



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

KOLON KANSERLİ HASTALARDA SENTİNEL LENF NODU HARİTALAMASI

Dr.Ramazan GÜNDOĞDU
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof.Dr. Tahsin ÇOLAK

MERSİN, 2012



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

KOLON KANSERLİ HASTALARDA SENTİNEL LENF NODU HARİTALAMASI

Dr.Ramazan GÜNDOĞDU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof.Dr. Tahsin ÇOLAK

MERSİN, 2012

TEŞEKKÜR

Öğrencilik ve uzmanlık eğitimin boyunca mesleki bilgi ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, engin fikirleriyle bana hep yol göstermiş olan Prof.Dr. Süha Aydın ve tez hocam Prof. Dr. Tahsin Çolak'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bana ve tüm çalışma arkadaşlarıma mesleki bilgi ve manevi desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemizde büyük katkı ve emeği geçen değerli hocalarım Prof.Dr. Musa Dirlik, Prof.Dr. Koray Öcal, Doç.Dr. Tamer Akça, Doç.Dr. Hakan Canbaz, Yrd.Doç.Dr. Özgür Türkmenoğlu ve Yrd.Doç.Dr. Ahmet Dağ'a;

Beş yılı birlikte devirdiğimiz değerli uzman abilerim Op.Dr. Okay Koç, Op.Dr. Alper Sözütek, Op.Dr. Bahattin Özlü ve asistan arkadaşlarıma;

Desteğini hayatımın her anında hissettiğim eşim, biricik kızım ve aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	3
İÇİNDEKİLER	4
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1. GİRİŞ	7
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1 Embriyoloji	9
2.2 Histoloji	9
2.3 Fizyoloji	10
2.4 Anatomi	11
2.5 Kolon Kanserinde Etiyolojik Faktörler	17
2.6 Klinik Bulgular	26
2.7 Kolon Kanserinde Laboratuvar	28
2.8 Kolon Kanserinde Radyoloji	28
2.9 Endoskopik İncelemeler	30
2.10 Patoloji	31
2.11 Tümör Yayılımı ve Metastaz	34
2.12 Kolon Karsinomlarının Rapor Edilmesi	34
2.13 Evreleme	35
2.14 Tedavi	38
2.15 Prognoz	42
3. ÇALIŞMANIN AMACI	46
4. MATERYAL METOD	47
5. BULGULAR	49
5.1 Demografik Bulgular	49
5.2 Operasyon Şekli	52
5.3 Tümör Lokalizasyonları	53
5.4 Uygulanan Cerrahi	54
5.5 Tümör Tipi	55
5.6 Tümör T Evresi	56
5.7 Tümör N Evresi	57
5.8 Boyanan Alan Sayısı	58
5.9 Boyanan Alanların Lenf Nodu İçerme Durumu	59
5.10 Boyanan Lenf Nodları	60
5.11 Boyanan Lenf Nodlarındaki Metastaz Durumu	61
5.12 Piyesteki Lenf Nodları	62
5.13 Piyesteki Total Lenf Nodu Metastazı	63
5.14 Uyum	64
5.15 Boyanma Olmayan Hastaların Değerlendirilmesi	65
5.16 Yöntemin Uygulanabilirliği	66
6. TARTIŞMA	68
7. SONUÇ	74
KAYNAKLAR	75
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	88
ŞEKİL ve RESİMLER DİZİNİ	89
TABLolar DİZİNİ	90

ÖZET

Kolon kanserleri gastrointestinal kanalda en sık görülen malignitelerdir. Kolon kanserli hastalarda lenf nodu durumu; sağ kalım, hastalık nüksü ve tedavinin önemli bir belirleyicisidir. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) teknikleri diğer kanser türlerinde patolojik değerlendirmeyi artırmak için düşük morbidite ile başarı ile kullanılmaktadır. Kolon kanserinde SLNB'nin kullanım alanı konusunda halen fikir birliği yoktur. Bu nedenle kolon kanserli hastalarda bu çalışma planlandı. Bu çalışmada 01.10.2010 ile 01.10.2011 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'ne kolon kanseri nedeniyle başvuran; acil veya elektif operasyona aldığımız, ardışık 100 hasta değerlendirildi. Etik kurul onayı alındı ve çalışmaya katılan tüm hastalara onam formu doldurtuldu. 16 hasta çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakılarak 84 hasta dahil edildi. Mavi boya ile işaretlenen ilk üç-dört lenf nodunun patolojik durumu ile final patoloji sonuçları karşılaştırılarak, yöntemin lenf nodu pozitifliğine duyarlılığı ve yanlış negatiflik oranı saptandı. 84 hastanın 10'unda boyanma olmadı. 74 hastada en az bir lenf nodu boyanması tespit edildi. Final patolojisinde ortalama 24 (5-48) adet lenf nodu çıkarıldı. 84 hastanın 58'inde (%69) boyanan lenf nodlarında metastaz yoktu. 26 hastada ise (%31) makrometastaz saptandı. Bu hastaların 16'sında (%19) boyanan SLN'da; 10 (%12) hastada boyanmayan non-SLN'lerde metastaz saptandı. Bizim çalışmamızda lenf nodu metastazlarını öngörmeye SLN identifikasyonunun sensitivitesi düşük (%61,54), yanlış negatiflik oranları yüksek (% 38,5) , spesivite %100, tespit oranı % 88,1, genel doğruluk oranları %81,08, negatif prediktif değer %82,76, pozitif prediktif değer % 100 olarak bulundu. Aberan lenfatik yol tespit edilmedi. SLNB'de metastaz saptanıyorsa radikal cerrahi yapılabileceği; SLNB'de metastaz olmadığı raporlandığında, radikal rezeksiyon yapılmayabileceği, ancak güvenilirliğinin düşük olması nedeniyle cerrahi kararını belirleyemeyeceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: İmmünohistokimya, kolon kanseri, lenfatik haritalama, mavi boya, sentinel lenf nodu .

ABSTRACT

Sentinel Lymph Node Mapping in Colon Cancer Patients

Colon cancers are the most detected malignities in gastrointestinal tract. Lymph node stage of the patients with colon cancer is an important factor that determines surveillance, recurrence and treatment. The techniques of sentinel lymph node biopsy (SLNB) are used successfully with a low morbidity to increase the value of pathology in many other cancers. The effect of SLNB in colon cancer is still controversial. Hence, this study was planned in patients with colon cancer. In this study, 100 consecutive patients who underwent elective or urgent operation for colon cancer in Mersin University Medical Faculty, Department of General Surgery between 01.10.2010 and 01.10.2011 were evaluated. The study was approved by our ethics committee and a written informed consent was taken from all patients. Eighty-four patients were included due to elect 16 patients for different clinical reasons. The sensitivity of the method to the positivity of lymph node and false negative rate were detected by comparing with pathologic condition of 3-4 lymph node marked with blue-dye and final pathologic conclusion. 10 of 84 patients were remained unmarked. In 74 patients, at least one marked lymph node was detected. A mean number of 24 (5-48) lymph nodes were reported at final pathology. There was no metastasis in dyed lymph nodes in 58 (69%) of 84 patients. Macrometastasis was detected in 26(31%) patients. Of these patients, metastasis was detected in 16 patients with dyed SLN and 10 patients with undyed non-SLN. In our study, the effect of SLN identification in lymph node metastasis were evaluated as low sensitivity (61,5%), high false negativity (38,5%), spesivity (100%), detection rate (38,5%), overall accuracy rate (81%), negative predictive value 82,7% and positive predictive value 100%. There was no aberrant lymph road. In conclusion, we speculated that radical surgery should be performed if metastasis was detected in SLNB. However, if no metastatis was detected in SLNB, radical surgery could not be performed, but it does not determine the surgical decision due to low reliability of the technique.

Key words: Hystopathology, colon cancer, lymphatic mapping, blue-dye, sentinel lymph node .

1. GİRİŞ

Kolon kanserleri gastrointestinal kanalda en sık görülen malignitelerdir. Her 10 yılda bir risk iki katına çıkar. Her yıl yaklaşık 152.000 yeni kanser olgusu saptanmakta ve ortalama 57.000 hasta bu hastalıktan kaybedilmektedir¹. Rektal kanserlerle birlikte erkeklerde bronş ve prostat kanserinden sonra üçüncü, kadınlarda da meme kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır².

T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı'nın yaptığı istatistiklere göre kolorektal kanser; akciğer kanseri, meme kanseri ve mide kanserini takiben dördüncü sırada yer almaktadır. Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre ülkemizde kolorektal kanser görülme sıklığı % 6,2'dir. Hastaların % 59'u erkek, % 41'i kadındır. Erkek/Kadın oranı 1.44'dür. Erkeklerde kolorektal kanser; akciğer kanseri, mesane kanseri, mide kanseri ve larinks kanserinden sonra beşinci sırada yer alırken, kadınlarda over ve meme kanserini takiben üçüncü sırada yer almaktadır³.

Kırk yaşın üzerinde her dekat için risk oranı iki kat artmaktadır. Nekropsi çalışmaları kolorektal kanser prevalansını özellikle asemptomatik 50-60 yaş arası nüfus için % 1,6, 70 yaş üzeri nüfus için ise % 3 olarak bildirmektedir⁴.

Kolorektal kanserlerden ölümlerin bir nedeni de tanı koymada gecikmedir⁵. Erken tanı ve beş yıllık yaşam süresini uzatmak için hızlandırılan klinik çalışmalara rağmen, kolon kanserinin tanısının konulması %85 oranında bulgularının ortaya çıkması ile mümkün olmaktadır⁶.

Kolon kanserinin cerrahi tedavisindeki temel onkolojik prensip, diğer organların habis tümörlerinde olduğu gibi, primer tümörü ve drene olduğu bölgesel lenfatikleri, temiz cerrahi sınırlarla çıkartmaktır (radikal rezeksiyon). Ayrıca, eğer tümöre komşu doku ve organların da tutulumu söz konusu ise, primer tümörle birlikte bunlar da çıkarılmaya çalışılır (unblok rezeksiyon). Tümör cerrahi girişimle tam çıkarılamıyorsa, mevcut semptomlarının rahatlatılabilmesi yada komplikasyonların önlenmesi amacıyla, daha kısıtlı rezeksiyonlar,

tümörün proksimalinden açılan saptırıcı ostomiler (kolostomi, ileostomi) ya da köprüleme (by-pass) gibi palyatif cerrahi girişimler uygulanabilir⁷.

Kolonik lenfatik yayılım, mükölaris mukoza içerisindeki lenfatik ağdan kaynaklanır. Lenf düğümleri barsak duvarında (epikolik), barsağın iç kenarı boyunca arteryel yada yakın (parakolik), büyük mezenterik arterler civarında (intermediate) ve süperior ve inferior mezenterik arterlerin kaynaklandığı yerlerde (ana-santral) bulunur. Sentinel lenf düğümleri ise belli bir kolon segmentini drene eden ilk 1-4 lenf düğümüdür⁸. Son yıllarda kolon kanserli hastalarda bu lenfatik yayılımı haritalamak ve buna bağlı geniş lenf nodu diseksiyonu uygulamak amacıyla mavi boya kullanımı, kolon cerrahisine ayrı bir tartışma konusu getirmiştir. Melanomlu ve meme kanserli hastalarda yüksek etkinliği kanıtlanmış olan bu yöntemin⁹⁻¹⁰, kolon kanserli hastalardaki etkinliği ve prediktif değeri halen tartışma konusudur¹¹⁻¹². Özellikle küçük tümörlü hastalarda uygulanmaya başlanmasıyla, rezeksiyon sınırı haricinde boyama saptanıp rezeksiyon sınırı genişletilen ve etkin tedavi sağladığını belirten çalışmalar, onkolojik prensiplere yeni bir boyut kazandırmıştır¹³⁻¹⁴. Ancak bazı çalışmalarda bu sonuçlar doğrulanmamıştır¹⁵⁻¹⁶.

Bu çalışmada; mavi boya ile lenfatik haritalama yapıp ameliyat edilen kolon kanserli hastalarda, boya ile işaretlenen ilk üç-dört lenf nodunun patolojik durumu ile, final patoloji sonuçları karşılaştırılarak, yöntemin lenf nodu pozitifliğine duyarlılığını ve buna ek olarak yanlış negatiflik oranının saptanması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Embriyoloji

Embriyonik gastrointestinal kanalın gelişimi, gebeliğin dördüncü haftasına kadar sürer. İlkel barsak endodermden türeyerek üç segmente ayrılır. Ön barsak, orta barsak ve arka barsak birlikte oluşur. Orta barsak; ince barsak, çıkan kolon ve proksimal transvers kolona dönüşür ve kan akımını süperior mezenter arterden alır. Arka barsak; distal transvers kolon, inen kolon, rektum ile proksimal anüsü oluşturur. Kan akımının tümünü inferior mezenterik arterden alırlar. Gebeliğin altıncı haftasında arka barsak ürogenital sinüs ve rektum olarak ikiye ayrılır⁸.

2.2 Histoloji

Sindirim kanalında görülen 4 tabaka kolonda da vardır.

2.2.1 Tunika Mukoza

Mukoza yüzey epitelyumu, kripta, lamina propria ve lamina müskülaris mukozadan oluşur. Barsağın bu bölümünde villus yoktur. Yüzey epiteli basit kolumnar veya küboidal epitelden oluşur. İntestinal bezler uzundur ve çok sayıda goblet ve emici (absorbif) hücre, az sayıda enteroendokrin hücre ile karakterizedir. Epitelyal hücreler arasında T lenfositler mevcuttur¹⁷. Lamina propria fibroblastlar, damarlar, sinirler, düz kas ve inflamatuvar hücrelerin gevşek bir kolleksiyonunu içerir. Lenfatikler lamina proprianın alt 1/3'lük bölümüne sınırlıdır. Normalde mevcut olan inflamatuvar hücreler, lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, eozinofil ve histiyositlerdir¹⁷. Müskülaris mukoza ince bir kas tabakasıdır. Mukozayı daha derin submukozadan ayırmaktadır¹⁷.

2.2.2 Tunika Submukoza

Lamina propria'nın hücresel içeriği submukozal stromada da yer alır. İki nöral plexus submukozal bölgede yer alır. Bunlar Meissner submukozal plexus ve derin submukozal plexustur. Submukoza arteriolleri, venülleri ve lenfatikleri içerir¹⁷.

2.2.3 Tunika Muskularis

İçte sirküler, dışta longitudinal kaslardan meydana gelmiştir. Auerbach plexusu iki kas tabakası arasında uzanır. Dış longitudinal tabaka lifleri tenya coli denilen üç kalın longitudinal bant halinde toplanmıştır¹⁷.

2.2.4 Tunika Seroza

Peritondur. Çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sarar (intraperitoneal). Asenden kolon, desenden kolon ve rektumun bir bölümü ile anal kanal peritonun arkasında kalır (retroperitoneal)¹⁷.

2.3 Fizyoloji

Kalın barsakların başlıca görevleri depolama, emilim, taşıma ve salgılamadır.

2.3.1 Depolama

Kalın barsaklar dışkı ve bazı gazları depolarlar. Normal dışkının %70'i su, %30'u ise katı maddeden oluşur¹⁸.

2.3.2 Emilim

Hergün yaklaşık 600-1000 ml ileum içeriği kolona geçer. Bunun %90'ı sudur. Ancak dışkı ile atılan su miktarı 180 ml düzeyindedir. Su emiliminin

hemen tamamı çekum ve çıkan kolonda meydana gelir. Ayrıca kolondan sodyum, klorür, sakkaroz ve laktoz da emilir.¹⁸

2.3.3 Taşıma

Kalın barsaklarda itici ve itici olmayan tip olmak üzere iki farklı hareket görülür. İtici olmayan hareketlerle haustralar sırayla kasılır ve böylece kolon içeriğinin karışması, sıvı elektrolit emilimi ve değişimi için mukozaya teması sağlanmış olur. İtici tip hareketlerle içerik distale doğru taşınır. Bu taşınma birden fazla haustranın bir arada kasılması, kütleli itme ve peristaltik hareketlerle olur. Normalde ağızdan alınan gıda 4,5 saatte çekuma gelir, 6 saat içinde çıkan kolonu doldurur, sağ fleksuraya ulaşır, 12 saatte sol fleksuraya varır ve yaklaşık 20 saatte rektosigmoide ulaşır¹⁸.

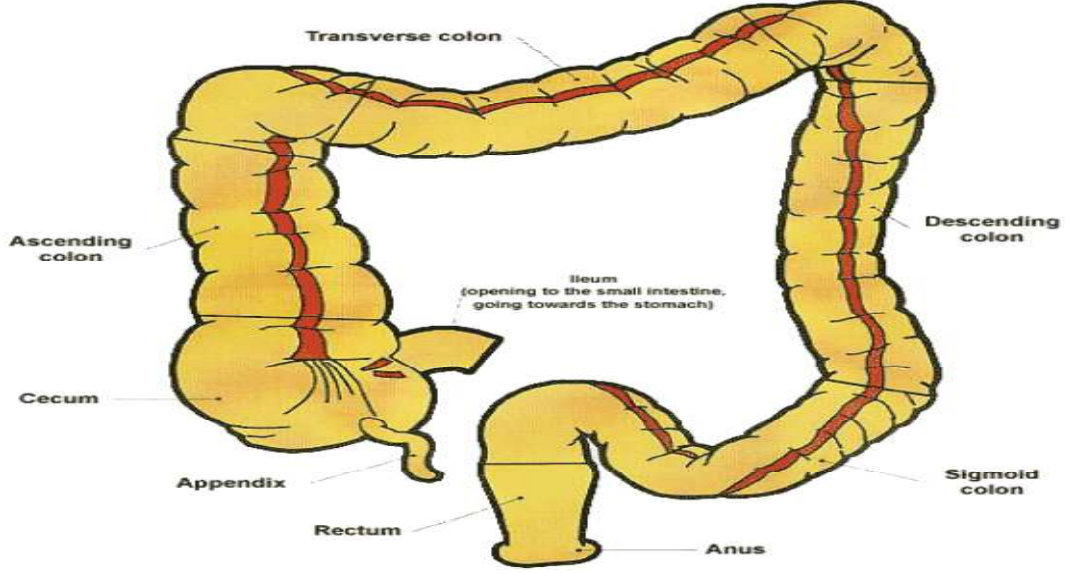
2.3.4 Salgılama

Klorür emilimi karşılığında az miktarda bikarbonat lümenine verilerek ortamın alkali olması sağlanır (pH 8-8,4). Potasyum, salgılanan mukus ile lümenine geçer¹⁸.

