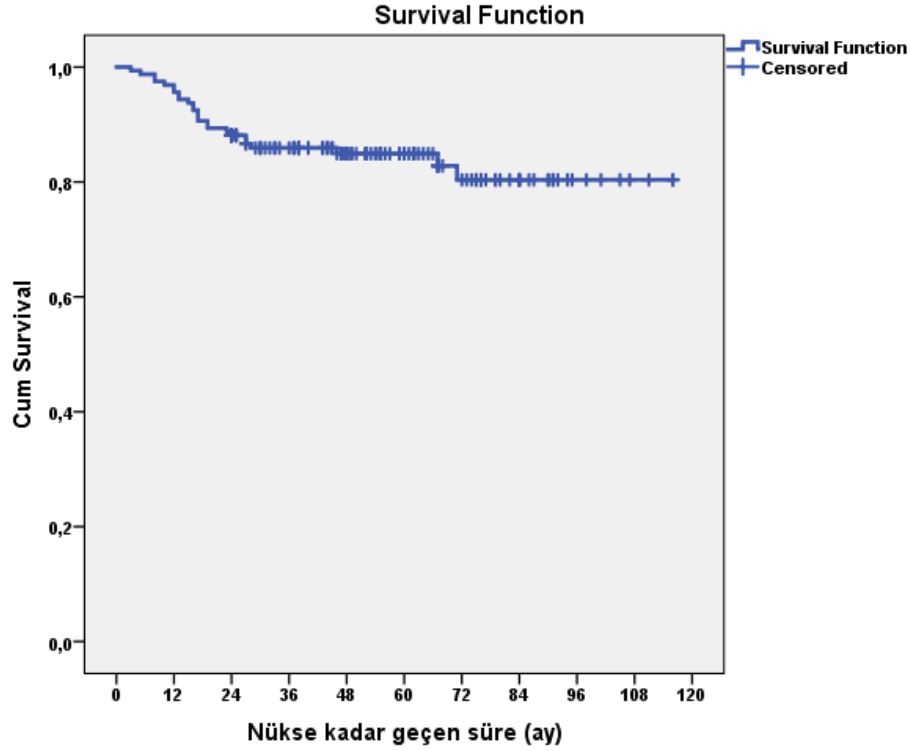
** $p < 0,01$

Çalışmaya alınan değişkenler Stepwise Lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Çalışmada 9.step sonunda; nüks üzerine etkisi olan risk faktörlerinden anastomoz tekniği, T evresi ve peritümoral tomurcuklanma varlığının anlamlı bir model oluşturduğu görülmektedir. Modelin açıklayıcılık katsayısı %89,8’dir.

Lineer stapler uygulanan olgulara göre sirküler stapler uygulanan yani distal anastomozu olan olgularda nüks riski 12,479 katına (%95 CI: 2,435-63,945); elle anastomoz yapılan olgularda nüks riski ise 45,532 katına (%95 CI: 5,278-392,778) çıkmaktadır. T evresinin bir birim artması nüks riskini 3,593 katına (%95 CI: 1,378-9,371) çıkartmaktadır. Peritümoral tomurcuklanma varlığı nüks riskini 3,912 katına (%95 CI: 1,306-11,715) çıkartmaktadır. Anastomoz tekniği, T evresi ve peritümoral tomurcuklanma nüks üzerine bağımsız risk faktörleridir.

NÜKSE GÖRE SAĞKALIM ANALİZİ

Uzun dönem takibi olan ve verilerine ulaşılabilen 160 olgudan; 135 olguda nüks gelişmezken (%84,4); 25 olguda nüks gözlenmiştir. Ortalama nüksüz sağkalım süresi $99,11 \pm 3,14$ aydır. En son nüks 71.ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %80,4; standart hatası %4,2'dir.



