



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

**OPERE EDİLMİŞ KOLOREKTAL KANSER HASTALARINDA SAĞKALIMA
VE NÜKSE ETKİ EDEN PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN ANALİZİ**

Dr. ALEV ÜNSAL

UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. TAHSİN ÇOLAK**

MERSİN-2017



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

**OPERE EDİLMİŞ KOLOREKTAL KANSER HASTALARINDA SAĞKALIMA
VE NÜKSE ETKİ EDEN PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN ANALİZİ**

Dr. ALEV ÜNSAL

UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. TAHSİN ÇOLAK**

MERSİN-2017

TEŐEKKÜR

Tez çalıőmamda değerli fikirleriyle bana yol gösteren, uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, beraber çalıőmaktan onur duyduğum ve çalıőmamız sırasında göstermiş olduğu sabır ve hoőgörüden dolayı değerli hocam Prof. Dr. Tahsin olak'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bana ve tüm çalışma arkadaőlarımaya mesleki bilgi ve manevi desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle iyi birer uzman doktor olarak yetiőmemizde büyük katkı ve emeği geçen tüm değerli hocalarıma,

Onlar olmasaydı, herőey daha zordu dediğim, yoğun ama bir o kadar da güzel zamanların ortakları uzman ve asistan arkadaőlarımaya, her koőulda yanımda olan ve yardımını esirgemeyen genel cerrahi servis hemőire ve personeline,

Tüm zorluklara rağmen desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim biricik oğlum Taha ve eőim zgr nsal'a

Sonsuz őükran ve teőekkürlerimi sunarım.....

DR. ALEV ÜNSAL

İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
KOLON VE REKTUM ANATOMİSİ	9
FİZYOLOJİ	12
HİSTOLOJİ	13
EPİDEMİYOLOJİ	14
ETYOLOJİ	16
KLİNİK	26
PATOLOJİ	27
ERKEN TANI VE KLİNİK TARAMA METODLARI	30
TANIDA KULLANILAN BİYOKİMYASAL TESTLER VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	41
TEDAVİ	43
MATERYAL VE METOD	48
BULGULAR	51
TARTIŞMA	62
KAYNAKLAR	74
SİMGE VE KISALTMALAR	88
ŞEKİLLER DİZİNİ	89
TABLolar DİZİNİ	90

ÖZET

Amaç: Bu retrospektif araştırmada, opere edilmiş kolorektal kanserli hastaların sonuçlarını, sağkalım ve sağkalıma etki eden prognostik faktörlerin tespiti amaçlanmıştır.

Metod: 2007-2014 yılları arasında MEÜTF Genel Cerrahi Servisinde kolorektal kanser nedeniyle cerrahi uygulanan hastalar değerlendirildi. Toplam 932 hastanın 231'inin bilgileri değerlendirilebilir bulundu. Hastaların demografik özellikleri, yandaş hastalığı, perforasyon, tümör boyutu, tümör lokalizasyonu, T, N, M durumu, Evresi, total ve metastatik lenf nodu sayısı, histolojik grade'i, lenfatik, vasküler ve nöral invazyonu, komşu organ invazyonu, distal cerrahi sınır, neoadjuvant/adjuvant kemoradyoterapi ve bu terapiye başlama süresi, hastanede yatış süresi, hastaneye yeniden yatış, komplikasyon, enteral ve parenteral nutrisyon, preoperatif CEA/CA19-9 değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 60.3+13.3 idi. %55.8'i erkek cinsiyette görüldü. T (p=0.0001), N (p=0.0001), M (p=0.0001), Evre (p=0.0001), yapılan rezeksiyon (p=0.0001), metastatik LN sayısı (p=0.015), metastatik LN sayısının toplam LN sayısına oranı (p=0.0001), tümör perforasyonu (p=0.035), lenfatik infiltrasyon (p=0.0001), vasküler invazyon (p=0.0001), nöral invazyon (p=0.0001), histolojik grade (p=0.003), komşu organ invazyonu (p=0.001), hastanın adjuvant kemoterapi almaması (P=0.017), yandaş organ rezeksiyonu (p=0.001), komplikasyon (p=0.020), hastaneye tekrar yatış (p=0.0001), parenteral nütrisyon verilmemesi (p=0.001), nüks (p=0.0001) ve nüks oluşma süresi (p=0.0001) ölüme etki eden faktörlerdi. Evreler arası analizde, toplam sağkalım, T, N, metastatik LN sayısı ile metastatik LN sayısının toplam LN sayısına oranında anlamlı farklar tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışma, sağkalıma etki eden faktörleri ortaya koyan ülkemizdeki ilk çalışmadır ve kolorektal hastaların sonuçlarını iyileştirmede yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kolon ve Rektum Kanseri, Rekürrens, Genel Sağkalım, Prognostik faktörler.

ABSTRACT

Aim: The aim of the retrospective study was to document the results, survival and the associated factors affected the survival of the patients who operated for colorectal cancer..

Method: We evaluated the patients who underwent surgery due to colorectal cancer at MEU General Surgery Department between 2007-2014. The total 231 records of 932 patients were found to be suitable for evaluation. The demographical properties, comorbidity, perforation, tumor size, tumor localization, TNM status , stage, the number of total and metastatic lymph nodes, histologic grade, lymphatic, vascular and neural invasion, adjacent organ invasion, distal surgical margin, neoadjuvant/adjuvant chemoradiotherapy and starting time of this therapy, the duration of hospital stay, rehospitalization, complication, enteral and parenteral nutrition, preoperative CEA/CA19-9 were evaluated.

Results: The mean age of the patients was 60.3+13.3; 55.8% of them were male. T ($p=0.0001$), N ($p=0.0001$), M ($p=0.0001$), stage ($p=0.0001$), resection ($p=0.0001$), the number of metastatic LN ($p=0.015$), ratio of the metastatic LN number to the total LN number ($p=0.0001$), tumor perforation ($p=0.035$), lymphatic infiltration ($p=0.0001$), vascular invasion ($p=0.0001$), neural invasion ($p=0.0001$), histologic grade ($p=0.003$), adjacent organ invasion ($p=0.0001$), if adjuvant chemotherapy was not given ($p=0.017$), adjacent organ resection ($p=0.001$), complication ($p=0.020$), rehospitalization ($p=0.0001$), if parenteral nutrition was not given ($p=0.001$), recurrence ($p=0.0001$), and duration of recurrence ($p=0.0001$) were found to be factors affecting death. Also significant differences were detected in overall survival, T, N, the number of metastatic LN, and the ratio of the metastatic LN number to total LN number in comparison of between Stages

Conclusion: This research is the first study in our country which reveals the factors that affect survival, and it can be guiding in improving the outcomes of colorectal patients.

Keywords: Colon and Rectum Cancer, Recurrence, General Survival, Prognostic factors.

GİRİŞ VE AMAÇ

Kolon kanseri; gastrointesinal sistemin en sık karşılaşılan kanseridir(1).

Rektum kanseri ile birlikte değerlendirildiğinde; kolorektal kanserler(KRK); Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan Globocan 2012 verilerine göre, dünyada kadınlarda meme kanseri, erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden sonra en sık görülen kanserdir(2). 2016 Türkiye istatistiklerine göre ise; erkeklerde akciğer ve prostat kanseri, kadınlarda meme ve tiroid kanserinden sonra 3. Sıklıkta görülmektedir(1).

Erkeklerde yüz binde 22,8 ve kadınlarda ise yüz binde 13,8 sıklığında görülmektedir(1).

Kolorektal kanserler; erken evrede tespit edildiğinde, doğru cerrahi müdahale ile yüksek oranda küratif tedavi edilebilen, cerrahi sonrası hem patoloji hem de adjuvan tedavi yönünden uygun hasta yönetimi ile; morbidite ve mortalitesi minimal seyredabilen bir hastalıktır(3).

Fakat olguların bir kısmı tanı konulduğu anda ileri evrededir ve bu; Evre 4 hastalarda 5 yıllık sağ kalım yaklaşık %10 dur. Oysa Evre 0 ya da 1 gibi erken Evre kanserlerde; 5 yıllık sağ kalım yaklaşık % 90'lar civarındadır.

Her geçen yıl, kolorektal kanser genel sağkalım süresinde artış olmaktadır. Bu da, tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, tarama programlarının uygulanabilirliğinin artması, radyoterapi ve kemoterapide yeni tedavi modalitelerinin kullanıma girmesi ile ilişkilidir(4).

Erken evre kolorektal kanser tanısı ile küratif cerrahi yapılan hastaların bir kısmında, zamanla lokal veya sistemik tümör nüksleri gelişmektedir(4).

Opere kolorektal kanserlerde, nüks gelişiminde etkili prognostik faktörler arasında; metastatik lenf nodu tutulumu, perinöral, lenfatik ve vasküler invazyon varlığı, tümör boyut ve lokalizasyonu, başvuru anında obstrüksiyon veya perforasyon varlığı ve histolojik grade yer almaktadır.

Ülkemizde de kolorektal kanser cerrahisi yaygın şekilde yapılmaktadır. Ancak yapılan bu cerrahinin sonuçlarının dokümantasyonu aynı hızda yapılmamaktadır. Ülkemizde yapılan kolorektal kanser cerrahisinin sonuçlarını dokümente eden bir çalışma henüz yoktur. Bu nedenle bu çalışma planlanmıştır. Bu retrospektif araştırmada, kendi kliniğimizde opere edilmiş kolorektal kanserli hastaların sonuçlarını, bu sonuçların sağkalıma ve eğer

oluşmuş ise lokal veya sistemik nüks oluşumuna etki edebilecek prognostik faktörlerin tespiti yapılması amaçlanmıştır.

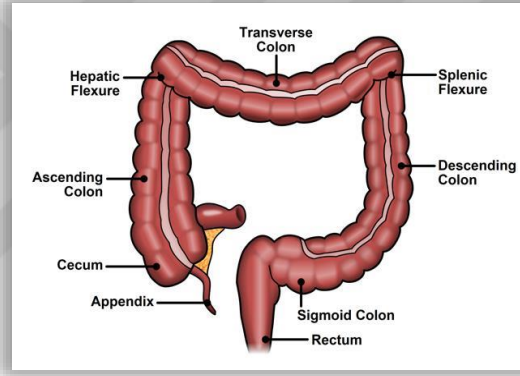


GENEL BİLGİLER

KOLON VE REKTUM ANATOMİSİ

Kalın bağırsak, ileumun bitiminden anüse kadar uzanmakta olan bir organ olup, yaklaşık 150 cm uzunluğundadır. Peritoneal ve retroperitoneal alanda birçok organlarla komşuluk gösterir(5).

Kolonun büyük bir kısmı intraperitoneal yerleşimli iken, çıkan(ascending) ve inen(descending) kolon kısımları sekonder retroperitoneal organlardır. Yani, fetal periyotta intraperitoneal iken; postpartum extraperitoneal yerleşim gösterirler(6).



Şekil 1: Kolon Anatomisi(initforbennett.com)

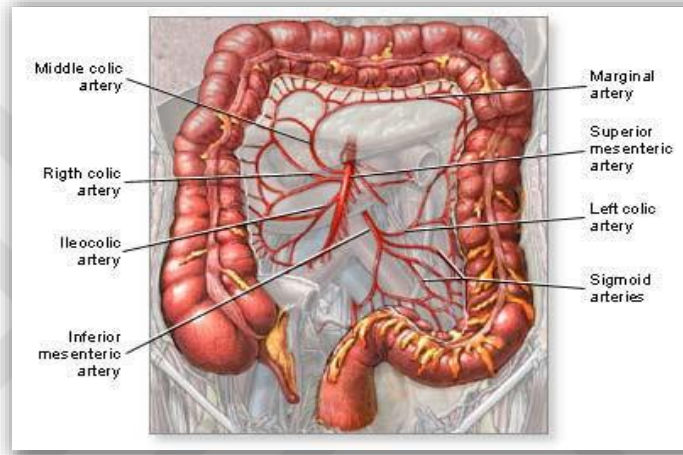
Çekum, kalın bağırsağın ilk parçasıdır. Uzunluğu yaklaşık 6 cm, genişliği 7,5–8,5 cm'dir. Kolonun en geniş kısmıdır. Tamamen peritonla örtülüdür. Lümeninin geniş olması ve duvar yapısının ince olması nedeni ile Laplace Kanunu gereği; intestinal obstrüksiyonlarda kolonun en sık perfore olan kısmıdır(5,6).

Çıkan kolon, yaklaşık 15–20 cm uzunluğundadır. Çekumdan karaciğere dek uzanır. Burada karaciğer sağ alt lobun inferior yüzünde hepatik fleksurayı yapar. İnen kolon ise; yaklaşık 25 cm uzunluğundadır. Splenic fleksuradan, sol iliak fossaya dek uzanır. Hem çıkan hem de inen kolonun anterior ve lateral duvarları peritonla örtülü iken, posterior duvarı retroperitonealdir(6).

Transvers kolon, yaklaşık 50 cm uzunluğundadır. Hepatik fleksura ile splenik fleksura arasında uzanan kolon segmentidir(5). Pankreas başından splenik fleksuraya kadar tamamen peritonla örtülüdür(6).

Sigmoid kolon, yaklaşık 40 cm uzunluğundadır. Çapı 2,5 cm ile kolonun en dar segmentidir. Tamamen peritonla örtülüdür.

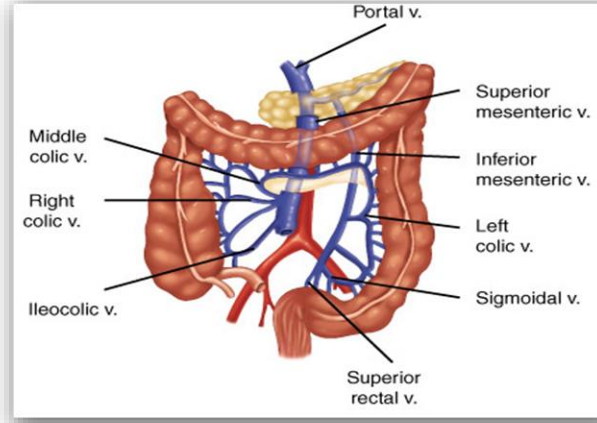
Rektum, yaklaşık 12 cm uzunluğundadır. Sigmoid kolon ile anüs arasındaki kolon segmentidir. Kolonun son bölümüdür. Rektumun 1/3 üst kısmı peritonla örtülüdür(5,6).



Şekil 2: Kolonun Arterleri(A.D.A.M)

Kalın bağırsağın, transvers kolon proksimaline kadar olan kısmı, süperior mezenterik arterin(SMA); ileokolik, sağ kolik ve middle kolik arter dallarından, diğer kısımları ise inferior mezenterik arterin(İMA); sol kolik ve sigmoidal arter dallarından beslenir.

Rektumun 2/3 proximal kısmı İMA' nın dalı olan süperior ve middle rektal arter, 1/3 distal kısmı ise internal iliyak arterin, internal pudendal dalının, inferior rektal dalı tarafından beslenir(6).

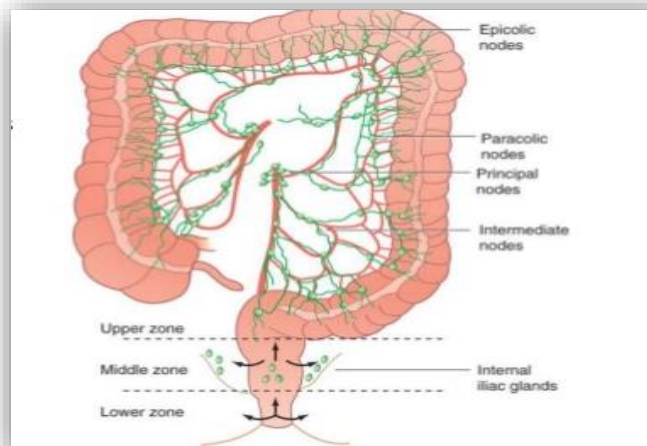


Şekil 3: Kolon ve Rektumun Venleri

Venler ise arterleri takip eder ve aynı isimli venöz yapılara dökülürler. Superior ve inferior mezenterik venler, Vena lienalis ile birleşerek portal sistemi oluşturur(7).

Rektumda, damarsal yapılar nedeni ile portokaval anastomoz mevcuttur.

Kolon, submukoza ve muskularis mukozadaki lenfatik kanallarla çevrilidir. Mukozada zengin vasküler ağ olmasına rağmen lenfatik kanallar yoktur. Bu nedenle; muskularis mukozaya erişmemiş kanserler, teorik planda; lenfatik yayılım yapmaz olarak kabul edilir. Bu yapı sayesinde, uzunlamasına intramural yayılım engellenir. Lenfatikleri arterler boyunca yer alır.



Şekil 4: Kolon ve Rektumun Lenfatik Akımı

Kolonun lenfatik drenajı, Őu Şekilde sıralanabilir.

- 1-Epikolik ganglionlar; kolon duvarının hemen yanında yer alır.
- 2-Parakolik ganglionlar; marjinal arterler etrafındadır.
- 3-İntermedier ganglionlar; mezenter içinde aynı isimli mezenterik arterler boyunca yer alırlar.
- 4-Prinsipal ganglionlar; mezenterik arter ve venin kokleri etrafındadır.

Çekum tümörleri, ileokolik arter boyunca; inen kolon tümörleri, sol kolik arter boyunca tek yönlü lenfatik akım gösterirken; çıkan kolon ve hepatik fleksura tümörleri, sağ kolik ve middle kolik arter, inen kolon ve splenik fleksura tümörleri ise sol kolik arter boyunca çift yönlü lenfatik yayılım gösterir.

Rektum st kısım lenfatikleri paraaortik lenf ganglionlarına, orta kısım lenfatikleri internal iliak ganglionlara, alt kısım lenfatikleri ise inguinal lenf ganglionlarına drene olur(6,7,8).

Bu kalın bağırsak lenfatikleri, dört ana ganglion grubunda toplandıktan sonra cisterna chyli aracılığıyla venöz sisteme dökülürler.

Kalın bağırsağın innervasyonu, otonom sinir sistemi ile olur. Sempatik lifler; T7-12 den gelir; submukozal (Meissner) ve myenterik (Auerbach) pleksuslarda sonlanırlar. Parasempatik innervasyon ise sağ N.vagus ile L1-3'den gelen sinir lifleri ile olur(9).

Parasempatik sistem eksitatör etki gösterirken , sempatik sistem inhibitör etki gösterir(9).

FİZYOLOJİ

Kolonun fonksiyonları; depolama, absorpsiyon, ilerletme ve defekasyondur. Tüm bu fonksiyonlar nöral, humoral ve musküler yapıların lokal ve sentral seviyelerdeki yakın koordinasyonu ile sağlanmaktadır.

Hergün yaklaşık 600-1000 ml ileal içerik kolona geçer. Bunun da yaklaşık %90' ı sudur. Su emiliminin hemen tamamı çekum ve çıkan kolonda meydana gelir. Emilim ve depolama sonrası normal dıŐkının %70'i su, %30'u ise katı maddelerden oluŐarak, defekasyon gerçekleşir(7).

Ayrıca kolondan sodyum, klorür, sakkaroz ve laktoz da emilir.

Oral olarak alınan bir gıda, normal şartlarda yaklaşık 24 saatte rektuma ulaşır.

Kolon lümeni alkalidir(pH 8-8,4). Klorür emilimi ile birlikte az miktarda bikarbonat salgılanarak alkali ortam sağlanır. Potasyum, salgılanan mukus ile lümenine geçer (7,10).

HİSTOLOJİ

Kalın bağırsak duvarı dört tabakadan oluşmaktadır: Mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza.



Şekil 5: Kolon Duvarının Histolojik Yapısı(MSXLABS FORUM)

Tunika Mukoza

Epitel, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakadan oluşur.

Epitel; ince bağırsaktaki gibi plica ve villuslar yoktur. Çekum ve çıkan kolon mukozasında ise Paneth hücreleri yer alır. Lümen daha düzgün yüzeyli ve Lieberkühn kriptaları içerir. Bu bezler mukozayı kaplar. Absorbtif, goblet hücreleri, lizozim ve epidermal büyüme faktörü gibi yapılar içeren çok sayıda eozinofilik sekretuar granülü mevcuttur. Kolonun endokrin hücreleri proksimal ve distal kolonda yerleşmişlerdir(8).

Lamina propria; lenfoid nodüller bulunur. Sindirim sisteminde, appendiksten sonra en yoğun lenfoid doku kolondadır. Bezlerin bazalinde

epitele yakın kök hücreler vardır. Bunlar hücre yenilenmesi, makrofaj fonksiyonu ve kollajen sentezi gibi fonksiyonlara sahiptir.

Muskularis mukoza, kapillerler ve lenfatiklerle sarılı sirküler ve longitudinal kas ve sinir lifleri içerir(8).

Tunika Submukoza

Lamina proprianın hücresel içeriğine sahip, nöral pleksusu (Meissner) bulunan, gevşek bağ dokusundan oluşmuş bir tabakadır (8).

Tunika Muskularis

İçte sirküler, dışta longitudinal kas tabakalarından oluşmuştur ve bunların arasında myenterik (Auerbach) pleksus bulunur(8,9). Longitudinal kas tabakası üç yerde kalınlaşma gösterir ve tenia coliyi oluşturur. Aradaki kas tabakası ise incedir. Bu kas tabakalarının kasılması ile de haustra coliler meydana gelir.

Tunika Seroza

Mezotel ve altta yağ dokusu içeren bağ dokusundan oluşmuştur. Kan damarları ve lenfatikleri içerir. Çekum, appendiks, transvers kolon ile sigmoid kolonu tamamen sarar. Çıkan ve inen kolon peritonun arkasında kalır(8,11). Appendices epiploicae şeklinde yağ dokusu görülür.

KOLON VE REKTUM KANSERİ

EPİDEMİYOLOJİ

Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2012 Verilerine Göre; kolorektal kanserler, Dünyada erkeklerde en sık görülen 3. Kanserdir. Türkiye’de ise 4. sıklıkta görülmektedir. Kadınlarda ise tüm dünyada görülen 2. en sık kanser iken, ülkemizde 3. sırada yer almaktadır.

2012 yılında Dünya’da toplam 14,1 milyon yeni kanser vakası gelişmiş ve 8,2 milyon kansere bağlı ölüm gerçekleşmiştir.

Dünya'da en çok tanı konulan kanserler, akciğer (%13,0), meme (%11,9) ve kolon (%9,7) kanseri iken, kanserden ölümlerin ise en çok akciğer (%19,4), karaciğer (%9,1) ve mide (%8,8) kaynaklı gerçekleştiği belirtilmiştir.

Kolorektal kanserlerin %60'ı Dünya'nın gelişmiş bölgelerinde gözlenmektedir. Ülkemizde 2012 yılında ölüme sebep olan hastalıklar içerisinde %21,1 ile kanserler, ikinci sırada yer almaktadır. Kolorektal kanserler, tüm kanserler içinde %7,6 oranında bulunmakta ve tüm kansere bağlı ölümler içinde %7,4 mortaliteden sorumludurlar. Sağlık Bakanlığı, ülkemiz için kolorektal kanser insidansını yüz binde 17 olarak bildirmektedir.

Kolon kanser sıklığı, aynı ülkede yörelere ve topluluklara göre farklılıklar göstermektedir. Bu farklılığın, diyet ve çevresel faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Düşük riskli bölgelerden yüksek riskli bölgelere göç edenlerde risk artmaktadır (12,13).

Kolon kanserinin 2/3'ü sol kolonda, 1/3'ü sağ kolonda görülmekte, %3'ünde ise aynı anda birden fazla odakta olabileceği belirtilmektedir (12).

Kanser gelişme riski genellikle 4. dekattan sonra artmaktadır ve %90'ı 50 yaşından sonra görülmektedir. Ortalama izlenme yaşı ise 60-65'tir (12).

Kolorektal kanserin erkek/kadın oranı 1,34'tür. Hayat boyu kolorektal kanser görülme oranı erkeklerde % 6,14; kadınlarda % 5,92'dir(13). Erkeklerde biraz daha fazla görülmesine rağmen, cinsiyet açısından önemli farklılıklar yoktur(14).

KRK'lerin doğal seyri son 30 yıl içinde değişiklikler göstermiştir. Bunlardan biri, sağ kolon tümörlerinin sıklığının giderek artmasıdır. Bu durum fleksibl sigmoidoskopi ve polipektominin yani tanı ve tedavinin daha yaygın uygulanması sonucunda; sigmoid kolon ve rektum kanserlerindeki azalma ile açıklanmaktadır. Bir diğer değişiklik ise; TNM sınıflamasına göre Evre I, II ve III için; 5 yıllık beklenen yaşam sürelerinin uzamış olmasıdır . Bunun nedenleri; daha iyi preoperatif evreleme, rezeksiyonun genişliği, modern anestezi teknikler ve destek bakımı ile patoloji spesmenlerinin daha iyi değerlendirilmesidir.

KRK gelişiminde hem çevresel hem de genetik faktörler rol oynamaktadır. Genetik yatkınlık, kanser gelişme riskini belirgin olarak artırmakla birlikte KRK'lerin çoğu ailesel değil sporadiktir. Familiyal Adenomatöz Polipozis (FAP) ve Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC) tüm KRK'lerin

ortalama %5'ini oluşturur. FAP; ortalama polip görülme yaşı 16, ortalama kanser yaşı ise 39'dur. HNPCC; sporadik kanserlerden farklı olarak daha erken yaşta ortaya çıkar, özellikle sağ kolona yerleşir(%60-70). Yaşam boyu KRK gelişme riski %80'dir ve bu risk 20 yaşından itibaren artar.

Gardner ve Turcot Sendromu da kolonda adenomatöz polipozis ile birlikte. Kanser gelişim riski vardır. Ülseratif kolit(ÜK)'li hastalarda özellikle tüm kolon tutulumu varsa ve hastalık uzun süreli ise KRK gelişme riski artmaktadır.

KRK gelişen bireyler, nüks kanser gelişimi açısından genel popülasyona göre 3 kat daha fazla risk altındadırlar. Adenomlu hastalarda da benzer risk sözkonusudur. Özellikle adenomatöz polipin çapı, içerdiği villöz komponent oranı ve atipi şiddeti arttıkça, o polipte kanser gelişme riski artmaktadır.

Diabetes Mellitusun (DM) KRK insidansını artırdığına dair veriler giderek çoğalmaktadır. DM ile KRK gelişimi arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik hipotezlerden en önemlisi hiperinsülinemidir. Çünkü; insülin, kolon mukoza hücreleri için önemli bir büyüme faktörüdür.

Pelvik bölgeye uygulanan radyoterapinin de KRK gelişimini artırabileceğine dair veriler bulunmaktadır ancak bunlar henüz yetersizdir⁽¹³⁾

Akromegalide, adenoma ve gastrointestinal sistem kanserlerinin sıklığı artmaktadır.

Diyetle ilgili risk faktörleri arasında yağ ve kolesterolden zengin beslenme sayılabilir. Sedanter yaşam ve obezite, diyet yağı ile bağlantılı olarak KRK riskini arttırmaktadır. Diyetteki yağ karsinojendir. Kolon karsinogenezini başlatabilecek yağ asitleri ve nötral steroidlerin endojen üretimi, bakteriyel yıkımı ve ekskresyonunu artırır.

ETYOLOJİ

Yaş

Vakaların %90'ı 50 yaş üzerindedir. Normal riske sahip hastalarda; tarama yaşının 50 olmasının nedeni budur.

Cinsiyet

Yapılan çalışmalarda erkek cinsiyetin daha yüksek risk altında olduğu tespit edilmiştir.

Diyet

Kolon kanseri, yağ tksetimi az olan toplumlarda daha az sıklıkta görülür. Zeytin yağı, fındık yağı, balık yağı gibi oleik asit içeren yağlar riski artırmaz.

Kırmızı et tksetimi ile kolon kanseri insidansında artış bulunmuştur (13). Balık ve tavuk eti, sebze ve meyvenin bol tksetimi, kolon kanseri riskiyle ters orantılıdır. Deneysel çalışmalarda kalsiyum, retinoid, keratenoidler ile selenyum ve vitamin C'nin kolon karsinomuna karşı koruyucu oldukları gösterilmesine rağmen, bu etkiler insanlarda henüz ispatlanamamış(15). Folatın da kolorektal adenom ve kanser riskini azalttığı gösterilmiştir. Kalsiyum ve D vitamini, büyük oranda birlikte etki ederek kolonda adenom rekürrens riskini azaltırlar(16).

Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

Prelinik ve klinik kanıtlar, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların, prostaglandin sentezini azaltarak kolorektal kanser insidansının azalmasına neden olduğunu göstermektedir(17,18).

İnsülin

Kolorektal karsinogenezin, abdominal obezite ve insülin direnciyle ilişkili olduğu düşünülmektedir(19).

Obezite

Obezite ve sedanter yaşam her kanserde olduğu gibi riski arttırır. Yapılan bir çalışmada, kolorektal adenomların sayısı ve boyutu, artmış visseral yağ birikimi ve azalmış plazma adiponektin düzeyi ile ilişkili bulunmuştur(20).

Sık yemek yemek, fazla miktarda şeker tksetmek, sık yumurta ve işlenmiş et(salam, sosis, sucuk..) tksetimi de KRK riskini arttırır.

Çevresel Faktörler

Kolon kanserinin az grldğu bölgelerden, sık grldğu bölgelere g edenlerde; kolon kanseri görülme sıklığının g ettikleri bölgede yaşayanların

düzeyine çıkması, çevresel faktörlerin etyolojide önemli rolü olduğunu göstermektedir. Kolon kanser insidansının çok düşük olduğu Japonya'dan ABD'ye göç edenlerde kolon karsinomu görülme sıklığı 2,5-3 kat artmıştır(11,12).

Sigara, alkol

Sigara kullanımı, hem insidans hem de mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur. Sigara içenlerde; adenom riski, yaklaşık 2,5 kat daha yüksek gözlenmektedir(21). Japon erkek ve kadınlarını içeren bir çalışmada, sigara öyküsü ile adenom gelişme riskinin 1,6-4,5 kat arttığı bildirilmiştir (22).

Fazla miktarda alkol tüketimi, güçlü antifolat etki göstererek yüksek kolorektal adenokarsinom riskiyle ilişkilidir(23).

İnflamatuvar Barsak Hastalığı

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarından, Crohn hastalığı ve özellikle Ülseratif Kolitis ile kolon karsinomu arasındaki ilişki bilinmektedir. Bu risk, hastalığın süresi, kolitisin yaygınlığı, primer sklerozan kolanjit gibi diğer inflamatuvar hastalıkların varlığında artarken; meselamin ve steroid tedavisi alanlarda azalır(14).

Toplam risk, hastalık süresi 8-10 yıl olanlarda %2, 20 yılı geçenlerde %8 ve 30 yıl olanlarda ise %18-20 olarak bulunmuştur. Sekiz yılı aşan yaygın kolit varlığında total proktokolektomi düşünülmelidir(11,24).

Crohn hastalığında kolon karsinomu gelişme riski, normal popülasyondan 2-3 kat daha yüksekken; Ülseratif Kolitten daha düşüktür(12,25).

Üreterosigmoidostomi

Kolorektum kanser insidansını arttırdığı ileri sürülmüştür. Mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen bu eğilimin idrarın kendisi ve içindeki karsinojenlere bağlı olabileceği ileri sürülmektedir(14).

Kolesistektomi

Kolesistektominin; sekonder safra asidi artışına yol açarak kanser riskini arttırdığı ileri sürülmektedir(14). Kolesistektomi sonrası sağ kolon tümörlerinin arttığına dair çelişen yayınlar bulunmaktadır(17,19). Turunen ve ark. bir otopsi

çalışmasında kolorektal karsinomu olan 304 hastanın 34'ünde(%14.4) kolesistektomi yapılmış olduğunu saptamışlar(14).

Özgeçmişte Adenom ve Karsinom

Kolorektal kanserli hastaların büyük bir kısmında kanser; daha önce var olan adenomlardan kaynaklanmaktadır. Kanser gelişme riski, adenomların sayısı ile artar. Çapı 1 cm den büyük olan, villöz karakterde ve şiddetli displazi gösteren adenomlarda kanser riski artmıştır(11,15). Meme, endometriyal, over kanseri öyküsü olan kadınlarda da kolorektal kanser riski daha yüksektir(15).

Adenomlar

Epitel kökenli benign lezyonlardır. Fakat displastik ve premalign olmaları ve sık görülmeleri nedeni ile önemli poliplerdendir. Tek veya multipl görülebilirler. Multipl olduklarında genetik bir sendrom ile ilişkili olabilirler. İnsidansı %5- 10 dur.

Adenomlar, erkeklerde daha sık görülür. İnsidansı 60 yas üzerinde artar. Sağ kolon adenomları 65 yas üstünde daha sık görülürken, sol kolon adenomları genç hastalarda daha sıktır. En sık rektosigmoid bölgede yerleşirler

Makroskopik olarak; pediküllü (saplı) ve sesil (sapsız) olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Epitelyal yapılarına göre ise; tubüler, villöz veya tubülovillöz olarak adlandırılır. En sık tubüler adenom görülürken , tubülovillöz adenomlar %5-10, villöz adenomlar %1 oranında görülür(26).

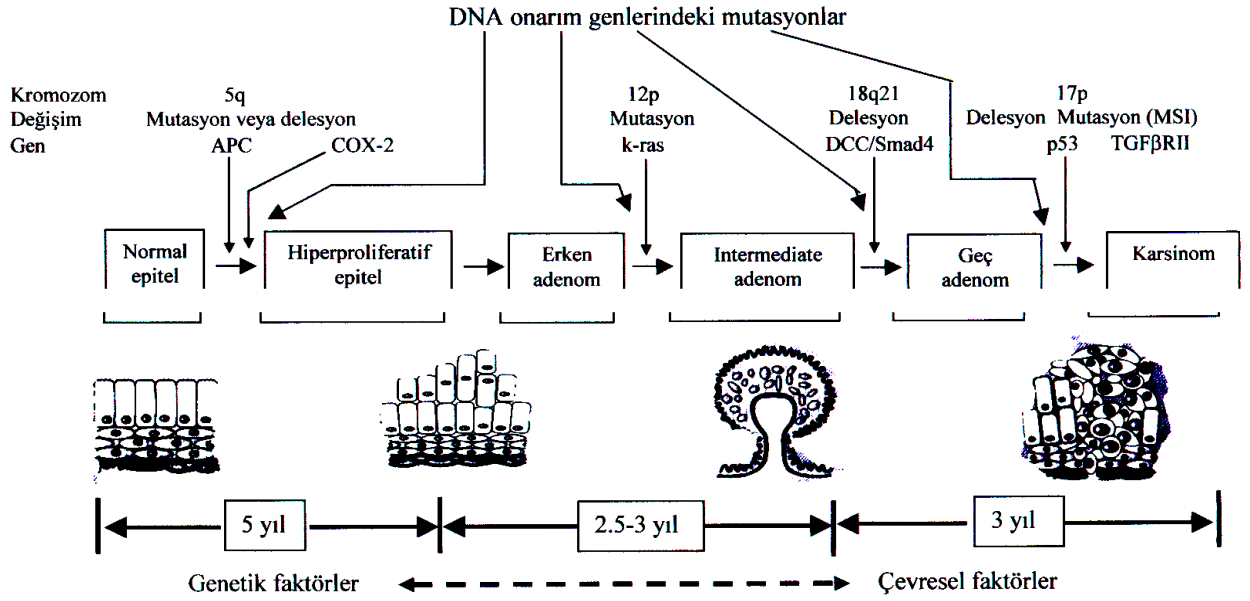
Çoğu asemptomatiktir ve insidental olarak saptanırlar. Semptomatik olanlarda rektal kanama, müköz akıntı, barsak alışkanlığında değişiklik ve intussepsiyona sekonder bağırsak tıkanıklığına yol açabilirler.

Tüm adenomatöz lezyonlar, epitel proliferasyon displazisine sekonder oluşmaktadır(27). Displazi şiddeti, hafiften şiddetliye kadar değişebilir.

Adenomatöz poliplerde malignite riskini belirleyen 5 etmen bulunmaktadır. Bunlar; polip boyutu, histolojik yapı, epitel displazisinin derecesi, sap yapısı ve genetik sendromlarla olan birlikteliktir.

Bir polipten kanser gelişimi 8-10 yıl almaktadır. 1 cm 'nin altındaki polipler nadiren ve uzun zamanda kanserleşir.

Kolorektal kanserlerde karsinogenez



Sekil 6: Kolon Kanseri Gelişiminin Molekuler Modeli(28,29)

Adenom, tek bir hücrenin epitel proliferasyonu ile gelişir. Buradan karsinom gelişimine dek bir dizi gen mutasyonu olur. Kolorektal karsinogenezde ilk adım, 5q kromozomundaki adenomatöz polipozis coli(APC) genindeki mutasyondur. Tümör baskılayıcı gen olan APC gen, inaktive olunca etkilenen hücreler çoğalmaya başlar. APC gen deaktivasyonuna bağlı Kristen rate sarcoma virüs(K- ras), deleted in colorectal cancer(DCC) ve p53 onkogenlerinde mutasyon oluşmaktadır. Kromozom 12 p üzerindeki K-ras mutasyonu sonucunda, küçük adenomlar orta adenomlara dönüşmektedir. Orta adenomdan ileri adenoma dönüşüm için, 18. Kromozomun uzun kolunda delesyon oluşumu rol oynar(18q21). Hücrelerin mukus üreten hücrelere dönüşme kapasitelerinin yok olması ile ileri adenom oluşur. İleri adenomdan karsinom gelişmesinde 17p kromozomundaki heterozigositinin kaybı ve 17p' de p53 gen mutasyonu sorumludur(30).

HNPCC patogenezinin sorumlu olan genetik defekt mikrosatellit kararsızlığı (Microsatellite instability- MSI) ve DNA onarım genlerindeki değişikliklerdir. (DNA mismatch repair genes- MMR)(30).

Genetik faktörler

KRK'lerin %5-8' i hereditör olarak gelişmektedir.

Hereditör bağımlı sınıflama 2'ye ayrılır

1-Hereditör polipozis sendromları(%1)

2-Hereditör nonpolipozis sendromları(Lynch)(%5-6)

Kalıtımla geçen polipozis sendromları ise poliplerin histolojik özelliklerine göre adenomatöz ve hamartomatöz polipozis sendromları olarak iki gruba ayrılır(31).

A-Adenomatöz polipozis sendromları

1-Familial Adenomatöz Polipozis(FAP)

2-Atenué FAP

3-Turcot Sendromu

4-Retina Pigment Epitelinin Konjenital Hipertrofisi

5-Gardner Sendromu

6-Hiperplastik Polipozis

B- Hamartomatöz Polipozis Sendromları

1-Peutz-Jeghers Sendromu

2-Juvenil Polipozis Sendromu

3-Cowden Hastalığı

4-Ruvalcaba-Myhre-Smith Sendromu

Ayrıca kalıtımla geçen nonpolipozis kolorektal kanser sendromları da bulunmaktadır

Familiyal Adenomatöz Polipozis (FAP)

5. kromozomun uzun kolundaki 21-22. bölgede yerleşen tümör süpresör gen olan adenomatöz polipozis coli(APC) genindeki mutasyon ile ilişkilidir(32,33). Tüm KRK'lerin %1'inden azı FAP zemininde gelişir(34). Polip sayısı 100-1000 arasında değişmektedir.

Adenomatöz polipler sıklıkla çocukluk ya da adolesan dönemde oluşmaktadır. Tedavi edilmediği takdirde erken erişkin dönemde polipte kanser gelişimi başlar(medyan yaş 36)

Çoğu karsinom üçüncü dekatta başlayacağından profilaktik kolektomi en geç 20- 25 yaşlarında yapılmalıdır(35).

Atenu FAP

Polip sayısı 100'ün altındadır(Alt sınır 20 olarak kabul edilir)(36). Kanser gelişimi daha ileri yaşlarda olmaktadır(medyan yaş 50).

Turcot Sendromu

Kolorektal adenomatöz poliplerle birlikte santral sinir sistemi tümörlerinin görüldüğü bir sendromdur(37). Bu tümörler genellikle gliom ve medullablastomdur(34,35).

Retina Pigment Epitelinin Konjenital Hipertrofisi

FAP'ın fenotipik varyantıdır. Yapılan göz muayenesinde retinada pigmente lezyonlar izlenir. Tek ya da multipl olabilir. FAP ve Gardner Sendromu taramasında klinik bir yöntem olarak kullanılabilir(35)

Gardner Sendromu

Kolonda adenomatöz poliplerle birlikte, kafatası ve mandibulada yerleşmiş osteomlar ve multipl epidermal kistler ile karakterize bir sendromdur(36,37)

Kolon karsinomu gelişim potansiyeli, FAP kadar yüksektir(31,38)

Hiperplastik Polipozis Sendromu

Genetik temeli ve tanı kriterleri henüz tanımlanmamıştır. Poliplerin prekanseröz olması ve 1. derece akrabalarında kanser görülme sıklığı artmış olması nedeni ile kanser taraması yapılması gereken hastalıklardandır(31).

Peutz-Jeghers Sendromu

LKB1/STK11 gen mutasyonu sebebiyle oluşur. En sık ince barsaklarda görülen hamartomatöz polipler ile hemen tümü peroral yerleşen kahverengi ya da mavi-siyah pigmentasyon ile karakterizedir(39).

Bu sendromda kolon, ince barsak, pankreas, meme, akciğer, over ve uterusda kanser gelişim riski artmıştır(35,38). FAP'den farklı olarak rutin tedavide profilaktik kolektominin yeri yoktur(39).

Juvenil Polipozis Sendromu(JPS)

En sık görülen hamartomatöz polipozis sendromudur. Tanı kriterleri;

- 1-Kolon yerleşimli 3 ya da daha fazla polip
- 2-Gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde juvenil polip
- 3-Ailesinde JPS öyküsü olan bir kişide herhangi bir sayıda polip

Bu hastalarda da kolorektal, mide, duodenum ve pankreas kanser gelişim riski artmıştır(40).

Cowden Sendromu

10. kromozomda lokalize PTEN geninde mutasyon vardır(35,38).

Mukokutanöz lezyonlar (fasial trisilemmoma, akral keratoz ve oral mukozalpapillom), kolorektal polipler ve genitoüriner sistem, deri, mukoza, kemik, meme, tiroid, beyin ve göz yerleşimli hamartomatöz neoplaziler ile karakterize bir hastalıktır.

Gastrointestinal sistemin hemen her yerinde(sıklıkla rektosigmoid bölgede) polipler görülebilirken, invaziv kanser gelişimi riskinde artış bildirilmemiştir(41).

Ruvalcaba-Myhre-Smith Sendromu

Cowden Sendromuna benzer şekilde mutasyon vardır. Klasik triadı makrosefali, miyopati ve hiperpigmentasyondur(31)

Bu hastalarda da kolorektal, mide, duodenum ve pankreas kanser gelişim riski artmıştır(31).

Hereditör Nonpolipozis Sendromları (Lynch)

Oldukça malign seyrettikleri için Hereditör Nonpolipozis Kolon Kanseri(HNPCC) olarakta isimlendirilirler.

Ailesel kolon kanseri sendromlarının prototipidir. Otozomal dominant geçiş gösterir(35,42). 50 yaşından önce görülür. Tüm kolorektal kanserlerin %3-5'ini oluşturmaktadır(42). Kanser, yassı(flat) adenomlardan gelişmektedir. Lynch Sendromlu hastaların da kolonlarında polipler görülebilir.

HNPCC iki sendromdan oluşur.

- 1- Lynch I Sendromu; erken yaşta başlar, genellikle çıkan kolonda lokalizedir. Birden fazla bağırsak bölümünde aynı anda kanser gelişim olasılığı da rastlantısal olan kanserlere göre daha fazladır(33).
- 2- Lynch II sendromu; Lynch I sendromuna benzer, ek olarak endometriyum, meme, over, mide kanserleri gibi, kolon dışı kanserlere eğilim gösterir(42,43).

HNPCC için tanı ve yüksek risk kriterleri olarak Amsterdam kriterleri ile Modifiye Bethesda kriterleri tanımlanmıştır.

Amsterdam kriterlerine göre;

- Ailede üç veya daha fazla kolorektal kanser veya HNPCC ilişkili kanser (over, uterus, mide, ince bağırsak ve renal kanser gibi) tanısı olmalı
- Bu hastalardan biri, birinci derece akraba olmalı
- Birbirini takip eden en az iki nesil etkilenmiş olmalı
- Etkilenen aile üyelerinin en az birinde 50 yaşından önce kolorektal kanser veya HNPCC ilişkili kanser (over, uterus, mide, ince bağırsak ve renal kanseri gibi) tanısı konmalı

- Kanser tanısı patolojik olarak doğrulanmalıdır(42).

Modifiye Bethesda kriterleri

- Amsterdam kriterlerine uygun bir ailenin mensubu olmak
- HNPCC ile ilişkili iki ayrı kanseri bulunanlar (Senkron ve metakron kolorektal kanser veya birlikte kolon dışı bir kanser olabilir)
- Birinci derece akrabasında kolorektal kanser ve/veya HNPCC ili ilişkili kolon dışı kanser ve/veya adenom varlığı olan kolorektal kanserli hastalar (Kanserlerden birinin 50 yas öncesinde ve kolon adenomunun 40 yas öncesinde teşhis edilmiş olması)
- 50 yaş öncesinde kolorektal kanser veya endometrium kanseri tanısı koyulan bireyler
- 50 yaş öncesinde sağ kolonda yerlesimli ve histolojik olarak andiferansiye yapı gösteren (solid/cribriform) kolon kanseri tanısı koyulan bireyler
- 50 yaş öncesinde histolojik olarak taşlı yüzük hücreli kolon kanseri tanısı koyulan bireyler
- 40 yaş öncesinde kolonda adenom tesbit edilen bireyler

HNPCC, FAP'den bes kat fazla görülmektedir. Lynch II Sendromlu hastaların birinci derece akrabalarında, kolon kanser insidansının yedi kat, meme kanseri insidansının da 5 kat artmış olduğu gösterilmiştir.

HNPCC hastaları, sporadik kanserli hastalardan daha genç yasta ortaya çıkar ve ortalama yas erkeklerde 39 iken, kadınlarda 37'dir(43). Kanser genellikle proximal kolondadır ve prognozu daha iyidir.

Bu hastaların birinci derece yakınlarında 20 yaşından itibaren her iki yılda bir tarama amaçlı kolonoskopi yapılması gerekir.

Muir- Torre Sendromu

Otozomal dominant geçiş gösterir. Lynch II Sendromuna benzer. Kolon kanseri erken yasta ve genellikle çıkan kolonda gelişir. Prognozu sporadik kolon kanserlerinden daha iyidir.

Bu hastalarda birden fazla deri lezyonu ve batın içi organ kanserleri gelişir(43).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Klinik belirtiler, genellikle kanserin geç evrelerinde daha sık görülür. Tümörün yerleşimine, büyüklüğüne ve metastaz varlığına göre değişir.

Baslangıç semptomları genellikle belirsiz ve nonspesifiktir. %44 görülme oranı ile karın ağrısı en sık semptomdur. Genellikle kolik tarzdadır ve parsiyel obstrüksiyona bağlıdır. Bunu %43 ile dışkılama alışkanlığındaki değişiklikler izler. Bu değişiklikler konstipasyon, diare ve tenesmus şeklinde olabilir. Bu belirti distal kolon tümörlerinde daha siktir. Üçüncü sıklıkta görülen semptom ise %40 oranı ile hematokezya ve melenadır. Bu semptomların genellikle hemoroide sekonder olduğu düşünülür ve tanıda gecikmelere neden olur. Oysa hematokezya, rektosigmoid kanserlerde sık karşımıza çıkar. Sağ kolon tümörlerinde ise gizli kanama söz konusudur. Demir eksikliği anemisi şeklinde karşımıza çıkabilir. Bu hastalara fekal immunohistokimyasal yöntem kullanılarak gaitada gizli kan bakılması gerekir. Halsizlik ve yorgunluk %20 ile en sık dördüncü semptomdur. Beşinci ve en az sıklıkta(%6) görülen kilo kaybı ise hastalığın geç dönem belirtisidir.

Yaslı hastalar (>80 yas) gençlere göre daha erken dönem hastalığa sahiptir(43,44). Özellikle yaslı kisilerde malignite ekarte edilmeden anal fissür ve hemoroid düşünülmemelidir(43).

İlioçekal valvdeki karsinomların % 25' i appendiks lümenini tıkayarak appendisite sebep olabilirler(35,43).

%20 hastada kolonda tümörün proksimalinde iskemi görülebilmektedir(43).

Tümör, bağırsak duvarını invaze ettiğinde kolokolonik fistül meydana gelebilir.

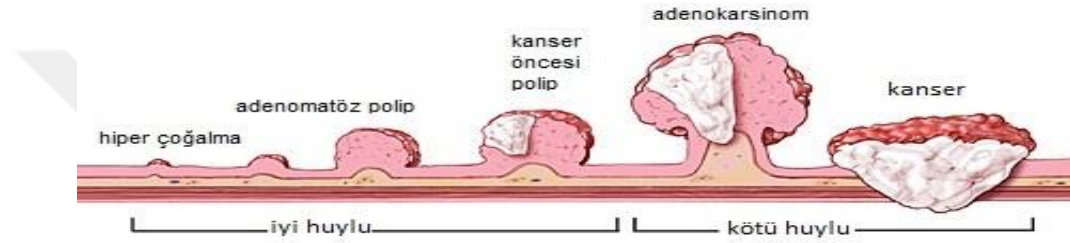
Nadiren sigmoid kolon kanseri akut bağırsak tıkanıklığı veya peritonit ile beraber akut perforasyona sebep olabilir(43).

Kolon, multifokal kanser(senkron/metakron) görülme oranı en yüksek olan organdır(%30) ve senkron tümör en sık çekumda görülür. Metakron tümörler daha nadirdir(%1-3). Metakron tümör teşhis edilen kolon kanserli olguların hemen tamamında uzak metastaz vardır.

PATOLOJİ

Makroskopik Bulgular

Kolon kanserlerinin gelişmesinde ilk basamak, neoplastik poliplerin oluşmasıdır. Bu poliplerin histolojik özellikleri ise maligniteyi belirler. İki tür polip tanımlanmıştır. Adenomatöz ve hiperplastik polipler. Adenomatöz poliplerin malignite riski daha yüksektir. Yapılan çalışmalar, kolon kanserlerinin çoğunun adenomalardan oluştuğunu göstermiştir ve çoğunluğu adenokarsinomlardır.



Şekil 7: Adenomdan Kanser Gelişimi Şematik Görünümü (Medikal Akademi)

Makroskopik olarak kolorektal kanserler polipoid, egzofitik, ülseratif veya annüler (skiröz) olabilir. Çoğu polipoid veya ülseroinfiltrandır (35,43,44).

Genellikle; sağ kolon karsinomları polipoid karakterdedir. Lümene doğru büyüme eğilimindedirler ve nadiren obstrüksiyona sebep olurlar (35,43). Anemi ile sonuçlanan kan kaybına kadar semptom vermezler (35).

Transvers ve inen kolon adenokarsinomları genelde ülseroinfiltratiftir. Obstrüktif tümörlerdir (35,43). Tümörün proksimalinde barsak lümeni dilatedir. Tümör barsak duvarını kalınlaştırır (43).

Polipoid tipte, yüzeyde ülser olabilir. Ülseroinfiltratif tipte ise, santralde ülser vardır. Bu tipin bir varyantı olan flat veya deprese tipte polipoid tipten daha fazla lenfovasküler invazyon eğilimi vardır (35).

Makroskopik incelemede tümörün barsak duvarına sınırlı olup olmadığı, kolonun çevre dokulara invazyonu, venlere invazyon varlığı ve kalan kolon segmentlerinde polip veya başka karsinom varlığı belirtilmelidir (35).

Mikroskopik Özellikler

Kolorektal kanserler mikroskopik olarak iyi, orta ve kötü derecede diferansiye olabilirler.

Gland benzeri yapılar tümörün;

%95'ini	oluşturuyorsa	İyi diferansiye (grade I)
%50-95'ini	“	Orta diferansiye (grade II)
%5-50'sini	“	Az diferansiye (grade III)
<%5		İndiferansiye olarak adlandırılır.

Az(kötü) diferansiyasyon, genetik mutasyonun histolojik bir belirteçidir(14).

KRK'ler genellikle iyi diferansiyedirler ve bol miktarda müsin sekrete ederler. %20'si kötü diferansiye veya indiferansiyedir.

Hücre dışı müsin teşekkülü ile birlikte olan kanserlere müsinöz veya kolloid kanserler adı verilir. Kolloid kanserler HNPCC ve Ülseratif kolitli hastalarda gelişir.

Hücre içine müsin birikimi taşlı yüzük hücreli tümörü meydana getirir. Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli az diferansiye (grade III) gruptadır.

Tablo 1: KRK'lerin Dünya Sağlık Örgütü(WHO) Histolojik Sınıflaması

Histopatolojik sınıflandırma;
- adenokarsinom
- müsinöz adenokarsinom
- taşlı yüzük hücreli karsinom
- küçük hücreli karsinom
- squamoz hücreli karsinom
- adenosquamoz hücreli karsinom
- medüller karsinom
- indiferansiye karsinom

Adenokarsinom

Kolorektal kanserlerin %90'i adenokarsinomdur(35,43). Bunlar değişik derecede müsin salgılayan iyi, orta ve kötü diferansiyasyon gösteren tümörlerdir(35).

Adenokarsinomlar; infiltratif veya ekspansif(etraf dokuyu itici tarzda) gelişim gösterebilirler. Ekspansif karsinomlar makroskopik olarak genelde polipoid veya mantarsı görünümde iken, infiltratif karsinomlar genelde ülseratif veya diffüz infiltratif görünümde(43).

Müsinöz Karsinom

Kolon kanserlerinin %5-10'unu ve rektal kanserlerin %33'ünü oluşturur. Müsinöz karsinom en sık rektumda ve sigmoid kolonda gözlenir(43).

Müsinöz karsinom tanımlaması için tümörün %50'den fazlasının müsin üretmesi gerekmektedir(35,43,45).

Adenolardan kaynaklanırlar(35,43). Bu tümörler sıklıkla genç ve HNPCC hastalarını etkilerler. Genç yaştaki kolorektal kanserli hastaların %79-83'ünde, baskın olarak müsinöz adenokarsinom görülür(31). Genellikle ileri evrede tanı alır. Prognoz klasik adenokarsinomdan kötüdür(35,43).

Taslı yüzük hücreli karsinom

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %1,1'ini oluşturmaktadır. Genç yaş grubunda daha sık görülür. Genellikle ileri evrede tanı alır(43).

Metastazları daha çok lenf nodları, peritoneal yüzey ve overleredir(35,46).

Tanı için tümör hücrelerinin %50'den fazlası intrasitoplazmik müsin içermelidir(43).

Prognozu müsinöz karsinomdan da kötüdür(43,45). Müsinöz karsinom ve taslı yüzük hücreli karsinomun normal popülasyona göre uzun dönemde ülseratif kolitli hastalarda gelişme riski daha yüksektir(45). Primer taslı yüzük hücreli karsinom tanısı verilmeden önce mide ve meme kanserinin kolorektuma metastazı olup olmadığı araştırılmalıdır.

Medüller Adenokarsinom

Genellikle kadınlarda görülen nadir bir tümördür. Çoğunlukla, çekum ve çıkan kolonda yerleşir. Nöroendokrin belirteçler negatiftir. Davranışı, histolojik görünümü kadar saldırgan değildir(35).

Skvamöz Hücreli Karsinom

Çekumda daha sık yerleşir. Çoğu kez skuamöz ve glandüler hücreler beraberdir (adenoskuamöz karsinom). Kronik ülseratif kolitli hastalarda artmış risk sözkonusudur(43).

Tablo 2: Kolorektal Nöroendokrin Tümörler

Kolorektal nöroendokrin tümörler
- İyi diferansiye endokrin tümör
- Malignite potansiyeli belirsiz nöroendokrin tümör
- İyi diferansiye nöroendokrin karsinom
- Az diferansiye nöroendokrin karsinom
- Karsinoid form

Sıklıkla rektumda görülür. Pratikte karsinoid sendrom ile birliktelik bildirilmemistir. Rektal karsinoid tümör, iki cm'den küçük ve mukoza veya submukozaya sınırlı ise lokal eksizyonla çok iyi tedavi edilir(35).

ERKEN TANI VE KLİNİK TARAMA METODLARI

Son yapılan çalışmalar; uygun tarama ve tedavi ile kolorektal kanserin ve kansere bağlı mortalitenin azaldığını göstermiştir. Polip ve erken evre kanserler genelde asemptomatiktir(35,42,43).

Kolorektal kanser risk grupları

1- Orta Derecede Risk Grubu

- 50 yaş üzerindeki asemptomatik populasyon

2- Yüksek Risk Grubu

- İrritabl Barsak Hastalığı(İBH)
- Adenomatöz polipozis
- Gardner ve Turcot Sendromu
- Juvenil Polipozis Sendromu

- Özgeçmişinde; Sporadik adenoma, kolorektal kanser, İBH, meme, over veya endometrial kanser öyküsü olması.

- Soy geçmişinde: FAP, HNPCC, Birinci derecede akrabada 60 yaş öncesinde KRK olması.

Kolorektal kanser tarama teknikleri:

- 1- Gaitada Gizli Kan Tayini(GGK)
- 2- Fleksibl Rektosigmoidoskopi(FRS)
- 3- Kolonoskopi
- 4- Çift Kontrastlı Baryumlu Kolon Grafisi
- 5- CEA Tayini
- 6- Gaitada DNA Tayini
- 7- Virtual (Sanal) Kolonoskopi

Tablo 3: KRK' de Orta Derecede Riskli Olgularda Tarama Yöntemleri

Orta derecede risk grubunda tavsiye edilen tarama yöntemleri;
- Yılda bir defa gaitada gizli kan testi
- 5 yılda bir fleksibl rektosigmoidoskopi
- Yılda bir gaitada gizli kan testi ve her 5 yılda bir FRS.
- Her 5- 10 yılda bir çift kontrastlı baryum grafisi
- Her 10 yılda bir kolonoskopi (47)

Tablo 4: Yüksek Riskli Olgularda Tarama Önerileri

Famlyal Polipozis Sendromlarında Tarama Yöntemleri;
- Gardner, Turcot Sendromlu ve FAP 'li hastaların aile bireylerinde;
- Genetik testler(APC gen mutasyonları) 10-12 yaşından sonra yapılmalı
- 10-12 yaşından itibaren yıllık fleksibl rektosigmoidoskopi yapılmalı
- Taramalar 35-40 yaşına kadar sürdürülmeli
- Polipozis tespit edilenlerde profilaktik total kolektomi yapılmalı(Kolorektal kanser 45 yaşlarında %100 olarak gelişir.)
* Taramada kolonoskopiye gerek yoktur.
Bu Hastalarda Ekstrakolonik Tümör Tarama Yöntemleri;
- Üst gastrointestinal sistem(GİS) endoskopisi 3-5 yılda bir yapılmalı
- Safra kesesi, safra yolları ve pankreas 3-5 yılda bir taranmalı
- Tiroid adenomları açısından palpasyonla yılda bir taranmalı
- Çocuklar hepatoblastoma açısından 6 yaşına kadar Alfafetoprotein ve abdominal USG ile takip edilmeli

Tablo 5: HNPCC' de Tarama Yöntemleri

Herediter Nonpolipozis Kolorektal Karsinomada Tarama Yöntemleri;
- HNPCC aile hikayesi olan bireylerde öncelikle genetik mutasyonlar araştırılmalıdır.
* Genetik mutasyonların bulunduğu yüksek riskli hastalarda;
- 20-25 yaşından itibaren veya erken kanser gelişen aile bireyinin yaşından 5 yıl önce, 2 yılda bir kolonoskopi
- 40-45 yaşından itibaren yıllık kolonoskopi
- Kadınlarda 25-30 yaşından itibaren yılda bir endometrial ve ovariyal inceleme,
- 25 yaşından itibaren yılda bir idrar tetkiki ve servikal smear takibi
- Yılda bir deri muayenesi
- 1-3 yılda bir üst GİS endoskopisi yapılmalı.

Tablo 6: Opere KRK Hastalarında Tarama Yöntemleri

Opere kolorektal kanserli hastalarda operasyon sonrası takip
- 6 aylık periyotlarla CEA düzeyi bakılmalı. CEA yüksekliğinde abdominopelvik bilgisayarlı tomografi ve kolonoskopi yapılmalı
- Rezeksiyondan 1 yıl sonra ilk kolonoskopi
- Daha sonra 3 yılda bir kolonoskopi

Ailesinde kolon kanseri, birinci derecede akrabasında adenomatöz polip veya ailesinde 60 yaşından önce kolorektal kanser hikayesi varsa; tarama kolonoskopilerine 40 yaşından itibaren veya erken kanser gelişen aile bireyinin yaşından 10 yıl önce başlanmalı ve 5 yılda bir tekrarlanmalıdır⁽⁴⁷⁾.

Tablo 7: Adenomatöz Polip Tespit Edilen Hastalarda Takip

- 1 cm'den küçük tek adenomatöz polip varlığında, polipektomi yeterli. Takip edilmesine gerek yok.
-1 cm'den büyük adenomatöz polip varlığında, polipektomi ve takip yapılmalı
- Takipler 3 yılda bir kolonoskopi ile yapılmalıdır.
- Tekrarlayan kolonoskopiler normal ise daha sonraki takiplerde orta risk grupları gibi davranılır.

İnflamatuar bağırsak hastalığı olanlarda ise tanı konulduğu andan itibaren yıllık kolonoskopi ile takip yapılmalıdır.

Gaitada Gizli Kan Testi; spesifik olmayıp birçok küçük kanser ve prekanseröz lezyonu bulmada yetersizdir⁽⁴⁷⁾. Üç gün süresince en az iki örnekte GGK bakılmalı. Gaitada 2ml kan bulunması testi pozitifleştirir. GGK testinden en iyi sonucu alabilmek için; en az üç gün evvel peroksidaz aktivitesi içeren kırmızı et, karnabahar, turp, şalgam gibi çiğ ve yeşil sebzeler, demir preparatları, Vitamin C, aspirin ve NSAİİ alımı kesilmelidir.

Kolorektal kanserlerde yalancı negatiflik oranı %50 iken; GGK pozitif ise %25-41 kolon patolojisi tespit edilir.

Fleksibl Rektosigmoidoskopi ile bütün kolorektal kanserlerin %50 si saptanabilmektedir. FRS'de adenom saptandığında kolonoskopi yapılmalıdır. Çünkü hastaların 1/3'ünde proksimal kolonda neoplastik lezyonlar bulunabilir. 3 yılda bir yapıldığında mortaliteyi %60 oranında azaltır.

Kolonoskopi; en iyi erken tanı yöntemi ve en etkili kanser tarama çalışmasıdır. Kolonik mukozayı incelemede altın standarttır. Her 5-10 yılda bir yapıldığında mortaliteyi %70 oranında azaltır. KRK'de kolonoskopinin sensitivitesi %95 olarak bulunmuştur.

Çift Kontrastlı Baryumlu Grafilerin; sensitivitesi, kolonoskopiden daha düşüktür.

- 1 cm'den küçük polipleri %50-80,
- 1 cm'den büyük polipleri %70-90
- Evre I ve II adenokarsinomları %50-80 oranında tespit etmektedir.

Sanal kolonoskopi; helikal tomografi ile yüksek rezolusyonda kolona hava verilerek, kolonun üç boyutlu görüntülerinin alınmasıdır. Noninvaziv bir yöntemdir ve major komplikasyonlara neden olmaz. Polip tespitinde sensitivitesi %38, spesifitesi %86 bulunmuştur.

Serolojik Markerlar; CEA preoperatif evrelemede ve postoperatif takipte kullanılır Asemptomatik bireylerin taramasında etkin bir yöntem değildir.

Gaitada DNA Analizleri; yeni yapılmaya başlanan testlerdendir. FAP'li ailelerde APC gen mutasyonları ile HNPCC ailelerinde hMSH2 ve hMLH1 gen tayinleri yüksek riskli grupların belirlenmesinde yardımcı olabilir

İnflamatuvar barsak hastalıklarından özellikle Ülseratif Kolitte kolorektal kanser riski artmıştır. Crohn hastalığında da risk artmakla beraber net tanımlanmamıştır. Ülseratif kolitte pankolit tanısından 7-8 yıl sonra, sol taraf kolitin tanısından 12-15 yıl sonra tarama başlamalıdır. Taramada, her 1-2 yılda bir kolonoskopi ile biyopsi alınmalıdır.

TÜMÖR YAYILMASI VE METASTAZ

Kolorektal karsinomlar genellikle yavaş büyüyen tümörlerdir. Tümör geliştiğinde birkaç yönde büyümeye devam eder. Genellikle duvar derinliğine

doğru yayılım gösterirler. Distale doğru yayılım nadirdir. Longitudinal olarak en fazla 5 cm büyüyebilirler.

Metastaz; tümör boyutu, lokalizasyonu ve bölgesel lenf nodu tutulumu ile ilgilidir^(35,42,43).

Kolorektal karsinomlar; başlıca 3 ana yolla yayılım gösterirler;

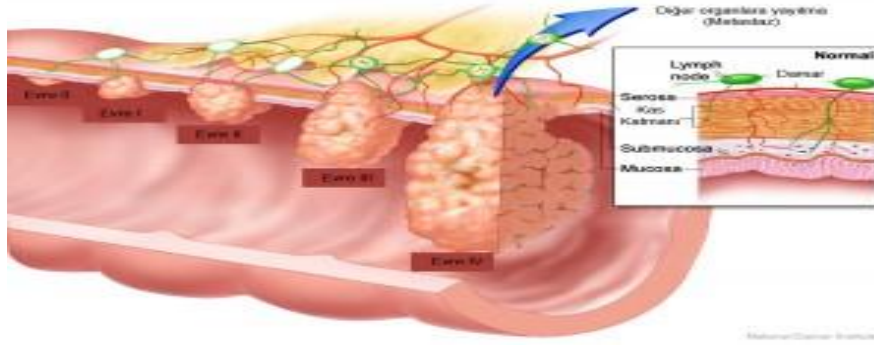
- 1- *Direkt yayılım*; Lümen ve kolon duvarına doğrudur. Duvarın tam kat tutulumundan sonra komşu organlara direkt invazyon başlar. Omentum, ince barsak, mesane, uterus, overler, karaciğer ve mideye yayılım olabilir.
- 2- *Hematojen yayılım*; metastazların %15-35' ini oluşturur. Kolorektal kanserler portal ven yolu ile karaciğer metastazı yaparken, rektum kanserleri inferior vena cava aracılığıyla karaciğer metastazı yapmadan direkt akciğer metastazı da yapabilmektedir. Ayrıca hematojen yolla, beyin ve kemik metastazları da görülebilmektedir.
- 3- *Lenfatik yayılım*; en yaygın yayılım şeklidir. Lenfatik invazyon oranı evre ve grade ile ilişkilidir. Barsak duvarındaki invazyon arttıkça, lenfatik yayılım olasılığı artar. Rektosigmoid dışındaki diğer kolon segmentlerindeki tümörlerde daha sık görülür.

Düşük gradeli tümörler %30, yüksek gradeli tümörler ise %80 oranında bölgesel lenf nodlarına metastaz yaparlar⁽⁴³⁾. Ayrıca yerçemine bağlı oluşan metastazlar ise, serozaya ulaşmış tümörlerde görülür. Bu tür tümörlerde yayılım, ekilme yoluyla genellikle pelvik peritona olur. Rektal tuşede Blummer shelf ve frozen pelvis olarak palpe edilir.

Rektum kanserlerinde daha çok görülen perinöral invazyon varlığında, lokal rekürrens oranı yüksek bulunmuştur.

KOLOREKTAL KARSİNOMDA EVRE

Evreleme, kolorektal kanserlerde prognozu belirleme açısından önemlidir. Bunlar genelde barsak duvarına invazyon derinliği(T) ve lenf nodu tutulumuna(N) göre yapılır^(35,43).



Şekil 8: Tümörün Bağırsak Duvar İnfiltrasyonu (saglikbilimi.com)

Dukes, bir önceki Lockhart and Mummery sınıflandırmasını bir sekle sokarak, 1932'de kendi ismini verdiği bir evreleme sistemi geliştirdi. 1936 da modifiye etti ve Dukes evrelemesine göre(35,43);

Tablo 8: DUKE'S Evrelemesi

- <i>Evre A'da</i> ; tümör muskularis propriaya kadar invazedir. Seroza invazyonu yoktur.
- <i>Evre B'de</i> ; tümör serozaya invazedir. Lenf nodu metastazı yoktur.
- <i>Evre C'de</i> ; bağırsak tutulum derinliğinin önemi yoktur. Tümör bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmıştır
<i>C1' de</i> ; bağırsağa komşu lenf nodu metastazı var.
<i>C2' de</i> ; vasküler yapıların bağlandığı alanda lenf nodu metastazı var.

Bir diğer evreleme sistemi ise Astler- Coller(Modifiye Dukes Sınıflaması) sınıflandırmasıdır. Buna göre :

Tablo 9: Astler- Coller(Modifiye Duker Sınıflaması)(48)

- <i>Evre A:</i> Tümör mukozaya sınırlıdır.
- <i>Evre B1:</i> Tümör muskularis propriaya kadar invazedir.
- <i>Evre B2:</i> Tümör muskularis propriaya invazedir.
- <i>Evre C1:</i> Tümör serozaya invazedir ve beraberinde lenf nodu metastazı vardır.
- <i>Evre C2:</i> Tümör serozayı aşmış ve beraberinde lenf nodu metastazı vardır.
- <i>Evre D:</i> yaygın metastaz

Bir diğeri ise, günümüzde kabul gören evreleme sistemi, TNM sınıflamasıdır. AJCC (American Joint Commission on Cancer) ile UICC (Union International Contre Cancer) tarafından oluşturulmuştur.

Kolorektal karsinomada TNM evrelemesi;

Tablo 10: T(TNM) Evrelemesinin Sınıflaması

Primer Tümör(T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ: intraepitelyal veya lamina propriaya invaze
T1	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör perikolorektal dokulara invaze
T4a	Tümör visceral periton yüzeyine invaze
T4b	Tümör çevre doku/organlara invaze

Tablo 11: N(TNM) Evrelemesinin Sınıflaması

Bölgesel Lenf Nodları(N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf nodu metastazı var
N1a	1 bölgesel lenf nodu metastazı
N1b	2-3 bölgesel lenf nodu metastazı
N1c	Bölgesel lenf nodu metastazı olmaksızın, subseroza, mezenter ve nonperitonize perikolik ve perirektal dokularda tümör depozitlerinin bulunması
N2	4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı
N2a	4-6 bölgesel lenf nodu metastazı
N2b	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

Tablo 12: M(TNM) Evrelemesinin sınıflaması

M(Uzak Metastaz)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bir organ ile sınırlı metastaz varlığı(karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan lenf nodları)
M1b	Bir organdan fazla veya peritona metastaz varlığı

Tablo 13:TNM Evreleme Sistemi Evre Gruplaması ve Diğer Sistemler

Stage	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	--	--
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	T1-4	N1-2	M1a	--	--
IVB	T1-4	N1-2	M1b	--	--

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Kolorektal karsinomalarda prognozu etkileyen faktörler arasında en önemlisi tümörün klinikopatolojik evresidir. Prognozu olumsuz etkileyen diğer faktörler arasında ise;

- tümörün intramural invazyon derinliği
- bölgesel lenf nodu tutulumu/mikrometastaz varlığı
- vasküler ve lenfatik invazyon varlığı
- perinöral invazyon varlığı
- rezeksiyon sonrası rezidü tümör varlığı
- yüksek CEA düzeyleri
- histolojik grade
- tümör sınır konfigürasyonu
- uzak metastaz varlığı
- tanı anındaki obstrüksiyon ve perforasyon varlığı
- tümör büyüklüğü ve lokalizasyonu
- 18q genetik delesyon varlığı
- anöploidi (15)

Tümör Evresi

Tablo 14: Evrelere Göre Beklenen Ortalama 5 Yıllık Sağkalım Oranları

TNM Evreleri	Sağkalım Oranları
Evre 1	%74
Evre 2A	%67
Evre 2B	%59
Evre 2C	%37
Evre 3A	%73
Evre 3B	%46
Evre 3C	%28
Evre 4	%6

Yukarıdaki tabloda TNM sınıflandırmasına göre tümör evreleri ile AJCC' nin 5 yıllık sağkalım oranları belirtilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi evre arttıkça sağkalım oranları da azalmaktadır(14).

Küratif rezeksiyondan sonra kolorektal kanserlerin lokal nüks riski %20-40'tır. Bu en sık 2 yıl içinde gerçekleşir.

TANIDA KULLANILAN BİYOKİMYASAL TESTLER VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Tümör Belirteçleri

Kolorektal karsinomalarda kullanılan tümör belirteçleri; Karsinoembriyonik antijen (CEA) ve Karbohidrat Antijen (CA)19-9' dir.

CEA, kolon karsinomu hastalarında %97'lerde pozitif sonuç verir. Preoperatif CEA yüksekliğinin prognostik önemi vardır ancak; tarama amaçlı kullanımı uygun değildir. Postoperatif yüksek CEA değerlerinde, rekürrens oranının arttığı ileri sürülmektedir. Klinikte kolorektal kanserler dışında, meme, mide ve pankreas kanseri takibinde de kullanılır. Malignite dışında, sigara ve alkol kullanımı ile mide, bağırsak, karaciğer ve akciğerin benign patolojilerinde de yükselebilir(50,51).

Biyolojik yarılanma ömrü 2-8 gün olup, postoperatif 6-8 haftada normal seviyelere iner(52).

Ca 19-9, klinikte kolorektal kanserler dışında, mide, pankreas, safra yolları ve over kanseri takibinde de kullanılan bir belirteçtir. Malignite dışında, sarılık, mide, bağırsak, pankreas, karaciğer, safra kesesinin benign lezyonları ile diyabetik nefropati ve çeşitli romatizmal hastalıklarda da yükselebilir(50).

Biyolojik yarılanma ömrü 7 saat olup, postoperatif birkaç haftada normal seviyelere iner.

CA 19-9' un rekürrens varlığını göstermesi açısından CEA' ya bir üstünlüğü olduğu gösterilememiş(53).

Proktosigmoidoskopi

Rijid rektosigmoidoskopi ile 25 cm, fleksibl rektosigmoidoskopi ile 60 cm'lik barsak segmenti görüntülenebilir. Bu tetkikle hem biyopsi yapılır hem de başka lezyon varlığı araştırılır.

Kolonoskopi

Tüm kolonun değerlendirilmesinde altın standarttır(21,53,54). Kitleden biyopsi yapılabileceği gibi, senkron tümör varlığı da araştırılır. Riskleri, hasta konforu ve maliyeti açısından tercih edilmek istenmesede adenom ve KRK'lerin tayininde çok etkili bir endoskopik tetkiktir.

Baryumlu Kolon Grafisi

Endoskopik yöntemlerin gelişmesi ile kullanımı sınırlanmıştır. Barsak duvarındaki lezyonun durumu(polipoid/skiröz) ile fistülizasyon, perforasyon gibi komplikasyonları gösterir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Sık kullanılan bir yöntemdir. Hastalığın evresi ile ilgili bilgi verir(55).

Manyetik Rezonans görüntüleme (MR)

Daha çok küçük karaciğer metastazları ile nükslerin tespitinde, BT ye göre daha duyarlıdır(55).

Rektal ultrasonografi

Lezyonun lokal yayılımı hakkında bilgi verebilir. Ancak endoultrasonografinin kolon kanserlerindeki yeri sınırlıdır.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Fluorodeoksyglukozun(FDG) tümör dokusu tarafından normal hücelere göre daha hızlı kullanımı esasına dayanır. Kolorektum dışındaki hastalık varlığını araştırmada ve BT ve/veya MR ile nüks-skar dokusu ayırımı yapılamayan hastalarda faydalıdır(55).

TEDAVİ

Cerrahi Tedavi

Kolorektal kanserlerde %70 oranında küratif cerrahi uygulanabilir. Küratif rezeksiyonlarda mortalite oranı %5'dir.

Kolon kanserlerinde uygulanan cerrahi tedavi, lezyonun kolondaki lokalizasyonuna ve evresine göre değişir. Rezeksiyon, lezyonun bulunduğu kolon segmenti ile lenfatiklerini içermelidir(56). Cerrahi spesimende en az 12 lenf nodu bulunmalıdır(57,58).

Tümörün anatomik lokalizasyonuna göre rezeksiyon yapılır. Bunlar;

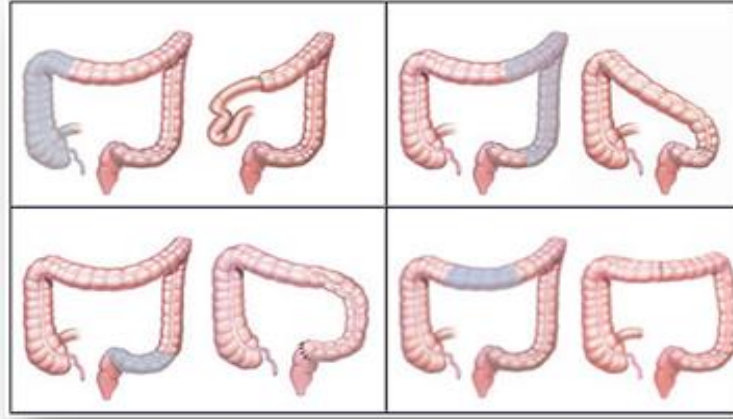
Çekum, çıkan kolon, hepatic flexura ve transvers kolonun proximalinde yerleşen tümörlerde sağ hemikolektomi+primer anastomoz yapılır; eğer lezyon irrezektabl ise ileokolik by pass girişimleri ile ileostomi yapılabilir.

Transvers kolonun distal yerleşimli tümörleri ile sol kolon tümörlerinde ise sol hemikolektomi+primer anastomoz;

Transvers kolon ortalarındaki tümörlerde ise segmenter kolektomi+primer anastomoz;

Sigmoid kolon tümörlerinde geniş sigmoid rezeksiyon+primer anastomoz(59);

Rektosigmoid lezyonlarda anterior rezeksiyon+primer anastomoz yapılır.



Şekil 9: Tümörün anatomik lokalizasyonuna göre rezeksiyon ve primer anastomoz şekilleri(Acıbadem Hemşirelik E Dergi)

Rektosigmoid tümörlerde mezenterik lenf nodları ile birlikte hipogastrik lenf nodlarının da diseksiyonu gereklidir.

Rektum peritoneal refleksiyonun altında olduğu ve perirektal yağ dokusu ile çevrili olduğu için, Dukes A evresinin üzerindeki invazyonlar geniş eksizyon ve kolostomi gerektirir.

Anal wedgeden 6-7 cm proximaldeki lezyonlarda lokal nüks oranı ve fistül riski yüksek olsa da low anterior rezeksiyon ve primer anastomoz ile tedavi edilebilirler.

Rektumun distal 10 cm'lik segmentinde yerleşen tümörlerde, lokal rezeksiyon(transanal eksizyon) yapılabilir. Endikasyonları ise, tümörün rektum duvarını çepeçevre sarmaması, serozayı invaze etmemesi, tümör çapının <3 cm olması, lenf nodu metastazının olmaması ve kötü diferansiasyon göstermemiş olmasıdır.

Çoğu rektum kanserinde uygulanan yöntem ise, total mezorektal eksizyondur(TME). Burada ilgili rektum ve çevresindeki lenf nodlarını içeren mezorektum çıkarılır.

Günümüzde , distal rektum kanserlerinde, 2 cm distal sınır olarak kabul edilen bir mesafedir. Asıl önemli olan radial (çevresel rezeksiyon sınırı) sınırdır. Eğer 2 cm lik sağlam sınır sağlanamıyorsa, abdominoperineal rezeksiyon (APR, Miles) ve hipogastrik lenf nodu eksizyonu yapılmalıdır.

Üst rektum ve rektosigmoid kanserlerde ise distal sınır 5 cm olarak belirtilmektedir.

Kanser pelvik organlara yayılmışsa pelvik egzenterasyon gerekebilir. Bu işlem, abdominoperineal rezeksiyona benzer ancak; üreterler, mesane, prostat veya uterus ve vajen de bütün olarak çıkarılır. Daha sonra kalıcı kolostomi ve ileal loop ile üreter drenajı sağlanır. S2-S3 e kadar sakrum da çıkarılabilir.

Neoadjuvan ve adjuvan radyoterapi uygulanması ile rektal kanserlerin cerrahi rezeksiyon ve cerrahiden uzun dönemde yarar görme şansları artmaktadır.

Cerrahi sırasında insidental saptanan karaciğerdeki metastatik lezyonlar, rezeksiyon için kontrendikasyon değildir. Eğer tek bir hepatik metastaz ya da bir lobda çok sayıda metastatik lezyonlar varsa ve karaciğer dışında yayılım saptanmaz ise, bu lezyonlar için seçilecek tedavi rezeksiyondur.

Batında asit varlığı, peritoneal yayılım, çok sayıda hepatik ve pulmoner metastaz varlığında ise palyatif cerrahi yapılır. Karaciğer ve akciğerde rezektabl metastaz gelişmiş olan seçilmiş hastaların %25-40'ında, cerrahi küratiftir.

Perfore kolon tümörlerinde izlenecek yol, lezyonun yerleşimine göre değişir. Uygunsa rezeksiyon+ anastomoz+ proximal ileostomi/kolostomi yapılır. Diğer bir seçenekte rezeksiyon sonrası proximal ileostomi/kolostomi ile distal müköz fistül veya distal kolonun kapatılması(hartman ameliyatı)dır.

Obstrüksiyon durumunda ise; en uygun yaklaşım proximal kolostomi daha sonra rezeksiyon yapılmasıdır.

Perforasyon ve obstrüksiyonla karşılaşılan kolorektal kanserli hastalarda prognoz kötüdür, ancak lezyonun hemen rezeke edildiği ve metastatik lezyonun saptanmadığı hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %30'a yaklaşmaktadır (60).

Adjuvan Radyoterapi

Nüks açısından yüksek riskli kolon kanseri hastalarında yapılan retrospektif çalışmalarda, adjuvan radyoterapinin oluşturduğu yan etkiler nedeniyle standart olarak kullanılması önerilmemektedir. Ancak uygun

lokalizasyonda, unrezektabl rezidü tümörü olanlarda hasta bazlı düşünülebileceği yönünde görüşler vardır (60).

Adjuvan Kemoterapi

Evre 0 kolon kanseri: Cerrahi sınır negatif ise, ek adjuvan tedavi gereksizdir (60).

Evre I kolon kanseri: Lokalize kalma eğilimi nedeniyle yüksek kür oranı vardır. Bu evrede ek adjuvan tedaviye gerek yoktur.

Evre II kolon kanseri: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology), evre II kolon kanseri hastalarda adjuvan kemoterapinin rutin kullanımını desteklememektedir. Antalya Konsensus toplantısında Evre II kolon kanserinde, genç yaş, yetersiz lenf nodu eksizyonu, T4 hastalık varlığı, bağırsak obstrüksiyonu veya perforasyonu nedeniyle operasyona girilmiş olması, az differansiye histolojiye sahip olma gibi yüksek riskli vakalarda adjuvan kemoterapinin uygun bir yaklaşım olabileceği bildirilmiştir (61).

Evre III kolon kanseri: Standart olarak kullanılmaktadır. Adjuvan kemoterapide 5-fluorouracil(5-FU)+leucovorin(LV) verilmektedir.

Evre IV kolon kanseri: Hastaların %15'inde sadece karaciğer metastazı vardır. Sadece karaciğer metastazı olanların da %20'si küratiftir. Eğer aynı seansta kolektomi ve karaciğer metastazektomi yapılabilirse, 5 yıllık survey %20-40 artabilir. Geriye kalan hasta grubuna ise palyatif işlem yapılabilmektedir. Her olguya adjuvan KT uygulanmalıdır.

Güncel yaklaşımda metastaz yapan kolon kanserlerinde birinci ve ikinci seçenek kemoterapötikler kullanılmaktadır. Bu ilaçlar 5-FU/LV + Oxaloplatin(FOLFOX) ve 5-FU/LV +irinotekan(FOLFİRİ) olup bunlara antivasküler endotelial büyüme faktörü(anti-VEGF) monoklonal antikor bevacizumab ile anti epidermal büyüme faktörü antikorları(EGFR) cetuximab veya panitumumab eklenebilir. Hangi hastanın hangi tedaviye cevap vereceğinin, EGFR inhibitörü verilecek hastalar hariç, değerlendirilmesi güçtür. EGFR inhibitörü verilecek hastaların, k-ras mutasyonu olmamalıdır. K-ras mutasyonu EGFR inhibitörlerine direnci gösterir(62).

Rektum 2/3'ü extraperitoneal bir organ olduğu için, kolon tümöründen farklı olarak RT'den yarar görebilir. Dolayısıyla tedavi algoritmasında bazı değişiklikler vardır.

Evre 0 Rektum Kanseri: 1 cm sağlam cerrahi sınır sağlanmalıdır. Sağlam cerrahi sınır sağlanamazsa, transanal eksizyon yapılmalıdır. Cerrahi sınır negatif ise, ek adjuvan tedavi gereksizdir.

Evre I Rektum Kanseri: Sağlam sınır sağlanabilen saplı poliplerde, anal girime 10 cm'lik uzaklıkta ve iyi diferansiye olgularda lokal eksizyon yeterlidir. Böyle olgularda lokal nüks riski %20-40'dır. Bu nedenle mutlaka adjuvan KRT verilmelidir. Lokal eksizyon için uygun olmayan olgularda ise; tümör anal kanaldan 2 cm daha fazla uzaklıkta ise low anterior rezeksiyon, 2 cm daha az uzaklıkta ise miles uygulanır.

Evre II Rektum Kanseri: Burada temel olarak iki yaklaşım vardır. İlki Neoadjuvan KRT ve radikal cerrahi uygulanması iken diğeri cerrahi ve Adjuvan KRT uygulanmasıdır. Neoadjuvan KRT'nin avantajı; tümör boyutunun küçültülmesi ile sfinkter koruyucu işlemin yapılabilme olasılığının artması ve daha az ince barsak radyasyon hasarıdır. Dezavantajları ise; gereğinden fazla radyasyon maruziyeti, yara iyileşmesinin bozulması ve pelvik fibrozis nedeni ile cerrahi tekniklerin güçleşmesidir. Adjuvan KRT'nin avantajı, doğru evreleme yapılabilmesi ve yara iyileşmesinin bozulmamasıdır.

Evre III Rektum Kanseri: Evre II' deki yaklaşımlardan biri tercih edilebilirse genel yaklaşım Neoadjuvan KRT ve radikal cerrahi uygulamasıdır.

Evre IV Rektum Kanseri: Kolon kanserindeki gibi izole karaciğer metastazı nadirdir(%15). Sadece karaciğer metastazı olanlarında %20'si küratiftir. Seçilmiş hastalarda aynı seansta rektum rezeksiyonu ve karaciğer metastazektomi yapılabilir. Geriye kalan hasta grubuna ise palyatif işlem yapılabilmektedir. Her olguya adjuvan KRT eklenmelidir.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada 2007-2014 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Servisinde acil ya da elektif şartlarda, kolorektal kanser cerrahisi uygulanan hastalar, sağkalıma ve nükse etki eden faktörler açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 932 hasta tespit edildi. 261 hastanın dosya bilgilerine ulaşılabildi. Bu hastalardan 231'inin bilgileri değerlendirilebilir bulundu.

Operasyondan sonra ilk bir ay içindeki ölümler erken ölüm olarak kabul edildi ve buna göre erken ölüm gerçekleşen hastalar ile patolojisi benign olarak raporlanan hastalar inceleme dışı bırakıldı.

Araştırmada hastaların demografik özellikleri, yandaş hastalık varlığı, Evresi, tümör perforasyon varlığı, tümör boyutu, tümör lokalizasyonu, T(tümörün invazyon derinliği), N(lenf nodu metastazı) ve M(uzak metastaz) varlığı, eksize edilen total ve metastatik lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısının total lenf nodu sayısına oranı, histolojik grade, lenfatik, vasküler ve nöral invazyon varlığı, komşu organ invazyonu, tümörün distal cerrahi sınıra uzaklığı, neoadjuvan/adjuvan kemoradyoterapi verilip verilmediği, kemoterapiye başlama süresi, hastanede yatış süresi, hastaneye yeniden yatış varlığı, komplikasyon varlığı, enteral ve total parenteral nutrisyon verilip verilmediği, preoperatif CEA/Ca19-9 düzeyleri değerlendirilmek üzere kaydedildi ve hastaların sağkalım analizi yapıldı.

Uzak metastaz varlığı, preoperatif görüntüleme yöntemleriyle tespit edilmiş ya da intraoperatif inspeksiyonla tespit edilen uzak organ yayılımları olarak tanımlandı.

Hastanede yatış süresi; hastanın ameliyat tarihinden, taburcu olduğu zamana kadar geçen süre olarak tanımlandı. Burada hastanın vital bulgularının stabil seyretmesi, oral beslenmeyi tolere edebilmesi, gaz gaita deşarjının olması, genel durumunun iyi olması ve hastanın kendisini evine gidebilecek kadar iyi hissetmesi; taburculuk kriterleri olarak alındı.

Hastaneye yeniden yatış nedenleri ise; hastanın kendini kötü hissetmesi, evde bakımının yapılamayacak kadar kötü yara yeri enfeksiyonu geçiriyor olması, ileus halinin olması gibi komplikasyonlar olarak kabul edildi.

Ayrıca değerlendirilmeye alınan diğer parametrelerden genel sağ kalım süresi, tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen zaman olarak, hastaliksız sağkalım süresi ise tanı tarihinden ilk nüksün saptandığı tarihe kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Rezeksiyon sonrası cerrahi sınır tanımı ise R0; kitle ameliyatta tamamen çıkarılmış ve patolojik olarak kanıtlanmış, R1; kitle tamamen çıkarılmış ama patolojik olarak çıkarılmadığı kanıtlanmış, R2; kitlenin makroskopik olarak tam çıkarılmadığı, uzak metastazı olan, debulking yapılan veya kitlenin irrezektable olduğu durumlar olarak yapıldı.

Operasyonun tipi, acil ve elektif olarak değerlendirilirken, cerrahın statüsü de, kolorektal cerrah, uzman genel cerrah ve genel cerrahi uzmanlık eğitimi alan asistan hekimler olarak değerlendirildi.

Yapılan operasyonlar ise, sağ/sol hemikolektomi, anterior rezeksiyon, low/very low anterior rezeksiyon(LAR), LAR+koruyucu loop ileostomi, abdominoepereineal rezeksiyon(miles), hartman kolostomi, total kolektomi, intersfinkterik rezeksiyon olarak belirlendi.

Hastaların ölü ya da sağ oldukları Mersin İl Nüfus Müdürlüğü'nden öğrenildi. Fakat hastaların ölüm nedenlerine ulaşılamadı.

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistic for Windows software versiyon 22'de (IBM Corp, Armonk, NY, USA) gerçekleştirildi. Her bir demografik karakteristiğın, primer tümörün yerleşim yeri, yandaş hastalık varlığı, yapılan ameliyat, tümörün perfore olup olmaması, tümörün invazyon derinliği (T), lenf nodu (N) evresi, uzak metastaz (M) varlığı, tümörün evresi, histolojik grade, lenfatik, vasküler ve perinöral invazyonu gibi patolojik karakteristiği, komşu organ invazyonu, hastanın neoadjuvan ve /veya adjuvan kemoradyoterapi alması, ameliyatta temiz cerrahi sınırlar, operasyonu yapan cerrah, yandaş organ rezeksiyonu, kan transfüzyonu, komplikasyon varlığı, kemoterapi başlama süresi, hastanede yatış süresi ve hastaneye tekrar yatma ihtiyacı, tümörün distal mesafeye uzaklığı, hastaya enteral ve /veya parenteral nütrisyon verilmesi, yapılan operasyon ve nüks varlığının frekansları tespit edildi. Sağkalım oranı Kaplan-Meier metodu kullanılarak hesaplandı. Evrelerine göre sağkalımı belirlemek için log-rank testi; sağkalım üzerine etki eden faktörlerin tehlike oranlarını(hazard ratio) tespit etmek için Multiple Cox-proportional Hazards Regresyon Analizi kullanıldı. Ayrıca parametrelerin evrelere ve ölüme

olan etkilerini değerlendirmek için parametrik verilerde One way ANOVA ve nonparametrik verilerde Student t testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.



BULGULAR

2007- 2014 yılları arasında MEÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Bölümünde, Kolon veya Rektum Kanseri nedeniyle opere edilen 932 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan ancak 231(%24,7) hastanın bilgilerine ulaşılabildi. 231 hastanın yapılan değerlendirmesinde;

Ortalama yaş 60. 3 ±13.3 idi. Bu hastaların 102'si (%44.2) kadın ve 129'u (%55.8) erkekti.

104 hastada yandaş hastalık mevcuttu. Hastaların preoperatif dönemde 61'ine (%26.4) CEA; 63'üne (27.2) ise Ca 19-9 bakıldı. Ölçülen en küçük CEA ve Ca 19-9 değeri 0 iken, en büyük CEA 155, en büyük Ca 19-9 ise 13612 idi.

Yukarıda bahsedilen parametreler aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 15: Olguların Demografik ve Genel Özellikleri Yönünden Dağılımı

	N (%)	Mean ± SD
Yaş		60. 3 ±13.3
Cinsiyet		
Kadın	102 (44.2)	
Erkek	129 (55.8)	
Yandaş hastalık varlığı		
Var	104 (45)	
Yok	127 (55)	
Preop CEA		16.6 ± 29.9
Preop Ca 19-9		252.4 ± 1713.0

Tümör lokalizasyon dağılımı; çekum 20 (%8.7), sağ kolon 21(%9.1) , transvers kolon 7 (%3), sol kolon 16 (%6.9), sigmoid kolon 49 (% 21.2), rektosigmoid bileşke 24 (%10.4), rektum 92 (%39.8) ve appendiks 2 (%0.9) şeklindeydi.

Ortalama tümör hacmi 54.6 ± 88.7'di. Patolojik değerlendirmede; Tümörün invazyon derinliği (T) olguların %6.1'inde T1, %9.5'inde T2, %57.1'inde T3 ve %27.3'ünde T4 olarak tespit edildi.

Lenf nodu tutulumuna bakıldığında(N), olguların %44.6'sında lenf nodu tutulumu görülmezken (N0), %25.5' inde N1 lenf nodu tutulumu, % 30.9' unda ise N2 lenf nodu tutulumu izlendi.

Olguların tümü değerlendirildiğinde, 34 olguda (%14.7) uzak metastaz mevcuttu.

Ameliyat bulgularına bakıldığında; 68 olguda (%29.4) komşu organ invazyonu mevcuttu. Ancak olgulardan 90'ına (%39) yandaş organ rezeksiyonu yapıldı.

Yukarıda bahsedilen tümör özellikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 16: Olguların Tümör Özelliklerine Göre Dağılımı

	N	(%)	Mean ± SD
Tümör hacmi(cm 3)			54.6 ± 88.7
Tümör lokalizasyonu			
çekum	20	(8.7)	
Sağ kolon transvers	21	(9.1)	
kolon Sol kolon	7	(3)	
Sigmoid	16	(6.9)	
rektosigmoid	49	(21.2)	
rektum	24	(10.4)	
appendiks	92	(39.8)	
	2	(0.9)	
T evresi			
T1	14	(6.1)	
T2	22	(9.5)	
T3	132	(57.1)	
T4	63	(27.3)	
N evresi			
N0	103	(44.6)	
N1	58	(25.5)	
N2	70	(30.9)	
M evresi			
M0	197	(85.3)	
M1	34	(14.7)	
Komşu organ invazyonu			
Var	68	(29.4)	
Yok	163	(70.6)	

Hastaların 21'i(%9.1) acil şartlarda opere edildi. Diğer hastalara ise elektif cerrahi uygulandı.

Patolojik spesmenler değerlendirildiğinde; olguların %69.7'sine R0 (mikroskopik olarak rezidü tümör yok)rezeksiyon, %8.7'sine R1 rezeksiyon (kitle makroskopik olarak tam çıkarılmakla birlikte mikroskopik sınır devamlılığı olan olgular) ve %21.6'sına ise R2 (kitlenin makroskopik olarak tam çıkarılmadığı, uzak metastazı olan, debulking yapılan veya kitlenin irrezektable olduğu durumlar) rezeksiyon yapılmıştır.

Ayrıca operasyon sırasında 29 olguda (%12.6) tümör perforasyonu tespit edildi.

Yapılan operasyonlar şöyle gerçekleşti: Sağ hemikolektomi %19.6, sol hemikolektomi %7, anterior rezeksiyon %21, low anterior rezeksiyon %13.1, very low anterior rezeksiyon %19.2, miles operasyonu %9.2, hartmann rezeksiyonu %2.2, total kolektomi %8.3 ve %0.4 olguya intersfinkterik rezeksiyon ve koloanal anastomoz yapıldı. Very low anterior rezeksiyon yapılan olguların da yaklaşık yarısına loop ileostomi açıldı.

Olguların %75.8'i bir kolorektal cerrah tarafından yapılırken, %19.9'u asistan ve %4.3'ü uzman genel cerrah tarafından gerçekleştirildi. Tüm olgular göz önünde bulundurulduğunda, komplikasyon oranı %25.1 olarak tespit edilmiştir.

Yukarıdaki cerrahi parametreler aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 17: Olguların Cerrahi Özelliklerine Göre Dağılımı

	N	(%)
Yapılan operasyon		
Sağ hemikolektomi	45	(19.6)
Sol hemikolektomi	6	(7.0)
Anterior rezeksiyon	48	(21.0)
Low anterior rezeksiyon	30	(13.1)
Very low anterior rezeksiyon	19	(8.3)
Very low anterior + loop ileostomi	25	(10.9)
Miles	21	(9.2)
Hartmann rezeksiyonu	5	(2.2)
Total kolektomi	19	(8.3)
İntersfinkterik rezeksiyon ve koloanal anastomoz	1	(0.4)
Rezeksiyon		
R0	161	(69.7)
R1	20	(8.7)
R2	50	(21.6)
Yandaş organ rezeksiyonu		
Var	90	(39.0)
Yok	141	(61.0)
Tümör perforasyonu		
Var	29	(12.6)
Yok	202	(87.4)
Operasyon tipi		
Acil	21	(9.1)
Elektif	210	(90.9)
Cerrah		
Kolorektal cerrah	175	(75.8)
Uzman genel cerrah	10	(4.3)
Asistan	46	(19.9)

Olguların %45.5'inde (105) lenfatik, %48.5'inde (112) vasküler ve %37.7'sinde (87) ise nöral invazyon tespit edildi.

Histolojik derecelerine bakıldığında olguların %41.6'sı iyi differansiye (Grade 1) iken, %47.6'sı orta diferansiye (Grade II) ve %10.8' ise kötü diferansiye (Grade III) olgulardı.

Olguların tamamına lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Total lenf nodunun ortalama değeri 22.0 ± 15.8 iken, metastatik lenf nodunun ortalama değeri 3.3 ± 5.9 olarak bulundu. metastatik lenf nodunun total lenf noduna oranı ise 0.1 ± 0.2 olarak tespit edildi.

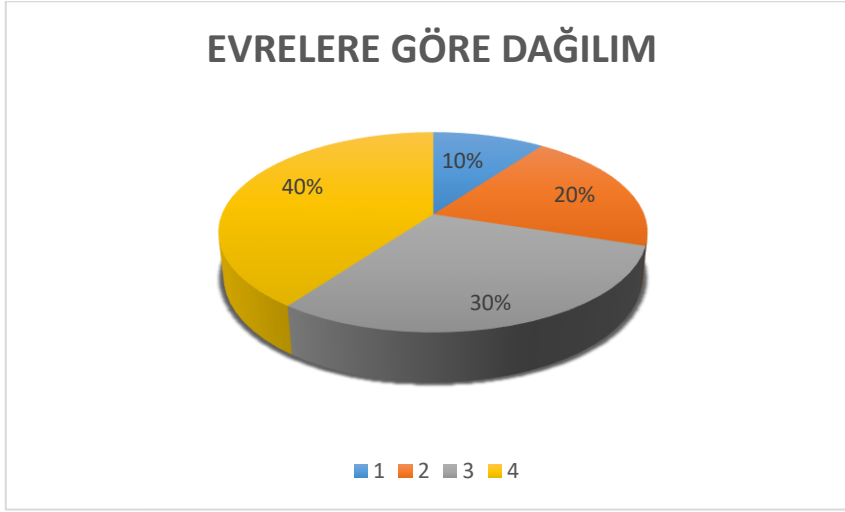
Tümörün histopatolojik verileri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 18: Olguların Histopatolojik Bulgulara Göre Dağılımı

	N (%)	Mean \pm SD
Total lenf nodu sayısı		22.0 ± 15.8
Metastatik lenf nodu sayısı		3.3 ± 5.9
Metastatik LNS/total LNS		0.16 ± 0.2
Lenfatik invazyon		
Var	105 (45.5)	
Yok	126 (54.5)	
Vasküler invazyon		
Var	112 (48.5)	
Yok	119 (51.5)	
Perinöral invazyon		
Var	87 (37.7)	
Yok	144 (62.3)	
Histolojik grade		
İyi diferansiye	96 (41.6)	
Orta diferansiye	110 (47.6)	
Az(kötü) diferansiye	25 (10.8)	
Tümörün distal mesafeye uzaklığı		5.8 ± 5.1

Bu patolojik bulgular ışığında olgulardan 28'i (%12.1) Evre I, 69'u (%29.9) Evre II, 101'i (%43.7) Evre III ve 33'ü ise (%14.3) Evre IV olarak hesaplandı.

Tablo 19: Olguların Evrelere Göre Dağılımı



80 olgu neoadjuvant KRT (%34.6) alırken, adjuvan KT alan olgu sayısı 226 (%97.8) ve adjuvan RT alan olgu sayısı ise 103 (%44.6) idi.

Olguların %3.5'ine intraoperatif KT uygulandı. %64.9 olguya birinci ayda, %27.7'sine 1-2 ayda ve %3.9'una ikinci aydan sonra adjuvan KT verilebildi.

Hastanede yatış süresi 10.1 ± 2.6 gündü ve olguların %13.4'üne hastanede yatış sırasında veya taburcu olurken enteral nütrisyon başlandı. Hastaların yine %13.4'üne parenteral nütrisyon verildi.

Tablo 20: Cerrahi Dışı Tedavi Uygulamaları

	N (%)	Mean \pm SD
Neoadjuvan kt/rt		
Var	80 (34.6)	
Yok	151 (65.4)	
Adjuvan kt		
Var	226 (97.8)	
Yok	5 (2.2)	
Adjuvan rt		
Var	103 (44.6)	
Yok	126 (54.5)	
Enteral beslenme		
Var	31 (13.4)	
Yok	200 (86.6)	
TPN		
Var	31 (13.4)	
Yok	200 (86.6)	
Kt' ye başlama zamanı(ay)		1.3 ± 0.6

Olguların %77.1'ine en az bir ünite kan transfüzyonu yapıldı.

Bunun yanında 104 (%45.0) olguda ciddi (KOA, KKY, KBY veya DM gibi) yandaş hastalık mevcuttu ve %25.1 olguda hafif veya ciddi derecede komplikasyon gelişti.

Hastaların 67'sinde(%29.0) hastaneye yeniden yatış tespit edildi.

Tablo 21: Hasta ile İlgili Değişkenler

	N (%)	Mean \pm SD
Kan transfüzyonu	Var	178 (77.1)
	Yok	53 (22.9)
Komplikasyon	Var	58 (25.1)
	Yok	173 (74.9)
Hastaneye yeniden yatış öyküsü	Var	67 (29.4)
	Yok	163 (70.6)
Hastanede yatış süresi		10.1 \pm 2.6

Yaklaşık 120 aylık takipte olguların %47.2'si kaybedildi ve hastaların %6.1'inde lokal nüks gelişti. En erken nüks 9. ayda görülürken en geç 60. aydaydı. Nüks eden hastalardaki ölüm zamanı , nüks tarihinden itibaren en erken 8 ay, en geç 12 ay olarak tespit edildi.

Tablo 22: Hastaların Ölü/Sağ Oranları



Tablo 23: Nüks Olan Hastaların Değerlendirilmesi

	N (%)	Nüks zamanı(ay)		Ölüm zamanı (ay)	
		Min	max	min	max
Nüks					
Ölü	8 (57.1)	9	60	8	12
Sağ	6 (42.9)	22	41	-	-

Olgular evrelerine göre değerlendirildiğinde;

Yaş ortalaması Evre I'de 61.8 ± 10.3 , Evre II'de 60.1 ± 12.4 , Evre III 60.2 ± 14.8 ve Evre IV'de ise 59.7 ± 13.8 idi ve evreler yaş bakımından karşılaştırıldıklarında evreler arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.5$, tüm gruplar arası karşılaştırmada).

Tümör invazyon derinliği (T) ve lenf nodu (N) açısından bakıldığında ise Evre I'de 1.5 ± 0.5 ve 0.0 ± 0.0 Evre II'de 3.3 ± 0.5 ve 0.0 ± 0.0 Evre III'te 3.2 ± 0.4 ve 1.5 ± 0.6 ve Evre IV'te 3.3 ± 0.6 ve 1.45 ± 0.9 idi. Tümör derinliği açısından evrelerin karşılaştırılmasında Evre I'deki tümör boyutu Evre II, Evre III ve Evre IV ile olan karşılaştırmaların tümünde ileri derecede anlamlıydı ($p = 0.0001$, her bir karşılaştırma için), Evre II, Evre III ve Evre IV'ün kendi aralarındaki karşılaştırmada ise tümörün derinliği açısından fark tespit edilemedi.

Tablo 24: Evreler Arası Karşılaştırmada Anlamlı Sonuçlar

	Evre 1 Mean \pm SD	Evre 2 Mean \pm SD	Evre 3 Mean \pm SD	Evre 4 Mean \pm SD
Total yaşam süresi	$64.5 \pm (32.1)$	$56.3 \pm (34.6)$	$45.4 \pm (34.8)$	$29.9 \pm (27.0)$
Metastatik LNS	$0.00 \pm (0.00)$	$0.00 \pm (0.00)$	$5.9 \pm (7.1)$	$4.9 \pm (5.7)$
Metastatik LNS/total LNS	$0.00 \pm (0.00)$	$0.00 \pm (0.00)$	$7.1 \pm (7.1)$	$5.7 \pm (1.0)$
T evresi	$1.5 \pm (0.5)$	$3.3 \pm (0.5)$	$3.2 \pm (0.4)$	$3.3 \pm (0.6)$
N evresi	$0.0 \pm (0.0)$	$0.0 \pm (0.0)$	$1.5 \pm (0.6)$	$1.45 \pm (0.9)$

Lenf nodu açısından bakıldığında ise, Evre I ile Evre II arasında istatistiksel olarak fark yokken ($p = 1.00$) Evre I ile Evre III veya Evre IV

karşılaştırmasında ileri derecede anlamlılık tespit edildi ($p=0.0001$, her bir karşılaştırma için), Evre II ile Evre III ve Evre IV karşılaştırmasında da ileri derece anlamlılık tespit edilirken ($p=0.0001$, her karşılaştırma için), öte yandan Evre III ve IV arasında N açısından fark yoktu ($p=0.63$).

Çıkarılan lenf nodu sayısı değerlendirildiğinde, Evre I de ortalama 17.5 ± 15.2 , Evre II de 21.2 ± 13.4 , Evre III'te 24.6 ± 18.2 ve Evre IV'de ise 19.4 ± 12.0 olarak tespit edildi. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında çıkarılan lenf nodu sayısı bakımından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bu yapılan cerrahinin standart olduğunu belirlemektedir.

Metastatik lenf nodlarına bakıldığında ise Evre I ve II'de metastatik lenf nodu yok iken, Evre III'te metastatik lenf nodu sayısı ortalama 5.9 ± 7.1 ve Evre IV için 4.9 ± 5.7 idi. Metastatik lenf nodu açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark Evre I ile III ve IV arasında vardı ($p=0.0001$ ve $p=0.002$ sırasıyla). Aynı fark evre II ile III ve IV arasında tekrarlanıyordu ($p=0.0001$, her iki karşılaştırma için), Evre III ile IV arasında ise anlamlı fark yoktu ($p=0.75$).

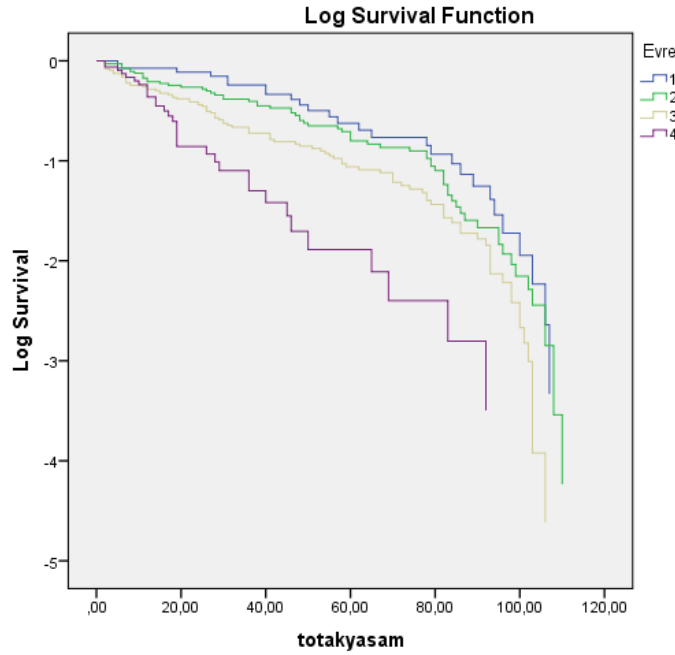
Son dönemlerde oldukça popüler olan ve prognoz üzerinde önemli bir belirteç olarak kabul edilen metastatik lenf nodu sayısının total lenf nodu sayısına oranını karşılaştırdığımızda ise Evre I ile II arasında fark yokken, Evre I ve II'nin Evre III ve IV ile karşılaştırmasında ileri derece anlamlılık vardı ($p=0.0001$, her karşılaştırma için). Evre III ile IV arasındaki karşılaştırmada ise fark yoktu ($P=0.99$).

Diğer yandan hastaların preoperatif CEA ve CA19-9 seviyeleri, tümörün distal mesafeye olan uzaklığı ve KT başlama süresi gibi parametrelerde Evre açısından fark yoktu.

Evrelere göre yaşam süresi arasında ileri derecede fark vardı. Bu fark Evre I ile II arasında görülmezken ($p=0.69$), Evre I ile III arasında ve I ile IV arasında oldukça anlamlıydı ($p=0.041$ ve 0.0001 , sırasıyla), Evre II ile III arasında fark yokken Evre II ile IV arasında da anlamlı fark mevcuttu ($p=0.16$ ve $p=0.001$, sırasıyla) Evre III ile IV arasında da fark tespit edilmedi ($p=0.09$).

Total yaşam süresi Evre I de ortalama 64.5 ± 32.1 , Evre II de 56.3 ± 34.6 , Evre III de 45.4 ± 34.8 , Evre IV de ise 29.9 ± 27.0 olarak bulundu. Total yaşam süresi ile evre arasındaki ilişki Kaplan-Meier testi ile hesaplandı. Aşağıdaki tabloda evre ile total yaşam süresi arasındaki ilişki belirtilmiştir.

Tablo 25: Kaplan Meier Testi; Survival/Total Yaşam Süresi



Değerlendirilebilen olguların takip esnasında 109'unun öldüğü görüldü. Ölüme etki eden faktörlerin değerlendirildiği univariate analizde;

T durumu (ölü vs. sağ; 3.2 ± 0.6 vs. 2.8 ± 0.8 ; $p=0.0001$), N durumu (1[1-3] vs. 0[1-3]; $p=0.0001$), M durumu (0.25 ± 0.4 vs. 0.06 ± 0.2 ; $p=0.0001$), Evre (3[1-4] vs. 2[1-4]; $p=0.0001$), yapılan rezeksiyon (R0 vs. R2; R1 vs. R2; $p=0.0001$), metastatik lenf nodu sayısı (4.32 ± 5.7 vs. 2.43 ± 5.9 ; $p=0.015$), metastatik lenf nodu sayısının toplam lenf nodu sayısına oranı (0.23 ± 0.2 vs. 0.10 ± 0.1 ; $p=0.0001$), operasyon sırasında tümörün perfore olması ya perforasyon tespit edilmesi ($p=0.035$), lenfatik infiltrasyon varlığı ($p=0.0001$), vasküler invazyon varlığı ($p=0.0001$), nöral invazyonun olması ($p=0.0001$), histolojik grade (kötü vs. iyi $p=0.003$), komşu organ invazyonu olması ($p=0.001$), hastanın adjuvant kemoterapi almaması ($P=0.017$), yandaş organ rezeksiyonu yapılması ($p=0.001$), komplikasyon gelişmesi ($p=0.020$), hastaneye tekrar yatış yapılmış olması ($p=0.0001$), parenteral nütrisyona ihtiyaç duyulması ($p=0.001$), nüks oluşması ($p=0.0001$) ve Nüks oluşma süresinin ($p=0.0001$) ölümün gerçekleşmesine istatistiksel olarak anlamlı katkısının olduğu tespit edildi.

Öte yandan, yaş, cins, tümör hacminin, tümör lokalizasyonunun, toplanan lenf nodu sayısının, neoadjuvant kemoradyoterapi alıp almamasının, adjuvant radyoterapi alıp almamasının, yandaş hastalık olmasının, operasyonun acil/elektif yapılmasının, operasyonu yapan cerrahın (kolorektal/genel cerrah/

asistan), peroperatuvar kan transfüzyonu yapılmasının, kemoterapi başlama süresinin, hastanede yatış süresinin, tümörün distal mesafeye olan uzaklığının, enteral nütrisyon verilir verilmemesinin, preop CEA ve CA19-9 düzeyinin ve yapılan operasyonun (sağ/sol hemi kolektomi vs.) ölüm üzerinde etkisi olmadığı görüldü.



TARTIŞMA

Bütün dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan kolon kanseri; gastrointestinal sistemin en sık karşılaşılan kanseridir.

Kolorektal kanserler, erken evrede tespit edildiğinde, doğru cerrahi müdahale ile yüksek oranda küratif tedavi edilebilen, morbidite ve mortalitesi minimal seyredebilen bir hastalıktır.

Fakat olguların bir kısmı tanı konulduğu anda ileri evrededir ve Evre 4 hastalarda 5 yıllık sağkalım yaklaşık %10 iken evre 0 veya 1 gibi erken evre kanserlerde ise 5 yıllık sağkalım yaklaşık % 90'lar civarındadır. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama takip süresi yaklaşık 10 yıl olup, 10 yıllık takipte sağ kalım Evre I'de %85.7, Evre II'de %60.9, Evre III'te %48.5 ve Evre IV'te ise %21.2 olarak tespit edildi.

Çalışmamızda ölüme etki edebilecek faktörleri araştırdık. Ölüme etki eden faktörlerin univariant analizinde ise, tümörün Evresi, tümörün T ve N evresi, yapılan rezeksiyon, metastatik lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısının toplam lenf nodu sayısına oranı, operasyon sırasında tümörün perfore olması ya da perforasyon tespit edilmesi, lenfatik infiltrasyon varlığı, vasküler ve nöral invazyon varlığı, histolojik grade, komşu organ invazyonu olması, hastanın adjuvant kemoterapi almaması, yandaş organ rezeksiyonu yapılması, komplikasyon gelişmesi, hastaneye tekrar yatış yapılmış olması, parenteral nütrisyonu ihtiyaç duyulması, nüks oluşması ve nüks oluşma süresinin ölümün gerçekleşmesine istatistiksel olarak anlamlı katkısının olduğu tespit edildi. Birçok çalışmada operasyonu yapan cerrahın prognostik bir faktör olduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise cerrah faktörü anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni olguların yaklaşık %80'inin kolorektal cerrah tarafından yapılması uygun olmayan bir dağılım oluşmasına neden olmuş ve uygun istatistiksel karşılaştırma yapılmasına engel olmuştur. Diğer yandan literatürün aksine bu çalışmada hastanede yatış süresi ve hastanın adjuvan RT almış olması anlamlı olarak tespit edilmedi. Ancak bu çalışmada diğer çalışmalarda görmediğimiz hastaneye tekrar yatış ile adjuvan KT parametresi anlamlı bulundu. Diğer açılardan bakıldığında ise, bu çalışmadaki sonuçların literatürdeki sonuçlar ile benzer olduğunu gördük.

Kolorektal kanser sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır. Ulrick ve ark.'ının 569 hasta ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada; genç ve yaşlı nüfus arasında uzun dönemde sağkalım açısından fark bulunamamış. Yaşlı nüfusta, komorbiditenin daha fazla olması ve ASA skorunun yüksek olması, hastaların yoğun bakımda ve hastanede yatış sürelerinin uzamasına neden olmuş. Fakat; intraoperatif komplikasyon ve cerrahi morbidite açısından fark olmadığı belirtilmiştir(63). Mitry ve ark.'ının 4643 hasta ile yapılan çalışmasında; 45 yaş altı ve üstü hastalar olmak üzere iki grup olarak değerlendirilmiş. Genç yaş grubundaki hastalar, Evre 3 te tespit edilirken, ileri yaş grubu Evre 2 de tespit edilmiştir. Burada da etkenin, daha agresif seyrettiği düşünülen herediter kolon kanserlerinin, bu yaş grubunda daha sık görülmesi, bulguların daha geç ortaya çıkması gibi predispozan faktörlerin etkili olduğu düşünülmüş. Fakat, sonuçta, genç yaşın kötü prognostik faktör olmadığı, Evrenin önemli bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir(64). Chung ve ark; 2064 hastanın dahil edildiği çalışmada; 40 yaş üstü ve altı hasta grubunda sağkalımda anlamlı farklılıklar olmadığı, fakat genç yaş grubunda predispozan faktörlere daha sık rastlanıldığı belirtilmiştir(65). Bazı otörler ise genç yaşın kötü prognostik faktör olduğunu belirtmektedir. Alici ve ark.'ının küratif cerrahi uygulanan nonmetastatik 466 hasta ile yaptıkları bir çalışmada 40 yaş altı ve üstü hastalar değerlendirildiğinde, yaş grupları arasında klinikopatolojik açıdan anlamlı fark olmadığı fakat genç yaş grubunda tümör lokalizasyonunun daha distal yerleşimli olması ve ileri evrede tespit edilmesi nedeni ile yaşın kötü prognostik faktör olarak sayılabileceğini belirtmişlerdir(66). Bizim çalışmamızda en küçük hastamız 22, en büyük hastamız ise 90 yaşında idi. Ortalama görülme yaşı 60 olarak tespit edildi. Literatür ile benzer olarak, yaşın sağkalımda önemli bir prognostik faktör olmadığı tespit edilmiştir.

Cinsiyetin sağkalım ile ilişkisini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır ve çoğunda, önemli prognostik faktör olmadığı belirtilmektedir. Kolon kanseri erkeklerde biraz daha sık görülmektedir. Muhammed Radzi ve ark.'ının, 1214 hasta ile yaptıkları çalışmada; vakaların %56.6 sı erkek olup sağkalım ile cinsiyet arasında prognostik açıdan anlamlı sonuç bulunmamıştır(67). Moghimi-dehkordi ve ark. da cinsiyetin anlamlı bir prognostik faktör olmadığını belirtmişlerdir(68). Cinsiyetin kötü prognostik faktör olduğunu belirten çalışmalarda vardır. Örneğin; Han-Shiang ve ark. tarafından 2082 hasta ile

yapılan çalışmada, erkek cinsiyetin kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir(69). Yine Asaad ve ark. tarafından 174, evre II kolon kanserli hastanın dahil edildiği çalışmada, erkek cinsiyetin kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir(70). Ancak çalışmaların çoğunda erkek ve kadın cinsiyet arasında prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da %55.8 ile erkek cinsiyete daha sık rastlanılmıştır. Fakat; Literatür ile benzer olarak, cinsiyetin sağkalımda önemli bir prognostik faktör olmadığı tespit edilmiştir.

Patolojik Evre, pek çok çalışmada önemli bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir. Moghimi-dehkordi ve ark.'ının 1127 kolorektal kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada; patolojik Evrenin, tek değişkenli analizlerde kuvvetli bir anlamlılık göstermesine karşın, çok değişkenli analizlerde bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmadığını belirtmişlerdir(68). Muhammad Radzinin çalışmasında ise; hastaların %34.3' ü Evre 3' tedir. Bunu Evre 4 ve 2 takip etmektedir. Evre ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunmuştur(67). Bizim çalışmamızda da hastaların yaklaşık yarısı (%43,7'si) Evre 3'tedir. Literatür ile benzer olarak, ölüme etki eden faktörler arasında, evre güçlü bir prognostik faktör olarak tespit edilmiştir.

Barsak duvarına invazyon derinliği(T); TNM evreleme sisteminin esasını teşkil eder ve temel prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Muhammed Radzi ve ark.'ının çalışmasında hastaların %65.1'i T3, diğerleri sırasıyla T4, T2 ve T1 evresindedir. T evresi ile sağkalım arasında, güçlü bir anlamlı ilişki bulunmuştur(67). Burton ve ark. yaptığı bir çalışmada ise, Evre T4, kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur(71). Liang ve ark. tarafından, 723 kolon kanserli genç hastada yapılan başka bir çalışmada, tümöral invazyon derinliği arttıkça prognozun kötüleştiği gösterilmiştir(72). Bizim çalışmamızda da T3 en sık evre iken; bunu T4, T2 ve T1 takip etmektedir. Literatür ile benzer olarak, ölüme etki eden faktörler arasında, T Evresi güçlü bir prognostik faktör olarak tespit edilmiştir.

N evresi ile sağkalım arasındaki ilişki açısından yapılan araştırmalara bakacak olursak; Muhammed Radzi ve ark.'nın çalışmasında hastaların %50'si N0, diğerleri ise, sırasıyla N1 ve N2 evrededir. Sağkalım ile arasında güçlü bir anlamlı ilişki olduğu belirtilmiştir(67). Bizim çalışmamızda da %44.6 ile N0 ilk sırada yer alırken, bunu N1 ve N2 takip etmektedir. Literatür ile benzer olarak,

ölüme etki eden faktörler arasında, N evresi güçlü bir prognostik faktör olarak tespit edilmiştir.

Kolorektal kanserlerde çıkarılması gereken lenf nodu sayısı hakkında farklı görüşler bildirilmiştir(58). Swanson ve ark.'ının 35787 T3N0 hasta ile yaptıkları çalışmada; T3, nodnegatif tümör diyebilmek için 13 lenf nodunun çıkarılması gerektiği sonucuna varmışlardır(73). Asaad ve ark. tarafından TNM Evre II 174 kolon kanserli hastada, 7 ve daha az sayıda lenf nodu çıkarılan grupta prognozun daha kötü olduğu gösterilmiştir(70). Prandi ve ark.'ının 3648 Evre 2 ve 3 kolon kanserli hasta ile yaptıkları araştırmada, aynı evrede çıkarılan lenf nodu sayısı 8-12 arasında olan hastaların; 7 ve daha az sayıda lenf nodu çıkarılan hastalara göre daha uzun bir hastaliksız ve genel sağkalım sürelerine sahip olduğu bulunmuştur. Yine bu çalışmanın sonuç kısmında, yetersiz sayıda lenf nodu çıkarılan evre II hastaların kesin olarak evre II kabul edilemeyecekleri; bu hastalarda daha düşük yaşam beklentisi nedeniyle adjuvan KT almaları gerektiği belirtilmiştir(74). Johnson ve ark.'ının 20.702 Evre IIIB ve Evre IIIC kolon kanserli hastada yapılan çalışmada çıkarılan lenf nodu sayısı 13 ve üzerinde olan Evre 2 olgularda 5 yıllık sağkalım %27 iken, bu oran Evre 3 te %5 olarak bulunmuş. Lenf nodu sayısı 3 ve altında olduğu zaman sağkalım sırasıyla %45 ve %65 olarak tespit edilmiş. Yapılan çalışmada; çıkarılan, tutulum açısından negatif lenf nodu sayısı arttıkça, hastalığa bağlı mortalitenin azaldığı gösterilmiştir(75). Wong ve ark. 196 kolorektal vaka ile yaptığı çalışmada, güvenilir evreleme için en az 14 lenf nodunun değerlendirilmesi sonucuna varmış. Rapora göre sağkalımın metastatik lenf nodu sayısı ile azaldığı, toplam lenf nodu sayısı ile arttığı saptanmış(76). CAP konsensüsü nod negatifliğini belirlemek için en az 12-15 lenf nodunun incelenmesi gerektiğini önermiştir(77). Çalışmamızda hastaların tamamına lenf nodu disseksiyonu yapılmış olup, ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı en düşük Evre I'de 18, en yüksek Evre III'te 25 bulunmuştur. Diğer evreler bu iki rakam arasında dağılmıştır. Bu bizim merkezimizde çok standart bir lenf nodu disseksiyonu yapıldığını göstermektedir ve aynı zamanda neden lenf nodu sayısının evreler arası anlamlı çıkmadığını da açıklamaktadır. Fakat literatürden farklı olarak sağkalım ile total lenf nodu arasında anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir.

Lenf nodu pozitifliği; hem genel sağkalım hem de nüks açısından en önemli prognostik faktörlerden biridir(4). Burton ve ark.'ının araştırmasında, 4 ve daha

fazla sayıda lenf nodunun pozitif olması kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir(71). Suzuki ve ark.'ının 180 hastada yaptıkları çalışmada 3 ve daha az sayıda pozitif lenf nodu olan hasta grubunda; 4 ve üzerinde pozitif lenf nodu olanlara kıyasla daha iyi sağkalım oranları saptanmıştır(78). Pek çok çalışmada benzer sonuçların çıkması üzerine AJCC, lenf nodu pozitifliğini kötü prognostik faktör olarak tanımlamıştır(79). Yaptığımız çalışmada, literatür ile benzer şekilde metastatik lenf nodu sayısı ile bu sayının total lenf nodu sayısına oranının, ölüme etki eden faktörler içerisinde güçlü bir prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir.

Primer tümör lokalizasyonunun, prognoz üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Sjo ve ark. sol kolon tümörlerinde sağkalımın daha kötü olduğunu belirtirken(80); Wolmark ve ark. ise sol kolon tümörlerinde sağkalımın daha iyi olduğunu belirtmişlerdir(81). Frago ve ark.'ının 377 hasta ile yaptıkları bir çalışmada obstrüksiyona neden olmuş, acil opere edilen , splenik flexuraya göre distal ve proximal olarak sınıflandırılan tümör lokalizasyonlarını incelemişler ve tümör yerleşiminin prognozu etkilemediği sonucuna varmışlar(82). Muhammad Radzi ve ark.'nın çalışmasında tümör en sık rektumda, daha sonra sigmoid kolonda tespit edilmiş. Anlamlı sonuçlar elde edilmediği belirtilmiştir(67). Burton ve ark.'ının çalışmasında ise 4 yıllık sağkalım sonuçları rektumda %57.5, sağ kolonda %57 ve sol kolonda %52.5 olarak bulunmuş. Tümör lokalizasyonunun önemli prognostik faktör olmadığı belirtilmiştir(71). Wang ve ark. nod pozitif, küratif cerrahi uygulanan ve adjuvan kemoterapi alan 114 hastayı incelediklerinde, tümör yerleşiminin prognostik önemi olmadığını belirtmişlerdir(83). Bizim çalışmamızda da tümör %39.8 ile en sık rektumda görülürken bunu aynı şekilde sigmoid, çıkan, inen ve transvers kolon takip etmektedir. Literatür ile benzer olarak, tümör yerleşimi ölüme etki eden faktörler arasında önemli bir prognostik değere sahip değildir.

Rezeksiyon sınırlarında rezidü tümör(R evresi) kuvvetli prognostik anlamlar taşır. Kolorektal kanserlerde primer tümörün rezeksiyonu sağkalımı önemli ölçüde arttırmaktadır. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda dahi primer tümörün rezeke edilmesi önerilmektedir. Ruo ve ark.'ının 127, asemptomatik, elektif, palyatif cerrahi uygulanan evre 4 kolorektal kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada, rezeksiyon yapılmayan gruba göre sağkalımda anlamlı sonuçlar elde edilirken; opere edilen metastatik Evre 4 kanserli olgularda dahi,

asemptomatik olan gruba göre sağkalımda daha iyi sonuçlar elde edilmiş(84). Liang ve ark.'ının 723 hastanın dahil olduğu bir çalışmada; radikal rezeksiyonun sağkalımda önemli bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir(72). Çalışmamızdaki hastaların %69.7'sine R0, %19.9'una R2 rezeksiyon uygulanmıştır. Bu çalışmanın çarpıcı sonuçlarından birisi; R0 ile R1 arasında anlamlı bir fark görülmezken, R0 ile R2 ve R1 ile R2 arasında anlamlı bir fark elde edilmesidir. Bu fark sağkalım ve genel mortalite için geçerlidir.

Tümör çapı ile prognoz arasında ilişki olduğunu belirten çalışmalar olsada; çoğunlukla tümör çapının prognostik önemi olmadığı kabul edilir. Xu ve ark.'ının 320 kolorektal kanserli hasta ile yapılan çalışmasında; tümör çapının bağımsız prognostik faktör olduğu belirtilmiştir(85). Farklı bir çalışmada da; Park ve ark.'ının 2.230 kolorektal kanser hastasında, tümör çapının prognostik önemi olmadığı belirtilmiştir(86). Bizim çalışmamızda da çoğu literatür ile benzer sonuçlar bulunarak tümör çapının ölüm üzerinde anlamlı prognostik faktör olmadığı tespit edilmiştir.

Tümör perforasyonu ile sağkalım ve nüks ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda perforasyon bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur. Alcobendas ve ark. tarafından acil cerrahi yapılan 91 kolon kanserli hastada perforasyonun, sağkalım ve rekürrens açısından bağımsız kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada perforasyon ve obstrüksiyon gelişen hastalar karşılaştırıldığında ise, prognoz açısından anlamlı farklılıklar bulunmamıştır(87). Petersen ve ark.'ının 268 Dukes' B kolon kanserli hastada yaptığı çalışmada perforasyonun bağımsız kötü prognostik faktör olduğu bulunmuştur(88). Bülow S ve ark. tarafından 1125 hastanın dahil edildiği çalışmada 108 hastada intraoperatif perforasyon ve bu hastaların %10'unda lokal nüks gelişmiş. Bu çalışma sonunda intraoperatif perforasyonun hem lokal hem sistemik nüks ile sağkalım açısından önemli prognostik faktör olduğu belirtilmiştir(89). Çalışmamızda 202 hastanın 29'unda perforasyon tespit edilmiş olup, ölüme etki eden faktörler içerisinde önemli prognostik faktör olarak bulunmuştur. Literatürdeki sonuçlar ile benzerdir.

Obstrüksiyon ve perforasyon ile başvuran ve acil opere edilen hastalarda, sağkalımın daha kötü olduğu bildirilmiştir. Bunda da etkenin acil şartlarda sınırlı lenf nodu diseksiyonu yapılmış olması belirtilmektedir. Obstrüksiyonun etkisi sağ kolonda daha belirgindir. Sağ kolonun tamamıyla

obstrükte olabilmesi, tümör boyutunun daha büyük olması ve daha uzun zamanı gerektirmektedir. Sjo ve ark.'ının 1129 hasta ile yaptıkları çalışmada; hastaların %25'i acil opere edilmiş. Acil opere edilen hastalarda mortalite %10 iken, elektif cerrahi uygulanan hastalarda bu oran %3.5 olarak bulunmuş(90). Kyllönen ve ark.'ının araştırmasında, elektif cerrahi uygulanan hastalarda 5 yıllık sağkalım %68 iken, acil cerrahi uygulanan hastalarda %54 olarak bildirilmiştir(91). Yine Willet ve ark.'ının araştırmasında; bu oran sırasıyla %59 ve %31'dir(92). Oscar ve ark. 63 hastayı dahil ettikleri araştırmalarında, acil ve elektif opere edilen 75 yaş ve üstü hastaları değerlendirmişler. Acil opere edilen 14 kişilik grupta daha fazla komplikasyon, daha fazla mortalite gelişmiş. Fakat hastanede yatış süreleri açısından anlamlı fark bulunmamış(93). Bizim çalışmamızda da 231 hastanın 21'ine acil cerrahi uygulanmıştır. Fakat, literatürden farklı olarak operasyonun uygulanma şekli ile sağkalım arasında anlamlı istatistiksel sonuç elde edilmemiştir. Bunda acil opere edilen hasta sayısının yetersiz olması etken olabilir.

Lenfatik invazyon ile sağkalım arasındaki ilişkiye bakılacak olursa, Makela JT ve ark. 80 yaş ve üstü, cerrahi uygulanan kolorektal kanserli hastalarda, sağkalımı etkileyebilecek klinik faktörler ve tümör karakteristikleri üzerine yaptıkları çalışmada, lenfatik invazyonun diğer parametrelere göre sağkalımda bağımsız bir prediktif değer olduğunu belirtmişler(94). Bizim çalışmamızda hastaların %45.5'inde lenfatik infiltrasyon saptanmıştır. Sonuç olarak literatürdeki çoğu çalışmayla benzer şekilde ölüme etki eden faktörler arasında güçlü bir prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Perinöral invazyon varlığı genellikle ilerlemiş hastalığa işaret eder ve azalmış sağkalım ile birliktelik gösterir(4). Perinöral invazyon varlığı diğer kötü prognostik bulgularla birlikte olma eğilimindedir (4,95). Enker ve ark. tarafından abdominoperineal rezeksiyon yapılan rektum kanserli hastaların dahil edildiği çalışmada perinöral invazyon varlığının, vasküler invazyon ile birlikte lokal rekürrens için risk faktörü olduğu gösterilmiştir(96). Makele ve ark. tarafından 50 yaş ve öncesi hastalarda prognostik faktörlerin araştırıldığı çalışmada da perinöral invazyon varlığı lokal rekürrens ve genel sağkalım için kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur(94). Bizim çalışmamızda hastaların %37.7'sinde nöral invazyon saptanmış olup, literatür ile benzer olarak sağkalımda güçlü, kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Vasküler invazyon, hem rekürrens hem de sağkalımda önemli prognostik faktördür. Mekele ve ark.'ının 50 yaş ve altı kolorektal kanserli hastalarda rekürrens ve sağkalım açısından prognostik faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada, venöz invazyonun sağkalımda önemli bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir(97). Burton ve ark.'ının neoadjuvan kemoradyoterapi alan ve cerrahi uygulanan hastaları araştırdıkları bir çalışmada, univariant analizde vasküler invazyon kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur(71). Peterson ve ark.'ının Dukes'B 1.000 hasta ile yaptıkları araştırmada da, vasküler invazyon prognoz açısından, bağımsız risk faktörü olarak belirtilmiştir(88). Bu bulgular ışığında AJCC, vasküler invazyonu, kötü prognostik faktör olarak belirtmiştir. Çalışmamızda hastaların %48.5'inde vasküler invazyon saptanmış olup, ölüme etki eden faktörler arasında, güçlü bir prognostik faktör olarak bulunmuştur. Literatür ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Sağkalım ile histolojik grade arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, tümör grade'inin sadece rektum kanseri için önemli prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Park ve ark.'ının yaptığı bu çalışmada 2.230 opere edilmiş kolorektal kanser hastası değerlendirilmiş ve tümör morfolojisi, sadece kolon kanseri için; histolojik grade ise, sadece rektum kanseri için anlamlı prognostik faktör olarak belirtilmiştir(86). Mekele ve ark.'ının çalışmasında ise, tümör grade'inin sağkalımda önemli bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir(97). Oysa Wang ve ark.'ının lenf nodu pozitif 112 kolorektal kanserli hastanın dahil edildiği çalışmasında; grade ile prognoz arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir(83). Bizim çalışmamızda ise, hastaların %47.6'sı grade 2 iken, % 41.6'sı grade 1 olarak tespit edilmiştir. Sonuçta; histolojik grade literatürdeki çoğu çalışmaya benzer şekilde, sağkalımda kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Kim Js ve ark.'ının adjuvan radyoterapi ve/veya kemoterapi alan, total mezorektal eksizyon yapılan Evre 2A rektum kanserli hastalarda yaptığı bir çalışmada; lokal rekürrens ve sağkalım değerlendirilmiş. Adjuvan RT' nin lokal rekürrens ve sağkalım üzerinde etkisi olmadığı hatta, aşırı radyasyona maruziyete neden olduğu belirtilmiştir(98) Hildebrant ve ark. neoadjuvant kemoradyoterapi almış ve cerrahi uygulanmış T3/T4 rektum kanseri olan 93 hastayı araştırdıkları çalışmalarında, adjuvant kemoterapi alan grupta hem hastaliksız hem de genel sağkalımın anlamlı düzeyde arttığı belirtilmiştir(99).

Çalışmamızda, adjuvant kemoterapi verilmemesi, ölüme neden olan faktörler arasında önemli prognostik faktör olarak belirlenmiştir.

Kolorektal cerrahlar ile asistan hekimlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, kolorektal cerrahın yaptığı ameliyatlardan sonra hem erken dönem mortalite oranlarının daha düşük, hem de genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuş. Asistan hekimlerde ise rezeksiyonsuz cerrahi ile kalıcı kolostomi oranlarının yüksekliği dikkati çekmiştir(100). Çalışmamızda kolorektal kanser cerrahisi uygulanan 231 hastanın %75.8'i kolorektal cerrah, %19.9' u uzmanlık eğitimi alan asistan hekimler tarafından opere edilmiştir. Literatürden farklı olarak sağkalım üzerindeki etkisi anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuca neden olarak, vakaların çok büyük bir kısmının kolorektal cerrahlar tarafından yapılmasının gruplar arası uygun olmayan bir dağılım oluşmasına ve bunun da istatistiksel karşılaştırma yapılmasına engel olduğu düşünülmüştür. Bunun yanında, çalışmanın yapıldığı merkezin, 3. referans merkez olması nedeni ile, olguların bir kolorektal cerrah gözetiminde yapılması da bu sonuçta etkili olmuş olabilir.

Yapılan bazı araştırmalarda, kan transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda, hastalıksız sağkalımın daha kötü olduğu rapor edilmiş fakat Malin ve ark. evre 1-3 kolorektal kanserli hastalar ile yaptığı çalışmada; perioperatif yapılan kan transfüzyonunun hem rekürrens hem de sağkalımla ilişkili olmadığı belirtilmiştir(101). Mayo Klinikte, Evre 2 ve 3 kolorektal adenokarsinoma nedeni ile küratif cerrahi uygulanan 1.051 hastanın değerlendirildiği retrospektif analizde, kan elemanlarının rekürrens üzerinde büyük olasılıkla bir anlamı olmadığını göstermiş ve transfüzyonun belgelenen ters etkisi muhtemelen diğer değişkenlere yada transfüzyon ihtiyacı olan altta yatan hastalığa bağlanmıştır(102). Yine Jagoditsch ve ark. 597 hasta ile yaptığı bir çalışmada transfüze edilen kan miktarı arttıkça univariate analizlerde sağkalım için kötü prognostik faktör iken, multivariate analizlerde lokal rekürrensi, uzak metastazı ve hastalıksız sağkalımı etkilemediği belirtilmiştir(103). Mynster ve ark. 740, neoadjuvan kemoradyoterapi almayan, elektif kolorektal cerrahi uygulanan hastalarında peroperatif yapılan kan transfüzyonunun rekürrens açısından bağımsız bir risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir(104). Liang ve ark.'ının çalışmasında, genç kolon kanserli hastalarda prognostik faktörler araştırılmış ve operasyon öncesi kan transfüzyon ihtiyacı olanlarda, prognoz daha kötü

olduğu görülmüştür(72). Bizim çalışmamızda hastaların %77.1'ine perioperatif dönemde kan transfüzyonu yapılmıştır. Literatürdeki çoğu çalışma ile benzer şekilde kan transfüzyonu, ölüme etki eden faktörler arasında anlamlı prognostik faktör olarak tespit edilmemiştir.

Postoperatif oluşan majör komplikasyonlar ile sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında, Odermatt ve ark. 868 hasta ile 5 yıllık prospektif incelemeleri sonucunda yaptığı araştırmada, majör komplikasyonların sağkalımda uzun vadede negatif etkiye sahip olduğu fakat rekürrens açısından aynı etkinin bulunmadığı belirtilmiştir(105). Mrak ve ark. 811 küratif cerrahi uygulanan rektal kanserli hastayı dahil ettikleri çalışmada ise, hem majör hem de minör komplikasyonların genel ve hastaliksız sağkalıma etkisi olmadığını belirtmişlerdir(106). Bizim çalışmamızda hastaların %25.1'inde komplikasyon gelişmiştir ve komplikasyon ölüme neden olan faktörler arasında prognostik açıdan önemli bir faktör olarak bulunmuştur.

Kemoterapiye başlama zamanı ile sağkalım ve nüks arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma, University of Wisconsin Hospital' de Tevis ve ark. tarafından yapılmış. Çalışmada rektum kanseri nedeni ile opere edilmiş ve postoperatif dönemde komplikasyon gelişmesi nedeni ile kemoterapisi geciken hastalar ile operasyon sonrası ilk 8 hafta kemoterapi verilen hastalar değerlendirilmiş. Bu çalışmaya göre hem genel sağkalımda hem de lokal ve sistemik nüks oluşumunda kötü prognoz tespit edilmiş(107). Bizim çalışmamızda hastaların %64.9' una 1 ay, %27.7'sine 2 ay ve %7' sine 3 ay sonra kemoterapi verilebildi. Fakat literatürden farklı olarak kemoterapiye başlama zamanı ile sağkalım arasında anlamlı istatistiksel sonuç bulunamadı.

Hastaneye yeniden yatış ile ilgili literatür, yaptığımız çalışmaya göre çok sınırlıdır. Bu çalışmada ise; opere edilip taburcu edilen hastaların %29' u yeniden hastaneye yatırılmış ve bu durum, ölüme etki eden faktörler arasında güçlü prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Yandaş organ rezeksiyonu ile sağkalım ve nüksün araştırıldığı çalışmada, Hotta ve ark. invazyon nedeni ile üriner organ rezeksiyonu yapılan ya da yapılamayan, kolorektal kanser cerrahisi uygulanmış, 171 Evre 3 kolorektal kanser hastasını incelemişler. Üriner organ rezeksiyonu yapılan ve yapılamayan grup arasında, genel ve hastaliksız sağkalım açısından, fark olmadığı tespit edilmiş. Fakat invazyon olan ve cerrahi uygulanan grupta lokal

rekürrensın daha sık görüldüğü izlenmiş⁽¹⁰⁸⁾. Çalışmamızdaki hastaların %39'una yandaş organ rezeksiyonu yapılmış olup, ölüme etki eden faktörler arasında önemli prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Operasyon öncesi bakılan serum CEA düzeylerinin, hastalığın evresinden bağımsız olarak prognostik önemi olduğu belirtilmiştir. Özellikle kanser rekürrensi için kötü bir risk faktörüdür. Potansiyel küratif cerrahi sonrası CEA düzeylerinin yüksek seyretmesi, hasta için risklidir. Wang ve ark. 'ının 218 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, preoperatif CEA düzeyi bağımsız prognostik faktör olarak belirtilmiştir⁽¹⁰⁹⁾. Nozoe ve ark. 103 kolorektal cerrahi uygulanmış hastanın sonuçlarını incelediklerinde, preoperatif dönemde hem CEA hem de Ca19-9 düzeyinin birlikte artmasının bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir⁽¹¹⁰⁾. Harrison ve ark.'nın, küratif cerrahi uygulanan nodnegatif kolon kanserli 572 hasta ile yaptığı çalışmada, ise, preoperatif CEA düzeyi ve tümörün evresi değerlendirilerek hastaların yaşam süresi tahmin edilmiştir⁽¹¹¹⁾. Park ve ark.'ının, 2.230 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında, preoperatif CEA yüksekliğinin kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir⁽⁸⁶⁾. Bu bulgular ışığında AJCC preoperatif CEA yüksekliği bulunmasını, kötü prognostik faktör olarak belirtmiştir.

Birçok çalışmada, Ca19-9 yüksekliği de kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, kolon kanserli hastaların çoğunda Ca 19-9 yüksekliğine rastlanılmamaktadır. Ca 19-9 düzeylerinin operasyon sonrası dönemde izlemde yararlı olduğu bildirilmektedir. Rieter ve ark.'ının 495 hastayı değerlendirdikleri çalışmada, stage'in artması ve Ca 19-9 yüksekliğinin kötü prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir^(110,112). Morales-Gutierrez ve ark., takiplerde saptanan Ca 19-9 yüksekliğinin relaps için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir⁽¹¹³⁾. Takakura ve ark. Evre 2-3 kolorektal kanserli, küratif cerrahi uygulanan 1190 hastayı araştırdıkları çalışmada, preoperatif ölçülen Ca 19-9' un, postoperatif dönemde peritoneal yayılım riski için güçlü bir prognostik değer taşıdığını belirtmişlerdir⁽¹¹⁴⁾. Lin PC ve ark. ise preoperatif CEA düzeyi normal, Ca 19-9 yüksek olan hastaları retrospektif olarak incelemişler ve kolorektal kanserli hastalarda, Ca 19-9'u, akciğer metastazı açısından önemli prognostik faktör olarak belirlemişlerdir⁽¹¹⁵⁾. Bizim çalışmamızda ise, literatürden farklı olarak preoperatif CEA ve Ca 19-9 düzeyleri ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu sonuçta,

hastaların sadece 1/3' ünde preoperatif CEA ve Ca 19-9 düzeyi bakılmış olmasının etkili olabileceği düşünülmüştür.

Liu ve ark. 120 kolorektal kanser hastası ile yaptıkları çalışmada; perioperatif TPN verilmesinin hem rekürrens hemde metastaz üzerinde önemli etkisi olmadığını belirtmiştir(116). Chen ve ark. ise 202 hastanın dahil edildiği çalışmalarında, perioperatif TPN verilmeyen grupta daha fazla komplikasyon geliştiği ve hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiş(117). Çalışmamızda hastaların %13.4'üne TPN verilmiş. Literatür ile benzer olarak, TPN verilmemesi, ölüme etki eden faktörler arasında önemli prognostik faktör olarak tespit edilmiştir.

Colibeseanu ve ark. cerrahi uygulanmış ve ortalama 2.4 yıl sonra nüks eden 47 hastayı incelemişler; nüks sonrası R0, R1 ve R2 rezeksiyon yapılan grupları karşılaştırmışlar ve R2 rezeksiyon yapılan grupta 5 yıllık sağkalım oranının diğerlerinden anlamlı derecede düşük olduğunu tespit etmişler(118). Bizim çalışmamızda da ölüme etki eden faktörler arasında nüks gelişmesi ve nüks oluşma zamanı güçlü prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Yukarıda sadece birkaç örneğini verebildiğimiz çalışmalardan da görüldüğü üzere kolorektal kanserlerde, sağkalım ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve prognoz üzerinde etkili olabilecek birçok faktör tanımlanmıştır. Kolorektal kanserli hastalarda, mümkün olan en kısa zamanda, küratif cerrahi planlanmalıdır. Küratif rezeksiyon yapılamayan olgularda ise, palyatif cerrahi ve/veya diğer cerrahi dışı tedavi modaliteleri düşünülmelidir. kolorektal kanserler multimodaliter yaklaşımlar ile yüksek oranda tedavi edilebilen bir kanserdir. Fakat sadece cerrahi ve diğer tedavi modaliteleri değil, hastaya bağlı bir takım faktörler, tümör özellikleri, perioperatif morbiditelerde sağkalımı etkilemektedir. Yaptığımız bu çalışmada da ölüme etki eden faktörler üzerinde durduk ve çoğunda literatür ile benzer sonuçlar elde ettik. Tümörün evresi, T durumu, N durumu, M durumu, yapılan rezeksiyon, metastatik lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısının toplam lenf nodu sayısına oranı, operasyon sırasında tümörün perfore olması ya perforasyon tespit edilmesi, lenfatik infiltrasyon varlığı, vasküler invazyon ve nöral invazyon varlığı, histolojik grade, komşu organ invazyonu olması ve rezeksiyon yapılması, hastanın adjuvant kemoterapi almamış olması, komplikasyon gelişmesi, hastaneye tekrar yatış yapılmış olması, parenteral nütrisyon verilmemesi, nüks

oluşması ve nüks oluşma süresinin ölümün gerçekleşmesine istatistiksel olarak anlamlı katkısının olduğu tespit edildi.

Öte yandan, yaş, cins, tümör hacminin, tümör lokalizasyonunun, toplam lenf nodu sayısının, neoadjuvant kemoradyoterapi alıp almamasının, adjuvant radyoterapi alıp almamasının, yandaş hastalık olmasının, operasyonun acil/elektif yapılmasının, operasyonu yapan cerrahın (kolorektal/genel cerrah/asistan), peroperatuvar kan transfüzyonu yapılmasının, kemoterapi başlama süresinin, hastanede yatış süresinin, tümörün distal mesafeye olan uzaklığının, enteral nütrisyon verilir verilmemesinin, preop CEA ve CA19-9 düzeyinin ve yapılan operasyonun (sağ/sol hemi kolektomi vs.) ölüm üzerinde etkisi olmadığı görüldü.



KAYNAKLAR

- 1- Hacıkamiloğlu E. et al, Türkiye Kanser İstatistikleri, Şencan İ., Keskinliç B.(eds), Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2017
- 2-<http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/860-yeni-dunya-kanser-istatistikleri>
- 3-Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. Mod Pathol 2003;16(4):376-88.
- 4-Sökmen S. Kolorektal Kanserde Prognoz, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9:57-65.
- 5-Buğra D. Kolon, Rektum, Anal Bölge Anatomisi. Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9(1):1-9.
- 6-İlgi S, Konan A, Gastrointestinal Sistem Anatomisi, Sayek İ.(Eds) Temel Cerrahi.4 baskı. Ankara.Güneş Tıp Kitabevi.2012.s:1176-1179
- 7- Menteş B, İrkörücü O. Kolon Fizyolojisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D(Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.31-8.
- 8- Kodner J, Robert DF, James WF. Colon, rectum, anus. İn: Schwartz S, Shires T, Spencer F, Husser CW (Eds.). Principles of Surgery. New York: Mc Graw Hill Co; 1999.p.1265-382.
- 9- Buğra D. Kolon Anatomisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.21-30.
- 10- Bozfakioğlu Y, Müslümanoğlu M. Kolon Hastalıkları. Değerli Ü, Bozfakioğlu Y (Editörler). Cerrahi Gastroenteroloji. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1997.s.142-68.
- 11- Kumar V, Robbins S, Cotran R (Çeviri: U. Çevikbaş). Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000:505-514.

- 12- Kuşakçioğlu Ö. Kolorektal Kanser Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003:1-27.
- 13- Gönen Ö. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9:57-65
- 14-Sayek İ, Aydın 0, Kolon Kanseri, Sayek İ.(Edt) Temel Cerrahi.4 baskı. Ankara.Güneş Tıp Kitabevi.2012.s:1409-1416
- 15- Erarslan E, Türkay C. Kolorektal Kanser Etyolojisi ve Predispozan Faktörler. Güncel Gastroenteroloji 2007;11:19-26.
- 16- Grau MV, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Beach ML. Vitamin D, calcium supplementation and colorectal adenomas; results of a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2003;95(23):1765-71.
- 17- Smalley W, Ray WA, Daugherty J, Griffin MR. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and incidence of colorectal cancer: a population based study. Arch Intern Med 1999;159(2):161-6.
- 18- Garcia Rodriguez LA, Huerta-Alvarez C. Reduced incidence of colorectal adenoma among long-term users of nonsteroidal antiinflammatory drugs: a pooled analysis of published studies and a new population-based study. Epidemiology 2000;11(4):376-81
- 19- Keku TO, Lund PK, Galanko J, Simmon JG, Woosley JT, Sandler RS. Insulin resistance, apoptosis and colorectal adenoma risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(99):2076-81.
- 20- Otake S, Takeda H, Suzuki Y, Fukui T, Watanabe S, Ishihama K, et al. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: Evidence for Participation of Insulin Resistance. Clin Cancer Res 2005;11:3642-6.
- 21- Triantafyllidis JK1, Vagianos C2, Malgarinos G1. Colonoscopy in Colorectal Cancer Screening: Current Aspects Indian J Surg Oncol. 2015 Sep;6(3):237-50

- 22- Skibber JM, Minsky BD, Hoff PM. Cancer of the colon. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds.). Cancer, Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2001.p.1216-71.
- 23- Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. J Nutr 2002;132(8):2350-5.
- 24- Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, Schaid DJ, Siems DM, Lindor NM. Familialpredisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case–control study. Gastroenterology 1998;115(5):1079-83.
- 25- Gillen CD, Andrew HA, Prior P, Allan RN. Crohn’s Disease and colorectal cancer. Gut 1994;35(5):651-5.
- 26- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. The gastrointestinal tract. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company, 2005: 857- 869.
- 27- Crawford JM.(1994) Gastrointestinal tract. In:Cotran RS, Kumar V, Robbins SL(eds), Pathologic Basis of Disease.W.B.Saunders, Philadelphia, s 809-15.
- 28- Bresailer RS.Malignant and premalignant lesions of the colon. In Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterolgoy. Eds:Friedman SL, McQuaid KR,Grendell JH.McGraw Hill, New York,2003,pp:407-435.
- 29-Dobrucalı A. Kolorektal kanserde sınıflama ve etyopatogenez. Kolon, rektum ve anorektal bölge hastalıkları,Tasarım yayıncılık, İstanbul, 1.Baskı,2003,s:395-412.
- 30-Terzi C, Füzün M. (2004) Kolorektal polipler ve polipozis sendromları. In: Sayek İ(ed) Temel Cerrahi. Güneş Kitabevi, Ankara, s 1234-42
- 31-Canda Aras E, Terzi C, Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları, Sayek İ.(Edt) Temel Cerrahi.4 baskı. Ankara.Güneş Tıp Kitabevi.2012.s:1397-1406

- 32- Kinzler KW, Nilbert MC, Su L, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, ve ark. Identification of FAP locus gene from chromosome 5q21. *Science* 1991;253:661-665.
- 33- Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, ve ark. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991;66:589-600
- 34- Bussey HJR. *Familial Polyposis Coli*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1975
- 35- Rosai J. Gastrointestinal tract. In: Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*, Volume 1. 9th ed. Mosby, 2004: 776-855
36. Soravia C, Berk T, Madlensky L, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, ve ark. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polypoidosis coli. *Am J Hum Genet* 1998;62:1290-301.35
37. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, ve ark. The molecular basis of Turcot's syndrome *N Engl J Med* 1995;332:839-47.
- 38- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. The gastrointestinal tract. In: *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company, 2005: 857- 869.
39. Foulkes WD. A title of four syndromes: familial adenomatous polyposis, Gardner syndrome, attenuated APC and Turcot syndrome. *QJM* 1955;88:853-63.
40. Carlson GJ, Nivatongs S. Snovor DC. Colorectal polyps in Cowden's disease(multiple hamartoma syndrome). *Am J Pathol* 1984;8:703-70.
41. Carlson GJ, Nivatongs S. Snovor DC. Colorectal polyps in Cowden's disease(multiple hamartoma syndrome). *Am J Pathol* 1984;8:703-70.
- 42- Christine A. Iacobuzio-D., Elizabeth M. Epithelial neoplasms of the colorectum. In: *Gastrointestinal and Liver Pathology*. Churchill Livingstone Elsevier, 2005: 367-394.

- 43-Fenoglio- Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. Carcinomas and other epithelial and neuroendocrine tumors of the large intestine. In: Gastrointestinal pathology an atlas and text. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999: 909- 1068.
- 44-Anne B B, Clive A. Colorectal cancer. Clinical review. BMJ, 2007; 335: 715-8.
- 45-Silverberg SG, De Lellis RA, Frable WJ, Li Volsi VA, Wick MR. Neoplastic diseases of the small and large intestines. In: Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology, Volume 2. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006: 1419- 1464.
- 46-Bon SO, Yik HH, Kong WE, Francis SC. Primary colorectal signet- ring cell carcinoma in Singapore. ANZ J Surg, 2001; 71: 703-706.
- 47-Thomas E. R, Ira J.K. Colorectal cancer: Risk factors and recommendations for early detection. American Family Physician, 1999 : 1-12.
- 48-Haber MH, Gattuso P, Spitz DJ, David O. Gastrointestinal System. In: Differential diagnosis in surgical pathology. W.B. Saunders Company, 2002: 105-202.
- 49- Midgley A, Merie A, Kerr DJ, Mortensen N. Colorectal cancer: a multidisciplinary approach. In: Clinical Gastroenterology and Hepatology. Eds: Weinstein WM,Hawkey CJ,Bosch J. Elsevier, Spain,2005,pp:421-430.
- 50-Türkçapar N, Özden A. Tümör Markırları ve Klinik Önemi. Güncel Gastroenteroloji 2005;9(4):271-81.
- 51-Akarsu M, Şimşek İ. Kolorektal Kanser İçin Tarama, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9:28-35.
- 52-Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? Clin Chem 2001;624-30

53. Stamatiadis AP, Toumamidon M, Usyssoulis GP ve ark: Value of serum acute-phase reactantproins and carcinoembriyonic antigen in the preoperative staging of colerectal cancer. *Cancer* 1990;65:20557.
- 54-Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task force. *Ann Intern Med* 2002;137(2):132-41.
- 55-Meme, Gastrointestinal Sistem, Akciğer Kanserlerinde Tanı-Tedavi ve Takip, Antalya Konsensusu 2003. Aydın A, Topuz E (Editörler). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004. s.49.
- 56-Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. National Cancer Institute Expert Panel. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(8):583-96.
57. Compton, CC, Fielding, LP, Burgart, LJ, et al. Prognostic factors in colerectal cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *ArchPathol Lab Med* 2000; 124:979.
58. Tepper, JE O'Connell, MJ, Niedzwicki, D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:157.
- 59-Terzi C, Ünek T. Kolon Kanserinde Cerrahi Tedavi. *Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004;9:71-80.
- 60-Martenson JA, Willett CG, Sargent DJ, Mailliard JA, Donohue JH, Gunderson LL, et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3277-83.
- 61- Terzi C, Rektum Kanseri, Sayek İ.(Edt) Temel Cerrahi.4 baskı. Ankara.Güneş Tıp Kitabevi.2012.s:1418-1452

- 62- Siddiqui AD; Piperdi B. KRAS mutation in colon cancer: A marker of resistance to EGFR-I therapy. *Ann Surg Oncol* 2010, 17:1168-76
- 63- Ulrich Nitsche, Christoph Späth, Tara C. Müller, Matthias Maak, Klaus-Peter Janssen, Dirk Wilhelm, Jörg Kleeff, and Franz G. Bader Colorectal cancer surgery remains effective with rising patient age. *Int J Colorectal Dis.* 2014; 29(8): 971–979.
- 64- Mitry E, Benhamiche AM, Jouve JL, Clinard F, Finn-Faivre C, Faivre J. Colorectal adenocarcinoma in patients under 45 years of age: comparison with older patients in well-defined French population. *Dis Colon Rectum* 2001;44(3):380-7.
- 65- Chung YF, Eu KW, Machin D, Ho JM, Nyam DC, Leong AF, et al. Young age is not poor prognostic marker in colorectal cancer. *Br J Surg* 1998;85(9):1255-9.
- 66- Alici S, Aykan NF, Sakar B, Bulutlar G, Kaytan E, Topuz E. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. *Tohoku J Exp Med* 2003;199(2):85-93.
- 67- Muhammad Radzi Abu Hassan*, Mohd Azri Mohd Suan, Shahrul Aiman Soelar, Noor Syahireen Mohammed, Ibtisam Ismail, Faizah Ahmad; Survival Analysis and Prognostic Factors for Colorectal Cancer Patients in Malaysia; 10.14456/apjcp.2016.136/APJCP.2016.17.7.3575
- 68- Moghimi Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Prognostic factors in 1,138 Iranian colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2008; 2008; 23: 683-688.
- 69- Han-Shiang C. Curative resection of colorectal adenocarcinoma: multivariate analysis of 5-year follow-up. *World J Surg* 1999;23(12):1301-6.
- 70-Asaad SM, Jubelirer SJ, Welch CA. Prognostic indicators for stage II (Dukes' stage B) adenocarcinoma of the colon. *WV Med J* 2005;101(5):210-3.
- 71- Burton S, Norman AR, Brown G, Abulafi AM, Swift RI. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surg Oncol* 2006;5(2):71-8:

- 72- Liang H, Wang XN, Wang BG, Pan Y, Liu N, Wang DC, et al. Prognostic factors of young patients with colon cancer after surgery. *World J Gastroenterol* 2006;12(9):1458-62
- 73-Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003;10(1):65-71.-
- 74-Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A, et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg* 2002;235(4):458-63
- 75- Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage III B and III C colon cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(22):3570-5.
- 76-Wong JH, Severino R, Honnebier MB, Tom P, Namiki TS. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2896
- 77-Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979
- 78-Suzuki O, Sekishita Y, Shiono T, Ono K, Fujimori M, Kondo S. Number of lymph node metastases is better predictor of prognosis than level of lymph node metastasis in patients with node-positive colon cancer. *Am Coll Surg* 2006;202(5):732-6
- 79- Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, et al. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000;88:1739-1757.
- 80- Sjo OH, Lunde OC, Nygaard K, et al. Tumor location is a prognostic factor for survival in colonic cancer patients. *Colorectal Dis* 2008; 10: 33–40.

- 81- Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, et al. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1983;198:743-752.
- 82-Frago R1, Biondo S, Millan M, Kreisler E, Golda T, Fracalvieri D, Miguel B, Jaurieta E Differences between proximal and distal obstructing colonic cancer after curative surgery. *Colorectal Dis*. 2011 Jun;13(6):e116-22.
- 83-Wang WS, Chen PM, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Lin TC, et al. Factors predictive of survival in patients with node-positive colorectal cancer in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2000;47(36):1590-4.
- 84- Ruo L, Gougoutas C, Paty PB, et al. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. *J Am Coll Surg* 2003; 196:722–728.
- 85- Xu FY, Di MJ, Dong JK, et al. Influence of clinical and pathomorphological parameters on prognosis in colon carcinoma and rectal carcinoma. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2006;35:303–310.
- 86-Park YJ, Park KJ, Park JG, et al. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999;23:721-726.
- 87- Alcobendas F, Jorba R, Poves I, Busquets J, Engel A, Jaurieta E. Perforated colonic cancer. Evolution and prognosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92(5):326-33.
- 88- Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognosis determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut* 2002;51(1):6-7.

- 89-Bülow S1, Christensen IJ, Iversen LH, Harling H; Danish Colorectal Cancer Group Intra-operative perforation is an important predictor of local recurrence and impaired survival after abdominoperineal resection for rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2011 Nov;13(11):1256-64.
- 90- Sjo OH1, Larsen S, Lunde OC, Nesbakken A Short term outcome after emergency and elective surgery for colon cancer *Colorectal Dis.* 2009 Sep;11(7):733-9
- 91-Kyllönen LE. Obstruction and perforation complicating colorectal carcinoma. *Acta Chir Scand* 1987;153:607–614
- 92-Willet C, Tepper JE, Cohen A, et al. Obstructive and perforative colonic carcinoma: Patterns of failure. *J Clin Oncol* 1985;3:379-384.
- 93-Oskar Pelzer1, Wojciech Kielan2 Risk analysis for the surgical treatment of colorectal cancer in elderly patients undergoingscheduled and urgent interventions POLSKI PRZEGLĄD CHIRURGICZNY 10.2478/pjs-2014-0011 2014, 86, 2, 61–67
- 94-Mäkelä JT1, Kiviniemi H Surgical treatment of colorectal cancer in patients aged over 80 years.t *J Colorectal Dis.* 2012 Aug;27(8):1055-60
- 95- Mills SE. Intestinal Neoplasms. In: Cooper HS (Ed.). *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology.* Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2004.p.1543-601.
- 96- Enker WE, Havenga K, Polyak T, Thaler H, Cranor M. Abdomino perineal resection via total mesorectal excision and autonomic nerve preservation for low rectal cancer.*World J Surg* 1997;21(7):215-20.
- 97- Mekele J, Kiviniemi H, Laitinen S. Prognostic factors after surgery in patient younger than 50 years old with colorectal adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(46):971-5.

- 98- Kim JS¹, Kim NK, Min BS, Hur H, Ahn JB, Keum KC. Adjuvant radiotherapy following total mesorectal excision for stage IIA rectal cancer: is it beneficial? *Int J Colorectal Dis.* 2010 Sep;25(9):1103-10.
- 99- Hildebrandt B¹, Rau B, Löffel J, Wust P, Nicolaou A, Gellermann J, Le Coutre P, Neuhaus P, Felix R, Wernecke KD, Dörken B, Riess H Adjuvant chemotherapy with folinic acid and 5-fluorouracil in patients with locally advanced rectal cancer previously treated by preoperative radiochemotherapy and curative tumor resection. *Int J Colorectal Dis.* 2006 Sep;21(6):582-9.
- 100- Pata G¹, Casella C, Nascimbeni R, Cirillo L, Salerni B. Modifiable risk factors in colorectal surgery: central role of surgeon's volume. *Ann Ital Chir.* 2008 Nov-Dec;79(6):427-32; discussion 432-3
- 101- Malin E, M. Mörner,^{1,2} Gustaf Edgren,³ Anna Martling,^{4,5} Ulf Gunnarsson,⁶ and Monika Egenvall^{4,5} Preoperative anaemia and perioperative red blood cell transfusion as prognostic factors for recurrence and mortality in colorectal cancer—a Swedish cohort study. *Int J Colorectal Dis.* 2017; 32(2): 223–232 109
- 102- Donohue J, Williams S, Cha S, et al. Perioperative blood transfusions do not affect disease recurrence of patients undergoing curative resection of colorectal carcinoma: a Mayo/North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 1995;13:1671.
- 103- Jagoditsch M¹, Pozgainer P, Klingler A, Tschmelitsch J Impact of blood transfusions on recurrence and survival after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum.* 2006 Aug;49(8):1116-30
- 104- Mynster T¹, Nielsen HJ; Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group Storage time of transfused blood and disease recurrence after colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum.* 2001 Jul;44(7):955-64
- 105- Odermatt M¹, Miskovic D¹, Flashman K², Khan J¹, Senapati A², O'Leary D², Thompson M², Parvaiz A Major postoperative complications following

elective resection for colorectal cancer decrease long-term survival but not the time to recurrence. *Colorectal Dis.* 2015 Feb;17(2):141-9.

106-Mrak K1, Eberl T, Laske A, Jagoditsch M, Fritz J, Tschmelitsch J Impact of postoperative complications on long-term survival after resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2013 Jan;56(1):20-8.

107-Tevis SE1, Kohlnhofer BM, Stringfield S, Foley EF, Harms BA, Heise CP, KennedyGD Postoperative complications in patients with rectal cancer are associated with delays in chemotherapy that lead to worse disease-free and overall survival. *Dis Colon Rectum.* 2013 Dec;56(12):1339-48

108-Hotta T, Takifuji K, Yokoyama S, et al. Survival in colorectal cancer patients with urinary tract invasion. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1399-1409.

109- Wang WS, Lin JK, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Yen CC, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent factor in colorectal cancer: Taiwan experience. *Jpn J Clin Oncol* 2000;30(11):522-3.

110- Nozoe T, Rikimaru T, Mori E, Okuyama T, Takahashi I. Increase in both CEA and CA 19-9 in sera as independent prognostic indicator in colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 2006;94(2):132-7.

111-Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* 1997;185:55.

112- Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Lau-Werner U, Lamerz R. Multivariate

analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2000;20(6):5195-8.

113- Morales-Gutierrez C, Vegh I, Colina F, Gomez-Camara A, Ignacio Landa J, Ballesteros D, et al. Survival of patients with colorectal carcinoma:

possible prognostic value of tissular carbohydrate antigen 19.9 determination. *Cancer* 1999;86(9):1675-81.

114-Takakura Y1, Ikeda S, Imaoka Y, Urushihara T, Itamoto T. An elevated preoperative serum carbohydrate antigen 19-9 level is a significant predictor for peritoneal dissemination and poor survival in colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2015 May;17(5):417-25.

115-Lin PC1, Lin JK, Lin CC, Wang HS, Yang SH, Jiang JK, Lan YT, Lin TC, Li AF, Chen WS, ChangSC Carbohydrate antigen 19-9 is a valuable prognostic factor in colorectal cancerpatients with normal levels of carcinoembryonic antigen and may help predict lung metastasis. *Int J Colorectal Dis.* 2012 Oct;27(10):1333-8.

116- Liu Y1, Tao KX, Wang GB. [Effects of perioperative total parenteral nutrition support on cyclin D1 expression, recurrence and metastasis of colorectal cancer cells]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2010 Jun;13(6):433-5

117-Chen Y1, Liu BL, Shang B, Chen AS, Liu SQ, Sun W, Yin HZ, Yin JQ, Su Q. Nutrition support in surgical patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2011 Apr 7;17(13):1779-86.

118- Colibaseanu DT1, Mathis KL, Abdelsattar ZM, Larson DW, Haddock MG, Dozois EJ. Is curative resection and long-term survival possible for locally re-recurrentcolorectal cancer in the pelvis? *Dis Colon Rectum.* 2013 Jan;56(1):14-9.

SİMGE VE KISALTMALAR

KRK	: Kolorektal Kanser
AJCC	: American Joint Commission on Cancer
CAP	: College of American Pathologists Consensus Statement
UICC	: Union International Contre Cancer
IARC	: Uluslararası Kanser Ajansı
APC	: Adenomatöz Polipozis Koli Geni
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
Ca 19-9	: Karbonhidrat Antijen 19-9
FAP	: Familyal Adenomatöz Polipozis
HNPCC	: Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser
JPS	: Juvenil Polipozis Sendromu
İBH	: İrritabl Bağırsak Hastalığı
FRS	: Flexibl Rektosigmoidoskopi
GGT	: Gaitada Gizli Kan Testi
SMA	: Süperior Mezenterik Arter
İMA	: İnferior Mezenterik Arter
ÜK	: Ülseratif Kolit
DM	: Diabetes Mellitus
LAR	: Low Anterior Rezeksiyon
VLAR	: Very Low Anterior Rezeksiyon
KT	: Kemoterapi
RT	: Radyoterapi
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon
USG	: Ultrasonografi
K- ras	: Kristen rate sarcoma virüs
DCC	: deleted in colorectal cancer
GİS	: gastrointestinal sistem

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kolon Anatomisi.....	9
Şekil 2: Kolonun Arterleri.....	10
Şekil 3: Kolon ve Rektumun Venleri.....	11
Şekil 4: Kolon ve Rektumun Lenfatik Akımı.....	11
Şekil 5: Kolon Duvarının Histolojik Yapısı	13
Şekil 6: Kolon Kanseri Gelişiminin Molekuler Modeli(28,29).....	20
Şekil 7: Adenomdan Kanseri Gelişimi Şematik Görünümü	27
Şekil 8: Tümörün Bağırsak Duvar İnfiltrasyonu	36
Şekil 9: Tümörün anatomik lokalizasyonuna göre rezeksiyon ve primer anastomoz şekilleri.....	44

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: KRK' lerin Dünya Sağlık Örgütü(WHO) Histolojik Sınıflaması	28
Tablo 2: Kolorektal Nöroendokrin Tümörler.....	30
Tablo 3: KRK' de Orta Derecede Riskli Olgularda Tarama Yöntemleri.....	31
Tablo 4: Yüksek Riskli Olgularda Tarama Önerileri.....	32
Tablo 5: HNPCC' de Tarama Yöntemleri.....	32
Tablo 6: Opere KRK Hastalarında Tarama Yöntemleri	33
Tablo 7: Adenomatöz Polip Tespit Edilen Hastalarda Takip.....	33
Tablo 8: DUKE'S Evrelemesi	36
Tablo 9: Astler- Coller(Modifiye Dukes Sınıflaması)(48).....	37
Tablo 10: T(TNM) Evresinin Sınıflaması	37
Tablo 13: TNM Evreleme Sistemi Evre Gruplaması ve Diğer Sistemler	39
Tablo 14: Evrelere Göre Beklenen Ortalama 5 Yıllık Sağkalım Oranları	40
Tablo 15: Olguların Demografik ve Genel Özellikleri Yönünden Dağılımı	51
Tablo 16: Olguların Tümör Özelliklerine Göre Dağılımı.....	52
Tablo 17: Olguların Cerrahi Özelliklerine Göre Dağılımı	54
Tablo 18: Olguların Histopatolojik Bulgulara Göre Dağılımı	55
Tablo 19: Olguların Evrelere Göre Dağılımı	56
Tablo 20: Cerrahi Dışı Tedavi Uygulamaları.....	56
Tablo 21: Hasta ile İlgili Değişkenler	57
Tablo 22: Hastaların Ölü/Sağ Oranları	57
Tablo 23: Nüks Olan Hastaların Değerlendirilmesi	58
Tablo 24: Evreler Arası Karşılaştırmada Anlamlı Sonuçlar.....	58
Tablo 25: Kaplan Meier Testi; Survival/Total Yaşam Süresi.....	60