2.4 Anatomi

Kalın barsaklar yaklaşık 120-200 cm olup ileoçekal valvden anüse kadar uzanır. Bu mesafe, toplam gastrointestinal sistem uzunluğunun hemen hemen 1/5'ini teşkil eder. Terminal ileum ileoçekal valvde posteromedial sınırdaki çekuma eklenir. Çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşmaktadır. Duodenum önünden geçen dikey bir planla sağ ve sol kolon olmak üzere ikiye ayrılır. Sağ kolon; çekum, apendiks, çıkan kolon, fleksura hepatica ve transvers kolon başlangıcına kadar, sol kolon; transvers kolonun distali, fleksura lienalis, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşur. Terminal ileum ile kolon arasındaki geçiş yerinde olan kapağa, kolon kapağı,

Bouhin kapağı veya ileoçekal-valv denir. Bu kapak alt ve üst dudaktan oluşur. Dudaklar çift kat mukoza ve sirküler adalelerden meydana gelmiştir. Bu valv bir sfinkter görevi görerek içeriğin ileumdan çekuma hızla boşalmasına ve reflüye engel olur¹⁹. Kolonun bölümleri Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Kolonun bölümleri

2.4.1 Çekum

İleoçekal valvin hemen üstünden geçen yatay çizginin altında kalan kalın barsak, çekum adını alır. Çıkan kolonun antimezenterik tarafında bulunur ve mezenteri olmayan geniş kör bir poştur. Uzunluğu 4-8 cm, çapı yaklaşık 7.5 - 8.5 cm olup kolonun en geniş kısmıdır. Sağ iliak çukurda intraperitoneal yerleşmiştir. Üzerinde apendiksin yapıştığı yerden tenya mezokolika, tenya libera, tenya omentalis adlarını alan üç tenya başlar. Kolonun çapı sigmoid kolona doğru giderek küçülür. Sigmoid kolonda çap 2.5 cm'e düşer ve burası kolonun en dar kısmıdır. Bu çap farklılığı, semptomlar görülmeden önce çekal tümörlerin büyük hacimlere ulaşırken, sigmoid tümörlerin daha küçük çaplarda semptomatik hale gelebildiğini açıklar. Daha geniş çapı nedeniyle çekum distal obstrüksiyonun olduğu durumlarda kolon rüptürünün en sık görüldüğü bölgedir¹⁹.

2.4.2 Çıkan Kolon

Çekumdan başlayıp karaciğerin alt yüzüne kadar çıkar ve burada hepatik fleksurayı yapar. Uzunluğu yaklaşık olarak 15-20 cm olup çapı çekumdan dardır. Ön ve yan tarafları peritonla kaplı olup retroperitoneal yerleşimlidir. Doğrultusu aşağıdan yukarıya ve önden arkaya doğru eğiktir¹⁹.

2.4.3 Transvers Kolon

Hepatik fleksura ile splenik fleksura arasında uzanır. Ortalama 40-50 cm uzunluğundadır. Uzun bir mezoya sahip olan transvers kolon peritonize olup iki kolon dirseği arasında konkavlığı yukarı bakan bir yay yapar. İntraperitoneal yerleşimli transvers kolonun sekonder olarak bursa omentalis ile kaynaşmış bir mezenteri vardır¹⁹.

2.4.4 İnen Kolon

Splenik fleksuradan başlayıp pelvis girişinde sigmoid kolona kadar uzanır. Ortalama 25-30 cm uzunluğundadır. Kolonun ön ve her iki yan yüzü peritonla kaplı olup retroperitoneal yerleşimlidir¹⁹.

2.4.5 Sigmoid Kolon

Krista iliaka hizasında psoas kası kenarından başlar, üçüncü sakral vertebra hizasında rektumda sonlanır. Ortalama 40 cm kadardır. Pelviste bulunan üst ve alt kenarları fikse, orta kısmı çok mobildir. Bu özelliğinden dolayı volvulus en sık sigmoid kolonda görülür. Tamamen peritonla kaplı ve mezokolonu olup intraperitoneal yerleşimlidir. Bu seviyede tenya sayısı biri önde diğeri arkada olmak üzere iki tanedir. Bu tenyalar rektuma gittikçe rektumun longitudinal kas lifleri ile uzanarak kaybolur. Sol üreter sigmoid mezokolonun tabanından intersigmoid girinti içinden geçer. Rektosigmoid bölge ise bazı anatomik farklılıkları ile kolonun diğer bölümlerinden ayrılır. Periton,

tenyalar ve appendiks epiploikalar bu bölgede kaybolur. Kolon çapının en dar yeri olup, bariz bir mezenteri yoktur¹⁹.

2.4.6 Kolonun Arterleri

2.4.6.1 Süperior Mezenterik Arter (SMA)

SMA, L1 seviyesinde Trunkus Çölyakus'un 1.25 cm distalinde aortun ön yüzünden çıkar, pankreasın arka yüzünden geçip, pankreas alt sınırı ile duodenumun üçüncü kısmı arasında seyrederek¹⁹⁻²⁰. Üç ana dala ayrılır: terminal ileum ve proksimal kolonu besleyen ileokolik arteri (insanların %20'sinde yoktur), çıkan kolonu kanlandıran sağ kolik arteri ve transvers kolonu besleyen kolika mediayı verir⁸.

2.4.6.2 İnferior Mezenterik Arter (İMA)

İMA, aort bifurkasyonunun 2-4 cm proksimalinden, renal arterlerin distalinden, L3 hizasında, aortun ön yüzünden çıkar¹⁹⁻²⁰. İMA dallanarak, inen kolonu besleyen sol kolik arteri, sigmoid kolonu besleyen sigmoideal branşı ve proksimal rektumu kanlandıran süperior rektal arteri verir⁸.

2.4.6.3 Drummond'un Marjinal Arteri

Kolonu besleyen her arterin uç dalları komşu arterlerin uç dallarıyla anastomoz yapar ve bir araya gelerek Drummond'un Marjinal Arteri'ni oluşturur. Bu arter yayı insanların %20 'sinde tamdır⁸. Kolonun mezenterik sınırını paralel olarak takip eden, barsak duvarından 1-8 cm mesafede kollaterallerden oluşur¹⁹⁻²⁰.

2.4.6.4 Riolan Kavsi

Arteriyel kemerlerden oluşan, mezenterik köke yakın yerleşimli ve İMA sol kolik dalı ile SMA orta kolik dalı arasında bulunur¹⁹⁻²⁰.

2.4.7 Kolonun Venleri

Aynı isimli arterlerin beslediği alanlardaki venöz dönüşü sağlarlar. Sağ kolonun venöz dönüşü süperior mezenterik ven (SMV) yoluyla portal vene ulaşır. Sol kolonun venöz dönüşü ise inferior mezenterik ven (İMV) yoluyla splenik vene, ordanda portal vene olmaktadır. Çekum ve appendiks bölgesindeki venöz dönüş, ileokolik ven yoluyla SMV'ye ulaşır. Çıkan kolon ve hepatik fleksuradaki venöz dönüş, v.kolika dekstra yoluyla, transvers kolon venöz dönüşü ise middle kolik ven yoluyla SMV'ye doğrudur. Splenik fleksuradaki venöz dönüş, hem v. kolika media ile hemde v.kolika sinistra yoluyla olmaktadır. İnen kolon venöz dönüşü, v.kolika sinistra yoluyla, sigmoid kolon venöz dönüşü ise v.sigmoidea yoluyla inferior mezenterik vene (İMV) doğrudur. İMV inen kolon, sigmoid kolon ve proksimal rektumu drene eder. Treitz ligamanının solunda retroperitoneal lokalizasyonda gider, pankreasın arkasından devam eder ve splenik venle birleşir¹⁹⁻²⁰.

2.4.8 Kolonun Lenfatik Drenajı

Kolon submukoza ve muskularis mukozada lokalize lenfatik kanallarla çevrilidir. Sirküler dizilmiş lenfatikler annüler lezyonlara neden olmaktadır. Bu nedenle tümörler barsağı genellikle çepeçevre sarma eğilimindedirler¹⁹⁻²⁰. Lenfatikler arterleri takip eder. Sentinel lenf düğümleri belli bir kolon segmentini drene eden ilk 1-4 lenf düğümüdür⁸.

2.4.8.1 Epikolik Lenf Bezleri

Küçüktür ve hemen kolon duvarı üzerinde seröz membranın altında yerleşmişlerdir.

2.4.8.2 Parakolik Lenf Bezleri

Barsak duvarı ile marjinal arter arasında bulunurlar.

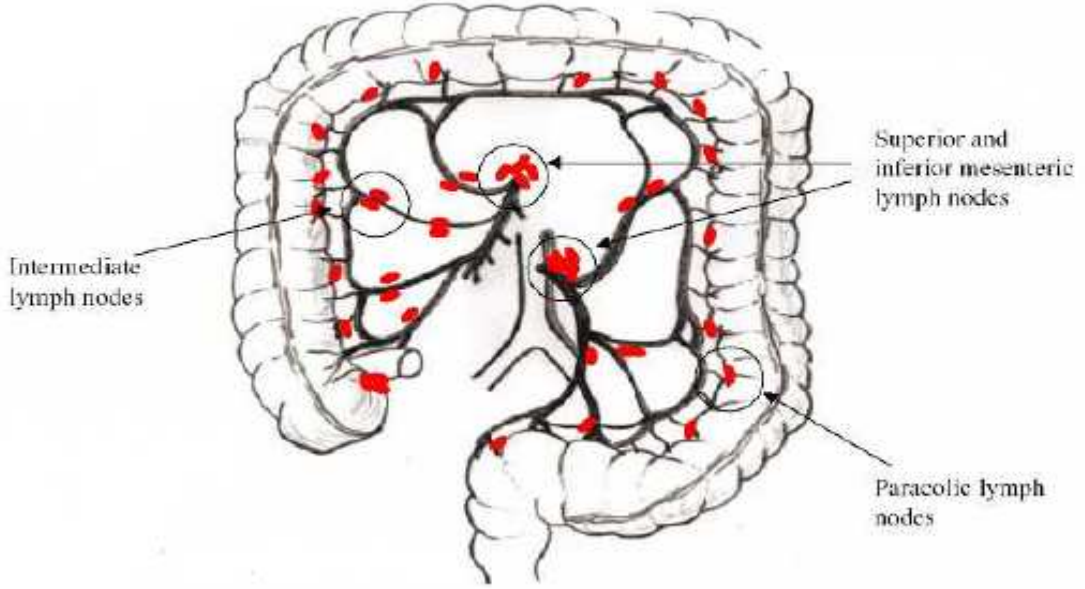
2.4.8.3 Mezokolik (İntermezenterik) Lenf Bezleri

Kolonun esas damarları SMA, İMA boyunca uzanırlar.

2.4.8.4 Mezenter Kökü (Principal) Lenf Bezleri

Süperior ve inferior mezenterik arter kökü etrafındaki ve aortik düğümler ile sol lomber düğümleri içerir.

Kolonun lenfatik drenajı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: Kolonun lenfatik drenajı

2.4.9 Kolonun Sinirleri

Kolon hem sempatik (peristaltizmi inhibe eder), hem de parasempatik (peristaltizmi stimüle eder) sinirlerle inerve olur ve bunlar arterlere paralel seyrederek. Sempatik sinirler T6-T12 ve L1-L3'den çıkarlar. Sağ ve transvers kolonun parasempatik innervasyonu vagus siniri ile; sol kolonun

parasempatik sinirleri S2-S4 sakral sinirlerinden gelerek nevri erigentesi oluştururlar⁸.

2.5 Kolon Kanserinde Etiyolojik Faktörler

Kolon kanseri gelişiminde rol oynadığı düşünülen çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Risk faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Kolorektal karsinom gelişiminde rol oynayan risk faktörleri²¹.

Risk faktörü	Açıklamalar
Yaş	➤ 50
Diyet	Yağdan zengin, posadan fakir
Kişisel öykü	Kolorektal adenom (senkron ya da metakron) Kolorektal karsinom
Aile öyküsü	Polipozis sendromları (FAP, Gardner, Turcot, Muir-Torre, Peutz- Jeghers, Familyal Juvenil Polipozis) Hereditör Nonpolipozis Kolon Kanseri (HNPCK) Kolorektal kanserli birinci dereceden akrabalar
İnflamatuar barsak hastalıkları	Ülseratif kolit Chron hastalığı

2.5.1 Yaş

Yaş kolon kanseri için önemli risk faktörüdür. İnsidans 50 yaşından sonra artmaya başlar. Kolon kanseri olgularının % 90’ı bu yaştan sonra görülür²². Kolon kanseri olgularının sadece %5’ine 40 yaş altında rastlanmaktadır²³. Bu nedenle, ortalama risk grubuna giren asemptomatik kişilerde tarama testlerinin 50 yaşından sonra başlatılması akılcı bir yaklaşımdır. Kolon kanseri olgularında genel olarak insidans ile cinsiyet arasında belirgin

farklılık gösterilememiştir. Ancak yaş ilerlediğinde kolon kanseri insidansı erkeklerde biraz daha artmaktadır²⁴.

2.5.2 Genetik Faktörler

Kolorektal karsinom (KRK) nadiren adenomatöz mukozadan 'de novo' olarak gelişebilir. Ancak, KRK'ların büyük bir kısmı (>%90), daha önce gelişmiş olan adenomlardan kaynaklanmaktadır²⁵. Normal bir kolon mukozasından adenom oluşumu, adenomdan da displazi, in situ ve invaziv kanser gelişiminin ortalama on yıl aldığı gösterilmiştir. KRK'ların FAP ve HNPCK gibi herediter formlarında ise, adenom oluşumu ve karsinoma dönüşüm süreci daha hızlıdır.

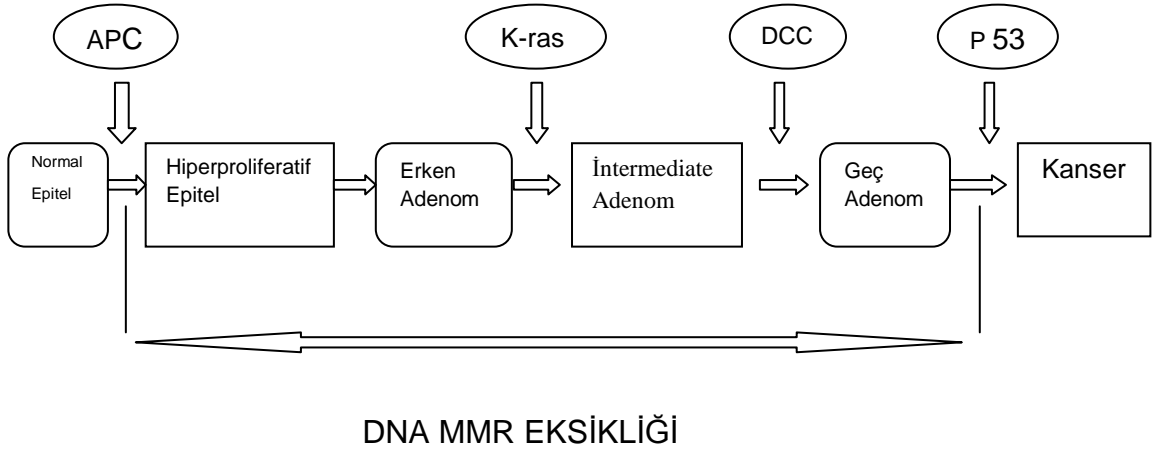
Kanser gelişim riski, adenomların sayısı ve büyüklüğü ile de doğrudan ilişkilidir. Adenom yapısındaki villöz komponentin fazlalığında kanser gelişme riskini artırmaktadır. Tübüler adenomlarda kanserleşme riski %5 iken, tübülovillöz adenomlarda %22, villöz adenomlarda %40 civarındadır. Polip boyutu 2 cm'den büyük olanlarda kanserleşme riski artmakta ve %35-50 düzeyine ulaşmaktadır²⁶. KRK tanısı konan hastalarda kolonda aynı anda ikinci kanserin bulunması (senkron kolon kanseri) ya da daha sonra ikinci bir kanser gelişme (metakron kolon kanseri) olasılığı normal popülasyona göre yaklaşık üç kat artmıştır ve ortalama % 5 civarındadır²⁷. HNPCK ve Ülseratif Koliit'te senkron kolon kanserine daha sık rastlanır.

Günümüzde kolon kanserlerinin genetik bozukluklar (mutasyonlar) sonucu geliştiği kabul edilmektedir. Kolon kanserlilerin herediter (kalıtsal) formlarında, bireyler mutant genlerle doğarlar. FAP ve HNPCK, en çok tanınan herediter kolon kanseri tipleridir. Bazen de genlerde olan mutasyon, çevresel faktörlerin etkisiyle doğumdan sonra gelişir (somatik mutasyon) ve sporadik olarak tanımlanan kanserler ortaya çıkar. Kolon kanserlerinin büyük çoğunluğu somatik mutasyonlar sonucu gelişen adenomlardan kaynaklanır.

Kolon kanseri gelişiminde rol oynayan genetik değişiklikler, protoonkogenlerin aktivasyonu, tümör süpresör genlerin inaktivasyonu ve DNA onarımıyla ilgili genlerdeki (MMR: Mismatch Repair Gen) bozukluklar olmak

üzere üç temel grupta incelenebilir. Kanser gelişebilmesi için, birden fazla gende, çok sayıda mutasyonun zaman içinde birikmesi gereklidir (Tablo 2).

Tablo 2: Normal kolon epitelinde, kolon kanserine dönüşüm sürecindeki çok sayıda genetik mutasyon birikimi²¹⁻²⁶.



Kolon kanserinde gösterilen en önemli değişiklik K-ras protoonkojen değişikliğidir. Kolon kanserlerinde etkili olan baskılayıcı gen p53 olup, 17p kromozomunda yerleşmiştir. p53'teki değişiklikler, kanser oluşmasında önemli bir etken olup, DNA-fosfoprotein bileşimini oluşturarak, hücrenin yaşamasında, proliferasyonu ve farklılaşmasında önemli rol oynar²⁸.

2.5.2.1 Non-Herediter Kolon Kanseri

2.5.2.1.1 Sporadik Kolon Kanseri

Aile hikayesi veya kalıtsal bir zemini bulunmayan bireylerde gelişen kolon kanseridir. Bütün kolon kanserlerinin % 60'ını oluşturur ve genellikle 50 yaşın üzerindeki bireylerde görülür²⁹.

2.5.2.1.2 Ailevi Kolon Kanseri

İkinci sıklıkta (%25-30) görülmekte olup genetik kolon kanseri gelişim şekillerinden en az anlaşılmış olanıdır. Etkilenen ailelerde kolon kanseri, sporadik kolon kanseri olarak nitelendirilemeyecek kadar sık görülür fakat paterni bilinen sendromlara uymaz²⁹.

2.5.2.2 Herediter Kolon Kanseri

2.5.2.2.1 Familial Adenomatöz Polipozis (FAP)

Otozomal dominant olan bir kalıtsal sendromdur. Dolayısıyla hasta bireylerin çocuklarına geçiş riski %50'dir. 5q2L kromozomundaki APC genindeki germ-line eksilme mutasyonuna bağlanmaktadır. Kalıtsal FAP sendromu ve çeşitleri bütün kolon kanserlerinin % 1'inden azını oluşturmaktadır. Onlu yaşların sonu, yirmili yaşların başında gelişmeye başlayarak 40-45 yaşlarında kansere dönüşen yüz ile birkaç bin arası değişen adenomatöz barsak polipi ile karakterizedir. FAP hastalarının neredeyse tamamında duodenal adenomlar gelişir ve % 10 kadarı ağır seyreder. % 3-10 kadarında periampuller adenokanser gelişir. %10-30' unda mide fundusunda nonadenomatöz polipler gelişir. %10'unda batın içinde yada duvarında desmoid tümörler gelişir. FAP hastalarının % 25'inde tespit edilebilen bir APC mutasyonu bulunmaz (attenüe FAP)²⁹

FAP tipleri:

2.5.2.2.1.1 Gardner Sendromu

Bu sendromda görülen adenomlar tüm gastrointestinal sistemdedir. Eşlik eden durumlar osteomlar (mandibula ve kraniumda), fibrom, epidermoid kist, desmoid tümörler, diş anomalileri, tiroid neoplazmları, hepatoblastoma, safra

yolu ve pankreas kanserleri ile retina pigment epitelinin doğuştan hipertrifisidir²⁸⁻²⁹⁻³⁰.

2.5.2.2.1.2 Turcot Sendromu

Kolon yerleşimli adenomatozis polipozise, nöroepitelyal santral sinir sistemi tümörleri (sıklıkla medullablastoma) eşlik etmektedir²⁸⁻²⁹⁻³⁰.

2.5.2.2.2 Herediter Nonpolipozis Kolon Kanseri (HNPCK)

Lynch I ve II sendromları olarak da bilinen HNPCK otozomal dominant bir kalıtsal hastalık olup tüm kolon kanserlerinin %3-5'ini oluşturur. Ağırlıklı olarak sağ kolonda erkenden ortaya çıkan senkron (%20'inde) ve metakron (%25'inde) kolorektal kanserlerle birlikte. Yaşam boyu %80-85 kolorektal kanser ve %40-50 endometrial kanser gelişim riski vardır. Lynch I'de kolon ve rektumda kanserler olmasına karşın, Lynch II sendromunda mide, kolorektal, jinekolojik, üriner sistem ve meme kanserleri birlikte görülebilir²⁸⁻²⁹⁻³⁰.

2.5.2.2.3 Hamartomatöz Polipozis Sendromları

2.5.2.2.3.1 Peutz-Jeghers Sendromu

En sık ikinci hamartomatöz sendromdur. Gastrointestinal kanalda hamartomatöz polipler ile ciltte, dudaklar ve ağız mukozasında melanin lekeleri-benekleri ile karakterizedir. Otozomal dominant geçişlidir. Polipler en sık üst gastrointestinal kanalda, özellikle proksimal jejunumdadır. Bu hastalar %2-3 aralığında, orta derecede artmış bir gastrointestinal ve yanı sıra ekstraintestinal malignite gelişim riski taşır²⁹.

2.5.2.2.3.2 Juvenil Polipozis Sendromu

En sık görülen hamartomatöz sendrom olup otozomal dominant bir özelliğe sahiptir. Ortalama çıkış yaşı 18'dir ve hastaların %15'inde konjenital doğum defektleri bulunur. Polipler genellikle kolon ve rektumdadır, puberte sırasında kaybolabilir²⁸. En sık kullanılan kriterler arasında kolonda üç veya daha fazla juvenil polip olması, tüm gastrointestinal sistemi tutan polipozis bulunması veya juvenil polipli bir ailenin bireylerinden birisinde herhangi bir sayıda polip bulunması yer almaktadır. Bildirilen sendrom vakalarının %50'sinden SMAD-4 genindeki bir germ dizisinin mutasyonu sorumludur. Kolorektal kanser gelişim riski bulunmaktadır²⁹.

2.5.2.2.3.3 Cowden Sendromu

Çoklu bir hamartom-neoplazi sendromu olarak bilinir. 10q22'de yerleşik PTEN tümör süpresör genindeki germ dizisi mutasyonuna bağlı, 20 yaşa kadar tama yakın penetrasyon gelişen, otozomal dominant bir sendromdur. MSS ikinci sıklıkta tutulan bölgedir ve %40 mikrosefali gelişir. Yaşam boyunca %10 tiroid kanseri ve %30-50 meme kanseri gelişme riski mevcuttur²⁹.

2.5.2.2.3.4 Bannayan-Riley-Ruvalcaba Sendromu

10q23 kromozomunda bulunan PTEN genindeki genetik değişikliklerle ilişkilidir. Gastrointestinal kanalda hamartomatöz polipler, mikrosefali, zeka geriliği, psikomotor gelişimde gecikme, lipid depo miyopatisi, Hashimoto tiroiditi ve penil deride hiperpigmentasyon ile karakterizedir. Malignensi riski artırıcı etkisi belgelenmemiştir²⁹.

2.5.2.2.3.5 Cronkite-Canada Sendromu

Yaygın polipozis ve alopesi, onikodistrofi ve deride hiperpigmentasyon gibi ekdodermal bozukluklarla karakterizedir. Polipler yemek borusu haricinde

tüm gastrointestinal sistemde mevcuttur. Tanı anında % 15'inde bir malin tümör mevcuttur.

2.5.2.2.4 Edinsel Somatik Defektler

Kalitsal olmayan gen mutasyonları³⁰.

2.5.3 Çevre ve Diyetle İlişkili Faktörler, Diğer Nedenler

Hayvani yağ ve kırmızı etten zengin, fiberden fakir, yüksek kalorili diyetle beslenen gelişmiş toplumlarda KRK daha sık görülmektedir. Gıdalarda doymuş ya da çoklu doymamış yağların fazla olması KRK gelişimini artırmaktadır. Oysa oleik asitten zengin diyet (zeytinyağı, balık yağı vb.) ile beslenenlerde bu risk artmamaktadır. Bol posa bırakan bitkisel liflerin tüketilmesi kanserojen maddelerin kolon mukozası ile temas süresini azaltmakta, dışkı hacmini artırarak mukozal olumsuz etkileri azaltmaktadır. Diyetteki yağ miktarı artışı, karaciğerde kolesterol ve safra asidi sentezini uyarmakta ve sterollerin kolona geçişini artırarak mukoza üzerine olumsuz etki yapmaktadır. Kalsiyum, selenyum, A, C, E vitaminleri ve karotenoidlerin kullanımının KRK gelişim riskini azalttığı ifade edilmektedir. Obez ve sedanter hayat sürenlerde, diğer kanserler gibi KRK gelişme riski de artmaktadır. Sigara, alkol, iyonize radyasyon, katkı maddeleri ve oksijen radikallerinin tümör oluşumunda önemli rolü vardır³¹. Üreterosigmoidostomi yapılmış olanlarda, adenom ve karsinom gelişimi açısından yüksek riske sahiptir. Akromegalide kolon kanseri riski yüksektir²⁶.

2.5.4 Prekanseröz Lezyonlar

2.5.4.1 Kolon Polipleri

2.5.4.2 İltihabi Barsak Hastalıkları

2.5.4.3 Yüksek Risk Grupları

2.5.4.1 Kolon Polipleri

Polip herhangi bir mukozal yükselti için kullanılan tanımlayıcı bir terimdir. Polipler barsak duvarına bağlanmalarına (saplı veya sapsız), yapılarına (hiperplastik, hamartom veya adenom), histolojik görünümüne (tübüler, tübülovillöz veya villöz) ve neoplastik derecelerine (malin veya benin) göre alt gruplara ayrılır²⁹.

2.5.4.1.1 Non Neoplastik Polipler

2.5.4.1.1.1 Hiperplazik (Metaplazik)

- Geniş tip hiperplazik polipler
- Adenom alanları içeren hiperplazik polipler
- Mikst hiperplazik-adenomatöz polipler

2.5.4.1.1.2 Hamartomatöz

- Peutz Jeghers polipi
- Cowden hastalığı polipi
- Juvenil polip
- Ganglionöromatozis
- Cronkhite Canada sendromu

2.5.4.1.1.3 İnflamatuar

- İnflamatuar (basit) polip
- İnflamatuar fibroid polipler (Vanek polipi)
- Lenfoid polip

2.5.4.1.2 Neoplastik Polipler

2.5.4.1.2.1 Adenomlar

- Tübüler
- Villöz
- Tübülovillöz
- Yassı adenomlar
- Karışık hiperplastik adenomlar

2.5.4.1.2.2 Karsinomlar

- Noninvaziv karsinom
- Habis polip

2.5.4.1.2.3 Mezenkimal Tümörler

2.5.4.1.3 Submukozal Polipoid Lezyonlar

- Lenfoid birikim
- Pneumatozis sistoides intestinalis
- Kolitis sistika profunda
- Lipom
- Karsinoid
- Metastatik lezyonlar
- Leiomyom
- Hemanjiyom
- Fibrom

Kolon poliplerinde malignite potansiyeli taşıyanlarda ortalama %10 oranında malin değişim görülmektedir. Geniş sesil adenomlarda habaset riski 4 kat artış gösterir. Villöz adenomlarda bu oran % 30'a kadar çıkmaktadır. Çapı 2 cm üzerinde olanlarda % 15-20, 1 cm ve altında olanlarda % 1 oranında kansere rastlanmaktadır. Klinik olarak kolorektal polipten şüphe edildiğinde, kesin tanı ve tedavisi için en iyi yöntem tam bir kolonoskopi ile polipektomi yapılmasıdır. Endoskopik polipektomi ciddi displazi mevcut olan adenomatöz poliplerin büyük bir kısmının yeterli bir şekilde tedavisini sağlar. Kötü prognostik özellikleri olan habis poliplerde ise cerrahi rezeksiyon gerekebilir. Polipozis

sendromlarındaki polipler dışında, neoplastik olmayan poliplerin malignite potansiyelleri çok az veya yoktur. Submukozal lezyonların malignite potansiyelleri ise bunların altta yatan etiyolojilerine bağlıdır²⁸⁻³⁰.

2.5.4.2 İltihabi Barsak Hastalıkları

Uzun süre iltihabi barsak hastalığı koliti olan hastalarda kolorektal kanser gelişim riski yüksektir. Genel olarak risk kolitin süresi ve yaygınlığı ile koreledir. Ülseratif pankolitte kanser riski yaklaşık olarak 10 yıl sonra %2, 20 yıl sonra % 8, 30 yıl sonra da % 18 kadardır. Chron pankolitisi olanlarda da benzer risk mevcuttur. Sol taraflı kolitte risk biraz daha azdır²⁶.

2.5.4.3 Yüksek Risk Grupları

- Kolorektal kanser öyküsü olanlar (Daha önce opere edilip takip edilenler).
- En az iki birinci derece akrabasında kolorektal kanser öyküsü olanlar.
- Kolonik adenomatöz polipleri olanlar.
- Meme, over ya da endometrium kanser öyküsü olanlar.
- Radyoterapi hikayesi olanlar.
- İnflamatuvar barsak hastalığı olanlar.
- Familyal Adenomatosis Poliposis'i olanlar.
- Lynch I-II sendromlu hastalar³⁰.

2.6 Klinik Bulgular

Kolon kanserli hastaların çoğu, semptomlar ortaya çıktıktan sonra tanınmaktadır. Erken evrede hastalar asemptomatiktir veya şüpheli karın ağrısı, meteorizm, barsak hareketlerinde değişiklik, rektal kanama yakınmaları olabilir³². Klinik bulgular genellikle daha çok primer tümörün yerleştiği lokalizasyona göre ortaya çıkmaktadır. Sağ kolon tümörlerinde barsak alışkanlığında herhangi bir değişiklik olmaması tipiktir. Ancak, mukus sekrete

eden büyük tümörler diareye neden olabilir³³. Sağ kolon tümörleri daha çok dışkılamayla birlikte genellikle fark edilmeyen kronik kan kaybı ve buna bağlı yorgunluk, halsizlik ve çarpıntı ile sonuçlanan demir eksikliği anemisi ile kendini göstermektedir³³. Sağ kolon kanserinde ayrıca müphem karın ağrısı, kilo kaybı ve batında kitle görülebilmektedir³². Sol kolon tümörlerinde barsak alışkanlığında değişiklik ve dışkılamayla taze renkli kanama yakınmaları ön plana çıkmaktadır. Özellikle alt kadranları tutan karın ağrıları kramp tarzında olup, barsak hareketleri ile birlikte artıp azalabilirler. Barsak alışkanlığındaki değişiklikler dışkılama sıklığı, dışkının kıvamı ve şekli ile ilgilidir. Dışkılama sıklığı tıkanmaya yol açan tümörlerde azalırken, mukus salgılayan veya kanamaya yol açan tümörlerde artmaktadır³². Kolon kanserli hastaların bir kısmı kolonik tıkanma ve perforasyon gibi akut semptomlarla hekime başvurabilirler. Kolonik tıkanma ileri evre tümörlerde ve özellikle de yaşlı hastalarda görülmektedir. Tam tıkanma hastaların %10'undan azında ortaya çıkmakta ve bu tablo acil tanı ve cerrahi tedaviyi gerektirmektedir. Bu hastalar gaz gaita çıkaramama, bulantı kusma, abdominal distansiyon, kramp tarzındaki karın ağrısı yakınmaları ile acile başvurmaktadır. Hastalar acil operasyona alınmaz ise kolonik perforasyon sonucu fekal peritonit ve sepsis tablosu görülebilir³². Çok nadir olarak, kolon kanserlerinin ilk bulgusu, metastaz yaptığı organa ait klinik tablo ile ortaya çıkmaktadır. Masif karaciğer metastazı sarılık ve kaşıntıya yol açabilir. Asit nedeniyle distansiyon görülebilir³³. Tümör yerleşim yerine göre belirtilerin görülme sıklığı Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Tümör yerleşimine göre belirtilerin görülme sıklığı³¹

Belirti	Distal KRK %	Proksimal KRK %	Odss Ratio
Tenesmus	12	4	3.50
Rektal kanama	70	43	3.04
Gaita değişimi	30	17	2.15
Diare	27	16	1.96
Kabızlık	30	23	1.46
Kilo kaybı	34	46	0.66
Yorgunluk	20	31	0.56
Anemi	47	70	0.39

2.7 Kolon Kanserinde Laboratuvar

Laboratuvar tetkiklerinde; kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, CRP, dışkıda gizli kan, Siayltransferaz, Galaktosiltransferaz II, Procalcitonin, CEA, CA-19-9, CA 50, CA 242, TPA (Tissue polipeptit antijen) ve TPS (Tissue polipeptit spesifik antijen) 'dir. En sık kullanılanları CEA, CA 19-9 ve TPA'dır. Primer tümörün rezeksiyonundan önce CEA düzeyi tespit edilirse prognoz açısından yol gösterici olabilir. Ancak bunların hiçbiri tek başına tanı koydurucu değildir, diğer radyolojik tetkiklerle desteklenmesi gerekmektedir³⁰.

2.8 Kolon Kanserinde Radyoloji

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

2.8.1 Akciğer Grafisi

Kolorektal karsinomlar karaciğerden sonra en sık akciğere metastaz yaparlar. Bu nedenle cerrahi girişim öncesi ve takipler esnasında akciğer grafisi çekilmelidir³⁴.

2.8.2 Baryumlu Kolon Grafisi

Solid kontrast ile veya hava kontrastı ile (Double kontrastlı) grafiler çekilebilir. Tercih edilmesi gereken; mukozal paterni değerlendirme olanağı sağlayan ve küçük milimetrik boyutlu polipleri saptayabilen çift kontrast kolon grafisidir. Dijital radyografi cihazları ile yapılan çift kontrast yöntemle saptanabilen en küçük polip çapı 2 mm olarak ölçülmüştür. En etkin primer başvurulması gereken radyolojik görüntüleme yöntemidir³⁰⁻³⁴.

2.8.3 Ultrasonografi (USG)

Batın içi kitlelerin değerlendirilmesinde, karaciğer metastazlarının saptanmasında ve rektum tümörlerinin evrelendirilmesinde kullanılmaktadır. Kısa zamanda yapılması, ucuz olması ve radyasyon riski taşımaması nedeniyle tercih sebebidir³⁰⁻³⁴.

2.8.4 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Kolorektal karsinomlu hastalarda kolonun rektal yollu su veya dilue iyodlu kontrast madde ile opasifikasyonunu takiben gerçekleştirilen abdominopelvik bilgisayarlı tomografik inceleme rutinde en sık kullanılan kesitsel radyolojik yöntemdir. Cerrahi girişim öncesi abdominal kavitenin değerlendirilmesine imkan tanır. Karaciğer, adrenal, over, lenf nodu ve pelvis içi organlardaki metastazları gösterir. Ayrıca nüks veya rezidü kanser araştırılmasında da yardımcı olur. Ayrıca anjiyografi ile BT'nin birlikte yapıldığı dinamik BT'de karaciğerdeki metastazların görülme oranı % 95' lere ulaşmaktadır. Tek dezavantajı barsak duvarı katmanlarında invazyon derinliğini ayırt edememesidir³⁰⁻³⁴.

2.8.5 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Yumuşak dokunun vizüalizasyonunda BT'ye göre daha üstün bir yöntem olması ve multiplanar inceleme olanağı sağlaması avantajlarıdır. T1 ve T2 ağırlıklı incelemeler söz konusudur. T1 ağırlıklı inceleme primer tümörle perirektal alanı ortaya koymakta ve normal doku ile fibrotik dokuyu ayırt edebilmektedir. Cerrahi girişim öncesi evrelendirmede ve karaciğer metastazının ortaya konulmasında tomografiye eşdeğerken, nükslerin saptanması açısından BT'den üstündür³⁰⁻³⁴.

2.8.6 Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Araştırma aşamasında olup özellikle pelvisteki nüks tümör ile fibröz dokuyu ayırt etmekte kullanılır. Temeli hastaya fluorodeoksiglukoz adlı substrat enjekte ederek doku metabolizmasındaki farklılığı ortaya koymaya dayanır. Kanserli hücrelerde hipermetabolizma olması nedeniyle kanser hücrelerinin

bulunduğu yerde aktivite tutlumu olacaktır³⁴. PET ve BT küçük rekürrensleri veya lenfadenopatilerdeki tümör odaklarını gösterebilir. Helikal BT ise artefaktları az olması ve birçok planda üç boyutlu görüntü verebilmesi ile farklı avantajlar sunmaktadır³⁵.

2.9 Endoskopik İncelemeler

Endoskopik tetkik öncesi iyi bir barsak temizliği yapılması şarttır.

2.9.1 Rektosigmoidoskopi

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

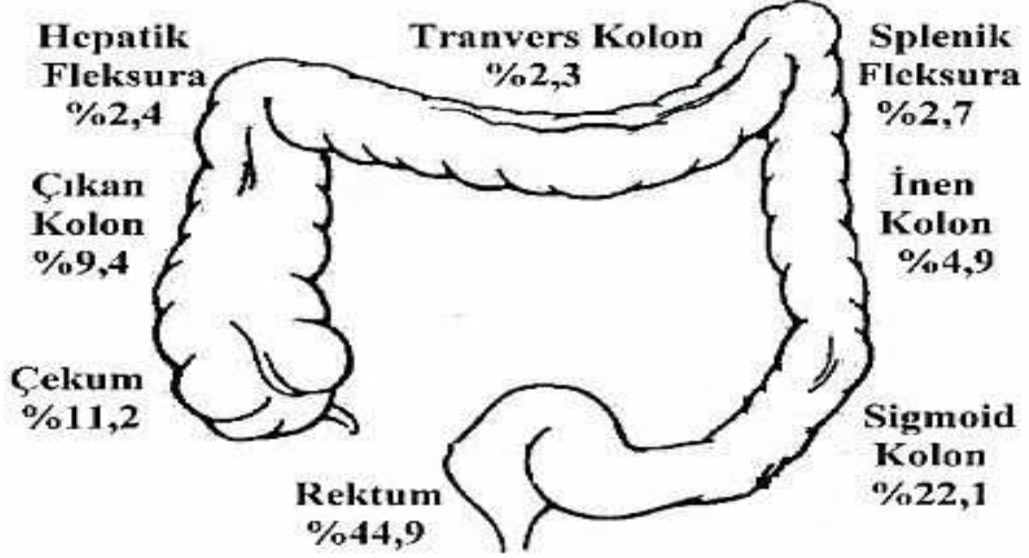
2.9.2 Fleksibl Sigmoidoskopi

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

2.9.3 Kolonoskopi

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

gerçekleştirmesidir³⁴⁻³⁶. Kolorektal tümörlerin kolondaki yerleşimleri Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3: Kolorektal tümörlerin kolondaki yerleşimi

2.10 Patoloji

2.10.1 Kolorektal Karsinomlarda Makroskopik Bulgular

2.10.1.1 Polipoid: Lümen içine büyürler gelişmeleri yavaştır.

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

2.10.1.3 İnfiltratif: Barsağı annüler sarar. Sirküler dizilmiş lenfatikler annüler büyümeden sorumludur.

2.10.1.4 Linitis Plastika: Kolonun geniş bir segmentini tutar ve sınırları belirsiz olup tüm katmanların kalınlaşması söz konusudur²⁸⁻³⁰.

2.10.2 Kolorektal Karsinomlarda Mikroskopik Bulgular

American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından önerilen evrelendirme sistemi; kolon kanserlerinin differansiyasyon derecesi, histopatolojik evresi olarak belirtilir ve prognostik önemi vardır²⁸⁻³⁷. AJCC evrelemesi Tablo 4' de gösterilmiştir.

Tablo 4: AJCC Evrelemesi

American Joint Committee on Cancer (AJCC)	
Evre X	Differansiye derecesi bilinmeyen.
Evre I	İyi differansiye (Low grade)
Evre II	Orta dercede differansiye (Intermediate grade)
Evre III	Kötü differansiye (High grade)
Evre IV	Undifferansiye (High grade)

İyi differansiye tümörler vakaların yaklaşık % 10'unu oluşturur. Yüksek kollumnar epitelle döşeli büyük glandlar mevcut olup genelde papiller komponent içerir. Çok az yapısal kompleksi vardır. Değişik miktarlarda müsin sekrete ederler. Orta differansiye glandların olduğu kolon adenokarsinomları değişik miktarlarda müsin salgılar ancak biraz yapısal komplekslik vardır. Nükleus orta büyüklüktedir ve polaritesini korumuştur. Kötü differansiye tümörlerde gland sayısı azdır ya da hiç yoktur. Müsin üretimi azalmış ya da mevcut değildir. Yoğun periferel kromatin göze çarpar ve polarite kaybı gözlenir. Vakaların yaklaşık %10'unu oluşturur.

Kolorektal karsinomlarda evreleme sistemi ancak tümör rezeke edildikten ve cerrahi eksplorasyonla anatomik inceleme yapılarak yayılma boyutu belirtildikten sonra uygulanabilir. Evrelemenin amacı surviyi belirlemektir²⁸⁻³⁷.

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

2.10.2.1 Erken Tip Kolorektal Karsinom

Endoskopik ve makroskopik olarak maksimum 1 cm çapında olup, polipoid ve yassı olmak üzere iki tipi vardır. Sadece mukoza içinde mevcut olup muskularis mukozayı aşmamış olan tümörlerdir. Metastaz son derece seyrek²⁸.

2.10.2.2 İnvaziv Kolorektal Karsinomlar

Kolon mukozasında karsinom intramukozal yüzeyden muskularis mukozayı aşarak submukozaya girdiğinde invaziv karakter almıştır. Muskularis mukoza ve submukoza lenfatiklerden zengin dokular olduğundan, bu düzeydeki tümörün metastaz riski yüksektir²⁸. Kolorektal karsinomların histolojik tipleri Tablo 5’de gösterilmiştir²⁸⁻³⁷.

Tablo 5: Kolorektal karsinomların histolojik tipleri

- Adenokarsinom (İyi, orta, kötü diferansiye)
- Müsinöz adenokarsinom
- Taşlı yüzük hücreli karsinom (Skiröz tip, lenfangiozis tip)
- Skuamöz diferansiyasyon gösteren karsinom (Adenoskuamöz, saf skuamöz)
- Saydam hücreli karsinom
- Bazaloid (Cloacogenic) karsinom
- Koriokarsinomatöz diferansiyasyon gösteren adenokarsinom
- Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom
- Nöroendokrin tümörler (Karsinoid tümör, nöroendokrin, küçük hücreli karsinom)

Kolon kanserlerinin büyük çoğunluğu (%95) adenokarsinomdur. Ayrıca skuamöz hücreli karsinom, karsinoid tümörler, adenoskuamöz ve indifferansiye karsinomun yanı sıra nadiren sarkom ve lenfomalar gibi nonepitelyal tümörler de görülmektedir³⁸⁻³⁹. Gradlama, tümör dokusunda tübül oluşumunun derecesi ve hücresel dizilime göre yapılır. Hastaların %15-20'si grade I ya da iyi differansiye, %60-70 grade II ya da orta differansiye, %15-20'si ise grade III ya da az differansiyedir³⁹. Grade I karsinomlar; mikroskopik olarak adenom epiteline benzer, hücreler uniform görünümündedir ve polarite kaybı yoktur veya minimaldir⁴⁰. Grade II tümörlerde, tübül yapılar basit olabileceği gibi kompleks ve hafif düzensiz şekilli olabilir. Nükleer polaritede hafif veya orta seviyede kayıp vardır. Grade III tümörlerde, tübül yapı tamamen ortadan kalkmıştır³⁹. Müsinöz karsinomlar ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar grade III olarak kabul edilirler³⁸. Histolojik gradın sağkalıma etkili olduğu belirlenmiştir⁴¹.

2.11 Tümör Yayılımı ve Metastaz

Tüm kolon tümörleri, doğrudan komşu yapılara, lenfatikler ve kan damarları yolu ile uzak organlara yayılabilirler. Metastatik yayılım en sık bölgesel lenf nodları ve karaciğere olur⁴⁰. Diğer sık görülen metastaz bölgeleri; periton, akciğer ve overlerdir. Daha nadir metastaz bölgeleri santral sinir sistemi, kemik, testis, uterus ve oral kavitedir⁴⁰.

2.12 Kolon Karsinomlarının Rapor Edilmesi

Patoloji raporu; tümörün yerleşim bölgesini, boyutunu, makroskopik görünümünü, proksimal ve distal cerrahi sınırlara uzaklığını, varsa diğer organlara yayılımını, tümörün derecesini ve histopatolojik tipini, çıkarılan ve pozitif olan lenf düğümlerinin sayısını, invazyon derinliğini, vasküler invazyon varlığını belirtmelidir³⁸. 2003 yılında Antalya'da yapılan Konsensus Toplantısı'nda kolon kanseri hastalarında en az 12 lenf nodu çıkarılması gerektiği bildirilmiştir⁴².

2.13 Evreleme

Kolon kanserlerinin evrelenmesinde günümüze kadar 3 farklı sınıflama kullanılmıştır;

2.13.1 Dukes Sınıflaması

2.13.2 Astler-Coller Sınıflaması

2.13.3 TNM Sınıflaması

Kolorektal kanserlerde ilk kez patolojik evrelendirmeyi; Londra'da St. Mark's Hastanesi'nin patoloğu, Cuthbert E. Dukes 1932 yılında yapmıştır (Tablo 6). Sınıflandırma kanserin direkt yayılımı ve lenfatik tutulum üzerine dayanır²⁸.

Tablo 6: Kolorektal karsinomlarda Dukes evrelemesi

- **Evre A:** Tümör barsak duvarında sınırlı.
- **Evre B:** Perirektal adipoz doku içinde tümör yayılımı mevcut.
- **Evre C:** Nodal metastaz.

Daha sonra Dukes kendi sınıflamasında C evresini modifiye ederek;

C1: Rektum duvarına yakın lenf nodlarının tutulumu,

C2: Rektum duvarından uzaklarda ve damarların bağlanma yerinin proksimaline kadar lenf nodlarının tutulumu olarak bildirmiştir²⁸⁻³⁷⁻⁴³.

1954 yılında Aster-Coller tarafından tümör derinliğinin önemine dayanarak Dukes klasifikasyonu modifiye edilmiştir. 1967 yılında Turnbull, Dukes sistemine uzak metastazla ilgili olan evre D'yi eklemiştir (Tablo 7).

Tablo 7: Kolorektal karsinomlarda Aster-Coller ve Turnbull modifikasyonu²⁸⁻³⁷⁻⁴³.

- **Evre A:** Tümör mukozada sınırlıdır.
- **Evre B1:** Tümör muskularis propriaya ulaşmış, lenf nodu tutulumu yoktur.
- **Evre B2:** Tümör muskularis propriayı aşmış, serozaya ulaşmış, lenf nodu tutulumu yoktur.
- **Evre C1:** Tümör barsak duvarında sınırlı, fakat tümöre yakın lenf nodu tutulumu mevcuttur.
- **Evre C2:** Tümör barsak duvarını aşmış, fakat tümörden uzak lenf nodu tutulumu mevcuttur.
- **Evre D1:** Komşu organlara invazyon mevcuttur.
- **Evre D2:** Uzak metastaz mevcuttur.

Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Birliği (UICC)'nin tümör, lenf düğümü ve metastaz komponentlerini gruplandırmasıyla ortaya koyduğu TNM sınıflaması, daha ayrıntılı bir sınıflama olup kolaylıkla diğer sınıflama sistemlerine çevrilebilir. Günümüzde halen bu sınıflamaya göre tedavi kararı verilmektedir⁴⁴. TNM sınıflaması Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: TNM sınıflaması

<p>Primer Tümör (T)</p> <ul style="list-style-type: none">• Tx: Primer tümörü bilinmeyen• T0: Primer tümör yok• Tis:Karsinoma insitu• T1:Tümör submukozaya invaze• T2:Tümör muskularis propriaya invaze• T3:Tümör subseroza veya nonperitonealize perikolik dokuya invaze• T4:Tümör visseral peritona perfore olmuş veya diğer organ ve dokulara direkt invazyon göstermiş <p>Bölgesel Lenf Nodülleri (N)</p> <ul style="list-style-type: none">• Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte• N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok• N1: Perikolik 1-3 lenf nodunda metastaz• N2: Perikolik 4'ten fazla lenf nodunda metastaz• N3: Ana arter kökünde lenf nodu pozitifliği <p>Uzak Metastaz (M)</p> <ul style="list-style-type: none">• Mx: Uzak metastaz varlığı değerlendirilememekte• M0: Uzak metastaz yok• M1: Uzak metastaz mevcut	
<ul style="list-style-type: none">• Evre 0 Tis N0 M0• Evre I T1 T2 N0 M0• Evre II T3 T4 N0 M0• Evre III Herhangi bir T N1 N2 N3 M0• Evre IV Herhangi bir T Herhangi bir N M1	

2.14 Tedavi

2.14.1 Cerrahi

Kolon adenokarsinomunun primer tedavisi, tümörlü barsak ansının, komşu mezenterin ve drene olan lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılmasıdır⁴⁵. Tümörün anatomik lokalizasyonuna göre rezeksiyon yapılır. Sağ ve sol kolon tümörlerinde sırasıyla sağ veya sol hemikolektomi, sigmoid kolon tümörleri için geniş sigmoid rezeksiyon yapılır⁴⁵⁻⁴⁶.

Radikal Cerrahi Tedavide; Ana damarların bağlanması, tümörsüz rezeksiyon sınırları oluşturmak ve tümörün invaze ettiği çevre doku ve organları çıkarmayı hedefler. Ameliyat esnasında kanser hücrelerinin dökülmesi ve yayılmasını en aza indiren teknik esastır. Bu nedenle damar yapıları ve kolon lümenini üst ve alttan bağlayarak 'no-touch' tekniğinin uygulanması gerekliliği vurgulanmaktadır. Bugün için tümörden distal ve proksimalde 2 cm'lik sağlam kısım çıkarılması yeterli kabul edilmektedir.

Palyatif İşlemler ise; Sınırlı rezeksiyon, by-pass veya rezeksiyonsuz kalıcı stomadır. Karın açıldığında karaciğer, periton gibi uzak metastazlar olsada, obstrüksiyon ve kanama komplikasyonlarını önlemek için, mümkünse primer tümör çıkarılmalıdır²⁸⁻³⁰.

Kolorektal Kanselerde Modern Cerrahi İlkeleri;

- Ameliyatta dokuların ve tümörün minimal manipülasyonu sağlanmalıdır.
- Tümörden lümen içine döküntü olmamalıdır.
- Barsak tam olarak serbestleştirilmeli ve serbestçe (gergin olmadan) anastomoz uçları karşı karşıya gelmelidir.
- Hemostaz tam olarak sağlanmalı ve anastomoz uçlarında beslenme bozulmamalıdır.
- Anastomoz stapler ile yapıldığında aletin ucunda kalan iki barsak halkasının (donut) tam dairesel oluşu saptanmalıdır³⁰.

2.14.1.1 Sağ Hemikolektomi

Sağ kolon (çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura ve transvers kolonun sağ tarafı) kanselerinde uygulanır ve böylece 10-15 cm ileum ansıyla birlikte transvers kolonun ortasına kadar olan ileum, çekum, çıkan kolon, sağ fleksura ve transvers kolonun yarısı çıkarılarak ileotransversostomi (uç-uca, uç-yan, yan-yan) manuel veya stapler ile yapılır. Birçok cerrah ileokolik, sağ kolik ve orta kolik arterin sağ dalını ameliyata ve diseksiyona başlamadan bağlar. Standart sağ hemikolektomi yerine orta kolik arter a.mezenterika süperiordan çıkış yerinden bağlanırsa genişletilmiş sağ hemikolektomi yapılmış olur ve böylece daha geniş olarak transvers kolon çıkarılır²⁸⁻³⁰.

2.14.1.2 Sol Hemikolektomi

Sol kolon (transvers kolonun sol tarafı, splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolonun proksimali) kanserlerinde uygulanır ve sol kolonun tamamen çıkarılmasını takiben kolokolostomi yapılır. Genişletilmiş veya radikal sol hemikolektomi ise inferior mezenterik arterin aorttan çıktığı yerden bağlanması sonucu, distal transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve üst rektumun rezeksiyonudur.

2.14.1.3 Transvers Kolektomi

Sağ fleksuraya yakın tümörler sağ hemikolektomi, sol fleksuraya yakın tümörler sol hemikolektomi ile tedavi edilir. Transvers kolonun orta kısmındaki tümörler ise transvers kolektomi veya genişletilmiş sağ ya da sol hemikolektomilerle tedavi edilir. Transvers kolektomide orta kolik arter bölgesi çıkarılır³⁰.

2.14.1.4 Sigmoid Kolon ve Proksimal Rektum Tümörlerinde Cerrahi

İnen kolon, sigmoid kolon ve proksimal rektum rezeke edilir; transvers kolon sol tarafı ile proksimal rektum distali anastomoz edilir³⁰.

2.14.1.5 Özel Durumlar

Obstrüksiyon, perforasyon veya lokal olarak ilerlemiş hastalık, tam tıkanma durumunda barsağın hazırlanmamış olması ve proksimal ile distal barsak kısımlarının lümenlerinin genişliğinin farklı oluşunda Hartmann Prosedürü uygulanabilir. Ameliyat masasında proksimal kolon kısmının temizlenmesi, primer rezeksiyon ve anastomoz, subtotal kolektomi ve ileosigmoid anastomoz veya total kolektomi ve ileorektal anastomoz yapılması düşünülebilir. Ancak önceden kararlı olmak yerine ameliyat bulgularına göre, hastanın durumuna göre karar verilmelidir³⁰.

Peritoneal yayılım, batında asit varlığı, çok sayıda hepatik metastaz varlığı ve çok sayıda pulmoner metastaz varlığında palyatif cerrahi tedavi yapılır. Ancak; soliter akciğer ve karaciğer lezyonlarında küratif rezeksiyon yapılması doğru bir yaklaşımdır. Karaciğer ve akciğerde rezektabl metastaz gelişmiş olan seçilmiş hastaların %25-40'ında cerrahi küratiftir. Günümüzde kolon tümörlerinin rezektabilitesi %92, kür amaçlı yapılan operasyonlarda ölüm oranı %2'dir. Cerrahi sonrası birinci yıl içindeki endoskopik kontrol, olabilecek cerrahi sınır nükslerinin saptanmasında önemlidir. Obstrüksiyon yapmış veya perfore olmuş kanserlerde küratif ameliyat için her türlü gayret gösterilmelidir. Bu hastalarda prognoz kötüdür, ancak lezyonun hemen rezeke edildiği ve metastaz saptanmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %30'a yaklaşmaktadır⁴⁵⁻⁴⁶.

2.14.2 Adjuvan Radyoterapi

Nüks açısından yüksek riskli kolon kanseri hastalarında yapılan retrospektif çalışmalarda, oluşan yan etkiler nedeniyle adjuvan radyoterapinin küratif rezeksiyon sonrası standart olarak kullanılması önerilmemektedir. Ancak uygun lokalizasyonda irrezektabl rezidüel hastalığı olanlarda hasta bazlı düşünülebileceği yönünde görüşler vardır⁴⁷.

2.14.3 Adjuvan Kemoterapi

2.14.3.1 Evre 0 Kolon Kanseri

Lamina propria invazyonu göstermeden mukozaya sınırlı hastalık vardır. Cerrahi, temiz sınırlar sağlanabilecek ise lokal eksizyon veya basit polipektomi; lokal eksizyona uygun olmayan geniş lezyonlarda ise kolon rezeksiyonu şeklinde yapılır. Ek adjuvan tedavi gereksizdir⁴⁸.

2.14.3.2 Evre I Kolon Kanseri

Lokalize kalma eğilimini nedeniyle yüksek kür oranı vardır⁴⁸. Bu evrede ek adjuvan tedaviye gerek yoktur⁴⁶.

2.14.3.3 Evre II Kolon Kanseri

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology), Evre II kolon kanseri hastalarında adjuvan kemoterapinin rutin kullanımını desteklememektedir. Antalya Konsensus toplantısında Evre II kolon kanserinde, genç yaş, yetersiz lenf nodu çıkarılması, T4 hastalık varlığı, barsak tıkanıklığı veya perforasyonu nedeniyle operasyona girilmiş olması, az differansiye histolojiye sahip olma gibi yüksek riskli vakalarda adjuvan kemoterapinin uygun bir yaklaşım olduğu bildirilmiştir⁴⁸⁻⁴⁹⁻⁵⁰.

2.14.3.4 Evre III Kolon Kanseri

Adjuvan kemoterapi bu evredeki hastalarda standart olarak kullanılmaktadır. Adjuvan kemoterapide 5-FU-Leucovorin ile 6 aylık post-op kemoterapi bir seçenektir. Çok merkezli Avrupa kökenli bir çalışmada Evre III kolon kanserli hastalarda peroral kullanılan bir kemoterapi ajanı olan Kapesitabin ile standart 5-FU-Leucovorin rejimi karşılaştırmıştır. Çalışma sonucu her iki koldaki ilaçların eşit etkinlikte olduğunu göstermiştir⁵¹. MOSAIC çalışmasının 60 aylık takip sonuçlarına göre, adjuvan FOLFOX 4 (5-FU, Leucovorin, Oksaliplatin) rejimi, 5-FU-Leucovorin kombinasyonundan üstün bulunmuştur⁵². MOSAIC çalışması ile FOLFOX 4 rejimi rezeke Evre III kolon kanseri hastalarında standart tedavi haline gelmiştir.

2.14.3.5 Evre IV Kolon Kanseri

Evre IV kolon kanserli hastaların tedavisi hastalığın lokalizasyonuna bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Yalnız karaciğer veya akciğer metastazı olanlarda, cerrahi tek potansiyel küratif tedavi seçeneğidir⁴⁶⁻⁴⁸. Sınırlı sayıda lezyon, yeterli karaciğer fonksiyonu ve ana vasküler yapılardan uzak olması durumlarında karaciğer metastazları rezekt edilebilir kabul edilmektedir. Yapılan randomize olmayan çalışmalarda 5 yıllık yaşam süresinin %25-40 olması, cerrahi sınırın negatif olmasına bağlıdır⁴⁶. Metastatik kolon kanseri için 5-FU, Kapesitabine, İrinotekan, Oksaliptin, Bevasizumab, Setuksimab ve Panitumumab yurtdışında onaylanmış ve aktif olarak kullanılan kemoterapi ajanlarıdır.

2.15 Prognoz

Kolorektal karsinomlu hastalarda küratif rezeksiyondan sonra 5 yıllık sağ kalım oranı %40-60 arasındadır. Rekürrenslerin %70'i ilk 2 yılda, %90'ı ise ilk 5 yılda meydana gelir⁵³⁻⁵⁴. Uzak metastaz saptandıktan sonra ortalama sağkalım süresi tedavi almayan hastalarda 6-9 ay arasındadır. Günümüzde yeni kullanıma giren kemoterapötik ve hedefe yönelik tedavi uygulamaları ile ortalama sağkalım süreleri 2 yılı geçmiştir⁵³⁻⁵⁴.

Kolon kanserinde klinikopatolojik prognostik faktörler şunlardır:

2.15.1 Yaş

Kolon kanserinin genç yaşta daha kötü prognoza sahip olduğu düşünülür. Bunda yaşlılara göre daha ileri evrede tanı konulabiliyor olması önemli bir etkidir. Ayrıca, aynı evredeki hastalarda bile prognoz, gençlerde yaşlılardan daha kötüdür⁵⁵.

2.15.2 Cinsiyet

Birçok çalışmada prognozun kadınlarda erkeklerden daha iyi olduğu görülmüştür. Ancak bunun nedeni kesin olarak belirlenememiştir⁵⁶.

2.15.3 Serum CEA Düzeyi

Sigara içmeyen sağlıklı bireylerde 5 ng/ml'nin altındadır⁵⁷. 5 ng/ml'den yüksek serum CEA seviyelerinin, tümörün evresinden bağımsız olarak prognoz üzerine kötü etkisi olduğu gösterilmiştir⁵³⁻⁵⁸. Yalancı pozitiflik oranının yüksek olması nedeniyle tanı veya tarama amacıyla kullanılamaz. Kolon kanserinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve nükslerin belirlenmesinde kullanılır. Tedavinin başlangıcında ve aktif tedavi süresince 2-3 ayda bir ölçülmektedir⁵⁷⁻⁵⁹.

2.15.4 Serum CA 19-9 Düzeyi

Nüksde anlamlıdır. Operasyon sonrası dönemde hasta izleminde yararlı olduğu bildirilmektedir⁵⁷⁻⁶⁰.

2.15.5 Tümör Lokalizasyonu

Sol kolon veya sağ kolon tümörlerinin daha iyi prognoza sahip olabileceğini bildiren çeşitli çalışmalar varsa da; primer tümörün yerleşim yerinin prognoz üzerine etkisi olduğu konusu kesinlik kazanmamıştır⁶¹.

2.15.6 Tümörde İnflamatuar Reaksiyon

Tümör ile komşu doku arasında inflammatuar yanıt varlığı daha iyi prognozla ilişkilidir. Belirgin peritümöral lenfosit infiltrasyonu ve Crohn'a benzer şekilde müköler tabaka ya da perikolik dokuda lenfoid agregat varlığı iyi prognozla ilişkilendirilmiştir. Tümör stromasının eosinofiller ve S-100 protein (+) dentritik hücreler ile infiltrasyonu da iyi prognoz göstergesidir⁶².

2.15.7 Lokal Yayılım

Polipte insidental olarak yakalanmış fokal mikroskopik karsinomda, tümör genelde mukoza ve submukozaya sınırlı olduğundan prognoz mükemmeldir. Tümör, serozaya yayıldığında ve bölgesel lenf bezlerini tuttuğunda prognoz kötüleşir⁵³⁻⁶³.

2.15.8 Obstrüksiyon

Bazı çalışmalarda obstrüksiyon, bağımsız kötü bir prognostik faktör olarak bulunmuştur⁶⁴. Obstrüksiyon nedeniyle acil koşullarda ameliyata girilen hastalarda 5 yıllık sağkalım oranlarının daha kötü olduğu belirlenmiştir⁶⁵.

2.15.9 Perforasyon

Barsak duvarında yaygın tümör invazyonu sonucu oluşan perforasyonda prognoz kötüdür. Peritoneal kaviteye serbest perforasyon olduğunda kür yoktur, çünkü barsak lümeninden periton yüzeyine tümör hücreleri implante olur⁵³⁻⁶¹.

2.15.10 Vasküler İnvazyon

Vasküler invazyon varlığında, beş yıllık sağ kalım süresi belirgin azalma gösterir. Lenfatik invazyon, kan damarı invazyonundan daha az önem taşımakla birlikte ileri evre hastalarda yaygın olarak bulunması durumunda prognozu kötüleştirir⁵³⁻⁶⁶⁻⁶⁷.

2.15.11 Perinöral İnvazyon

Perinöral invazyon genellikle ilerlemiş hastalığa işaret eder ve azalmış sağkalım ile birlikte. Diğer kötü prognostik bulgularla birlikte olma eğilimindedir⁵³⁻⁶¹⁻⁶⁸.

2.15.12 Mikroskopik Patoloji

Tümörün prognozu ile histopatolojik tipi ve diferansiyasyon derecesi arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Yapılan çeşitli çalışmalarda grade I kolon

tümörlerinde prognozun grade III-V tümörlerden daha iyi olduğu görülmüştür. Müsinöz karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve anaplastik karsinom klasik adenokarsinoma göre kötü prognozludur⁶⁷⁻⁶⁹.

2.15.13 Nöroendokrin Hücre Varlığı

Adenokarsinomlarda nöroendokrin hücre varlığının prognoz yönünden olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir⁷⁰.

2.15.14 Lenf Nodu Tutulumu

En önemli prognostik faktörlerden biri lenf nodu metastazının varlığıdır⁵³⁻⁶³. Tümör lenf düğümlerine yayıldığında beş yıllık sağkalım oranı belirgin bir düşüş gösterir. Tutulan lenf bezi sayısının fazla olması, bunların mezenter damar köklerinde olması veya perikapsüler yayılım bulunması kötü prognostik göstergedir. Dörtten az lenf nodu tutulanlarda 5 yıllık sağkalım %44, dörtten fazla lenf nodu tutulan hastalarda 5 yıllık sağkalım %6'dır⁶¹⁻⁶⁷⁻⁷¹. İmmunhistokimyasal ya da moleküler tekniklerle tespit edilen mikrometastazlar da kötü prognozla ilişkilendirilmekle birlikte bu konu halen tartışmalıdır⁵³.

2.15.15 Evre

Kolon karsinomlarında en önemli prognostik faktör tanı anındaki tümör evresidir⁵³⁻⁶³⁻⁶⁷⁻⁶⁸. Tablo 9'da tümör evresine göre beklenen 5 yıllık sağkalım oranları verilmiştir⁵³⁻⁴⁸.

Tablo 9: Evrelere göre beklenen ortalama 5 yıllık sağkalım oranları

Evre	5 Yıllık Sağkalım
I	%99
II	%85
III	%67
IV	%14

3. ÇALIŞMANIN AMACI

Bu çalışmada, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde mavi boya ile lenfatik haritalama yapıp ameliyat edilen kolon kanserli hastalarda, boya ile işaretlenen ilk üç-dört lenf nodunun patolojik durumu ile final patoloji sonuçlarını karşılaştırarak, SLNB'nin lenf nodu pozitifliğine duyarlılığının ve yanlış negatiflik oranının saptanması amaçlandı.

4. MATERYAL METOD

Bu çalışma; etik kurul onayı alınarak, 01.10.2010 ile 01.10.2011 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışma öncesi yapılan power analizde hasta sayısı 100 olarak belirlendi. 18 yaş üstü, herhangi bir demografik faktör ayırt etmeksizin, kolon kanseri nedeniyle acil veya elektif operasyona alınan ardışık 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Bir hastanın belirgin gıda alerjisi öyküsü olması, 2 hastanın benin nedenle kolon rezeksiyonu öyküsü olması, 3 hastanın nüks kolon ca olması, 4 hastanın çalışmaya katılmak istememesi ve 6 hastanın intraoperatif uzak metastazlarının tespit edilmesi üzerine çalışma dışı bırakıldı. Kalan 84 hasta onamı alınarak çalışmaya dahil edildi. Hastalara rutin anestezi protokolü uygulandı. İndüksiyon sırasında profilaktik antibiyotik olarak tek doz Sefazolin Sodyum 1 gr + Metronidazol 500 mg intravenöz olarak uygulandı. Sentinel lenf nodu haritalamasında; intraoperatif, subserozal, tümörün dört kadranına, 2-4 ml patent blue (mavi boya) enjekte edilerek yaklaşık on dakika beklendi. Takiben boyanan ilk üç-dört lenf nodu (sentinel lenf nodu) no: 2/0 ipek sütür ile işaretlendi. Tüm hastalara tümörün yerleşimine göre rutin radikal cerrahi (sağ-sol hemikolektomi, transvers kolektomi, anterior rezeksiyon, subtotal kolektomi) uygulandı. Tüm hastalara açık cerrahi uygulandı. Operasyonda alınan piyes, işaretlendikten sonra patolojik inceleme için gönderildi. Rutin uygulanan hematoksilen-eosin boyamasında metastaz saptanmayan sentinel lenf nodlarından ince kesitler alınarak, immünohistokimyasal pansitokeratin boyama ile inceleme yapıldı. Mavi boya ile işaretlenen ilk üç-dört lenf nodunun patolojik durumu ile final patoloji sonuçları karşılaştırıldı. Hastalar; ASA Skorları, demografik özellikleri, işaretlenen alan sayısı, işaretlenen alanların kaçının lenf nodu içerdiği, boyanan lenf nodu sayısı, rezeke edilen total lenf nodu sayısı, total metastatik lenf nodu sayısı, uyumluluk ve postoperatif patolojik evrelendirmeleri açısından değerlendirildi. Boyanan sentinel lenf nodları Resim 1'de gösterilmiştir.



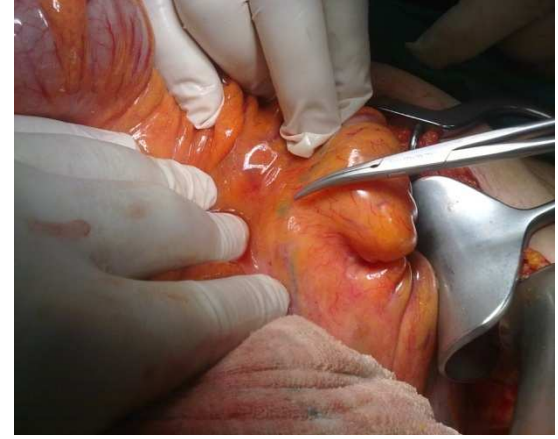
a) Epikolik Sentinal Lenf Nodu (SLN)



b) Epikolik SLN



c) Epikolik SLN



d) Parakolik SLN



e) İntermedier SLN ve Mavi Boya ile boyalı lenfatik yollar

Resim 1: Sentinel Lenf Nodu Haritalaması, a,b,c) Epikolik SLN d) Parakolik SLN e) İntermedier SLN ve Mavi Boya ile boyalı lenfatik yollar.

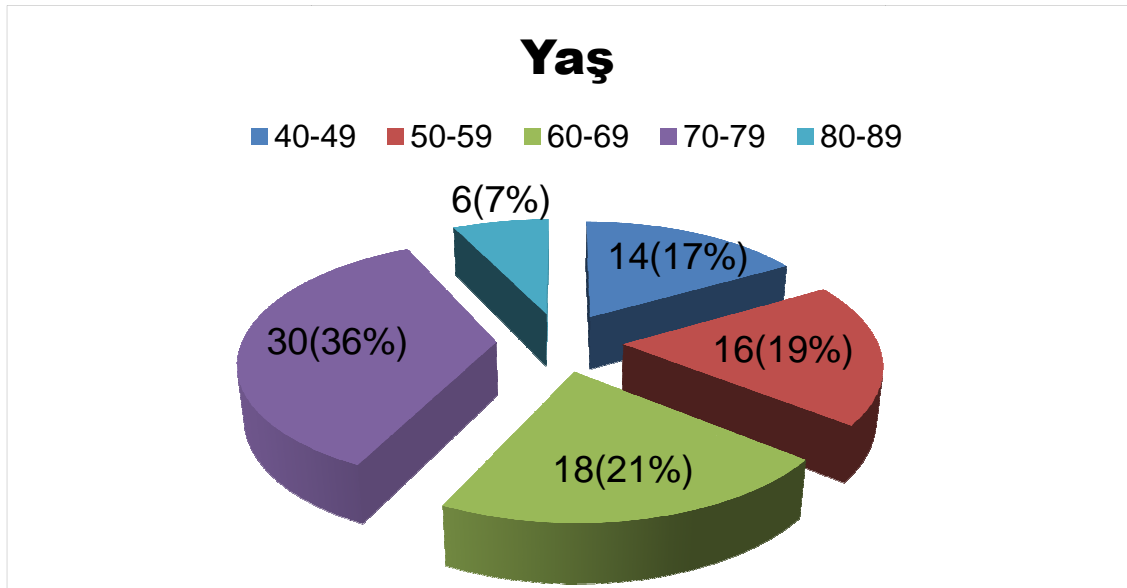
5. BULGULAR

Bu çalışmada 01.10.2010 ile 01.10.2011 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'ne kolon kanseri nedeniyle başvuran; acil veya elektif operasyona aldığımız ve sentinel lenf nodu haritalaması yapılan 84 hasta değerlendirildi.

5.1 Demografik Bulgular

5.1.1 Yaş

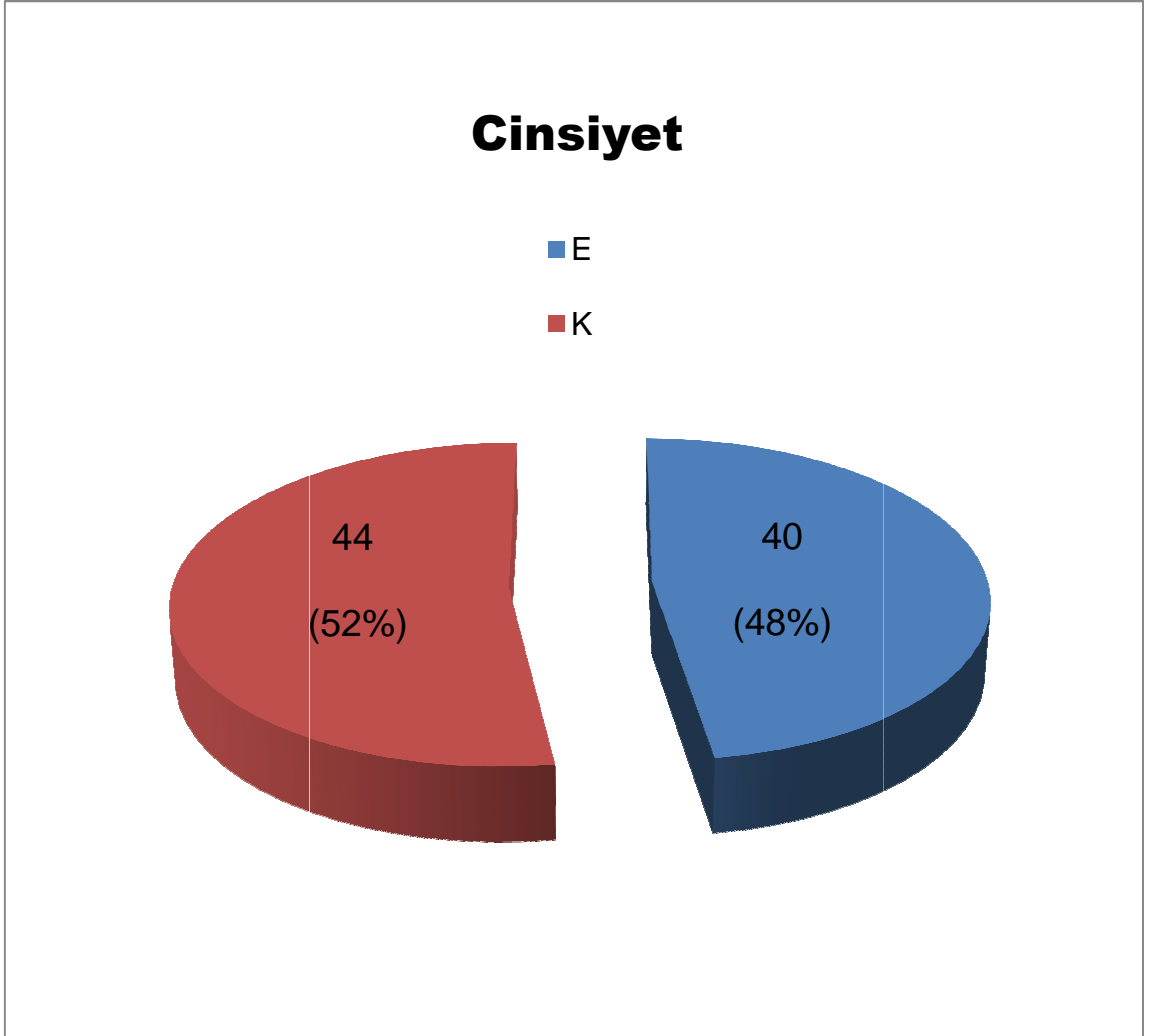
Değerlendirmeye alınan 84 hastanın medyan yaşı 64.5 idi. En genç hasta 41, en yaşlı hasta 87 yaşındaydı. Hastaların dekatlara göre yaş dağılımı Şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4: Hastaların dekatlara göre yaş dağılımı

5.1.2 Cinsiyet

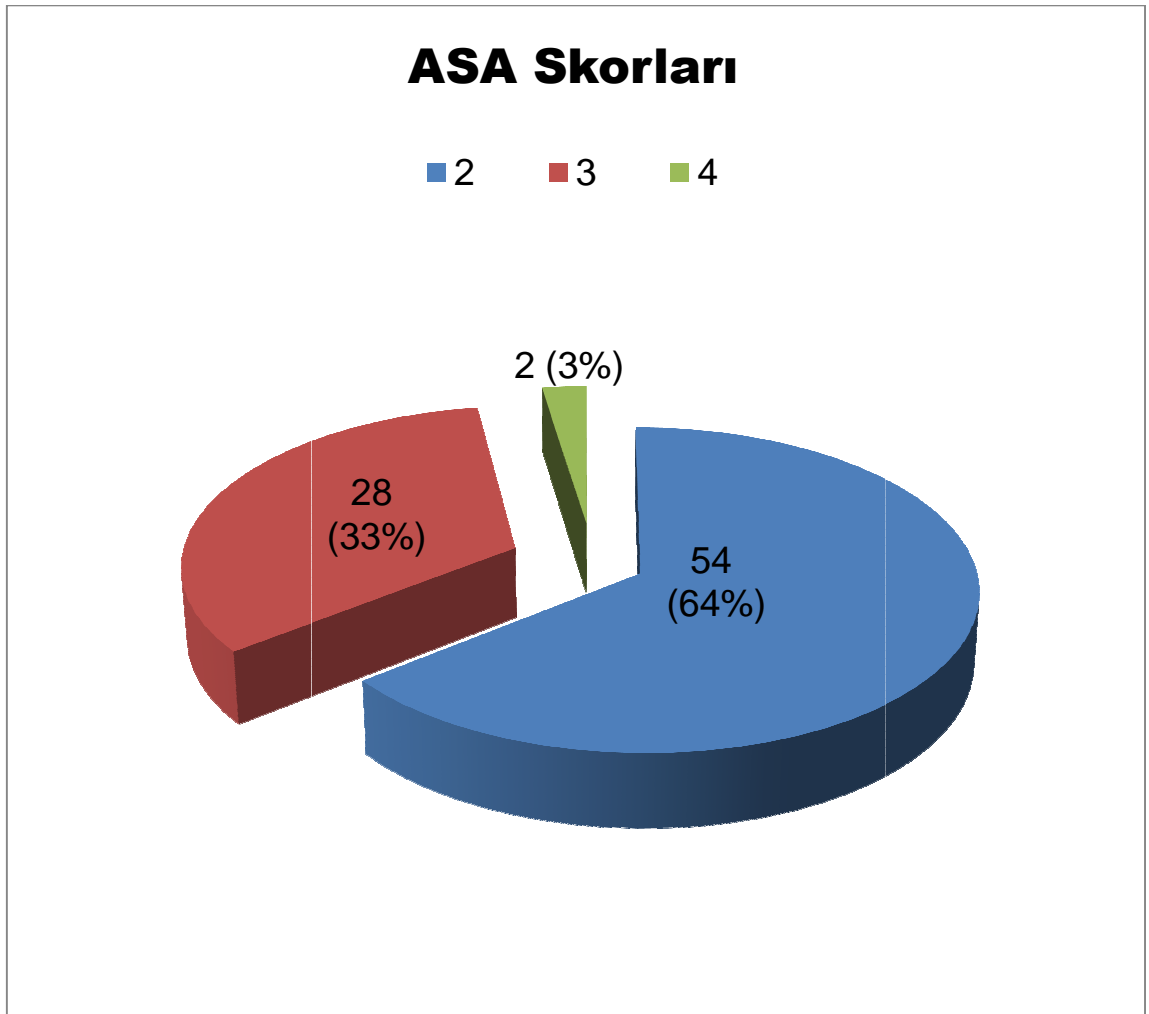
Hastalar 40'ı erkek (%47.6), 44'ü kadın (%52.4) olmak üzere toplam 84 kişiydi. Hastaların cinsiyete göre dağılımı Şekil 5'da gösterilmiştir.



Şekil 5: Cinsiyete göre hasta dağılımı

5.1.3 ASA Skorları

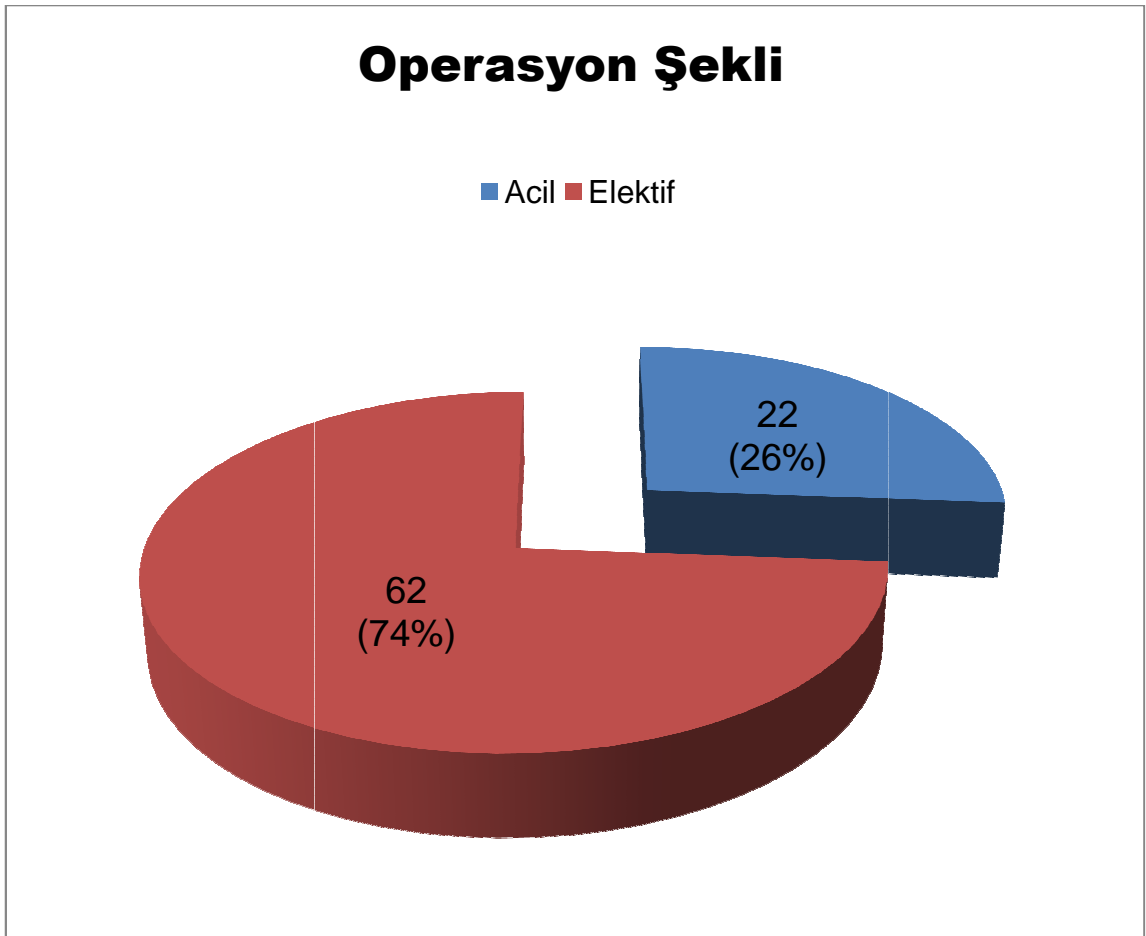
Hastaların 54'ü (%64.3) ASA 2, 28'i (%33.3) ASA 3, 2'si (%2.4) ASA 4 idi. Hastaların ASA skorlarına göre dağılımı Şekil 6'de gösterilmiştir.



Şekil 6: Hastaların ASA skorlarına göre dağılımı

5.2 Operasyon Şekli

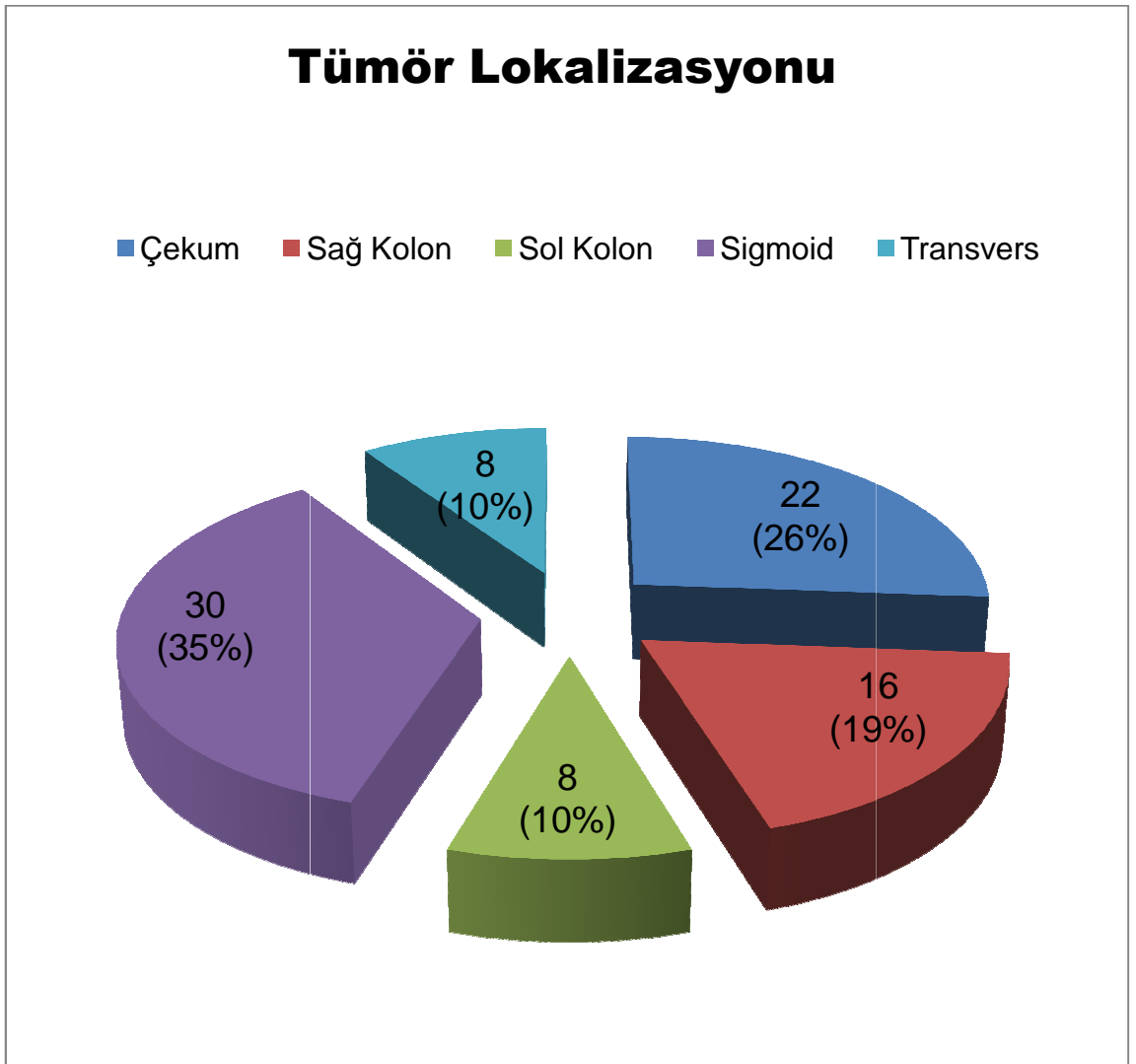
Yapılan operasyonların 22'si (%26.2) acil; 62'si (%73.8) elektifti. Hastaların operasyon şekillerinin dağılımı Şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7: Hastaların operasyon şekilleri.

5.3 Tümör Lokalizasyonu

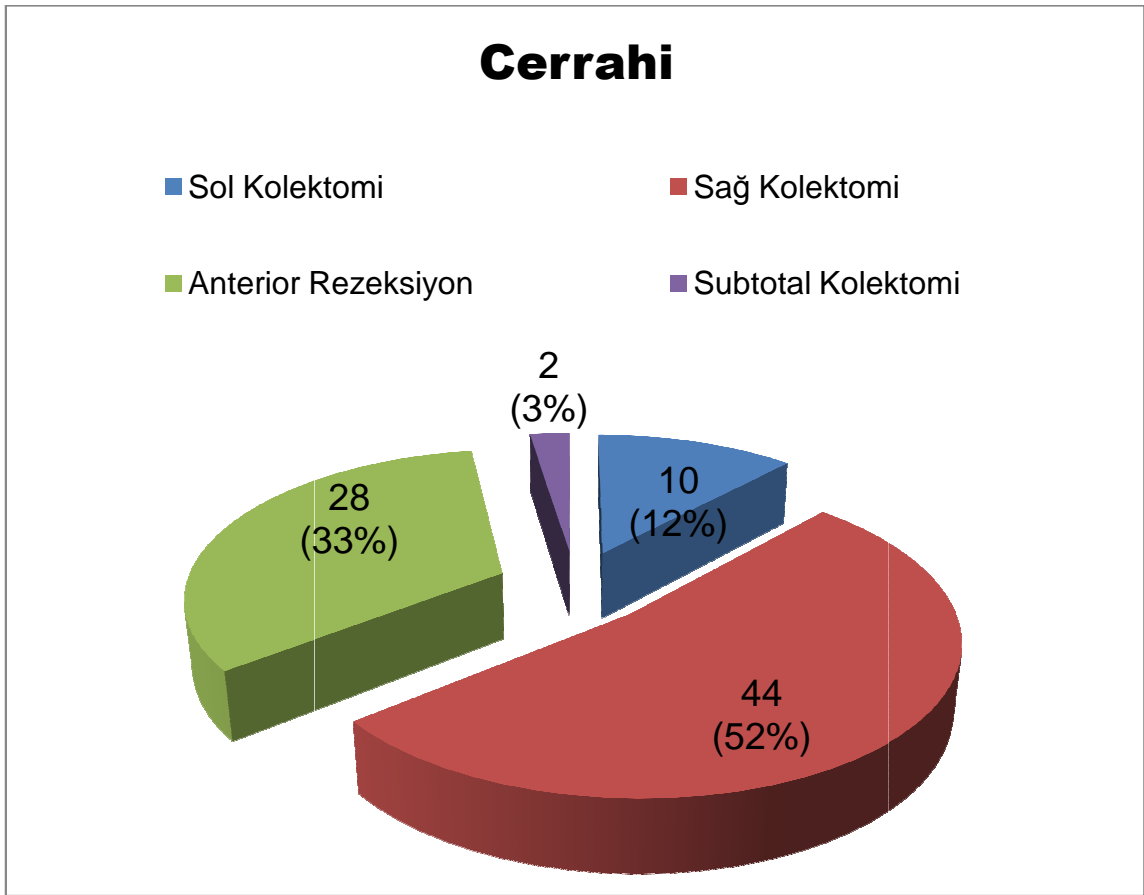
Opere edilen 84 hastanın tümör yerleşimleri; 22 (%26.2) hastada çekum, 16 (%19.0) hastada sağ kolon, 8 (%9.5) hastada transvers kolon, 8 (%9.5) hastada sol kolon ve 30 (%35.7) hastada sigmoid kolundu. Hastaların tümör lokalizasyonlarına göre dağılımı Şekil 8'da gösterilmiştir.



Şekil 8: Hastaların tümör lokalizasyonlarına göre dağılımı

5.4 Uygulanan Cerrahi

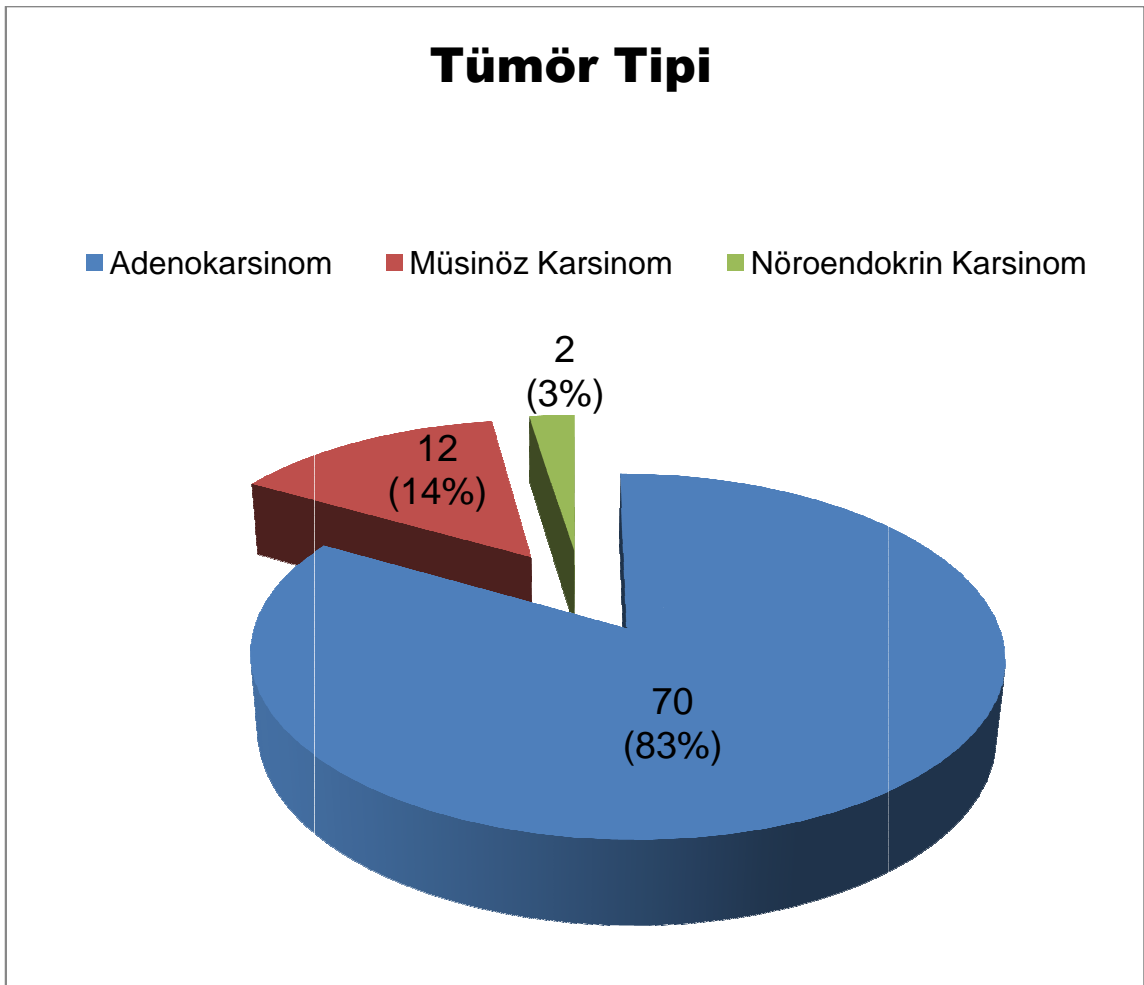
Çalışmamızda 44 (%52.4) hastaya sağ hemikolektomi, 10 (%11.9) hastaya sol hemikolektomi, 28 (%33.3) hastaya anterior rezeksiyon, 2 (%2.4) hastayada subtotal kolektomi yapıldı. Hastaların uygulanan cerrahi yöntemlere göre dağılımı Şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9: Hastaların uygulanan cerrahi yönetime göre dağılımı

5.5 Tumor Tipi

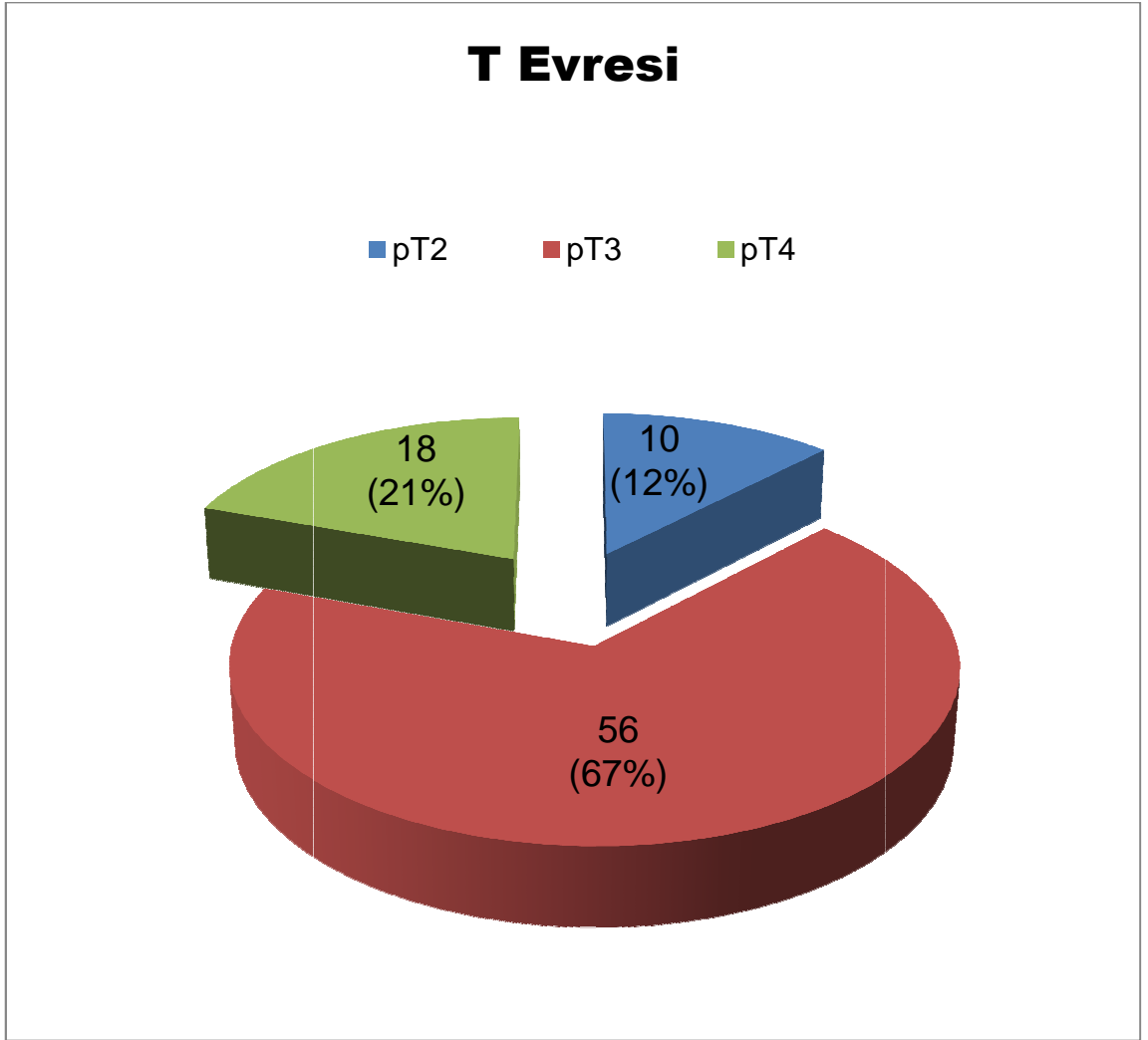
Opere edilen hastalarda kolon tumorünün 70'i (%83.3) adenokarsinom, 12'si (%14.3) müsinöz karsinom ve 2 (%2.4) tanesi nöroendokrin karsinomdu. Tumor tiplerinin hastalara göre dağılımı Şekil 10'de gösterilmiştir.



Şekil 10: Tumor tiplerinin hastalara göre dağılımı

5.6 Tumor T Evresi

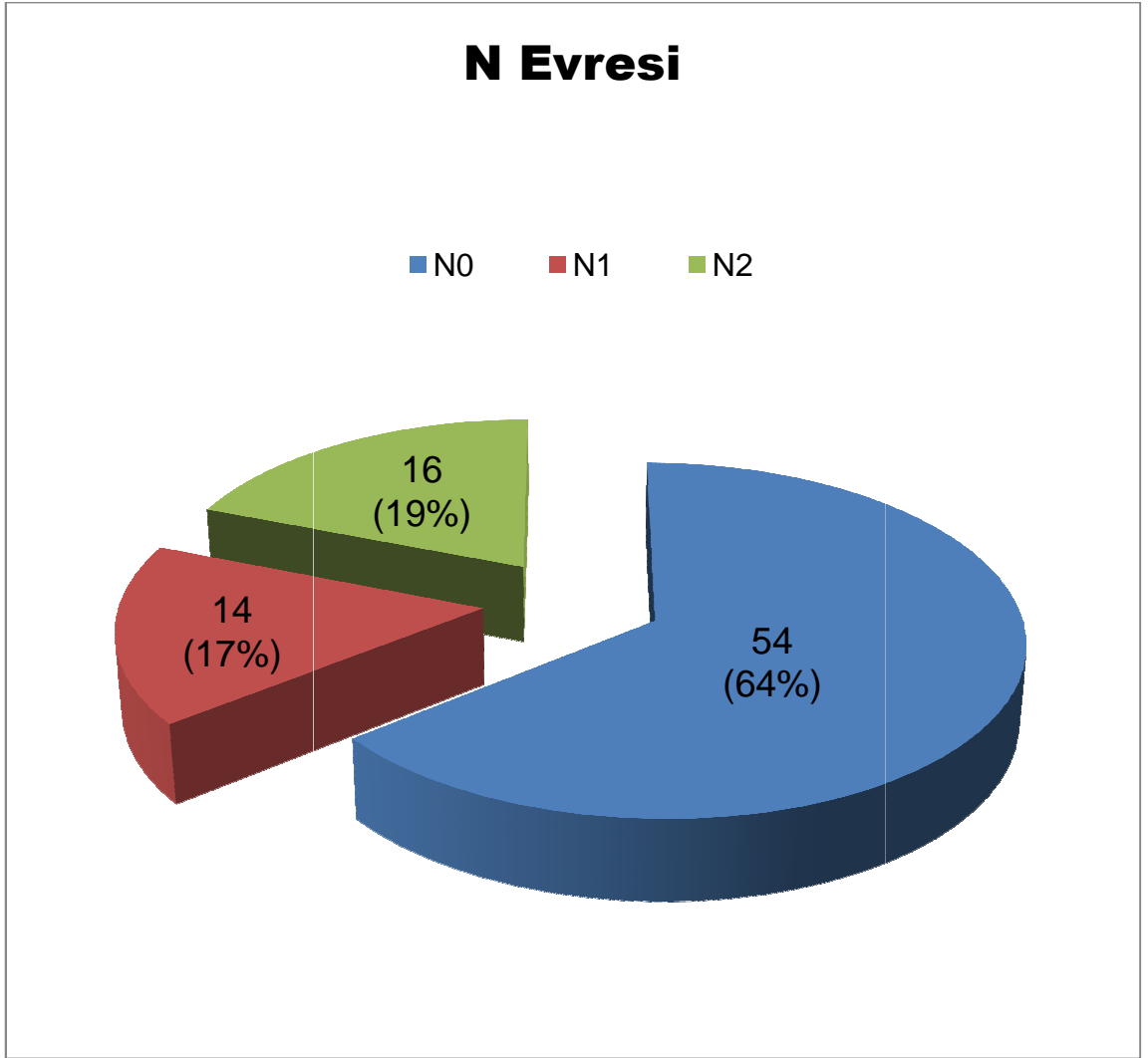
Çalışmamızda rezeke edilen tümörlerin 10'u (%11.9) pT2, 56'sı (%66.7) pT3, 18'i (%21.4) pT4 evresinde idi. Hastaların tümör T evresi Şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11: Tümör T Evresi

5.7 Tumor N Evresi

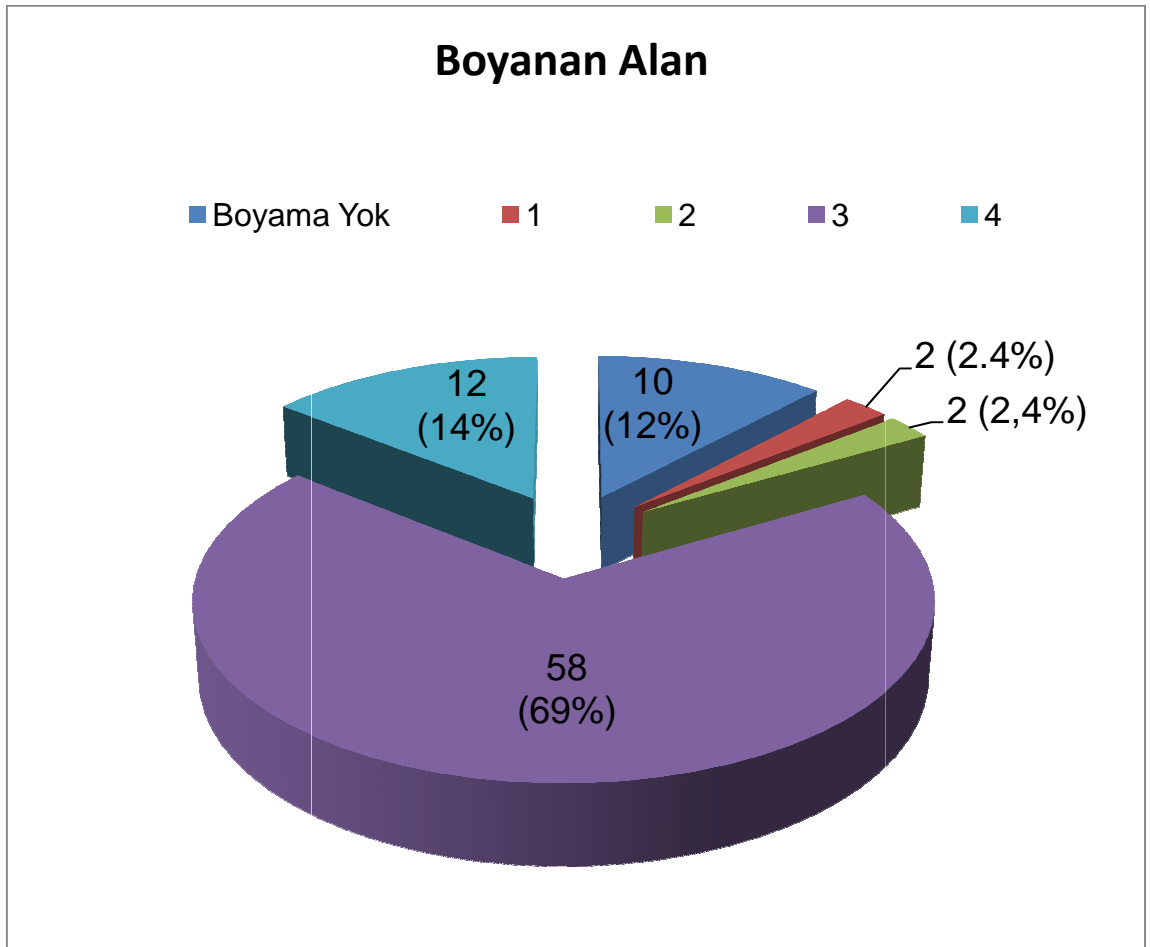
Çalışmamızda rezeke edilen lenf nodlarının patolojik evrelemesinde 54 (%64.3) hasta N0, 14 (%16.7) hasta N1, 16 (%19.0) hasta N2 idi. Hastaların tümör N evresi Şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 12: Tümör N Evresi

5.8 Boyanan Alan Sayısı

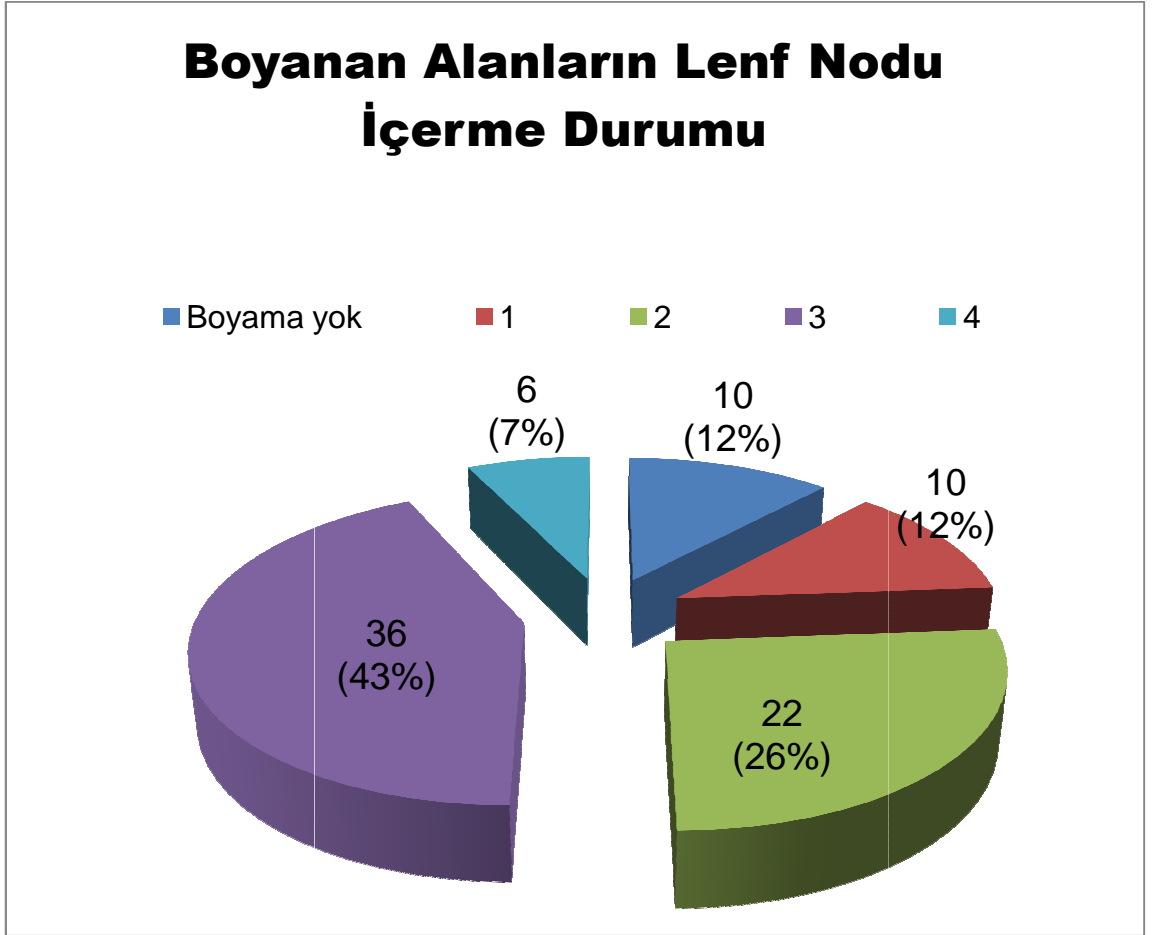
Çalışmamızda 10 (%11.9) hastada boyanma olmadı; 2 hastada 1 (%2.4) alan, 2 hastada 2 (%2.4) alan, 58 hastada 3 (%69) alan, 12 hastada 4 (%14.3) alan boyandı ve işaretlendi. Boyanan alanların hastalara göre dağılımları Şekil 13'de gösterilmiştir.



Şekil 13: Boyanan alanların hastalara göre dağılımı

5.9 Boyanan Alanların Lenf Nodu İçerme Durumu

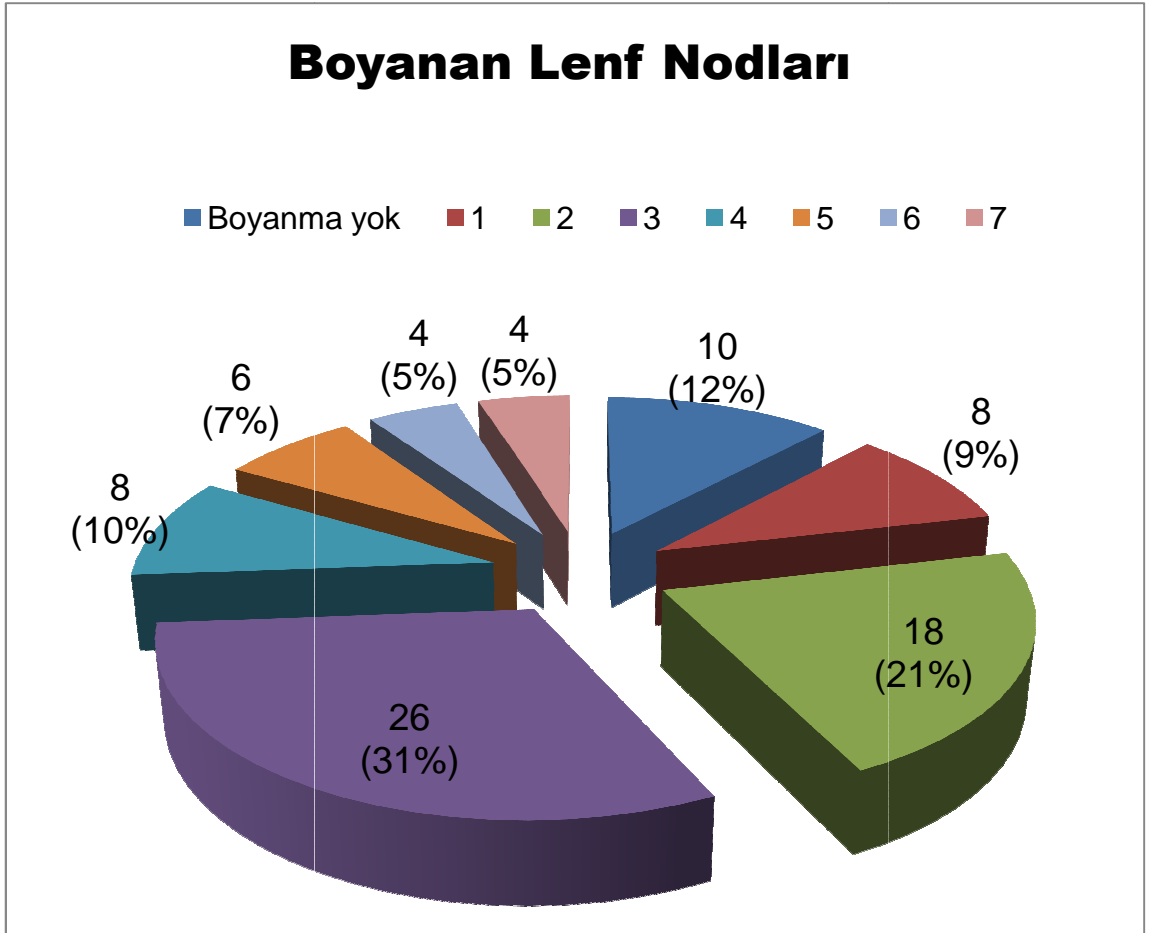
Çalışmamızda işaretlenen alanların dördünde lenf nodu içerdiği görülen 6 hasta (%7.1), nn lenf nodu içerdiği görülen 36 hasta (%42.9), ikisinin lenf nodu içeriği görülen 22 hasta (%26.2), birinin lenf nodu içerdiği görülen 10 hasta (%11.9) mevcuttu. İşaretlenen alanların lenf nodu içerme durumu Şekil 14'de gösterilmiştir.



Şekil 14: Boyanan alanların lenf nodu içerme durumu

5.10 Boyanan Lenf Nodları

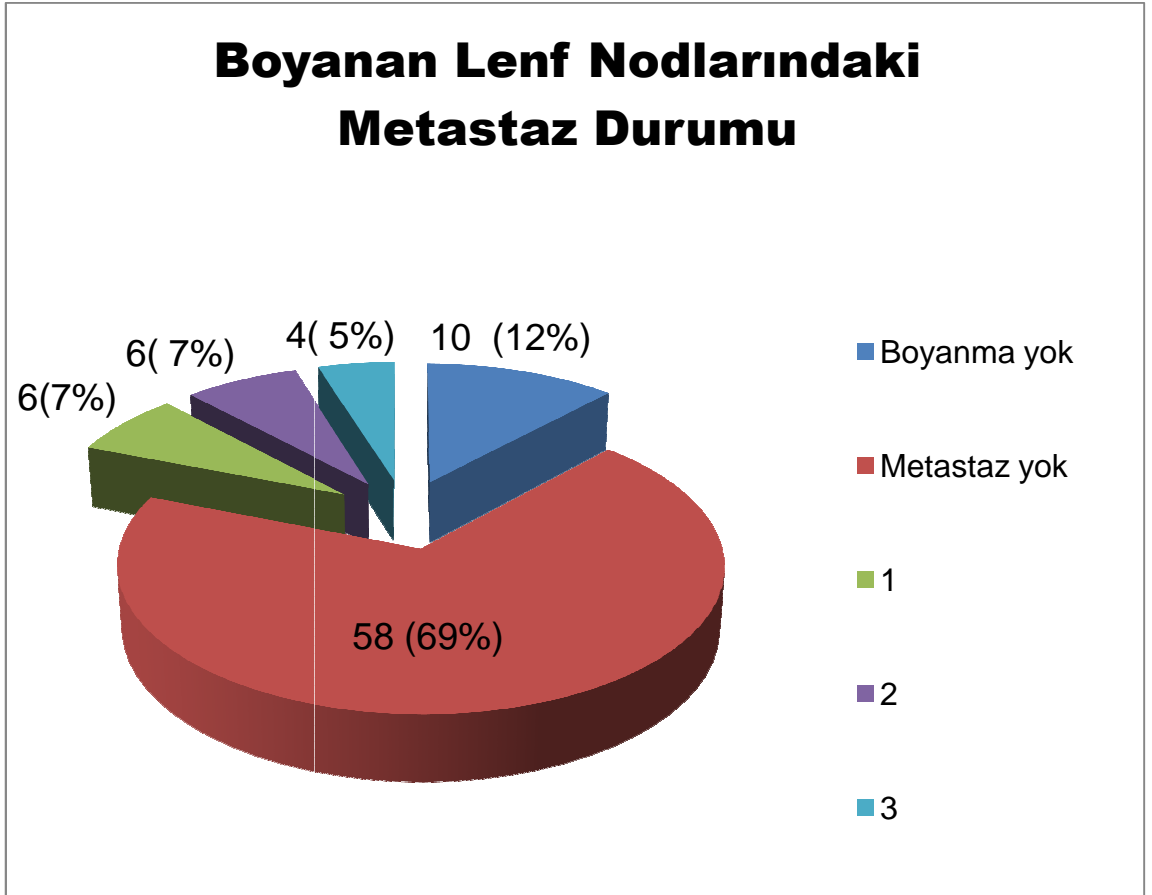
Çalışmamızda hiç boyanma olmayan 10 (%11.9) hasta, 1 lenf nodu boyanan 8 (%9.5) hasta, 2 lenf nodu boyanan 18 (%21.4) hasta, 3 lenf nodu boyanan 26 (%31) hasta, 4 lenf nodu boyanan 8 (%9.5) hasta, 5 lenf nodu boyanan 6 (%7.1) hasta, 6 lenf nodu boyanan 4 (%4.8) hasta, 7 lenf nodu boyanan 4 (%4.8) hasta mevcuttu. Boyanan lenf nodlarının dağılımı Şekil 15'da gösterilmiştir.



Şekil 15: Boyanan lenf nodlarının dağılımı

5.11 Boyanan Lenf Nodlarındaki Metastaz Durumu

Hastaların 10 (%11,9) tanesinde boyanma olmadığından metastaz durumu değerlendirilmedi. 58 hastada (%69) boyanan lenf nodlarında metastaz yoktu, 6 (%7.1) hastada boyananlardan bir tanesinde, 6 (%7.1) hastada boyananlarda iki tanesinde, 4 (%4.8) hastada boyananlardan üç tanesinde metastaz olduğu görüldü. Boyanan lenf nodlarındaki metastaz durumu Şekil 16'da gösterilmiştir.



Şekil 16: Boyanan lenf nodlarındaki metastaz durumu

5.12 Piyesteki Lenf Nodları

Çalışmamızda piyeslerde elde edilen lenf nodu sayısı ortalama 24 idi. 2 hastada 5 (%2.4), 2 hastada 6 (%2.4), 6 hastada 9 (%7.1), 4 hastada 10 (%4.8), 2 hastada 11 (%2.4), 4 hastada 12 (%4.8), 6 hastada 16 (%7.1), 2 hastada 17 (%2.4), 4 hastada 19 (%4.8), 4 hastada 20 (%4.8), 2 hastada 21 (%2.4), 2 hastada 23 (%2.4) 6 hastada 24 (%7.1), 4 hastada 26 (%4.8), 2 hastada 27 (%2.4), 2 hastada 28 (%2.4), 2 hastada 29 (%2.4), 2 hastada 30 (%2.4), 10 hastada 31 (%11.9), 6 hastada 32 (%7.1), 8 hastada 41 (%9.5), 2 hastada 48 (%2.4) adet lenf nodu tespit edildi. Piyesteki lenf nodlarının dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Piyesteki lenf nodlarının dağılımı

Lenf nodu sayısı	Hasta sayısı	%
5	2	2,4
6	2	2,4
9	6	7,1
10	4	4,8
11	2	2,4
12	4	4,8
16	6	7,1
17	2	2,4
19	4	4,8
20	4	4,8
21	2	2,4
23	2	2,4
24	6	7,1
26	4	4,8

27	2	2,4
28	2	2,4
29	2	2,4
30	2	2,4
31	10	11,9
32	6	7,1
41	8	9,5
48	2	2,4

5.13 Piyesteki Total Lenf Nodu Metastazı

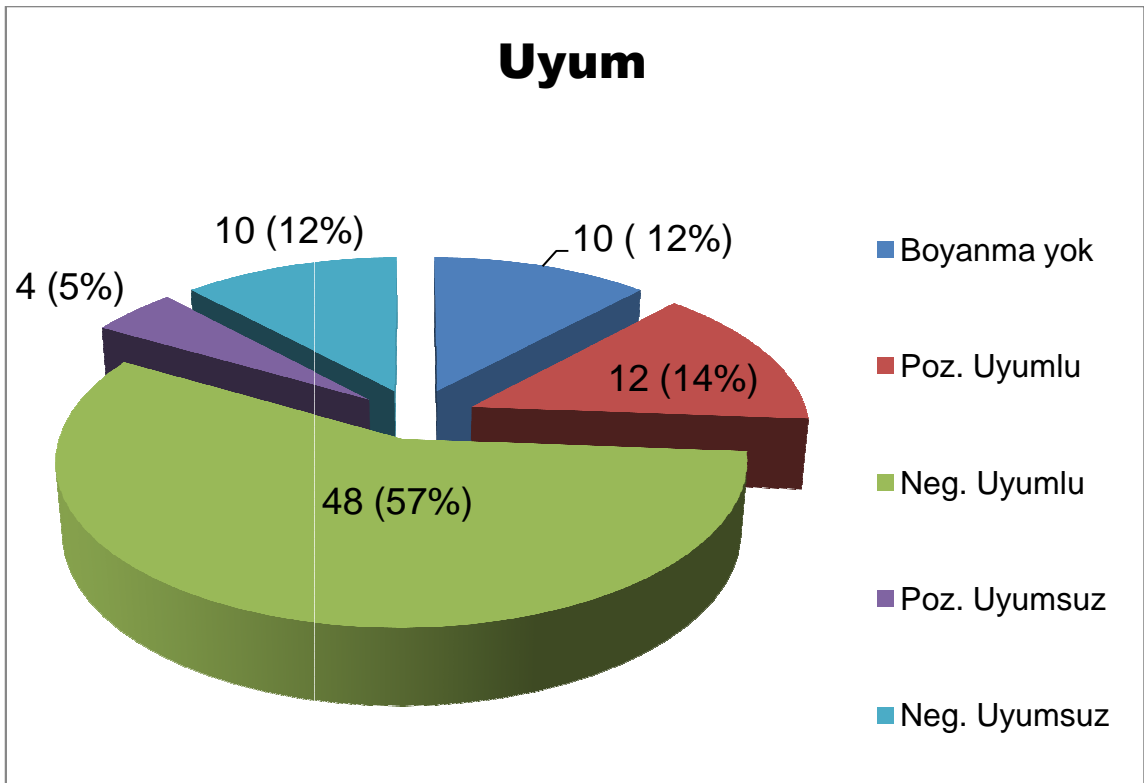
Çalışmamızda 54 (%64.3) hastada lenf nodu metastazı yoktu. 8 (%9.5) hastada 1 adet, 2 (%2.4) hastada 2 adet, 4 (%4.8) hastada 3 adet, 4 (%4.8) hastada 4 adet, 4 (%4.8) hastada 5 adet, 2 (%2.4) hastada 6 adet, 2 (%2.4) hastada 7 adet, 4 (%4.8) hastada 8 adet lenf nodu metastazı mevcuttu. Piyesteki total lenf nodu metastastazlarının dağılımı Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Piyesteki total lenf nodu metastazı

Total lenf nodu metastazı	Hasta sayısı	%
Metastaz yok	54	64,3
1	8	9,5
2	2	2,4
3	4	4,8
4	4	4,8
5	4	4,8
6	2	2,4
7	2	2,4
8	4	4,8

5.14 Uyum

Hastaların 10 (%11,9) tanesinde boyanma olmadığından uyum değerlendirilemedi. Sentinel lenf nodunun pozitif olup, diğer lenf nodlarının final patolojisinin metastazla uyumlu gelmesi; pozitif uyumlu olarak değerlendirildi ve 12 (%14,29) hastada mevcuttu. Sentinel lenf nodunun negatif olup, diğer lenf nodlarının final patolojisinde metastaz olmaması negatif uyumlu olarak değerlendirildi ve 48 (%57,14) hastada mevcuttu. Sentinel lenf nodunun pozitif olup, diğer lenf nodlarının final patolojisinde metastaz olmaması pozitif uyumsuz olarak değerlendirildi ve 4 (%4,76) hastada mevcuttu. Sentinel lenf nodunun negatif olup, diğer lenf nodlarının final patolojisinin metastazla uyumlu gelmesi negatif uyumsuz olarak değerlendirildi ve 10 (%11,9) hastada mevcuttu. Hastalara uygulanan sentinel lenf nodu haritalamasındaki uyum durumu Şekil 17'de gösterilmiştir.



Şekil 17: Uygulanan yöntemin uyum durumu

5.15 Boyanma Olmayan Hastaların Değerlendirilmesi

Boyanma olmayan on hastasında patolojisi adenokanserdi. Tümör çapı en az 2 cm, en fazla 6 cm idi. Final patolojisinde; toplam dört hastada metastatik lenf nodu vardı ve hepsinde üçer adetti. Hastaların iki tanesi pT4, sekiz tanesi pT3 evredeydi. Yalnız iki hastada lenfovasküler ve perinöral invazyon bulunmuyordu. Diğer sekiz hastada en az biri mevcuttu. Hastaların lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, T evresi, metastatik lenf nodu sayısı, tümör çapı ve tümör tipleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Boyanma olmayan hastaların dağılımı

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Lenfovasküler invazyon	+	-	+	+	-	+	-	+	+	-
Perinöral invazyon	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+
T Evresi	3	3	3	4	3	3	3	3	4	3
Tümör çapı (cm)	6	3	4	4	3,5	4,5	2	3	4	2
Tümör tipi (Adenokanser)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Metastatik LN.	3	0	3	0	0	3	0	3	0	0

5.16 Yöntemin Uygulanabilirliği

Hesaplamalar için şu tanımlamalar kullanıldı:

5.16.1 Tespit Oranı (%) (Başarılı bir şekilde SLN elde edilen hasta sayısı x 100) / (Çalışmaya katılan hasta sayısı)

SLNB prosedürü yapılan 84 hastanın 10 (%11,9) tanesinde boyanma olmadı. Geri kalan 74 hastada (% 88,1) en az bir lenf nodu boyanması tespit edildi.

5.16.2 Sensitivite (%) (Tümörün tuttuğu SLN'si olan hasta sayısı x 100) / (Herhangi bir lenf nodunda makrometastaz olan hasta sayısı)

5.16.3 Yanlış Negatiflik Oranı (%) (%100-Sensitivite)

Toplamda 84 hastanın 26 'inde (%31) SLN ya da non-SLN'lerde makrometastaz saptandı. Bu hastaların 16'sında (%19), SLN tümör hücreleri ile infiltre olmuş haldeydi, sensitivite % 61,5 (%40,57-%79,77) olarak saptandı (26 hastanın 16'sı). Geri kalan 10 hastanın SLN'lerinde ise tümör hücreleri mevcut değildi, fakat non-SLN'lerde metastaz saptandı. Yani yanlış negatiflik oranı %38.5 (26 hastanın 10'u) olarak belirlendi.

5.16.4 Negatif Prediktif Değer (%) (Nod-negatif hasta sayısı x 100) / (Nod-negatif hasta sayısı + yanlış negatif hasta sayısı)

Negatif prediktif değer; makrometastazların yokluğunu öngörme oranı olarak tanımlandı ve %82,76 olarak bulundu (48 hastanın 38'i).

5.16.5 Doğruluk (%) (Nodal durumu doğru belirlenen hasta sayısı x 100) / Çalışmaya alınan hasta sayısı)

Doğruluk, SLNB ile nodal durumun öngörülmesi olarak tanımlandı ve %81.08 olarak bulundu (74 hastanın 60'ı).

Boyanma olan 74 hastada yapılan analize göre; yöntemin spesivite, sensitivite, tespit oranı, doğruluk, yanlış negatiflik oranı, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değerleri Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13:Yöntemin uygulanabilirliği

Sensitivite	%61,54 (%40,57-%79,77)
Spesivite	%100 (%92,60-%100)
Tespit oranı	% 88,1
Doğruluk	%81.08
Yanlış negatiflik oranı	%38.5
Pozitif prediktif değer	%100
Negatif prediktif değer	%82,76

6. TARTIŞMA

Sentinel lenf nodu tümörün drene olduğu ilk lenf nodudur. Dolayısıyla metastatik hastalık gelişimi için yüksek risk mevcuttur. Kolon kanserli hastalarda lenf nodu durumu; sağ kalım, hastalık nüksü ve tedavinin önemli bir belirleyicisidir. Çünkü adjuvan kemoterapi kararı, hastalığın evresi ve sağ kalım; lenf nodu durumunun değerlendirilmesinin yeterliliği ile doğrudan bağlantılıdır⁷²⁻⁷³.

Cabanas'ın 1970'li yıllarda değişik kanserlerde (penis, testis, anorektum, meme ve malin melanom) lenfanjiyografi yapmaya başlaması⁷⁴, 1977'de penis kanserinde mavi boya ile sentinel lenf nodülünü bularak çıkarması, modern anlamda ilk sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) kavramını doğurmuştur. Morton ve arkadaşları 1992'de malin melanomun cerrahi tedavisinde SLNB için mavi boyayı kullanmışlardır⁷⁵. Alex ve Krag, başlangıçta hayvanlarda radyoaktif madde, gama el probu ve maviboya kullanarak SLN'nin lokalizasyonunu efektif olarak bulunabileceğini gösterdiler⁷⁶. