

T.C.  
İstanbul Üniversitesi  
Onkoloji Enstitüsü  
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**KOLON KANSERİNDE  
METASTATİK LENF NODU ORANININ  
SAĞKALIM İÇİN PROGNOSTİK  
DEĞERİ**

(Yan Dal Uzmanlık Tezi)

Uzm.Dr.Savaş TUNA

İstanbul – 2008

# TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimim süresince, onkoloji alanındaki engin bilgi ve tecrübeleri ile daima bilimsel teşvik ve manevi desteklerini gördüğüm değerli Hocalarım Prof.Dr.Erkan TOPUZ ve tababette “primum nihil nocere” ilkesinin önemini vurgulayan tez danışmanım Prof.Dr.Nakiye ÖZTÜRK’e, tıbbi onkoloji alanını seçmeme vesile olan daima güleryüzlü Prof.Dr.Faruk AYKAN Hocama, yorulmak bilmez çalışkanlığı ve bitmez tükenmez enerjisi ile hem poliklinikte hem de serviste hastaları ve asistanları ile bire bir ilgilenen değerli hocam Prof.Dr.Sevil BAVBEK’e, ayrıca eğitimime katkılarından dolayı Prof.Dr.Adnan AYDINER’e, Prof.Dr.Pınar SAİP’e, Prof.Dr.Faruk TAŞ’a Doç.Dr.Yeşim ERALP’e, Doç.Dr.Mert BAŞARAN’a, tez çalışmamda ilgilerini esirgemeyen ve fikirlerinden yararlandığım Doç.Dr.Burak ŞAKAR’a ve Uzm.Dr.Sezer SAĞLAM’a, tezimin istatistik çalışmasında yardımcı olan çok değerli arkadaşım Yrd.Doç.Dr.Hakan ÇAMLICA’ya, ayrıca İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü’nde görev yapan tüm bilim dallarının değerli öğretim üyelerine, çalışma arkadaşlarıma ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Uzm.Dr.Savaş TUNA

# İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1-6
GENEL BİLGİLER	7-17
HASTALAR VE YÖNTEM	18
BULGULAR	19-52
TARTIŞMA VE SONUÇ	53-56
KAYNAKLAR	57-63

# GİRİŞ VE AMAÇ

Kolon kanseri, tüm dünyada ve ülkemizde kansere bağlı mortalite nedenleri sıralamasında önde gelenlerdendir. Bu kanser türü sanayileşmiş Batı ülkelerinde (örneğin ABD, Kanada, İskandinavya, Kuzey ve Batı Avrupa ve Yeni Zelanda'da) Asya'dan, Güney Amerika'dan ve Afrika'nın siyah nüfusunun yaşadığı bölgelerinden daha sık görülmektedir. Beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak gelişmiş ülkelerde daha sık görüldüğü düşünülmektedir(1). 1978 yılından itibaren bazı Batı Avrupa ülkelerinde ve ABD'de kolon kanseri için mortalite oranı düşmüştür. Buna karşılık Japonya ve Çin'de kolorektal kanser için mortalite oranları artış göstermiştir. Kolon kanserinin etyolojisi multifaktöryal olarak değerlendirilmektedir. Kolon kanserinin gelişmesinde risk faktörleri olarak genetik yatkınlık, edinsel riskler ve çevresel faktörler rol oynarlar.

ABD'de kansere bağlı ölümler sıralamasında kolon kanseri, rektum kanseri ile birlikte 2. sırada gelmektedir. Her yıl yaklaşık 150.000 yeni vaka tanı almakta ve 55000 olgu ölmektedir. Bu, kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %10'una denk düşmektedir(2).

Türkiye'de ölüm nedenleri arasında kanserler ikinci sırada gelmektedir (Tablo 1). Türkiye'de bölgelere ve cinsiyete göre kanser vakaları dağılımı değişkenlik göstermektedir (Tablo 2). Erkeklerde görülen kanser olgularının dağılımında, ilk sırayı akciğer kanseri alırken, 8.sırada kolon ve 9.sırada rektum kanseri gelmektedir (Tablo 3). Kadınlarda görülen kanser olgularının dağılımı yapıldığında ise meme kanseri birinci sırada gelmekte ve kolon kanseri 6.sırayı alırken rektum kanseri 10.sırayı almaktadır (Tablo 4).

Kolorektal kanserler için birçok prognostik faktör değerlendirilmektedir(3,4). Küratif rezeksiyon sonrası prognozu belirleyen en önemli faktör patolojik evredir. Lenf nodu invazyonu, tümör (T) büyüklüğünün artması 5 yıllık sağkalımı belirgin olarak azaltır(5).

Kolon ve rektumun lokalize tümörlerinde nodal tutulum çok önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir(6). Tutulan lenf nodu sayısının da kolorektal kanserde prognozu etkilediği gösterilmiştir(7).

Çalışmalarda çıkartılan lenf nodu sayısı ile artmış sağkalım ilişkisi bulunmuştur(8). Bu araştırmacılara göre aslında bu genişletilmiş lenf nodu disseksiyonunun majör etkisi, terapötik yarar olasılığından ziyade kanserin daha doğru evrenmesi üzerine olduğu yönündedir(9,10).

Son zamanlarda incelenmiş lenf nodlarında pozitiflik oranı kolon kanserinde güçlü bir prognostik faktör olarak mütalaa edilmektedir(11). Tıpkı mide ve pankreas kanserinde yüksek lenf nodu oranının (LNR) sağkalım için kötü prognostik indikatör olarak değerlendirilmesi gibi(12,13).

Günümüzde kolon kanserinde sağkalım üzerine lenfadenektominin önemi için iki karşıt görüş mevcuttur. Bazı araştırmacılar tam (full) lenfadenektominin terapötik yararı olduğu savını öne sürerlerken diğer araştırmacılar bu işlemi basit olarak daha kesin evreleme ile ilişkilendirmektedirler(8). Lenf nodu metastazlı yani Evre III kolon kanserli hastalarda adjuvan kemoterapinin sağkalım üzerine kesin yararı bilinmektedir(14).Lenf nodu metastazlı kolon kanserinde sağkalımı olumsuz etkilemektedir. Günümüzde lenf nodu oranının sağkalım üzerine etkisi ise araştırılmaktadır.

Bu tez 1995 ila 2005 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'ne müracaat eden Evre III kolon kanserli 125 hastayı içeren bir retrospektif çalışmadır. Amacı; bu hastaların özelliklerini incelemek ve metastatik Lenf Nodu Oranının (LNR) prognostik önemini belirlemektir.

Tablo 1. Türkiye’de Yıllara Göre Ölüm Nedenleri (1999-2003)

Ölüm Nedenleri	2000		2003	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
<b>Dolaşım Sistemi Hastalıkları</b>	78.666	45.1	89.077	48.3
<b>Kanserler</b>	23.681	13.6	23.775	12.9
<b>İyi tanımlanmayan haller</b>	17.025	9.8	17.815	9.7
<b>Perinatal mortalite</b>	7.336	4.2	6.433	3.5
<b>Enfeksiyon hastalıkları</b>	5.516	3.2	5.595	3.0
<b>Kazalar</b>	6.267	3.6	4.095	2.2
<b>Konjenital anomaliler</b>	3.496	2.0	2.673	1.5
<b>Endokrin hastalıklar</b>	3.757	2.2	2.389	1.3
<b>Sindirim sistemi hastalıkları</b>	2.877	1.7	2.163	1.2
<b>İntihar ve benzeri durumlar</b>	1.574	0.9	1.863	1.0
<b>Solunum sistemi hastalıkları</b>	2.754	1.6	1.642	0.9
<b>Dış sebepler</b>	464	0.3	544	0.3
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	349	0.2	178	0.1
<b>Hemopoetik sistem hastalıkları</b>	161	0.1	108	0.1
<b>Ürogenital sistem hastalıkları</b>	78	0.0	62	0.0
<b>Diğer</b>	20.297	11.6	25.917	14.1
<b>Toplam</b>	174.315	100.0	184.330	100.0

Kaynak: DİE(2005), “Türkiye İstatistik Yıllığı 2004”.

**Tablo 2. Türkiye’de Bölgelere ve Cinsiyete Göre Kanser Vakaları (Yüzbinde),  
2000**

<b>BÖLGELER</b>	<b>Toplam</b>		<b>Erkek</b>		<b>Kadın</b>	
	Sayı	İnsidans	Sayı	İnsidans	Sayı	İnsidans
<b>Marmara</b>	7.627	43.96	4.450	50.28	3.177	37.33
<b>Ege</b>	6.300	70.48	3.922	86.98	2.378	53.68
<b>Akdeniz</b>	6.376	54.92	3.710	63.49	2.666	46.24
<b>İç Anadolu</b>	3.099	36.72	1.954	46.71	1.145	26.90
<b>Karadeniz</b>	4.872	55.96	2.889	65.68	1.983	46.04
<b>Doğu Anadolu</b>	3.270	53.28	1.948	61.26	1.322	44.70
<b>Güneydoğu Anadolu</b>	1.784	27.00	1.068	31.58	716	22.19
<b>Adresi bilinmeyen</b>	91		41		50	
<b>Toplam</b>	33.419	49.29	19.982	58.18	13.437	40.16

**Kaynak:SB(2004), “Sağlık İstatistikleri,2003”.**

**Tablo 3. Türkiye’de Erkeklerde Görülen Kansere Olgularının Görüldüğü Organa Göre Dağılımı (Yüzbinde), (2000)**

<b>Organlar</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>	<b>İnsidans (yüzbinde)</b>
Akciğer	5.387	26.96	15.68
Mide	1.493	7.47	4.35
Mesane	1.359	6.80	3.96
Prostat	1.152	5.77	3.35
Larenks	1.086	5.43	3.16
Deri	1.035	5.18	3.01
Beyin	754	3.77	2.20
Kolon	737	3.69	2.15
Rektum	660	3.30	1.92
Kemik iliği	646	3.23	1.88
Diğerleri	5.673	28.39	16.52
<b>Toplam</b>	<b>19.982</b>	<b>100.0</b>	<b>58.18</b>

**Kaynak: SB (2004), “Sağlık İstatistikleri, 2003”.**



**Tablo 4. Türkiye’de Kadınlarda Görülen Kanser Olgularının Görüldüğü Organa Göre Dağılımı (Yüzbinde), (2000)**

<b>Organlar</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>	<b>İnsidans (yüzbinde)</b>
Meme	3.354	24.96	10.02
Mide	836	6.22	2.50
Deri	797	5.93	2.38
Akciğer	692	5.15	2.07
Yumurtalık	634	4.72	1.89
Kolon	572	4.26	1.71
Beyin	536	3.99	1.60
Endometriyum	432	3.22	1.29
Serviks	417	3.10	1.25
Rektum	417	3.10	1.25
Diğerleri	4.750	35.35	14.35
<b>Toplam</b>	<b>13.437</b>	<b>100.0</b>	<b>40.16</b>

**Kaynak: SB (2004), “Sağlık İstatistikleri, 2003”.**

## GENEL BİLGİLER

Kolorektal kanserlerin oluşumunda multifaktöryal nedenler sözkonusudur. Çevresel ve lüminal multifaktöryal nedenlerle başlayan kolorektal kanser hastalığı, sonuçta somatik ve herediter mutasyonlara neden olabilen kalıtsal bir hastalık olarak tanımlanmaktadır(15).

Kolorektal kanserler genellikle ileri yaş hastalığıdır. Yaş ilerledikçe kansere yakalanma risk oranı yükselir. Çocukluk yaşlarında ise daha seyrek olarak görülür ve bu yaş grubundaki kolorektal kanserlerin prognozu çok kötü seyirlidir(16).

Kolon kanserinin oluşum mekanizmasını aydınlatan seyire göre bu tümörlerin genellikle uzunca bir aşamadan sonra adenomlardan geliştiği anlaşılmaktadır. Bu mekanizmaya göre başlangıçta normal olan epitelin adenoma, bunun da hücre çoğalmasına eşlik eden displastik değişikliklerle önce intramukozal karsinoma, daha sonraki aşamada da invaziv adenokarsinoma dönüşmesini içeren yıllar alan bir süreç vardır(17).

Genetik değişikliklerin birikimi sonucunda öncelikle kolon epitelinde fenotipik değişiklikler ortaya çıkar ve bu da adenom gelişimi ile ilişkilendirilir. Bazı adenomlar da invaziv karsinomaya doğru ilerleyerek metastaz yapma özelliği gösterirler(18,19).

Ailede kolorektal kanser öyküsü, polip, ileri yaş, inflamatuvar barsak hastalığı kolorektal kanser için artmış risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (Tablo 5). Diğer olası risk faktörleri olarak sedanter yaşam tarzı, yağ oranı yüksek diyet, düşük lifli besinlerden oluşan diyet, tekdüze beslenme şekli suçlanmaktadır.

**Tablo 5. Hayat Boyu Kolorektal Kanser Riski**

Özellikler	İnsidans (%)
Tüm nüfus için	5
İltihabi barsak hastalığı	15-20
Adenomatöz polip	Değişken
Hereditör nonpolipozis kolorektal kanser mutasyonu	70-80
Ailesel adenomatöz polipozis	95

Günlük kalsiyum alımının 1.25 ila 2 gr olduğu kişilerde adenomların rekürsünde risk azalması saptanmıştır. Folik asit, E vitamini ve D vitamini eksikliğinin kolon kanseri riskini artırma ihtimali vardır. Bazı çalışmalar göstermiştir ki, doymuş yağlardan zengin Batı tipi diyet kolon kanseri için artmış risk taşırken sebze ve meyveden zengin diyet kolorektal kanserden koruyucu etki göstermektedir(20).

Lifli gıdalar fekal karsinojenlerin konsantrasyonunu azaltmak ve bunların geçiş sürelerini kısaltmak yoluyla kansere karşı koruyuculuk sağlamaktadırlar.

Obezite ile kolon kanseri riski tam olarak anlaşılmamış olsa da insulin, leptin ve adiposit kaynaklı hormon olası risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir(21). Özellikle santral obezite, artmış vücut kitle indeksi kolorektal kanser için bir risk faktörüdür(22).

Adenomatöz polipleri olan kişilerde kolon kanseri riski yükselmiştir. Genel olarak kanser riski polipin histolojisi ve boyutu ile korelasyon gösterir. Bir polipin malign transformasyon potansiyeli villöz ve tübülovillöz adenomlar için tübüler adenomlara göre 8 ila 10 kat yüksek bulunmuştur. Yine 1 cm'den büyük adenomatöz poliplerin %1 kadarı habis iken 2 cm'den büyük adenomların %40 kadarı malindir(23).

Gerek ülseratif kolit gerekse Crohn hastalığı gibi iltihabi barsak hastalığı olan kişilerde de kolorektal kanser gelişimi riski artmıştır. Bu risk ülseratif kolitte daha da fazladır(24).

Birinci derece akrabalarından birinde kolon kanseri olan bireyde rölatif risk 1.72'ye, iki akrabasında kolon kanseri olanda rölatif riski 2.75'e çıkar. Tüm hereditör kanserlerin sadece %6'sını kolorektal kanserler oluşturur.

Genler fonksiyonlarını en az üç yolla kaybedebilirler, sonradan mutasyona uğrayabilirler, segment değişimi (heterozigosite kaybı) söz konusu olabilir, ya da hipermetilasyona uğrayabilirler. Mutasyon ve metilasyon kalıtsal olabilir. Heterozigosite kaybının oluşumu ise tümörün içinde olur.

Mutasyon bir gendeki kalıcı ve yapısal değişimdir. Bir nükleotid bazı değişebilir, ortadan kaybolabilir, ya da eklenebilir.

Nokta mutasyonları bir tek baz çiftte meydana gelen değişimlerdir. Yerine koyma mutasyonları tek bir baz değiştiğinde gelişir, genellikle “mis-sense” mutasyonları olup bunlar budanmış (kısa) protein oluşturmazlar. Çerçeve değişme mutasyon (frame shift mutation) şeklinde mutasyonlar genellikle “stop” koduna neden olurlar. Bu da protein kopyalamasının prematüre halde bitimine ve budanmış (kısa) protein oluşumuna neden olur. Neredeyse tüm APC gen mutasyonları (familial adenomatöz polipozis’e neden olan) “non-sense” mutasyonlar iken kalıtsal non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC) de ise gen onarımı sırasında oluşan “mis-sense” mutasyonlar söz konusudur. Birlikte bir hastalık fenotipi olmadan bir “mis-sense” mutasyonunu polimorfizmden ayırt etmek zordur.

Polimorfizm toplamda %1 oranında görülen genlerde yapısal bazen de işlevsel değişikliklerdir. Polimorfizm insan türünde sonsuz değişikliklerden sorumludur. Bazı genlerdeki polimorfizm kolorektal kanser riskinde artış ile birlikte dir.

Son zamanlarda APC genindeki I1307k kodonunda bir polimorfizm tanımlanmıştır. Bu kodondaki bir “non-sense” mutasyon ağır polipozise neden olmaktadır.

Kolorektal kanserlerde tümör baskılayıcı genlerden 5.kromozom q kolu 21 de yer alan (5q21) APC genin kalıtsal mutasyonu Familial Adenomatöz Polipozis’i, 17.kromozomdaki (17p13) p53 genin kalıtsal mutasyonu ise Li-Fraumeni sendromunu oluşturur.

Kolorektal kanser oluşumunda iki esas genetik yol vardır; Birinde kromozom instabilite yolu ki bunda tümör baskılayıcı gen inaktivasyonu ve proto-onkogen aşırı aktivasyonu söz konusudur, diğerinde ise mikrosatellit instabilite yolu vardır ve burada DNA’da yanlış eşleşme onarımının kaybı söz konusudur. Her iki yolda da adenom-karsinom ardışıklığında, normal dokudan adenom-karsinoma doğru gelişimde progresif bir genetik inaktivasyon ve aşırı aktivasyon vardır.

Hereditör nonpolipozis kolorektal kanser, Lynch Sendromları olarak da bilinmektedir. Lynch Tip I'de tümörler sadece kalın barsakta görülürken Lynch Tip II'de kalın barsak, endometrium ve overlerde de görülür(25).

Peutz-Jeghers Sendromu seyrek görülen otozomal dominant geçişli ve genellikle dudaklarda, yanak mukozasında ve parmaklarda melanositik maküller ve gastrointestinal hamartomatöz polipler ile tanınan bir hastalıktır(26). Bu hastalarda kolon kanseri riski ile birlikte diğer bazı neoplazmların da örneğin, seks kord tümörleri, pankreas kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri, uterus kanseri, melanom ve mide kanseri riski de artmıştır(27,28).

Juvenil polipozis otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Bunda da kolon kanseri riski artmıştır. Cowden Sendromu da hereditör kanser predispozisyon sendromlarından biri olup bu sendromlularda da kolon kanseri riski artmıştır.

Kolorektal kanser riski taşıyan kişiler için çeşitli tarama testleri mevcuttur. Tarama testlerinin amacı kanseri erken yakalamak içindir. 5 yıllık sağkalım açısından bakıldığında erken evre kolon kanserinde bu oran %90 iken evre IV'de sadece %5'dir. Kolon kanseri tanısı alan hastaların %40'ından azı erken tanı alabilmektedir(29).

Bugün rutin tarama testlerine rağmen küçük bir grup haricinde kanser tanısı konan olguların büyük çoğunluğunu semptomatik hastalar oluşturmaktadır.

Tarama testleri olarak dışkıda gizli kan testi, sigmoidoskopi, çift kontrastlı kolon radyogramı, bilgisayarlı tomografili kolonografi, kolonoskopi gibi tetkik yöntemleri mevcuttur.

Fekal okült kan testinin kolorektal kanser mortalitesini azalttığı gösterilmiştir(29). Yine bu testin erken tanı yüzdesini artırdığı da gösterilmiştir(30,31). Göreceli olarak bu test ucuz ve kullanımı basit bir işlemdir. Fakat hatalı negatif ve hatalı pozitif test sonuçları olasıdır. 40 yaşından sonra yıllık tarama testi olarak önerilmektedir(32).

60 cm fleksibl sigmoidoskopi desendan kolona dek incelemeye sedasyon gerektirmeden araştırma imkanı veren göreceli olarak pahalı olmayan bir yöntemdir. Düşük riskli kişilerde fekal gizli kan testi ile kombine olarak tarama testi olarak kullanılması uygun olmaktadır. Sigmoidoskopi ile tüm kolondaki lezyonların %50'sinin tespit edilememesi olasılığı mevcuttur(33). Bu nedenle hereditör nonpolipozis kolon kan-

seri riski olanlarda tarama testi olarak uygun değildir. Çünkü bunlarda lezyonların 2/3'ü sağ kolondadır.

Bazı durumlarda çift kontrastlı kolon grafisi ile sigmoidoskopinin kombine kullanımı tam kolonoskopinin yerini alabilir. Fakat çapı 1 cm'den küçük polipler için duyarlılığı sınırlıdır. Yine çift kontrastlı kolon grafisi herediter nonpolipozis kolon kanseri taraması için, ülseratif kolit ya da flat adenoma sendromu için uygun değildir(34).

Bilgisayarlı tomografi ile kolonografi hastanın uyumunun kolay olduğu sedasyon gerektirmeyen tekniktir. Fakat kolonoskopinin aksine şüpheli lezyonda biyopsi alamama dezavantajı mevcuttur. Kolonoskopinin tarama işlemindeki bir önemi de mevcut polip ve lezyonların çıkarılması yolu ile önleyici etkisinin de olmasıdır(35).

Karsinoembriyjenik antijen (CEA) in kolorektal kanser taramasında kullanılması uygun değildir. Düşük pozitif prediktif değeri nedeniyle yaklaşık kanserlerin %60'ında saptanmayabilir.

Kolon kanserinin erken tanısından moleküler testler de araştırılmaktadır. Dışkı örneklerinde K-ras mutasyonlarının ve diğer gen mutasyonlarının tetkiki için DNA analizleri gittikçe daha kolaylıkla yapılabilir duruma gelmiştir. Fakat bu testlerin klinikte kullanımı henüz tam olarak oturmamıştır. Halbuki bu testlerin dışkıda gizli kan testinden daha sensitif olma ihtimali vardır(36).

Epidemiyolojik araştırmalar karotenoidler, antioksidanlar, kalsiyum, D vitamini ve folik asid içeriği zengin besinlerin kolorektal kanser riskini azalttığı bildirilmektedir.

Yirmi yılı aşan bir süreden bu yana yapılan epidemiyolojik araştırmalar nonsteroidal antiinflamatuvar ajanların adenomatöz poliplerin formasyonunu yavaşlattığı veya önlediğini göstermiştir. Proksikam, sulindak ve aspirin bu ajanlara örnek olarak verilebilir. Bunlar prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) sentezinde rol alan siklooksijenaz enzimlerini (COX-1 ve COX-2) inhibe ederler. Selekoksisib, selektif bir COX-2 inhibitörüdür ve farelerde adenokarsinomun insidansını azalttığı gösterilmiştir. Aspirin hem COX-1 hem de COX-2'yi inhibe eder ve adenomların gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir(37). Yine selekoksisib'in kolorektal adenomların sayısını azalttığı saptanmıştır(38), fakat COX-2 inhibitörlerinin inme ve myokard infarktüsü gelişme riskini arttırdığı rapor edilmiştir(39,40).

Dünya sağlık örgütü kalın barsak habis tümörlerini histolojik olarak epitelyal ve malin endokrin tümörler olarak sınıflandırmıştır (Tablo 6).

**Tablo 6. Kalın Barsak Malin Tümörleri (Dünya Sağlık Örgütü Histolojik Klasifikasyonu)**

* Malin Epitelyal Tümörler
- Adenokarsinoma
- Musinöz adenokarsinoma
- Taşlı yüzük hücreli karsinoma
- Skuamöz hücreli karsinoma
- Adenoskuamöz karsinoma
- Küçük hücreli karsinoma (yulaf hücreli karsinoma)
- Andiferansiye karsinom
* Malin Endokrin Tümörler
- Karsinoid tümör
- Mikst-karsinoid-adenokarsinom

Tümörler histolojik grad olarak dört kategoride değerlendirilir (Tablo 7).

**Tablo 7. Tümörlerin Histolojik Gradları**

Grad 1 : iyi diferansiye	Düşük
Grad 2 : orta diferansiye	Grad
Grad 3 : az diferansiye	Yüksek
Grad 4 : andiferansiye	Grad

Kolorektal kanserli hastalarda histomorfolojiyi tanımlamada daha ayrıntılı parametreler de bulunur. Bunlar peritümöral inflamasyon, lenfatik damar invazyonu, venöz invazyon, perinöral invazyon parametreleridir (Tablo 8).

**Tablo 8. Ek histolojik parametreler**

Lenfatik damar invazyonu	L <sub>0</sub> : invazyon yok L <sub>1</sub> : invazyon var L <sub>x</sub> : invazyon değerlendirilmemiş
Venöz invazyon	V <sub>0</sub> : invazyon yok V <sub>1</sub> : Mikroskopik invazyon var V <sub>2</sub> : Makroskopik invazyon var V <sub>x</sub> : İnvazyon değerlendirilmemiş
Perinöral invazyon	Pn0 : invazyon yok Pn1 : invazyon var Pnx : invazyon değerlendirilmemiş

Günümüzde kolorektal kanserde evreleme için AJCC (“American Joint Comitee on Cancer”)’nin TNM sınıflandırılması kullanılmaktadır.

#### TNM Tanımları

##### Primer Tümör (T)

T<sub>x</sub> : Primer tümör değerlendirilemez

T<sub>0</sub> : Primer tümör odağı yok

T<sub>is</sub> : Karsinoma in situ, karsinom henüz yayılmamış: intraepitelyal veya lamina propria invazyonu (T<sub>is</sub>, muskularis mukozadan submukozaya uzantı yapmadan glanduler bazal membran (intraepitelyal) veya lamina propria (intramukozal) ile sınırlı kalan kanser hücrelerini kapsar.

T<sub>1</sub> : Tümör submukozayı invaze eder.

T<sub>2</sub> : Tümör muskularis propriayı invaze eder.

T<sub>3</sub> : Tümör muskularis propria içinden subserozayı ya da nonperitoneal perikolik veya perirektal dokuları invaze eder.

T<sub>4</sub> : Tümör doğrudan diğer organları veya yapıları invaze eder ve/veya viseral periton invazyonu saptanır (T<sub>4</sub> doğrudan invazyon seroza yoluyla kolon ve rek-



tumun diğ er segmentlerinin invazyonunu da kapsar; örneğ in, sigmoid kolonun bir çekum kanseri tarafından invazyonu.

Bölgesel Lenf Nodları (N)

$N_x$  : Bölgesel lenf nodları değ erlendirilemez

$N_0$  : Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değ il

$N_1$  : 1 ile 3 bölgesel lenf nodunda metastaz

$N_2$  : 4 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz

$N_3$  : Ana arter kökünde lenf nodu tutulumu

Uzak Metastaz (M)

$M_x$  : Uzak metastaz değ erlendirilemez

$M_0$  : Uzak metastaz mevcut değ il

$M_1$  : Uzak metastaz mevcut

**Tablo 9. TNM Evrelendirmesi**

	$M_0$			$M_1$
	$N_0$	$N_1$	$N_2$	
$T_1$	I	$III_A$	$III_C$	IV
$T_2$				
$T_3$	$II_A$	$III_B$		
$T_4$	$II_B$			

Tablo 9'da TNM evrelendirmesi özetlenmektedir. 5 yıllık sağ kalım prognozu evreye göre değ işir (Tablo 10).

**Tablo 10. Kolon kanserinde 5 yıllık sağkalım (Evreye göre)**

EVRE	Dağılım (%)
0-I	>90
II	70-85
III	55-70
IV	<10

Kolon kanserinde cerrahi teknikler tümör lokalizasyonuna göre belirlenir. Çekum veya çıkan kolon tümörlerinde; sağ hemikolektomi, transvers kolon sağ yarısı tümörlerinde; genişletilmiş sağ hemikolektomi, transvers kolon ortası tümörlerinde; genişletilmiş sağ hemikolektomi veya transvers kolon rezeksiyonu, transvers kolon sol yarısı tümörlerinde; genişletilmiş sol hemikolektomi, inen kolon tümörlerinde; sol hemikolektomi, sigmoid kolon tümörlerinde; sigmoid rezeksiyonu, metakron kolon tümörlerinde; total kolektomi yapılır. Ancak metakron tümörlerinde yerleşim yerine göre cerrahi teknik değişebilir. Özel durumlarda subtotal kolektomi yapılır.

Evre 0 tüm lezyonlar içinde en yüzeysel olanıdır ve lamina propria invazyonu olmaksızın sadece mukoza ile sınırlıdır. Cerrahi sınır temiz olmak üzere basit polipektomi ile tedavi sağlanırken eğer olgu basit polipektomi için uygun değilse yani lezyon büyük ise segmenter kolon rezeksiyonu yoluna gidilir.

Evre I olgularda hastalık lokalize olup küratif tedavi edilebilirlik oranı yüksektir. Potansiyel küratif cerrahi rezeksiyon yani tümör içeren segmentin sağlam onkolojik cerrahi sınırla ve lenfatik drene eden akımla çıkartılarak geride herhangi bir tümör odağının bırakılmadığı rezeksiyon yapılır.

Yine Evre II olgularda da potansiyel küratif rezeksiyon yapılır. Rutin adjuvan kemoterapi önerilmemektedir. 5-FU/FA (Mayo rejimi, 6 kür) tedavisi ile %2 hastaliksız sağkalım avantajı gösterilmiştir. Bazı klinik, patolojik ve moleküler kötü risk grupları araştırılmaktadır. Perforasyon, tam veya tama yakın obstrüksiyon, genç yaş, az diferansiye histoloji, T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>, 10 ganglionun altında lenf nodu çıkarımı olan vakalar (N<sub>x</sub>) riskli alt grubu oluştururlar. Riskli Evre II hastalara adjuvan kemoterapi uygulanabilir. Adjuvan radyoterapi endikasyonu yoktur. Seçilmiş hasta grubu (T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>; karın ön duvarı veya retroperitoneal, invazyon gibi) radyoterapi açısından değerlendirilmelidir.

Tanı esnasındaki evrelere giren olgu dağılımı yapıldığında bunların %65'ini Evre II ve III hastalar oluşturur (Tablo 11).

Evre III olgularda potansiyel küratif rezeksiyon yapılır ve adjuvan kemoterapi uygulanır.

**Tablo 11. Tanı esnasındaki evrelere göre olgu yüzdeleri**

Evre	Dağılım (%)
I	14
II ve III	65
IV	21
Toplam	100

5 FU bazlı adjuvan kemoterapiler rezeksiyon sonrası tüm Evre III hastalarında endikasyon almıştır(41,42,43,44,45,46).

Kemoterapi rejimleri FUFA (Mayo Klinik Rejimi), FOLFOX4 ve FOLFIRI önde gelen tedavi rejimleri olarak kullanılmaktadır.

Evre IV hastalarında izole karaciğer metastazında lezyon basit “wedge” rezeksiyon veya segmentektomi ile çıkartılabiliyorsa aynı seansta primer tümör ve metastazın rezeksiyonu yapılabilir. Karaciğer metastazı çıkarılmayan hastalarda hastanın klinik tablosuna göre primer tümöre yönelik palyatif cerrahi girişim yapılabilir. Hasta daha sonra kemoterapi açısından değerlendirilmelidir.

Over metastazları primer tümör cerrahisi sırasında çıkarılmalıdır. Komşuluk yolu ile over tutulumu peritoneal yayılım ile olan metastazdan daha iyi prognoza sahiptir. Bu hastalar daha sonra kemoterapi açısından değerlendirilir.

İlk cerrahi sırasında çıkartılmayan operabl karaciğer metastazları ve/veya akciğer metastazları kısa süre (1-3 ay) sonra ikincil girişimler ile tedavi edilir. Bekleme esnasında kemoterapi verilir. İkincil girişim öncesi tekrar genel (klinik, radyolojik) değerlendirme gereklidir.

Rezektabl olmayan karaciğer metastazları varlığında primer tümöre yönelik tedaviden sonra sistemik kemoterapi ve/veya hepatik lokal tedaviler uygulanır.

Kanayan veya tıkanan primer lezyonlarda mümkünse cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır. Mümkün olmaz ise tıkanıklığın giderilmesi için intratümöral stentler veya fekal diversiyon (ileostomi-kolostomi) uygulanır.

Kemoterapi tolere edebilecek hastalara uygulanmalıdır. Palyatif radyoterapi, kanama, tıkanma hallerinde veya ağrıyı hafifletmek için yapılabilir.

Potansiyel küratif karaciğer metastazların rezeksiyonundan sonra ek sistemik tedavinin rolü henüz kesinleşmiş değildir.

Kolon kanserinde lokal yinelemede tedavi mümkün ise cerrahi olmalıdır. Seçilmiş olgularda karaciğer metastazlarının rezeksiyonu önerilmektedir. Yine izole akciğer veya over metastazlarında rezeksiyon mutlaka değerlendirilmelidir. Sistemik hastalıkta kemoterapi uygulanmalıdır. Kemoterapi rejimleri olarak 5FU bazlı rejimler, FUFA + İrinotekan (FOLFIRI), FUFA + Oksaliplatin (FOLFOX6), FUFA + Bevasizumab, FOLFIRI+ Bevasizumab, İrinotekan + Setuksimab, Kapesitabin + Oksaliplatin (XELOX), Kapesitabin + İrinotekan (XELIRI) en sık kullanılan rejimlerdir(47,48,49,50,51,52).

## HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 1995-2005 yılları arasında tanı almış ve İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'ne başvurmuş TNM evreleme sistemine göre Evre III kolon kanseri hastalar alındı. 125 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

Evre III kolon kanseri tanımında  $T_1N_1M_0$ ,  $T_2N_1M_0$ ,  $T_3N_1M_0$ ,  $T_4N_1M_0$ ,  $T_1N_2M_0$ ,  $T_2N_2M_0$ ,  $T_3N_2M_0$ ,  $T_4N_2M_0$  bilinmektedir.

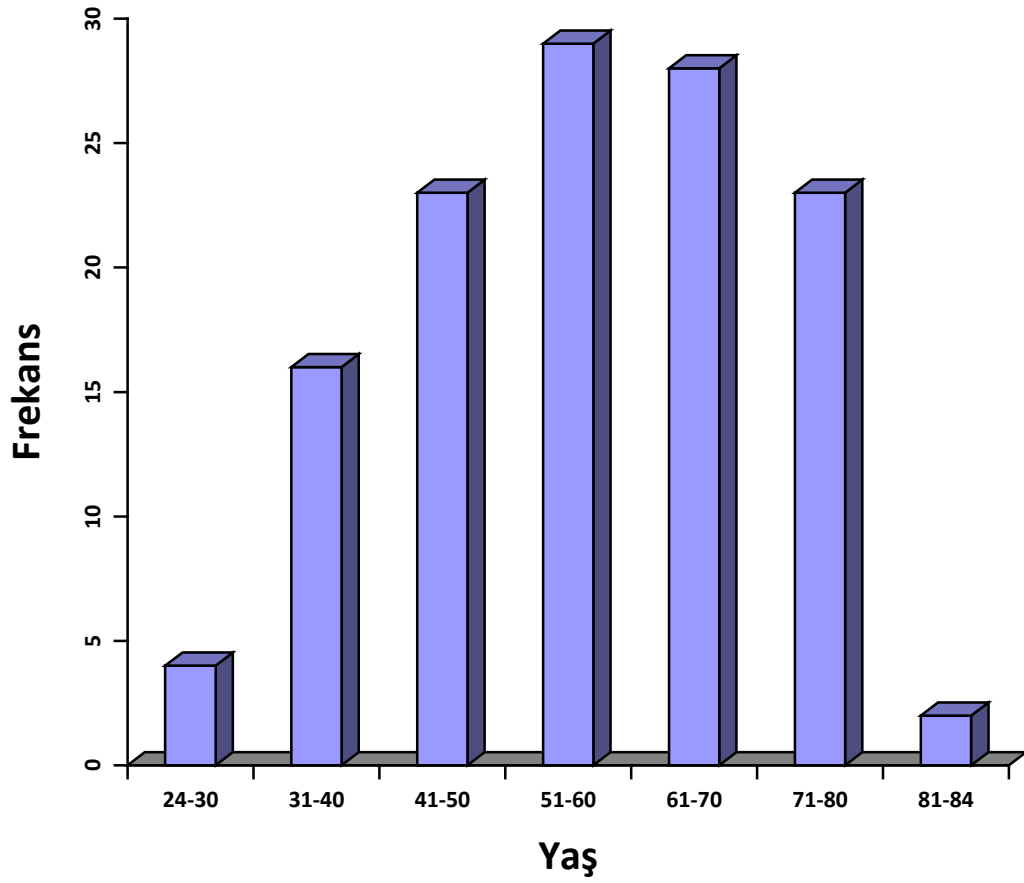
Hasta verileri; servis ve poliklinik kayıtlarından, takibi eksik olanları ise telefon ile görüşülerek elde edildi.

Olgularımızda hesaplanan LNR'nin median değeri 0.2 idi. Bu değeri kendi sınır değerimiz olarak kabul ettik. Sıklık tabloları ve istatistiksel karşılaştırmalar SPSS11.0 istatistiksel paket program ile hesaplandı. Genel sağkalım ve hastalısız sağkalım hesapları Kaplan-Meier yöntemi ile sınıandı. Gruplar arasındaki anlamlılık log-rank ile test edildi.  $P=0,05$  istatistiksel anlamlılık sınırı kabul edildi.

## BULGULAR

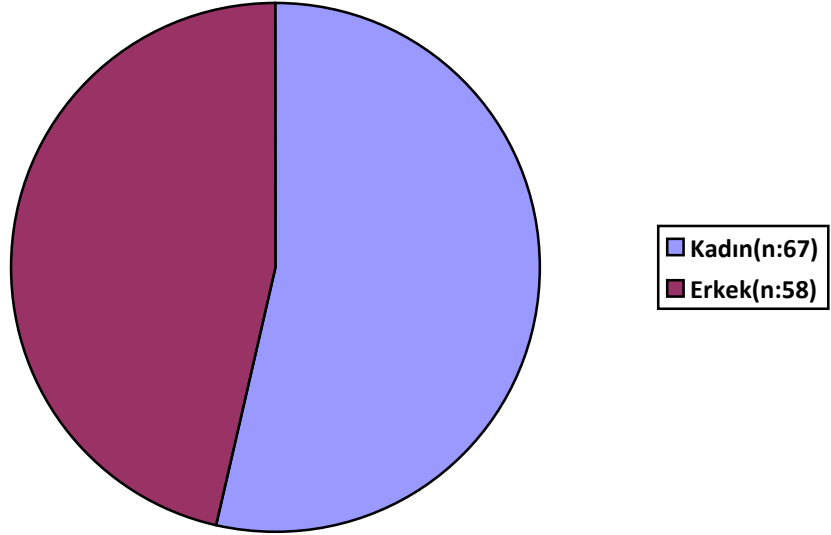
Hasta Sayısı: Bu çalışmada toplam 125 hasta değerlendirilmiştir.

Yaş: Hastaların ortalama yaşı 56.2, medyan yaşı 57 idi. En genç hasta 24, en yaşlı hasta 84 yaşındaydı (Şekil 1).



Şekil 1. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Cinsiyet: Hastaların 58'i (%53.6) erkek, 67'si (%46.4) kadın idi (Şekil 2).



**Şekil 2. Hastaların cinsiyete göre dağılımı**

Median (ortanca) izlem süresi 42 ay (7-149) idi. Median (ortanca) yaş 57 yıl (24-84) idi. Mean (ortalama) izlem süresi  $48.63 \pm 33.98$  ay idi. Mean (ortalama) yaş  $56.26 \pm 13.89$  yıl idi.

**Tablo 12. Hastaların Tümör Lokalizasyonları**

Tanımlanan Lokalizasyonlar	N	%
Çekum	15	12
Asendan kolon	4	3.2
Hepatik fleksura	6	4.8
Sağ kolon	24	19.2
Transvers kolon	15	12
Splenik fleksura	5	4
Sol kolon	12	9.6
Desendan kolon	3	2.4
Sigmoid	32	25.6
Rektosigmoid	8	6.4
Sigmoid & çekum (çift primer)	1	0.8
Toplam	125	100



**Tablo 13. Hastalara uygulanan operasyonlar**

Tanımlanan Operasyon Tipi	N	%
Anterior rezeksiyon	6	4.8
Anterior rezeksiyon + mezorektum eksizyonu	1	0.8
Anterior rezeksiyon + sağ hemikolektomi	1	0.8
Sağ hemikolektomi	46	36.8
Sağ hemikolektomi + omentektomi	1	0.8
Sağ hemikolektomi + parsiyel duodenum rezeksiyonu	2	1.6
Sağ hemikolektomi + kolesistektomi	1	0.8
Genişletilmiş sağ hemikolektomi	1	0.8
Distal subtotal gastrektomi + parsiyel kolon rezeksiyonu	1	0.8
Transvers kolon rezeksiyonu	5	4
Transvers kolon + mide rezeksiyonu	1	0.8
Transvers kolon + sol fleksura segmental rezeksiyon	1	0.8
Genişletilmiş transvers kolon rezeksiyonu	1	0.8
Sol hemikolektomi	18	14.4
Sol hemikolektomi + sol ooforektomi	2	1.6
Sol hemikolektomi + TAH + BSO	1	0.8
Sol hemikolektomi + sigmoidektomi + splenektomi	1	0.8
Sigmoidektomi	22	17.6
Sigmoidektomi + ileum rezeksiyonu	1	0.8
Sigmoidektomi + splenektomi	1	0.8
Subtotal kolektomi	5	4
Subtotal kolektomi + splenektomi	1	0.8
Total kolektomi	5	4
Toplam	125	100

**Tablo 14. Hastaların cerrahi sınır durumu**

	<b>n</b>	<b>%</b>
Negatif	124	99.2
Pozitif	1	0.8
Toplam	125	100

**Tablo 15. Hastaların Performans Statusu (PS)**

PS	N	%
0	88	70.4
1	35	28
2	1	0.8
3	1	0.8
Toplam	125	100

**Tablo 16. Hastaların T (tümör) ve N (nodal tutulum) dağılımları**

	<b>N<sub>1</sub></b>		<b>N<sub>2</sub></b>		<b>Toplam</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
T <sub>1</sub>	0	0	0	0	0	0
T <sub>2</sub>	4	3.2	0	0	4	3.2
T <sub>3</sub>	58	46.4	37	29.6	95	76
T <sub>4</sub>	16	12.8	10	8	26	20.8
Toplam	78	62.4	47	37.6	125	100

**Tablo 17. Hastalarda lenfatik invazyon durumu**

	N	%
Negatif	16	12.8
Pozitif	44	35.2
Belirtilmemiş	65	52
Toplam	125	100

**Tablo 18. Hastaların patolojik gradlara göre dağılımı**

Grad	N	%
I	9	7.2
II	97	77.6
III	5	4
IV	14	11.2
Toplam	125	100

**Tablo 19. Hastaların damar invazyonu durumu**

	N	%
Negatif	43	34.4
Pozitif	31	24.8
Belirtilmemiş	51	40.8
Toplam	125	100

**Tablo 20. Hastaların perinöral invazyon durumu**

	N	%
Negatif	30	24
Pozitif	31	24.8
Belirtilmemiş	64	51.2
Toplam	125	100

**Tablo 21. Hastaların Kapsül İnvazyonu durumu**

	N	%
Negatif	5	4
Pozitif	38	30.4
Belirtilmemiş	82	65.6
Toplam	125	100

**Tablo 22. Hastaların histopatolojik dağılımları**

Histopatolojik Tanı	n	%
Adeno Ca (kribriform alanlar içeren)	3	2.4
Adeno Ca (müsinöz ve papiller alanlı)	1	0.8
Adeno Ca	87	69.6
Adeno Ca (müsinöz)	27	21.6
Adeno Ca (papiller)	1	0.8
Adeno Ca (Tübüler)	1	0.8
Adeno Ca(Taşlı yüzük hücreli)	5	4
Toplam	125	100

**Tablo 23. Hastaların çıkarılan toplam lenf nodu sayısı**

<b>Adet (lenf nodu)</b>	<b>n: (hasta sayısı)</b>	<b>%</b>
2	3	2.4
3	1	0.8
4	2	1.6
5	1	0.8
6	2	1.6
7	4	3.2
8	5	4
9	8	6.4
10	5	4
11	7	5.6
12	5	4
13	6	4.8
14	7	5.6
15	9	7.2
16	4	3.2
17	2	1.6
18	4	3.2
19	4	3.2
20	7	5.6
21	4	3.2
22	7	5.6
23	3	2.4
24	2	1.6
25	5	4
28	2	1.6
30	2	1.6
33	3	2.4
34	1	0.8
36	1	0.8
37	2	1.6
40	1	0.8
41	1	0.8
44	1	0.8
45	1	0.8
46	1	0.8
49	1	0.8
53	1	0.8
57	1	0.8
<b>Toplam</b>	<b>125</b>	<b>100</b>

**Tablo 24. Hastalarda çıkarılan negatif lenf nodu sayısı**

<b>Adet (lenf nodu)</b>	<b>n: (hasta sayısı)</b>	<b>%</b>
0	2	1.6
1	3	2.4
2	4	3.2
3	4	3.2
4	5	4
5	5	4
6	5	4
7	7	5.6
8	6	4.8
9	7	5.6
10	4	3.2
11	8	6.4
12	5	4
13	6	4.8
14	9	7.2
15	7	5.6
16	3	2.4
17	4	3.2
18	3	2.4
19	4	3.2
20	1	0.8
21	4	3.2
22	2	1.6
23	1	0.8
25	1	0.8
26	1	0.8
27	1	0.8
28	1	0.8
33	3	2.4
34	2	1.6
39	1	0.8
42	2	1.6
43	1	0.8
46	1	0.8
52	1	0.8
56	1	0.8
<b>Toplam</b>	<b>125</b>	<b>100</b>

**Tablo 25. Hastalarda çıkarılan pozitif lenf nodu**

<b>Adet (lenf nodu)</b>	<b>n: (hasta sayısı)</b>	<b>%</b>
1	41	32.8
2	21	16.8
3	16	12.8
4	12	9.6
5	8	6.4
6	1	0.8
7	3	2.4
8	10	8
9	4	3.2
10	2	1.6
11	1	0.8
12	1	0.8
13	1	0.8
14	1	0.8
16	1	0.8
19	1	0.8
27	1	0.8
Toplam	125	100

**Tablo 26. Hastalarda belirtilen komorbidite**

Belirtilen Hastalıklar	N	%
Diabetes Mellitus	17	13.6
Kalp kapak hastalığı	3	2.4
İskemik kalp hastalığı	8	6.4
Hipertansiyon	30	24
Peptik ulkus	3	2.4
Konjestif kalp yetmezliği	1	0.8
Meme Ca (opere) (hastaliksız takipte)	1	0.8
Bazal cilt Ca	1	0.8
Kolelityazis	4	3.2
Ürolityazis	1	0.8
Guatr	3	2.4
KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı)	2	1.6
Romatoid artrit	1	0.8
Psöriyazis	1	0.8
Kronik hepatit B	1	0.8
Hipofiz adenomu	1	0.8
Serebral ateroskleroz	1	0.8



**Tablo 27. Hastalara uygulanan adjuvan terapi**

Adjuvan Tedavisi	N	%
FUFA	107	85.6
FUFA, RT	8	6.4
FUFA, Raltitrexed	1	0.8
FUFA, levamizol	4	3.2
Tegafururasil, kalsiyum folinat	1	0.8
FUFA, irinotekan	1	0.8
Adjuvan tedavi almayanlar	3	2.4
Toplam	125	100

**Tablo 28. Hastalara uygulanan kemoterapi kür sayısı**

Kür Sayısı	N	%
2	1	0.8
3	5	4
4	2	1.6
5	6	4.8
6	106	84.8
7	2	1.6
Verilmeyen	3	2.4
Toplam	125	100

**Tablo 29. Grad 3-4 yan etkiler**

Belirtilen yan etkiler	N	% (Genel)
Diyare	22	17.6
Bulantı-kusma	15	12
Mukozit	26	20.8
Nötropeni (Febril)	3	2.4
Alerji	1	0.8
Angina pectoris	1	0.8
Trombositopeni	1	0.8

**Tablo 30. Kemoterapi uygulanan hastalarda doz azaltılması**

Belirtilen doz redüksiyon oranı (%)	N	% (Genel)
20	16	12.8
25	3	2.4
30	1	0.8
Toplam	20	16

**Tablo 31. Kemoterapi uygulanan hastalarda doz azaltılması nedeni**

Belirtilen Nedenler	N	% (Genel)
Enfeksiyon	3	2.4
Bitkisel tedavi kullanımı	1	0.8
Yan etkiler	13	10.4
Yaşlılık	4	3.2

**Tablo 32. KT Erteleme/Değiştirme/Bırakma**

	N	% (Genel)
Bırakma	3	2.4
Değiştirme	2	1.6
Erteleme (1 hafta)	10	8
Erteleme (2 hafta)	11	8.8

**Tablo 33. Hastaların son durumu**

	N	%
Sağ	95	76
Ölü	30	24
Toplam	125	100

**Tablo 34. İkincil kanser durumu**

	N	% (Genel)
İkinci primer kolon Ca	2	1.6
Endometrium Ca	1	0.8
Toplam	3	2.4

**Tablo 35. Hastaların İlk Nüks Yerleri**

Belirtilen Lokalizasyonlar	N	% (Genel)
Akciğer ve Beyin	1	0.8
Akciğer ve kolon	1	0.8
Akciğer	2	1.6
Akciğer ve karaciğer	2	1.6
Mediasten	1	0.8
Karaciğer	21	16.8
Anostomoz hattı	3	2.4
Karaciğer + Beyin	1	0.8
Kolon	2	1.6
Vertebra	4	3.2
Sakrum	2	1.6
Batın içi kitle	6	4.8
Omental kek	1	0.8
Paraaortik LAP	4	3.2
Periton	3	2.4

**Tablo 36. Nüks sonrası uygulanan tedaviler**

Kullanılan Tedavi Seçenekleri	N (seçim sayısı)	% (Genel)
FUFA	4	3.2
FUFA + Bevasizumab	1	0.8
FUFA + Oksaliplatin	8	6.4
FUFA + İrinotekan	11	8.8
FUFA + İrinotekan + Bevasizumab	1	0.8
Kapesitabin + Oksaliplatin	3	2.4
Kapesitabin	7	5.6
Tegafur urasil + Kalsiyum folinat	3	2.4
Tegafur urasil + Oksaliplatin	4	3.2
Karaciğer metastazektomi	4	3.2
Palyatif RT	5	4
CCNU	3	2.4

**Tablo 37. Hastaların son durumu**

Son Durum	N	%
Hastalısız	71	56.8
Hastalıklı	54	43.2
Ölen	30	24
Yaşayan	95	76

### **Genel Sağkalım (OS)**

Sağkalım tüm gruplar için ortalama yaşam süresi (meantime)  $109.2 \pm 6.3$  ay (Güvenlik aralığı (CI) %95) (96.9-121.5) idi. 5 yıllık sağkalım  $\%70.3 \pm 5.0$  idi.

### **Lenfatik İnvazyona göre (OS)**

Lenfatik invazyon negatif olanlar için (OS) ortalama yaşam süresi (meantime)  $91.4 \pm 14.2$  ay (CI %95) (63.6 - 119.3) idi. 5 yıllık sağkalım  $\%65.0 \pm 16.5$  idi.

Lenfatik invazyon pozitif olanlar için (OS) ortalama yaşam süresi (meantime)  $73.4 \pm 4.7$  ay (CI %95) (64.24 - 82.63) idi. 5 yıllık sağkalım  $\%66.2 \pm 9.4$  idi.  $p=0.615$  anlamsız bulundu.

### **Venöz Damar İnvazyonuna göre (OS)**

Damar invazyonu pozitif olanlar için ortalama yaşam süresi (meantime)  $58.08 \pm 5.24$  ay güvenlik aralığı (CI %95) (47.81-68.34), 5 yıllık sağkalım  $\%45.9 \pm 14.9$  idi.

Damar invazyonu negatif olanlar için ortalama yaşam süresi (meantime)  $107.90 \pm 7.34$  ay güvenlik aralığı (CI %95) (93.51-122.29), 5 yıllık sağkalım  $\%76.6 \pm 7.7$  idi.  $p=0.13$  anlamsız bulundu.

### **Perinöral İnvazyona göre (OS)**

Perinöral invazyon negatif olanlar için (OS) ortalama yaşam süresi (meantime)  $107.8 \pm 9.2$  ay (CI %95) (89.7 - 125.9) idi. 5 yıllık sağkalım  $\%77.4 \pm 10.5$  idi.

Perinöral invazyon pozitif olanlar için (OS) ortalama yaşam süresi (meantime)  $74.2 \pm 6.0$  (CI %95) (62.5 - 85.9) idi. 5 yıllık sağkalım  $\%68.6 \pm 12.2$  idi.  $p=0.579$  anlamsız bulundu.

Kapsul invazyonu negatif olanlar için (OS) 5 vakada ölen olmadığı için istatistiksel hesap yapılamadı. Kapsul invazyonu pozitif olanlarda 5 yıllık sağkalım %65.4 ± 9.0 idi.

#### **Cinsiyete göre (OS)**

Erkekler için (OS) ortalama yaşam süresi (meantime) 85.6 ± 9.1 ay (CI %95) (67.7 - 103.5) idi. 5 yıllık sağkalım %52.4 ± 8.1 idi.

Kadınlar için (OS) ortalama yaşam süresi (meantime) 133.7 ± 5.5 ay (CI %95) (123.0 - 143.4) idi. 5 yıllık sağkalım %88.3 ± 4.2 p<0.001 ileri derecede anlamlı bulundu.

#### **LNR'na göre (OS)**

LNR 0.2'den küçük olanlar için (OS) ortalama yaşam süresi (meantime) 120.5 ± 7.3 ay (CI %95) (106.1 - 134.9) idi. 5 yıllık sağkalım %75.3 ± 6.5. LNR 0.2 ve daha büyük olanlar için (OS) ortalama yaşam süresi (meantime) 92.8 ± 9.0 ay (CI %95) (75.2 - 110.3) 5 yıllık sağkalım %64.0 ± 7.7, p=0.074 klinik olarak anlamlı fakat istatistiksel olarak sınırda anlamsız.

#### **Hastaliksız Sağkalım (DFS)**

Tüm gruplar için hastaliksız ortalama yaşam süresi (meantime) 87.7 ± 6.3 ay idi (CI %95) (75.4 - 100.0). 5 yıllık sağkalım %53.1 ± %4.9 bulundu.

#### **Lenfatik İnvazyona göre(DFS)**

Lenfatik invazyon negatif olanlar için (DFS) ortalama yaşam süresi (meantime) 74.2 ± 15.1 ay (CI %95) (44.7 - 103.7) idi. 5 yıllık sağkalım %45.7 ± 17.2 bulundu.

Lenfatik invazyon pozitif olanlar için (DFS) ortalama yaşam süresi (meantime)  $55.2 \pm 5.9$  (CI %95) %43.7 - 66.7) 5 yıllık sağkalım  $\%53.9 \pm 8.3$  ay.  $p=0.722$  anlamsız bulundu.

### **Venöz Damar İnvazyonuna göre (DFS)**

Damar invazyonu pozitif olanlar için ortalama yaşam süresi (meantime)  $38.28 \pm 3.63$  ay, güvenlik aralığı (CI %95) (31.15-45.38) idi. 4 yıllık sağkalım  $\%44.2 \pm 10.4$  bulundu.

Damar invazyonu negatif olanlar için ortalama yaşam süresi (meantime)  $92.79 \pm 9.17$  ay, güvenlik aralığı (CI %95) (74.03-11.54) idi. 4 yıllık sağkalım  $\%69.9 \pm 8.0$  bulundu.  $p=0.013$  anlamlı bulundu.

### **Perinöral invazyona göre(DFS)**

Perinöral invazyon negatif olanlar için (DFS) ortalama yaşam süresi (meantime)  $93.4 \pm 10.3$  (CI %95) (73.2 - 113.6) idi. 5 yıllık sağkalım  $\%62.9 \pm 10.5$  bulundu. Perinöral invazyon pozitif olanlar için (DFS) ortalama yaşam süresi (meantime)  $58.8 \pm 6.7$  (CI %95) (45.7 -71.8) idi. 5 yıllık sağkalım  $\%52.9 \pm 9.8$  bulundu.  $p=0.214$  anlamsız bulundu.

Kapsul invazyonu negatif olanlar için (DFS) ortalama yaşam süresi (meantime)  $101.8 \pm 19.9$  ay (CI %95) (62.9 - 140.7) idi. Vaka sayısı yetersiz olduğundan 5 yıllık hastaliksız sağkalım değeri hesaplanamamıştır.

Kapsul invazyonu pozitif olanlar için (DFS) ortalama yaşam süresi (meantime)  $88.1 \pm 10.7$  ay (CI %95) (67.2 - 109.0) idi. 5 yıllık sağkalım  $\%50.9 \pm 8.8$   $p=0.339$  anlamsız bulundu.

### **Cinsiyete Göre (DFS)**

Erkekler için (DFS) ortalama yaşam süresi (meantime)  $78.5 \pm 9.0$  ay (CI %95) (61.0 - 96.1) idi. 5 yıllık sağkalım  $\%43.7 \pm 7.3$  bulundu.

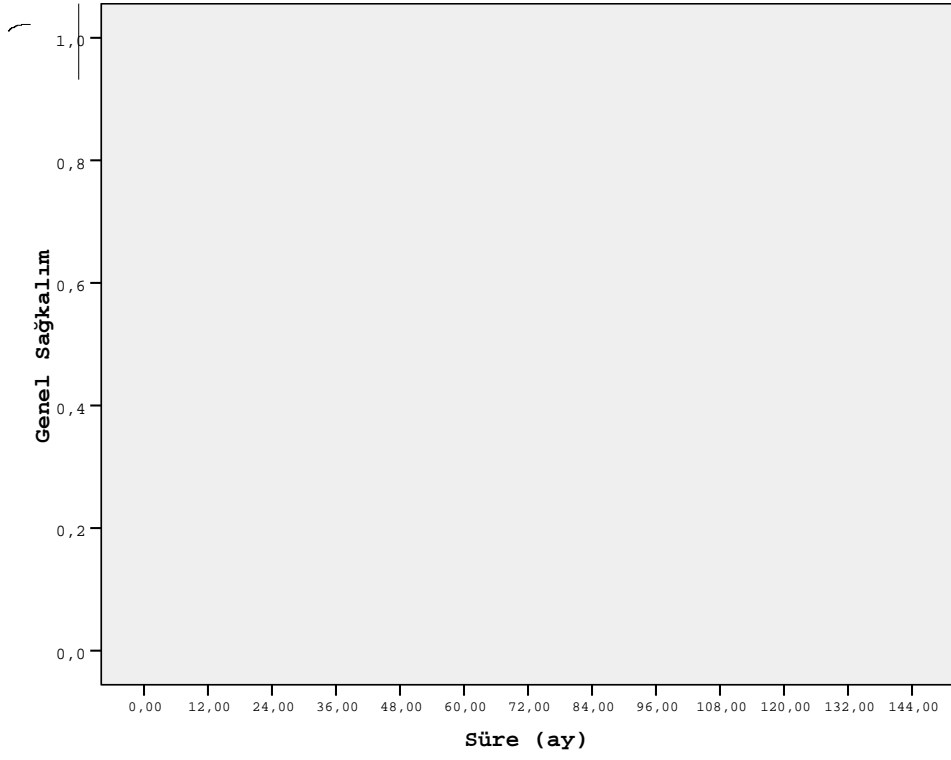


Kadınlar için (DFS) ortalama yaşam süresi (meantime)  $94.4 \pm 8.7$  ay (CI %95) (77.4 - 111.4) idi. 5 yıllık sağkalım  $\%60.8 \pm 6.4$  ve  $p=0.211$  anlamsız bulundu.

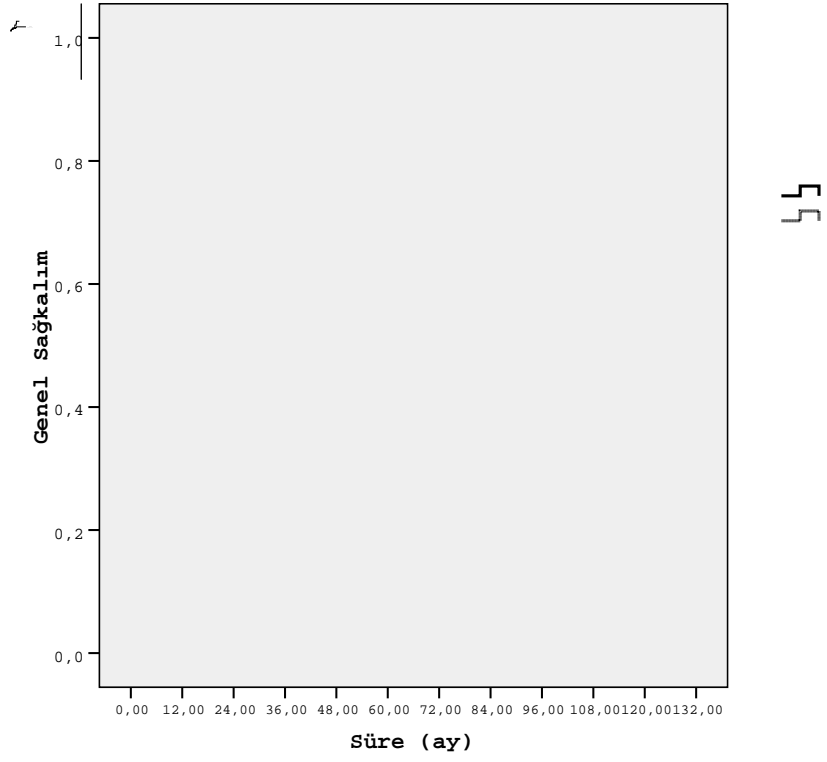
**LNR'na göre (DFS)**

LNR 0.20'den küçük olanlar için (DFS); ortalama yaşam süresi (meantime)  $100.6 \pm 8.6$  ay (CI %95) (83.7 - 117.5) idi. 5 yıllık sağkalım  $\%64.1 \pm 6.7$  idi.

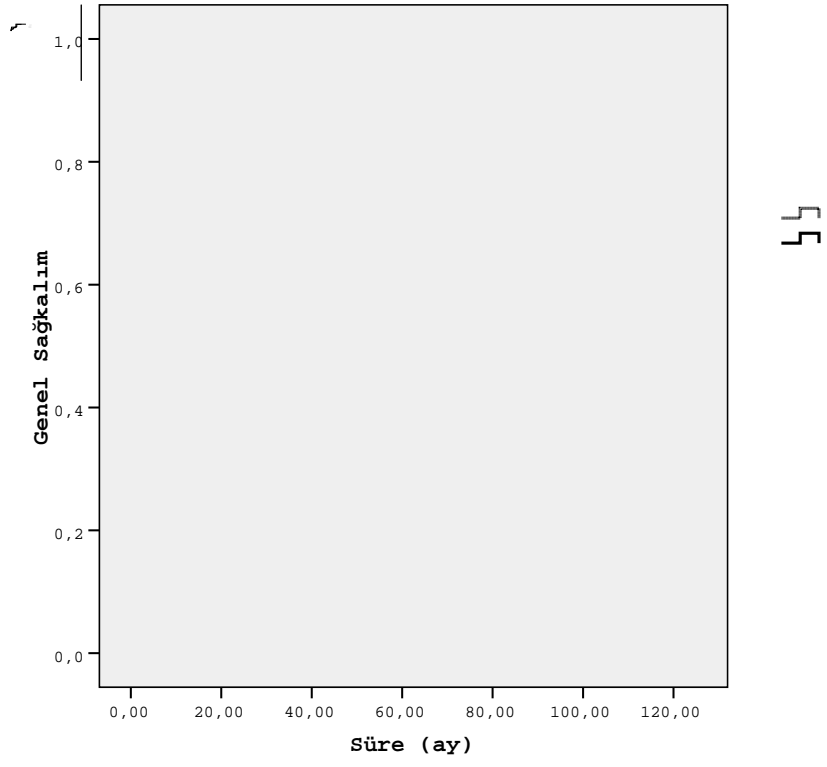
LNR 0.20'ye eşit ve büyük olanlar için (DFS) ortalama yaşam süresi (meantime)  $71.7 \pm 8.3$  ay (CI %95) (55.4 - 88.0) idi. 5 yıllık sağkalım  $\%42.3 \pm 7.0$   $p=0.017$  anlamlı bulundu.



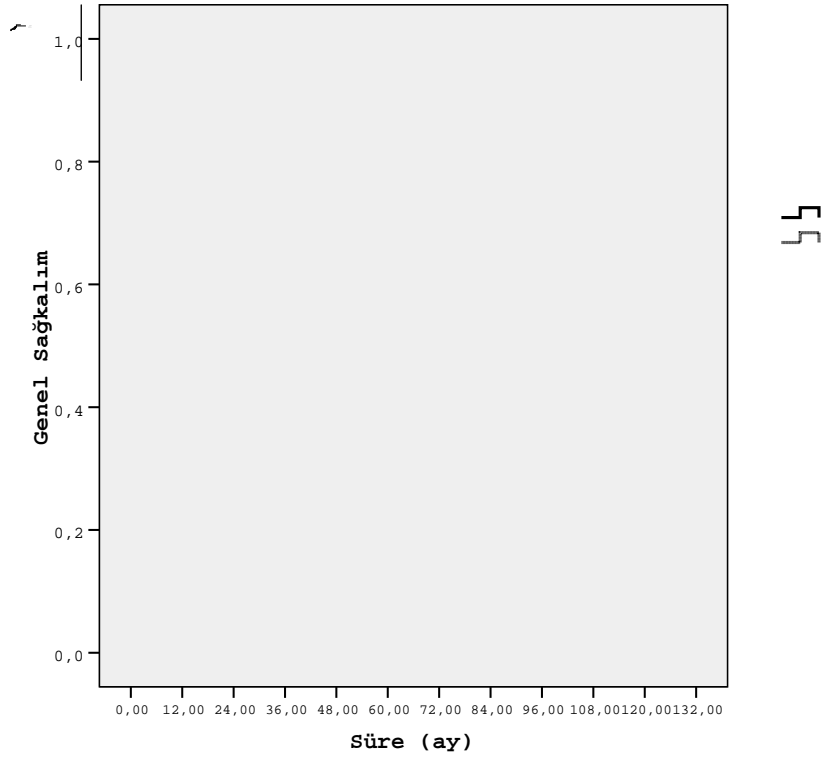
Şekil 3.



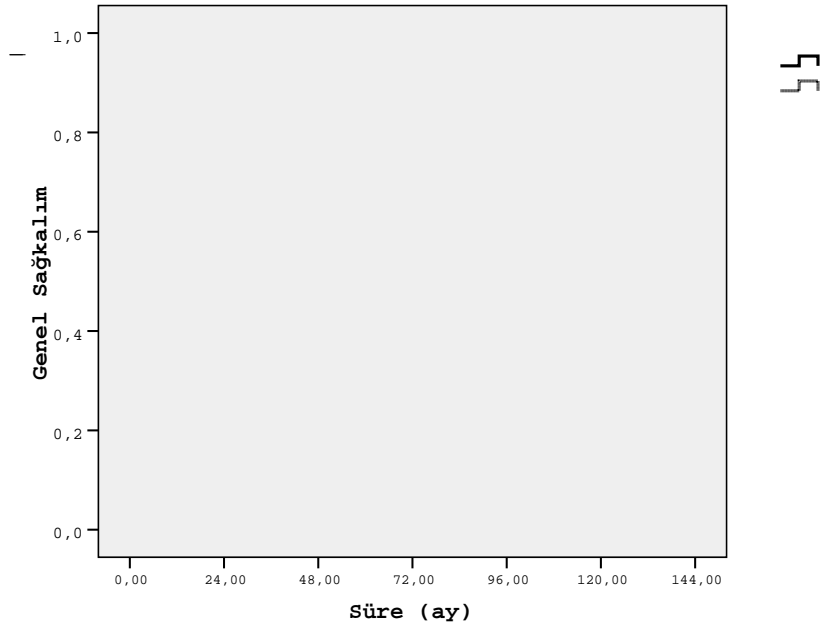
Şekil 4.



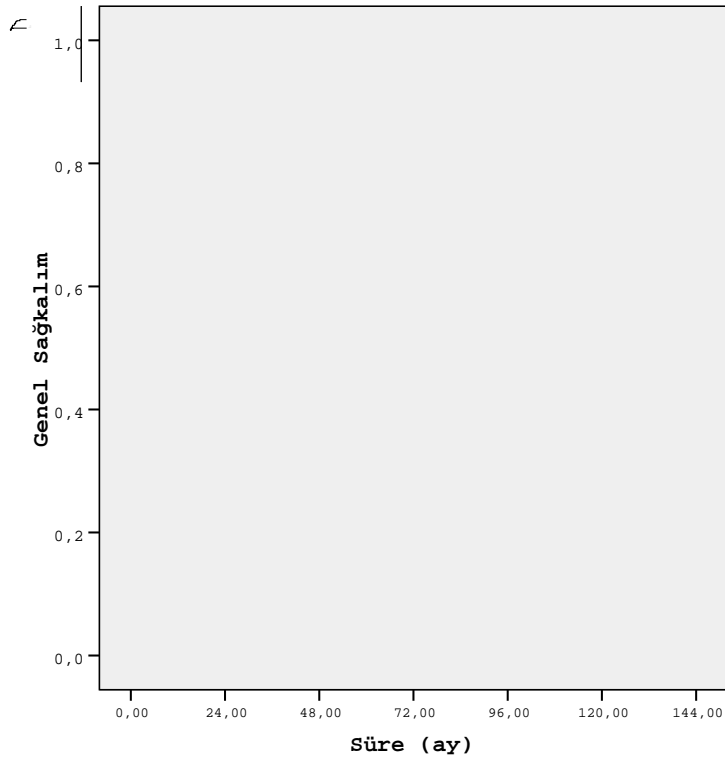
Şekil 5.



Şekil 6.

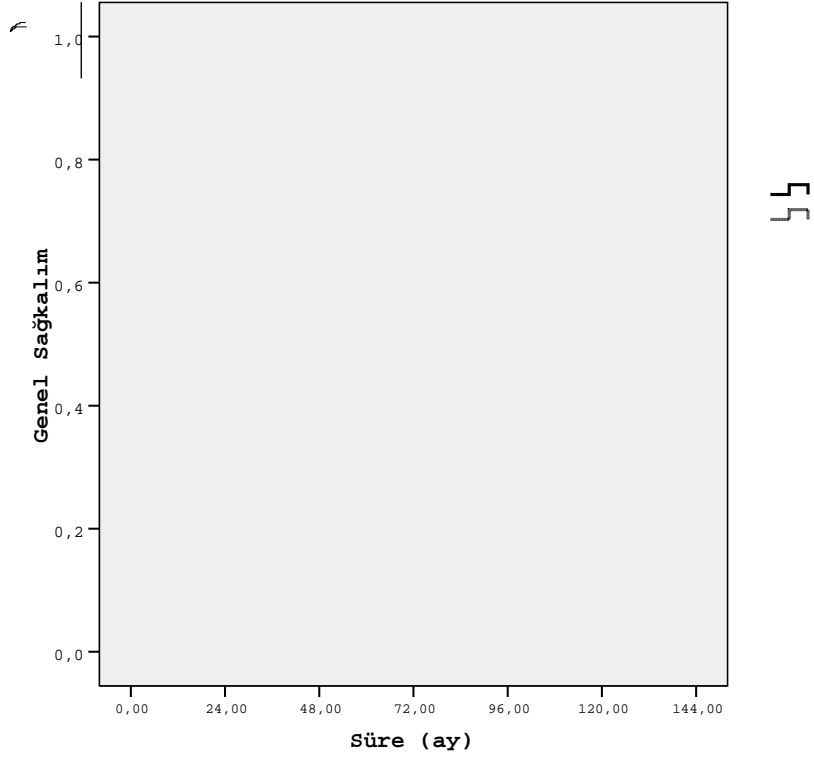


Şekil 7.



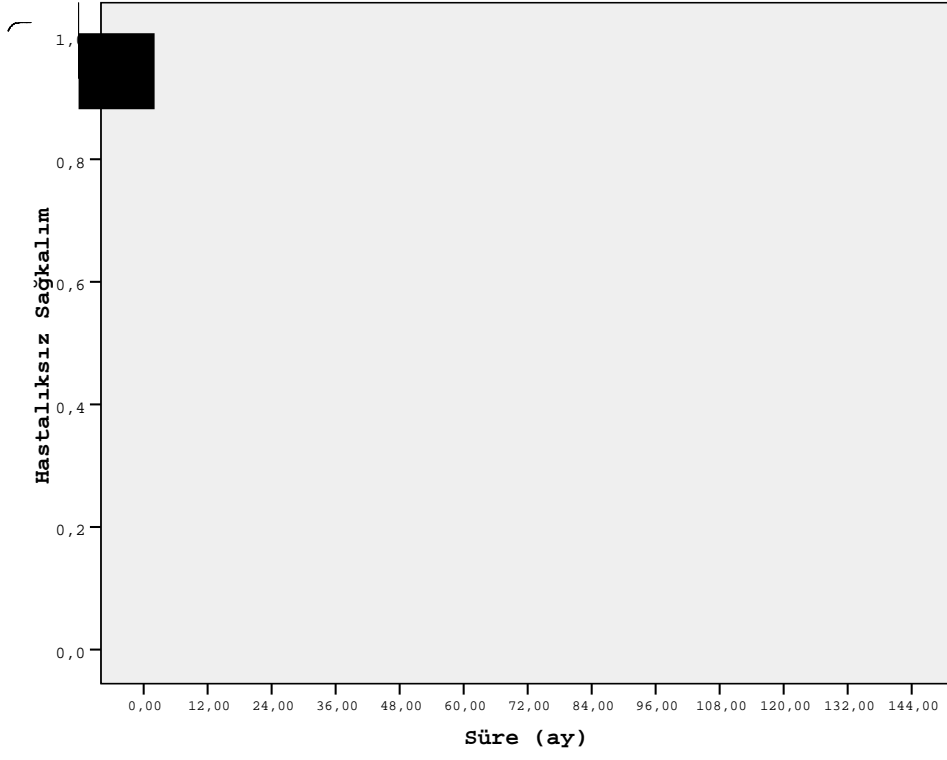
55

Şekil 8.

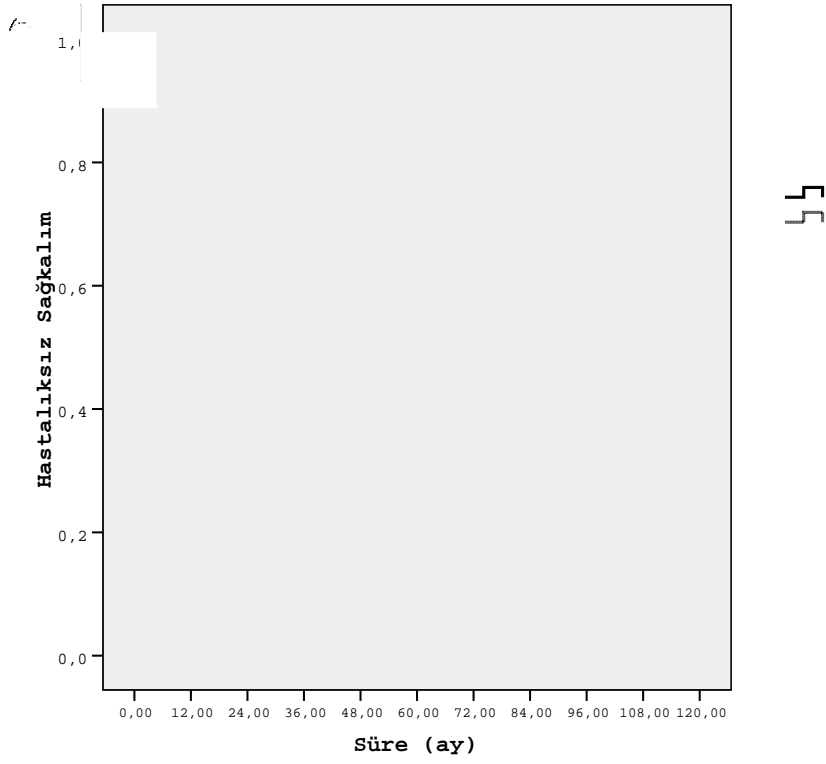


Şekil 9.

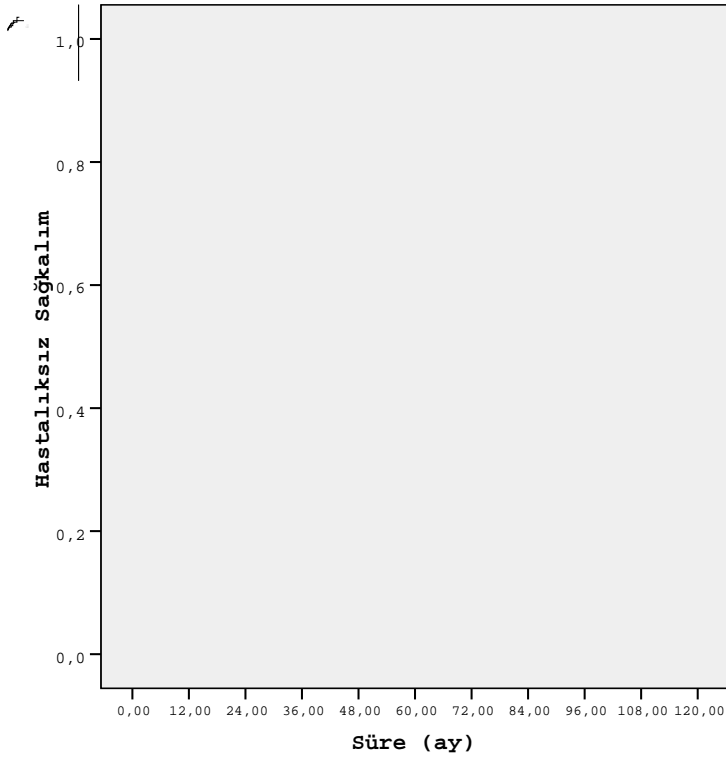




Şekil 10.

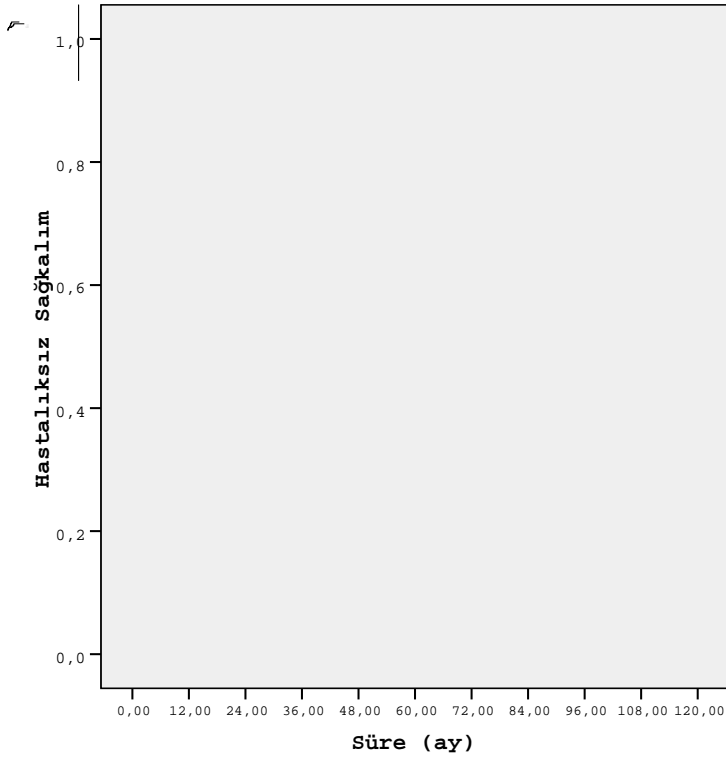


Şekil 11.



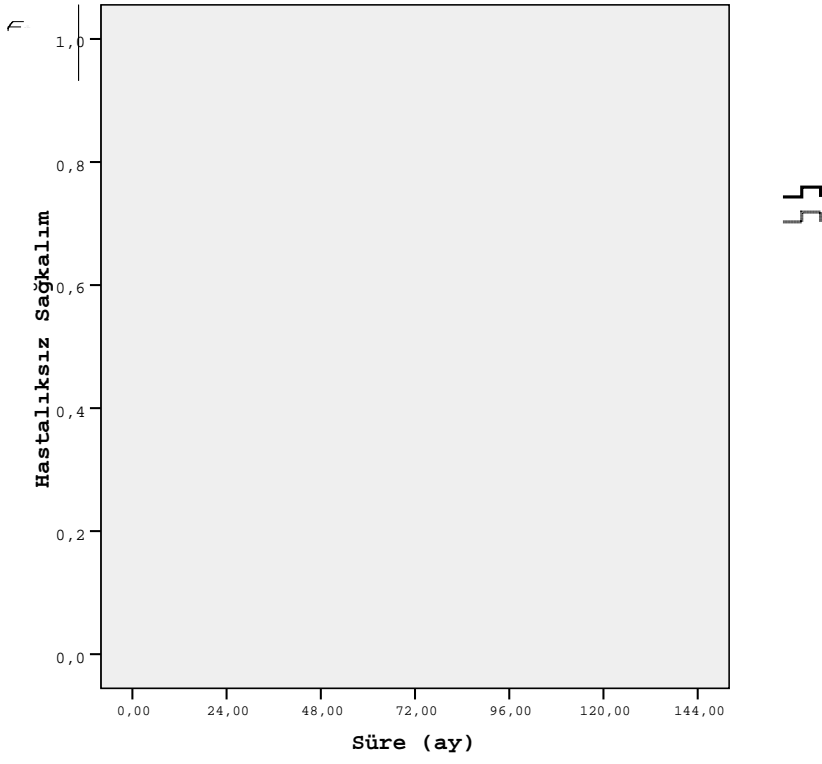
55

Şekil 12.

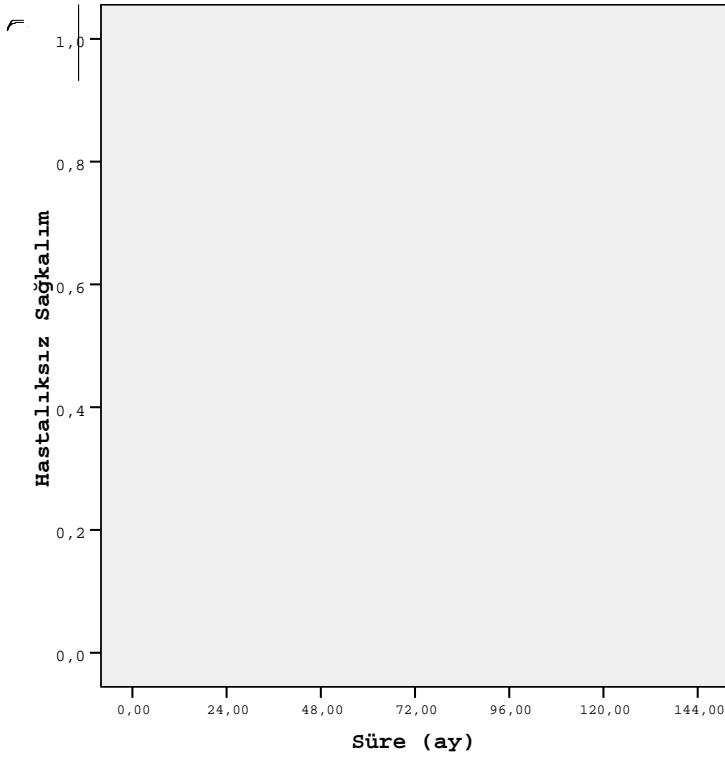


55

Şekil 13.

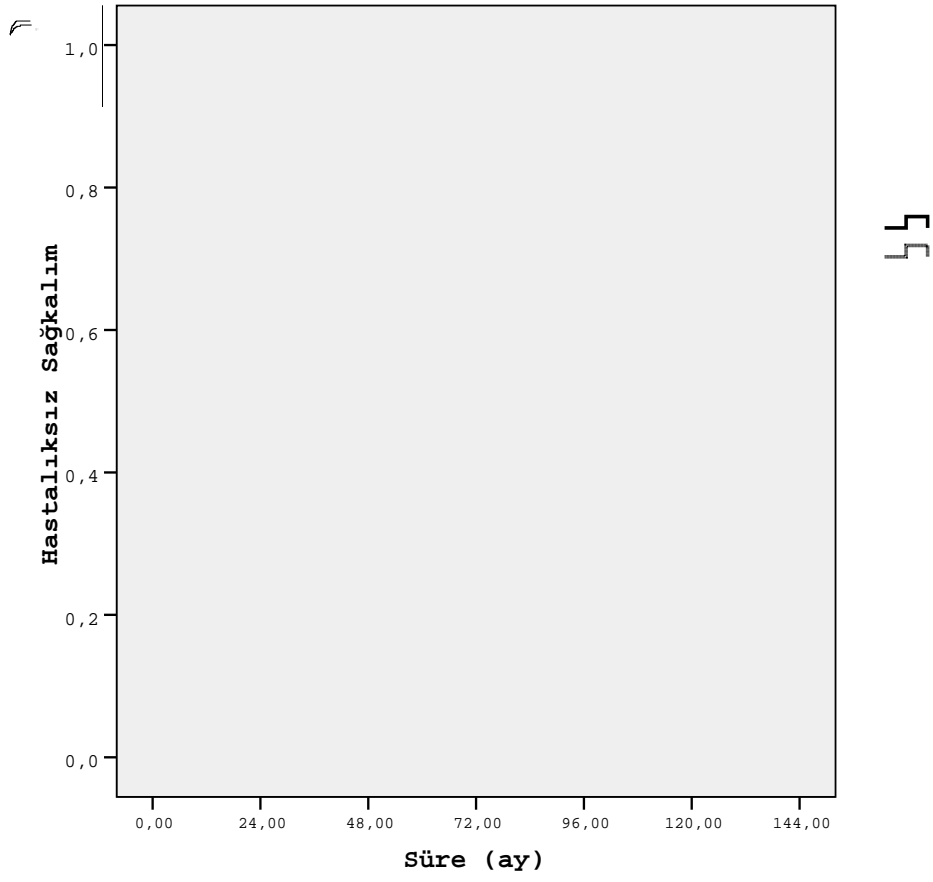


Şekil 14.



55

Şekil 15.



Şekil 16.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Kolon kanseri tüm dünyada ve ülkemizde önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Hastalığın cerrahi tedavisi etkilenen barsak segmentinin ve ilişkili olduğu lenf nodlarının çıkarılmasını içerir. Kolon kanserinde adjuvan kemoterapi rekürens için yüksek risk grubunda bulunan lenf nodu tutulumu olanlarda (Evre III) ve lenf nodu tutulumu olmayan bazı seçilmiş hastalarda (Evre II) olup kötü diferansiyeli histoloji ya da lenfovasküler invazyon ya da perinöral invazyon varlığı gibi olgularda önerilmektedir(53).

Yeterli ve uygun lenf nodu çıkarımı kolon kanserinde evrelemeyi, prognozu ve ileri tedavi planını belirlemek için büyük önem arz eder. Uygun lenf nodu örnekleme için en az 12 lenf nodunun gerekli olduğu rapor edilmiştir(54,55,56). Diğer bazı çalışmalarda ise bu sayının 12 ila 17 arasında olmasının doğru evrelemeyi artırdığı bildirilmiştir(57,58). Çıkarılan lenf nodu sayısı arttığında sağkalımın da arttığı bildirilmektedir(10).

Evre III kolon kanserinde küratif rezeksiyon sonrası rekürens oranı %70'dir(59).

Bilindiği üzere bazı araştırmacılar özellikle meme kanseri ve pankreas kanserinde metastatik lenf nodu oranının (LNR) etkilerini araştırmışlar ve genel sağkalım (OS) ile hastalıksız sağkalım (DFS) ile ilişkili sonuçlara ulaşmışlardır(60,61).

LNR, pozitif lenf nodu sayısının çıkartılan total lenf nodu sayısına bölünmesi ile elde edilen oran şeklinde tanımlanır. Lenf nodu oranı (LNR) kolorektal kanser araştırmalarında rölatif olarak yeni bir metod olarak sayılabilir.

Genişletilmiş lenfadenektominin kolon kanserinde asıl katkısı bize doğru evrelemeyi sağlaması olmakla birlikte belki terapötik bir yarar da sağlayabilir. Son zamanlarda kolon kanserinde incelenen lenf nodlarında pozitiflik oranının güçlü bir prognostik indikatör olduğu düşünülmektedir. Çünkü bilindiği üzere gastrik kanserde ve



de pankreatik kanserde düşük sağkalım ile ilişkili prognostik indikatör olarak yüksek lenf nodu oranı gösterilmiştir.

Yine kolon kanserinde artmış negatif lenf nodu sayısının evre III olgularda (IIIB ve IIIC) bağımsız olarak artmış uzun dönem sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(62).

Evre III kolon kanserinde adjuvan kemoterapi ile mortalite oranı %33'e kadar azaltılmaktadır(41). 6 ay süren fluorouracil + leucovorin tedavisi günümüze kadar standart adjuvan kemoterapi olarak gelmiştir. Ülkemizde de 2005 yılının ilk aylarına dek bu tedavi standart tedavi olarak kullanılmıştır. Bu tarihten itibaren ülkemizde oksalipatinin lenf nodu pozitif kolon kanserinde endikasyon almasıyla birlikte fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin rejimi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Bu retrospektif çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğu da fluorouracil + leucovorin kemoterapi rejimini kullanmışlardır.

Kolon kanserinde tutulmuş lenf nodlarının dağılımı ve sayısı önemli bir prognoz indeksidir(63).

Kolon adenokarsinomlarında LNR önemli bir prognostik faktördür. Pozitif lenf nodu sayısı, araştırılan lenf nodu sayısı ve LNR'nin önemi gösterilmiştir(11).

Paul Schumacher ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kolon kanserinde metastatik lenf nodu oranının sağkalım için prediktif önemine dikkat çekilmiştir(64). Bu çalışmada evre III hastaların spesifik analizinde 0.18 LNR değeri hastalıksız sağkalım (DFS) için prediktif olarak belirtilmiştir.

Kore'den bildirilen bir çalışmaya göre evre III kolon kanserinde metastatik lenf nodu oranının prognostik önemi vurgulanmıştır(65).

Çeşitli çalışmalarda uygun evreleme açısından çıkartılması gereken lenf nodu sayısının 12 ile 16 arasında olmasının uygunluğu bildirilmektedir. Bu retrospektif çalışmamızda çıkartılan median lenf nodu sayısı 18 idi.

Kolorektal kanserlerde prognozu belirleyici ana faktör tümörün evresidir. Dünyada yaygın olarak AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM sistemi kullanılmaktadır. Metastatik lenf nodu sayısı TNM evreleme sisteminde önemli bir rol oynar. Bununla birlikte N evrelemesinin oluşturulması lenf nodu diseksiyonunun genişliğinden, cerrahi teknikten, patoloğun inceleme şeklinden ve lenf nodu izolasyonu tek-

niklerinden kolaylıkla etkilenmektedir. Bu değişkenler sonucunda TNM sistemi ile olması gerekenden daha alt veya üst evreleme yapılması olasılığı ortaya çıkmaktadır.

Kolon kanserinde LNR potansiyel olarak daha güvenilir ve isabetli prognostik faktör olarak doğrulanmaktadır. Çünkü LNR'nin prognostikle değeri meme mide ve pankreas kanserlerinde gösterilmiştir(66,67,68,69,70). Bununla beraber, kolorektal kanserlerin seyri ile LNR ilişkisi araştırma aşamasındadır ve henüz sistematik olarak bu ilişki araştırılmaktadır.

Örneğin N<sub>1</sub> olarak değerlendirilen iki vakayı karşılaştıralım. 2 nodu çıkarılmış ikisi de pozitif olan hasta ile 30 nodu çıkarılmış 2'si pozitif nodu olan vaka TNM evrelemede aynı durumda değerlendirilmektedir. Bununla birlikte ilk olguda daha kötü prognoz beklenebilir. Bu nedenle evreleme için yeni arayışlar ortaya çıkmaktadır. LNR değerlendirmesi de bu arayışlardan biridir.

Bu retrospektif çalışmamızda sağkalım tüm gruplar için ortalama yaşam süresi (meantime) 109.2 ± 6.3 ay (güvenlik aralığı: CI %95) (96.9 - 121.5) idi. 5 yıllık sağkalım (OS) %70.3 ± 5.0 idi.

Erkekler için (OS) ortalama yaşam süresi (meantime) 85.6 ± 9.1 ay (CI %95) (67.7 - 103.5) idi. 5 yıllık sağkalım %51.4 ± 8.1 idi.

Kadınlar için (OS) ortalama yaşam süresi (meantime) 133.7 ± 5.5 ay (CI %95) (123.0 - 144.4) idi. 5 yıllık sağkalım %88.3 ± 4.2 idi. Kadınların 5 yıllık sağkalımı erkeklerden daha iyi bulundu. p<0.001 (ileri derecede anlamlı).

Metastatik lenf nodu oranına (LNR) göre (OS) incelendiğinde LNR 0.2'den küçük olanlar için ortalama yaşam süresi (meantime) 120.5 ± 7.3 ay (CI %95) (106.1 - 134.9) idi. 5 yıllık sağkalım %75.3 ± 6.5 bulundu.

LNR 0.2 ve daha büyük olanlar için (OS) ortalama yaşam süresi (meantime) 92.8 ± 9.0 ay (CI %95) (75.2 - 110.3) idi. 5 yıllık sağkalım %64.0 ± 7.7 bulundu. Her iki grup mukayese edildiğinde p=0.074 idi. Klinik olarak anlamlı fakat istatistiksel olarak sınırdan anlamsız bulundu.

Tüm gruplar için hastalıksız sağkalım (DFS) ortalama yaşam süresi 87.7 ± 6.3 ay idi (CI %95) (75.4 - 100.0). 5 yıllık hastalıksız sağkalım %53.1 ± 4.9 bulundu. Bu çalışmadaki olguların hesaplanan LNR median değeri 0.2 idi. Bu değeri kendi sınır değerimiz olarak kabul ettik.

Metastatik lenf nodu oranına (LNR) göre DFS incelendiğinde LNR 0.2'den küçük olanlar için (DFS) ortalama yaşam süresi (meantime)  $100.6 \pm 8.6$  ay (CI %95) (83.7 - 117.5) idi. 5 yıllık hastalıksız sağkalım  $\%64.1 \pm 6.7$  bulundu.

LNR 0.2'ye eşit ve büyük olanlar için (DFS) ortalama yaşam süresi (meantime)  $71.7 \pm 8.3$  ay (CI %95) (55.4 - 88.0) idi. 5 yıllık hastalıksız sağkalım  $\%44.3 \pm 7.0$  bulundu. Her iki grup mukayese edildiğinde  $p=0.017$  anlamlı bulundu.

LNR kolon kanserinde önemli bir prognostik faktör olarak önem kazanmaktadır. Çok sayıda hasta içeren çalışmalarda incelenen lenf nodu sayısı, bu nodların pozitif olanlarının sayısı ve metastatik lenf nodu oranının önemine dikkat çekilmektedir.

Bu çalışmamızda da LNR hastalıksız sağkalım (DFS) için prognostik bir faktör olarak anlam ifade etmektedir. Ayrıca bu çalışmada dikkat çeken bir husus da; venöz damar invazyonu negatif olanlarda hastalıksız sağkalım (DFS) daha iyi bulunmuş olmasıdır. Damar invazyonu pozitif olanlar için ortalama hastalıksız yaşam süresi (meantime)  $38.28 \pm 3.63$  ay (CI %95) (31.15-45.38) idi. 4 yıllık hastalıksız sağkalım  $\%44.2 \pm 10.4$  bulundu. Damar invazyonu negatif olanlar için ortalama hastalıksız yaşam süresi (meantime)  $92.79 \pm 9.17$  ay (CI%95) (74.03-111.54) idi. 4 yıllık hastalıksız sağkalım  $\%69.9 \pm 84.0$  bulundu. Her iki grup mukayese edildiğinde  $p=0.013$  anlamlı bulundu. Kolon kanserinde venöz damar invazyonu prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. (71,72)

LNR değerinin DFS için prognostik olabilmesi için de optimum lenf nodu incelemesi önerilmektedir. Bu sayı çeşitli çalışmalarda 12-18 arasında değişmektedir. İncelenen lenf nodu sayısının minimum 12 olması önerilirken, bu sayının bazı çalışmalarda 6 ila 20 arasında olduğu bilinmektedir. Bu çalışmamızda incelenen median lenf nodu sayısı 18 idi.

Gelecekte yapılacak prospektif çalışmalar ile LNR'nin kritik değerinin optimum olarak belirlenmesi ile kolon kanserinde en isabetli evrelemenin oluşturulması yanında prognozun saptanması da mümkün olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer Statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8-29.
2. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer Statistics, 2003, *CA Cancer J Clin* 2003; 53:5-26.
3. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors: Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 1986; 57:1866-70.
4. Griffin MR, Bergstralh EJ, Coffey RJ, et al. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1987; 60:2318-24.
5. Hermanek P, Wiebelt H, Riedl S, et al. Long-time results of surgical therapy for colorectal cancer: results of the German Study Group for Colorectal Cancer (SGCRC). *Chirurg* 1994; 65:287-297.
6. Newland RC, Chapuis PH, Pheils MT, MacPherson JG. The relationship of survival to staging and grading of colorectal carcinoma: a prospective study of 503 cases. *Cancer* 1981; 47:1424-9.
7. Phillips RK, Hittinger R, Blesovsky L, et al. Large bowel cancer: surgical pathology and its relationship to survival. *Br J Surg* 1984; 71:604-10.
8. Sigurdson ER, Lymph node dissection: is it diagnostic or therapeutic? *J Clin Oncol* 2003; 21:965-967.
9. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:213-218.
10. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21:2912-2919.

11. Berger AC, Sigurdson ER, Le Voyer TE et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2005; 23:8706-8712.
12. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K et al. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:775-784.
13. Berger AC, Watson JC, Ross EA, Hoffman LE. The metastatic/examined lymph node ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 2004; 70:235-240.
14. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS et al. Fluorouracil (FU), Leucovorin (LV) and levamisol (LEV) as adjuvant therapy for colon cancer. Five-year final report of INT-0089. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:256a (Abstr).
15. Burt RW, Bishop DT, Cannon-Albright L. Population on genetics of colonic cancer. *Cancer* 1993; 70:1722-1993.
16. Rao BN, Pratt CB, Fleming ID, Dilawari RA, Green AA, Austin BA. Colon, carcinoma, in children and adolescents: a review of 30 cases. *Cancer* 1985; 55:1322-1326.
17. Volgestein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Eng J Med* 1988; 319:525-532.
18. Houlston RS, Collins A, Slack J, Morton NE. Dominant genes for colorectal cancer are not rare. *Ann Hum Genet* 1992; 56(Pt2):99-103.
19. Fodde R, Kuipers J, Rosenberg C. et al. Mutations in the APC tumor suppressor gene cause chromosomal instability. *Nat Cell Biol* 2001;3:433-438.
20. Slattery ML, Edwards SL, Boucher KM et al. Life style and colon cancer: An assesment of factors associated with risk. *Am J Epidemiol* 1999; 150:869-877.
21. Stattin P, Lukanova A, Biessy C et al. Obesity and colon cancer. Does leptin provide a link? *Int J Cancer* 2004; 109:149-152.
22. Moore LL, Bradlee ML, Singer MR et al. BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham Study adults. *Int Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:559-567.

23. Skibber JM, Minsky B, Hoff PM. Cancer of the colon. In: DeVita VT Jr, Heilman S, Rosenberg SA, eds. Principles and Practise of Oncology, 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001:1144-1196.
24. Itzkowitz S. Colon carcinogenesis in inflammatory bowel disease: Applying molecular genetics to clinical practise. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36 (5 suppl):S70-S74.
25. Lynch HT, Lynch JF. The Lynch Syndromes. *Curr Opin Oncol* 1993; 5:687-696.
26. Tomlinson IP, Houlston RS. Peutz-Jeghers Syndrome. *J Med Genet* 1997; 34:1007-1011.
27. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers Syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119:1447-1453.
28. Lim W, Olschwang S, Keller JJ et al. Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. *Gastroenterology* 2004; 126(7):1788-1794.
29. Mandel JS, Church TR, Ederer F et al. Colorectal cancer mortality: Effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Nat Cancer Inst* 1999; 91:434-437.
30. Brevinge H, Lindholm E, Buntzen S et al. Screening for colorectal neoplasia with faecal occult blood testing compared with flexible sigmoidoscopy directly in a 55-56 years' old population. *Int J Colorect Dis* 1997; 12:291-295.
31. Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328:1365-1371.
32. Ransohoff DF, Lang CA. Screening for colorectal cancer with the fecal occult blood test: A background paper. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997; 126:811-822.
33. Lieberman DA, Weis DG, Bond JH et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Eng J Med* 2000; 343:162-168.
34. Toribara NW, Sleisenger MH. Screening for colorectal cancer. *N Eng J Med* 1995; 332:861-867.
35. Nelson D. Colonoscopy and polypectomy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16:867-874.

36. Imperial TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al. Colorectal Cancer Study Group. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Eng J Med* 2004; 351:2704-2714.
37. Turini ME, Dubois RN. Primary prevention: Phytoprevention and chemoprevention of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16:811-840.
38. Steinbach G, Lynch PM, Philips RK et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Eng J Med*. 2004; 351:1946-1952.
39. Topol EJ. Failing the public health-Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Eng J Med* 2004; 351:1707-1709.
40. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Eng J Med* 2005; 352:1071-1080.
41. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322:352-358.
42. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of Stage III Colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995; 122:321-326.
43. Wolmark N, Rockette H, Fisher B et al. Leucovorin-modulated 5-FU (Lv-FU) as adjuvant therapy for primary colon cancer. NSABP C-03. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12:197 (Abstr S78).
44. Bleiberg H. Adjuvant therapy in high-risk colon cancer. *Semin Oncol* 2000; 27:48-59.
45. Porschen R, Bermann A, Löffler T et al. Fluoruracil plus leucovorin as effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer: result of the trial adj CCA-01. *J Clin Oncol* 2001; 19:1787-1794.
46. De Gramont A, Finger A, Seymour M et al. Leucovorin and fluouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2938-2947.

47. Von Hoff DD, Rothenberg ML, Pitot HC et al. Irinotekan (CPT-11) therapy for patients with previously treated metastatic colorectal cancer: overall results of FDA-reviewed pivotal U.S. clinical trials (Abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:239a.
48. Baselga J. The EGFR as target for anticancer therapy-focus on cetuximab. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 4):S16-S22.
49. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22:1201-1208.
50. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 51:337-345.
51. Folkman J. Tumor angiogenesis: A possible control point in tumor growth. *Ann Intern Med* 1975; 82:96-100.
52. Sagaller SR. Technology evaluation: Bevacizumab, Genentech/Roche. *Curr Opin Mol Ther* 2003; 5:657-667.
53. Engstrom PF, Benson AB 3rd, Chen YJ, Choti MA, Dilawari RA, Enke CA et al. Colon cancer clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2005; 3:468-491.
54. Fielding LP, Arsenault PA, Chapis PH PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD et al. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6:325-344.
55. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J et al. Guidelines 2000 for colon and rectal surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:583-596.
56. Otchy D, Hyman NH, Simmang C, Anthony T, Buie WD, Cataldo P et al. Practise parameters for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1269-1284.
57. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3No colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:65-71.



58. Bui L, Rempel E, Reeson D, Simunovic M. Lymph node counts, rates of positive lymph nodes, and patient survival for colon cancer surgery in Ontario, Canada: a population-based study. *J Surg Oncol* 2006; 93:439-445.
59. MacDonald JS. Adjuvant therapy of colon cancer. *CA Cancer J Clin.* 1999; 49:202-219.
60. Van der Wal BC, Butzelaar RM, van der Meij S, Boermeester MA. Axillary lymph node ratio and total number of removed lymph nodes: predictors of survival in stage I and II breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002; 9:775-84.
61. Berger AC, Watson JC, Ross EA, Hoffman JP. The metastatic/examined lymph node ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 2004; 70:235-40.
62. Johnson MP, Porter AG, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:3570-3575.
63. Kobayashi H, Ueno H, Hashiguchi Y, Mochizuki H. Distribution of lymph node metastasis is a prognostic index in patients with stage III colon cancer. *Surgery* 2006; 139:516-22.
64. Schumacher P, Dineen S, Barnett JC, Fleming J, Anthony T. The metastatic lymph node ratio predicts survival in colon cancer. *The American Journal of Surgery* 2007; 194:827-832.
65. Lee HY, Choi HJ, Park KJ et al. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in node positive colon carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:1712-7.
66. Yu W, Choi GS, Wang I et al. Comparison of five systems for staging lymph node metastasis in gastric cancer. *Br J Surg* 1997; 84:1305-9.
67. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y et al. Lymph node status assessment for gastric carcinoma: is the number of metastatic lymph nodes really practical as a parameter for N categories in the TNM classification? *J Surg Oncol* 1998; 69:15-20.
68. Inoue K, Nakane Y, Liyama H et al. The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:27-34.

69. Siewert JR, Buttcher FK, Stein HJ et al. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228:449-61.
70. Vinh-Hung V, Verschraegen C, Promish DI et al. Ratios of involved nodes in early breast cancer. *Breast Cancer Res* 2004; 6:R680-8.
71. Ogata Y ,Torigoe S, Matano K et al. Prognostic factors after potentially curative resection in stage II or III colon cancer. *Kurume Med J* 2005;52(3):67-71.
72. Burton S, Norman AR, Brown G et al. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surg Oncol* 2006 Aug;15(2):71-8.Epub 2006 Oct 12.