Grafik 8: Nüksüz sağ kalım grafiği

Tablo. 13: T Evresine Göre Nükssüz Sağ Kalım Analizi

	N	Nüks	Sağlıklı	Sağlıklı Oranı	Ortalama Nükssüz Sağ kalım Süresi	95 % Confidence Interval Lower-Upper
T1	7	0	7	%100	62,71±29,75	35,203-90,226
T2	21	1	20	%95,2	111,09±4,79	101,714-120,477
T3	103	14	89	%86,4	100,42±3,96	92,654-108,193
T4	29	10	19	%65,5	65,23±6,62	52,246-78,208

Kaplan-Meier Analizi

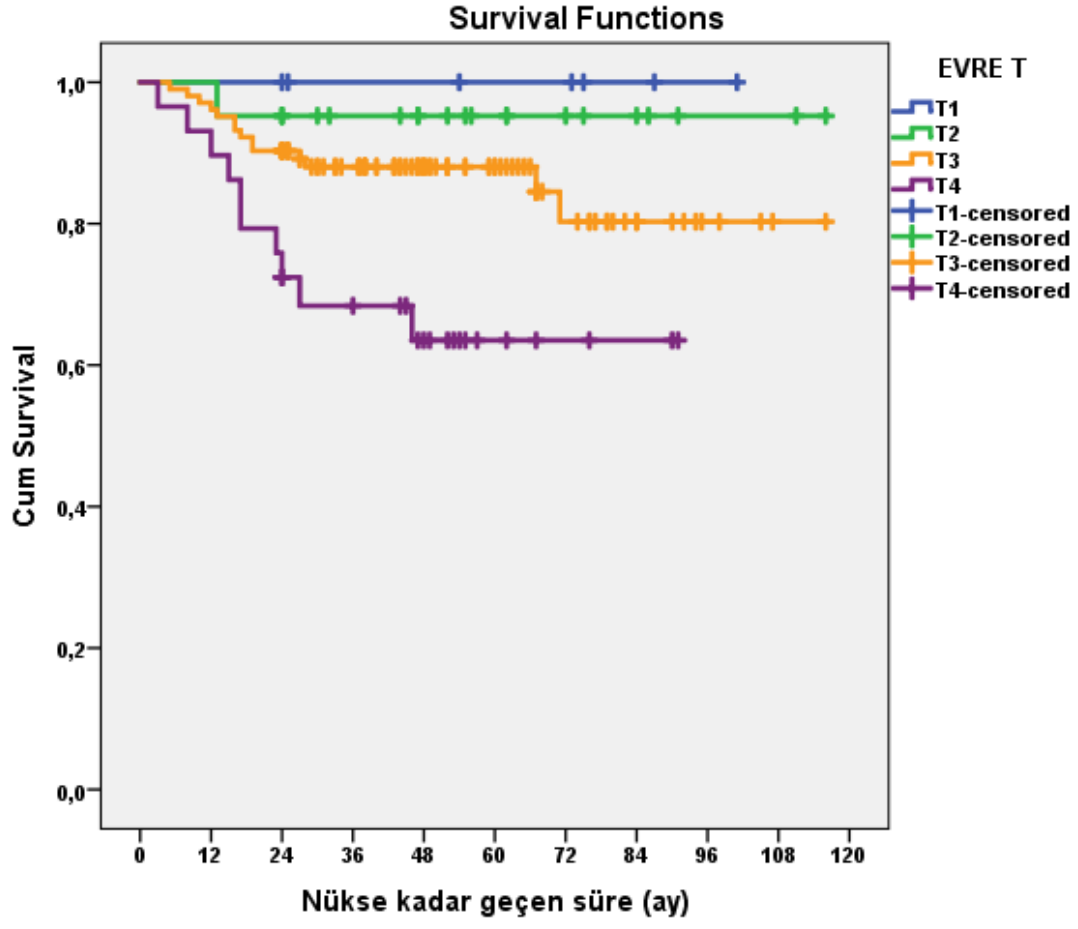
T1 saptanan 7 olgunun hiçbirinde nüks saptanmamış olup; ortalama nükssüz sağkalım süresinin 62,71±29,75 ay olduğu anlaşılmaktadır.

T2 saptanan 21 olgudan; 20 olgunun sağlıklı olduğu (%95,2); 1 olguda nüks geliştiği; ortalama nükssüz sağkalım süresinin 111,09±4,79 ay olduğu anlaşılmaktadır.

T3 saptanan 103 olgudan; 89 olgunun sağlıklı olduğu (%86,4); 14 olguda nüks geliştiği; ortalama nükssüz sağkalım süresinin 100,42±3,96 ay olduğu anlaşılmaktadır.

T4 saptanan 29 olgudan; 19 olgunun sağlıklı olduğu (%65,5); 10 olguda nüks geliştiği; ortalama nükssüz sağkalım süresinin 65,23±6,62 ay olduğu anlaşılmaktadır.

T evresine göre nükssüz sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,006$; $p<0,01$). T4 saptanan olgularda nükssüz sağ kalım oranı T1, T2 ve T3 saptananlardan düşük bulunmuştur.



Grafik 9: T evresine göre nükssüz sağ kalım analizi grafiği

VI-TARTIŞMA VE SONUÇ

Lokorejyonel ya da lokal nüks, primer tümörün rezeksiyonundan sonra rezeksiyon alanı ya da anastomoza yakın çevrede görülen nükslere denir. Galandiuk ve arkadaşları 1992 yılında kolon kanseri rekürrensi üzerine ilk sınıflandırmayı yapmışlardır.(74) Bu şablon 4 bölgeyi kapsamaktadır; anastomotik, mesenterik/nodal, retroperitoneal ve peritoneal. 2005 yılında Bowne ve ekibi mesenterik ve nodal rekürrens gelişen hastalardaki sağ kalımın daha kötü olduğunu ($p=0.03$), nüks bölgesi üzerine yaptıkları çalışmada yayınlamışlardır.(75) Kolorektal kanser de rekürren hastalık gelişmesi (lokal veya metastatik) tanı anındaki evreye göre değişim göstermektedir. Evre I kanser sonrası nüks riski %0-13 iken, Evre II’de bu risk %11-61 ve Evre III’de %32-88 civarındadır. Primer rektum ve kolon kanseri vakalarında hastalar arası uzun dönem sağ kalım süresi farkları, lokorejyonel nüksler arasındaki dramatik farklara bağlandığından dolayı; son iki dekadda, rektum kanserindeki lokorejyonel nüksler birçok araştırmaya konu olmuştur. Ancak kolon kanseri nüksleri üzerinde yeterli çalışma yoktur.(24) Rektum kanserinde geçmişten günümüze lokal nüks oranları %40 düzeyinden %10’lara kadar gerilemiştir. Bunun en önemli nedeni devrim niteliğinde olan Heald J.R. ve arkadaşlarının 1986 yılında tanımladığı ve yayınladığı “total mezorektal eksizyon” tekniğidir. 1986 yılında Lancet dergisinde yayınlanan bu yazıda, 4.2 yıllık ortalama takip süresi içinde 115 hastanın 3’ünde pelvik rekürren hastalık meydana gelmiştir(%2.6). 5 yıllık lokal rekürrens için kümülatif risk ise %3.7 olarak verilmiştir.(72) Bir başka etki de adjuvan ve daha sonra preoperatif radyoterapinin lokal nüksler üzerindeki etkisidir. Kolorektal Kanser İşbirliği Grubunun (Colorectal Cancer Collaborative Group, CCG) 2001 yılında yayınlanan çalışması, pre ve post-operatif radyoterapi (RT) ile sadece cerrahiye karşılaştıran 22 randomize çalışmaya ait 8507 hasta verisini içermektedir. Preoperatif RT alanlarla sadece cerrahi uygulananlar karşılaştırıldığında 5 yıllık mutlak lokal nüks riski %12,5’a karşı %22.2 ($p=0,00001$), postoperatif RT alanlarda bu risk %15.3’e karşı %22.9 ($p=0,0002$) olarak bulunmuştur. (73)

Rektum kanserinde lokal nüks tanımı net olmasına rağmen kolon kanserinde bu tanım karmaşıktır. AJCC 8. basımındaki TNM evrelemesinde, peritoneal nüks metastatik hastalık olarak kabul edilmesine rağmen, bir çok çalışmada peritoneal karsinomatöz durumu lokorejyonel nüks olarak kabul edilmiş ve yayınlanan sonuçlara dahil edilmiştir. Buda elde edilen verilerin doğru değerlendirilmesine engel oluşturmaktadır. Ayrıca peritoneal tümörlerin (implantın) lokal nüks mü veya peritoneal metastaz mı olduğunu makroskopik veya mikroskopik olarak ayırt edebilmek de mümkün değildir. Lokal nüksün ortaya çıkmasında öne

sürülen teoriler rezeksiyon sırasındaki ekim ve eksiz edilmesi gereken tümör hücrelerinin çıkarılamaması gibi yetersiz cerrahi teknik veya agresif tümör biyolojisi dir.(24) Ayrıca çalışmalarda kolon ve rektum kanseri nüksleri birlikte araştırıldığından, sadece kolon kanseri nüksleri üzerine yorum yapmakta zorlanılmaktadır. Bu sebeplerden dolayı yapılan çalışmalarda kolon kanserindeki lokorejyonel nüks oranlarına bakıldığında %4-34 gibi çok geniş aralıkta değişen oranlar görülmektedir. Jung WB ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da anastomoz hattı nüksü için küratif rezeksiyon sonrası %0.4 olarak saptanmışken, literatüre bakıldığında bu oranın %1.5 ile %15 arasında değiştiği görülmüştür . (57,60, 61,62,63,64,65)

Bu çalışmada, onkolojik prensipler içerisinde yapılan cerrahi sonrası, cerrahi sınırlar negatif olmasına rağmen anastomoz hattında nükslerin gelişebilmesi nedeniyle, anastomoz hattı nükslerinin ortaya çıkmasına etki eden prediktif faktörleri araştırmayı amaçladık. Anastomoz hattı nüksü gibi spesifik bir alan seçmemizin nedeni ise, lokal nüks içinde sayılan peritoneal, retroperitoneal ve nodal nüksler gibi batın içi görülen diğer nüksleri dışlayıp, anastomoz hattı nüksünü direkt olarak etkileyen faktörlere ulaşabilmektir. İstatistiksel olarak, anastomoz hattı nüksü üzerine etkisi anlamlı ya da anlamlılığa yakın olan risk faktörleri ameliyat tekniği($p=0,003$), tümörü tipi ($p=0,006$), T evresi ($p=0,017$) , N evresi, differansiasyon ($p=0,012$), tümör sınırlarının durumu ($p=0,048$), peritoneal uzaklık ($p=0,006$), peritümoral tomurcuklanma ($p=0,009$), perinöral invazyon ($p=0,013$), mezenterik tümör nodülü (0,065) ve adjuvan tedavi ($p=0,024$) olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalarda araştırılan ve herhangi bir ilişki saptanmayan özelliklerden laparoskopik / açık cerrahi, birden fazla operatörün olması çalışmamızda araştırılmamıştır.(76) Multivaryant analizi yapıldığında, anastomoz tekniği ($p=0,001$) , T evresi ($p=0,009$) ve peritümoral tomurcuklanma ($p=0,015$) nüks üzerine bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (Tablo 12).

Literatür ile uyumlu olarak, T evresi arttıkça, nüksüz sağkalım süresi belirgin olarak düşmektedir, çalışmamızda da benzer şekilde sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 13). Liska ve arkadaşlarının 1397 hasta ile yaptığı ve ortalama 7.8 yıllık sonucu yaptığı bir çalışmada, tümör karakteristiklerinden olan lenfovasküler invazyonun ($p<0,001$) , pozitif cerrahi sınırın ($p<0,001$), ve obstrüksiyon ($p<0,001$) nedeniyle ameliyat edilen hastalarda, lokorejyonel nüks riskinin arttığı gösterilmiştir.(58) Obstrüksiyonun mekanik bir intestinal obstrüksiyona mı bağlı veya endoksoz ile tümörün proksimaline geçilememe gibi bir durum mu mevcut net olmadığından dolayı, bu çalışmada obstrüksiyonun anastomoz hattı nüksü üzerine etkisi araştırılmamıştır. Çalışmamızda hastaların hiç biri akut mekanik intestinal bulgularıyla acil

olarak ameliyat edilmemiştir. Bu çalışmada anjiyolenfatik invazyon olmasının, anastomoz nüksüne bir etkisi gösterilememişken; diğer çalışmalarda irdelenmemiş diğer tümör karakteristiklerinden olan peritümöral tomurcuklanma ve perinöral invazyonun olmasının direkt etkisi olduğu gösterilmiştir. Kötü differansiye tümörlerde, nüks oranı yüksek bulunmuştur ($p=0,012$). Tümör patolojisi, medüller karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom olan hastalarda nüks oranı daha yüksek bulunmuştur ancak, bu sonuca sahip hastaların sayısının az olması dikkat çekmiştir. Daha önce herhangi bir çalışmada irdelenmemiş bir özellik de, tümör sınırlarının infiltratif veya ekspansif olması durumudur. Çalışmamızda, infiltratif özellikte olan olguların nüks oranı daha yüksek bulunmuştur ($p=0,048$). (4) Buda saldırgan tümör özelliği olarak kabul edilebilir.

AJCC 8. Edisyonda belirtildiği üzere kolon spesmenlerinde en az 12 lenf nodunun çıkarılması gerekmektedir. Bizim çalışmamızda, ortalama disseke edilen lenf nodu sayısı 29.1'dir. Cerrahi ilişkili faktörlerden sayabileceğimiz, disseke edilen lenf nodu sayısı direk olarak anastomoz hattında nüks gelişmesine etki etmemektedir. Ancak elle yapılan anastomozlar ile, stapler ile yapılan anastomozlar karşılaştırıldığında, nüks gelişimi elle yapılanlarda anlamlı derecede yüksek olup, anastomoz tekniğinin belirleyici bir faktör olduğu ortaya çıkmıştır. Bunu cerrahın tümörlü dokularla teması sonrası, elle anastomoz yapılması sırasında tümör hücreleri ile kontimasyon süresinin uzamasıyla açıklanabileceği kanısındayız.

Tsikitis ve arkadaşlarının da belirttiği gibi Evre III kolon kanserinde verilen adjuvan tedavinin sağ kalıma olan etkisi yapılan birçok çalışma ile kabul edilmiş olup, bizim çalışmamızda da adjuvan tedavi alan grupta nüks gelişme oranı daha yüksektir ve kemoterapinin anastomoz hattı nüksüne bir etkisi gösterilememiştir. (59)

Çalışmanın kısıtlı yanları ise, hastalığın doğası gereği nüks üzerine etkili faktörler araştırıldığından dolayı retrospektif olmasıdır. Çalışmamız da uzun dönem takibi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldığından serimizin anastomoz hattı nüksü oranı sağlıklı olarak verilememiştir. Uzun dönem verilerine ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edilebildiğinden, kontrol grubundaki (nüks etmeyen) vaka sayısının az olduğu düşünülmektedir. Hastaların verilerinde, preoperatif ve postoperatif takiplerinde CEA eksiklikleri olduğundan, çalışmada nüksün erken dönemde belirlenmesindeki etkisi çalışmamızda araştırılamamıştır. Yapılan ameliyatlar aynı kurumda ancak farklı cerrahlar tarafından gerçekleştirilmiştir. Kitlerin yüksek maliyeti nedeniyle,

genetik mutasyonların (*Ras*, *Raf*, *MSI* vb.) anastomoz hattı nükslerine olan etkisi araştırılamamıştır.

Sonuç olarak, bulgularımız tümör biyolojisi ve anastomoz hattı nüksü arasında bir ilişkinin olduğunu ve diğer merkezler ile benzer sonuçlara ulaştığımızı göstermektedir. Sınırların yeterli uzaklıkta olması veya yüksek sayıda lenf nodu disseksiyonunun yapılması uzak metastaz veya kolon dışı nükslerde önem arz ederken, anastomoz hattı nükslerinde prediktif faktör olarak gösterilememiştir. Lokal nükslerde tedavi stratejisinden çok, tümör histopatolojisi ve evresinin önemi ön plana çıkmaktadır. Bu prediktif faktörler ışığında T evresi arttıkça ve peritümöral tomurcuklanma olan hastalarda postoperatif kolonoskopi ile takip sıklığının daraltılması yani tümörün evresine ve tümör biyolojisine göre revize edilmesi; multiorgan rezeksiyonlarına gerek kalmadan erken dönemde bu riske sahip hastaların tedavi şansını arttırabilir.

KAYNAYKLAR

1. Based on data SEER 18 2008-2014.
2. Gültekin, M. and G. Boztaş, Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014. 43.
3. Choi, Y., et al., Screening for colorectal cancer. *Seminars in Oncology*, 2017. 44(1): p. 34-44.
4. Read TE, Mutch MG, Chang BW, et al. Locoregional recurrence and survival after curative resection of adenocarcinoma of the colon. *J Am Coll Surg*. 2002;195(1):33–40.
5. Dorrance HR, Docherty GM, O'Dwyer PJ. Effect of surgeon specialty interest on patient outcome after potentially curative colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(4):492–8.
6. Harris GJ, Church JM, Senagore AJ, et al. Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(8):1029–34.
7. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, Hatem C, Dancourt V, Faivre J. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg*. 2006;93(9):1115–22.
8. Skandalakis Cerrahi Anatomi, modern cerrahinin embriyolojik ve anatomik temelleri; 2008, 863-865.
9. Ortora, G.J. and B.H. Derrickson, Principles of anatomy and physiology. 2008: John Wiley & Sons.
10. Slack, W., The anatomy, pathology, and some clinical features of diverticulitis of the colon. *British Journal of Surgery*, 1962. 50(220): p. 185-190.
11. Cohn, S.M. and E.H. Birnbaum, Colon: anatomy and structural anomalies. *Atlas of Gastroenterology*, Fourth Edition, 2009: p. 384-388.
12. Hofmann, R.R., Anatomy of the gastro-intestinal tract. The ruminant animal, 1988: p. 14-43.
13. Uzunköy, A., Kolorektal Anatomisi. *Türkiye Klinikleri Journal of General Surgery Special Topics*, 2009. 2(3): p. 1-7.
14. Jorge, J.M.N. and A. Habr-Gama, Anatomy and Embryology of the Colon, Rectum, and Anus, in *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*, B.G. Wolff, et al., Editors. 2007, Springer New York: New York, NY. p. 1-22.

15. Meyrat, B., Y. Lesbros, and R. Laurini, Assessment of the colon innervation with serial biopsies above the aganglionic zone before the pull-through procedure in Hirschsprung's disease. *Pediatric surgery international*, 2001. 17(2): p. 129-135.
16. Kumar, V., A.K. Abbas, and J.C. Aster, *Robbins Basic Pathology E-Book*. 2017: Elsevier Health Sciences.
17. Bibbo, M. and D. Wilbur, *Comprehensive Cytopathology E-Book*. 2014: Elsevier Health Sciences.
18. Göçer, E.M.Ç., F. Ergin, and A. Küçükçetin, *Sindirim Sistemi Modellerinde Probiyotik Mikroorganizmaların Canlılığı*.
19. Hall, J.E., *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*. 2015: Elsevier Health Sciences.
20. Robert D. Fry, Najjia N. Mahmoud, David J. Maron, and Joshua I.S. Bleier. Colon and Rectum. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (Eds.) *Sabiston Textbook of Surgery*. 19th Ed. 1337, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2012
21. Correa P, Haenszel W. The epidemiology of large bowel cancer. *Adv Cancer Res* 1978; 26: 1-141
22. Colon, rectum. In: Cannon G (Ed.) *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective*. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, Washington DC, 1997; 216-251
23. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002; 38: 99-166
24. Bullard KM, Rothenberger DA. Colon, Rectum, and Anus. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, et al. (Eds.) *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th Ed. 1214-1216, The McGraw-Hill Companies Inc., New York, 2015
25. Itzkowitz SH, Rochester J. Colonic Polyps and Polyposis Syndromes. In: Feldman M, Fiedman LS, Brandt LJ (Eds.) *Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th Ed. 2713-2757, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2006
26. Fry RD, Mahmoud N, Maron DJ, Ross HM. Colon and Rectum. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (Eds.) *Sabiston Textbook of Surgery*. 18th Ed. 1348-1432, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008
27. Gordon PH. Malignant Neoplasms of the Colon. In: Gordon PH, Nivatvongs S (Eds.) *Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus*. 3rd Ed. 489-643, Informa Healthcare USA Inc., 2007

28. Stone, R.A.T., et al., The association of dietary quality with colorectal cancer among normal weight, overweight and obese men and women: a prospective longitudinal study in the USA. *BMJ open*, 2017. 7(6): p. e015619.
29. Malazgirt Z. *Kolon Kanseri Etiyolojisi*, Genel Cerrahi Nobel Tıp Kitapevi İstanbul; 1, 371-72;1996.
30. Topuz E, Aykan F.N. *Sindirim Sistemi Kanseri*, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları 1998; 373-475.
31. Van Blarigan, E.L. and J.A. Meyerhardt, Role of physical activity and diet after colorectal cancer diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*, 2015. 33(16): p. 1825-1834.
32. McTiernan, A., et al., Effect of a 12-month exercise intervention on patterns of cellular proliferation in colonic crypts: a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2006. 15(9): p. 1588-1597.
33. Kaplan, M.A., Zeynep Oruç. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics*, 2016. 9(3): p. 45-50.
34. Bardou, M., A.N. Barkun, and M. Martel, Obesity and colorectal cancer. *Gut*, 2013. 62(6): p. 933-947.
35. Pais, R., et al., Metabolic syndrome and risk of subsequent colorectal cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2009. 15(41): p. 5141.
36. Park, Y.S., et al., Sarcopenia is associated with an increased risk of advanced colorectal neoplasia. *International Journal of Colorectal Disease*, 2017. 32: p. 557-565.
37. Keighley MRB, Williams NS. *Colorectal Cancer: Epidemiology, Aetiology, Pathology, Staging, Clinical Features, Diagnosis and Screening*. In: Keighley MRB, Williams NS (Eds.) *Surgery of the Anus, Rectum & Colon*. 2nd Ed. 998-1061, WB Saunders Company, London, 1999
38. Kaiser AM, Nunoo-Mensab JW, Berarb LW Jr. *Tumors of the Colon*. In: Zinner MJ, Ashley SW (Eds.), *Maingot's Abdominal Operations*. 11th Ed. 625-659, The McGraw-Hill Companies Inc., New York, 2007
39. Bullard KM, Rothenberger DA. *Colon, Rectum, and Anus*. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, et al. (Eds.) *Schwartz's Principles of Surgery*. 8th Ed. 1055-1117, The McGraw-Hill Companies Inc., New York, 2005
40. Calvert PM, Frucht H. The genetics of colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2002; 137: 603-612
41. Corman ML. *Carcinoma of the Colon*. In: Corman ML (Ed.) *Colon & Rectal Surgery*. 5th Ed. 767-903, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005

42. Doburcalı A. Kolon Kanserinde Sınıflandırma. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Edit.) Kolon, Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. 2.ci Baskı 395-412, Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, İstanbul, 2004
43. Kikuchi-Yanoshita R, Konishi M, Ito S, et al. Genetic changes of both p53 alleles associated with the conversion from colorectal adenoma to early carcinoma in familial adenomatous polyposis and nonfamilial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res* 1992; 52: 3965-3971
44. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: Meeting highlights and Bethesda Guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1758-1762
45. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal tumor-development. *N Engl J Med* 1988; 319: 525-532
46. Malazgirt Z. Kolon Kanseri Etyolojisi, Genel Cerrahi Nobel Tıp Kitapevi İstanbul; 1, 371-72;1996. 12. Topuz E, Aykan F.N. Sindirim Sistemi Kanserleri, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları 1998; 373-475.
47. Stewenius J: Incidence of colorectal cancer and all cause of mortality in non- selected patients with ulcerative colitis and indeterminate colitis in Malmo, Sweden. *Int J Colorectal Dis*, 1995, 10:117-122.
48. Arao J, Sano Y, Fujii T, Kato S, Fu KI, Yoshino T, Ochiai A, Fujimori T, Yoshida S. Cyclooxygenase-2 Is overexpressed in serrated adenoma of the colorectum. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1319 – 1323
49. Asano TK, McLeod RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin for the prevention of colorectal adenomas and cancer: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2004;47:665 – 673
50. Junquera L.C., Carneiro J. Çeviri Editörü;Aytekin Y, Solakoğlu S, Temel Histoloji, Nobel Tıp Kitabevleri,2010 s;225-236.
51. Kumar V, Robbins S, Cotran R (Çeviri: U. Çevikbaş). Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007 s:425-499.
52. Bullard KM, Rothenberger DA. Colon, Rectum, and Anus. In: Brunicardi FC, Andersen DK, et al. (Eds.) *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th Ed. 1208-1211, The McGraw-Hill Companies Inc., New York, 2015
53. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, et al. Colorectal cancer prevention 2000: Screening recommendations of the American Collage of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 868-877

54. Fabbri C, Cirocchi R, Rossi P, Pacifici A, Volpi G, Bisacci R. Surgery of local recurrence in rectal cancer, *Minevra Chir*, 52(1-2):21-4 jan-fab 199
55. Carpelan-Holmström, M., et al., CEA, CA 19-9 and CA 72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. *Anticancer research*, 2002. 22(4): p. 2311-2316.
56. Bullard KM, Rothenberger DA. Colon, Rectum, and Anus. In: Brunicki FC, Andersen DK, et al. (Eds.) *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th Ed. 1185-1188, The McGraw-Hill Companies Inc., New York, 2015
57. Devesa JM, Morales V, Enriquez JM, et al. Colorectal cancer. The bases for a comprehensive follow-up. *Dis Colon Rectum* 1988, 31: 636-657
58. Liska D., et al., Incidence, Patterns, and Predictors of Locoregional Recurrence in Colon Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2016.
59. Tsikitis LV, et al., Predictors of recurrence free survival for patients with stage II and III colon cancer. *BMC Cancer* 2014, 14:336.
60. Taylor WE, Donohue JH, Gunderson LL, Nelson H, Nagorney DM, Devine RM *et al.* The Mayo Clinic experience with multimodality treatment of locally advanced or recurrent colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9; 177-185.
61. Jung WB, et al., Anastomotic Recurrence after Curative Resection for Colorectal Cancer, *World J Surg* 2017, 41:285-294.
62. Wright HK, Thomas WH, Cleveland JC (1969) The low recurrence rate of colonic carcinoma in ileocolic anastomoses. *Surg Gynecol Obstet* 129:960-962.
63. Philips RK, Hittinger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP (1984) Local recurrence following 'curative' surgery for large bowel cancer: I. The overall Picture. *Br J Surg* 71:12-16
64. Jones PF (1987) Anastomotic recurrence of colorectal cancer. *Gut* 28: 1691-1692
65. Matsuda A, Kishi T, Musso G et al (2013) The effect of intraoperative rectal washout on local recurrence after rectal cancer surgery. A meta analysis. *Ann Surg Oncol* 20:856-863
66. Fry RD, Mahmoud N, Maron DJ, Bleier IS. Colon and Rectum. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (Eds.) *Sabiston Textbook of Surgery*. 19th Ed. 1295, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2012
67. Fry RD, Mahmoud N, Maron DJ, Bleier IS. Colon and Rectum. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (Eds.) *Sabiston Textbook of Surgery*. 19th Ed. 1296, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2012
68. Fry RD, Mahmoud N, Maron DJ, Bleier IS. Colon and Rectum. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (Eds.) *Sabiston Textbook of Surgery*. 19th Ed. 1299, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2012

69. Fry RD, Mahmoud N, Maron DJ, Bleier IS. Colon and Rectum. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (Eds.) Sabiston Textbook of Surgery. 19th Ed. 1304, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2012
70. Fry RD, Mahmoud N, Maron DJ, Bleier IS. Colon and Rectum. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (Eds.) Sabiston Textbook of Surgery. 19th Ed. 1302, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2012
71. Fry RD, Mahmoud N, Maron DJ, Bleier IS. Colon and Rectum. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (Eds.) Sabiston Textbook of Surgery. 19th Ed. 1342, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2012
72. Heald JR, Ryall RDH, Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer, *Lancet*, 1986; 327(8496), 1479-1482.
73. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358:1291-1304
74. Galandiuk S, Wieand HS, Moertel CG, Cha SS, Fitzgibbons RJ Jr, Pemberton JH *et al.* Patterns of recurrence after curative resection: an analysis of 100 cases. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:897-909
75. Bowne WB, Lee B, Woung WD, Ben-Porat L, Shia J, Cohen AM *et al.* Surgical resection of locally recurrent colorectal adenocarcinoma. *Br J Surg* 1998; 85: 372-376.
76. Jung WB, Yu SC, Lim SB, Park IJ, Yoon YS, Kim JC. Anastomotic recurrence After Curative Resection for Colorectal Cancer. *World J Surg* 2017; 41: 285-294

ÖZGEÇMİŞ

Ad : BURAK
Soyad : ÇELİK
Doğum Yeri : EMİNÖNÜ-İSTANBUL
Doğum Tarihi : 14/09/1989
Görev Yeri : İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ A.D.
Yabancı Dil : İNGİLİZCE, ALMANCA
E-Posta : burakcelikgc@gmail.com
Askerlik Durumu : BEDELLİ
Medeni Durum : BEKAR

Tarih	Eğitim
1995 – 2001	İSTANBUL YENİ DÜNYA KOLEJİ
2001 – 2003	İSTANBUL FMV NİŞANTAŞI IŞIK İLKÖĞRETİM OKULU
2003 – 2007	İSTANBUL FMV NİŞANTAŞI IŞIK LİSESİ
2007 – 2013	ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
2013 – 2019	İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ A.D.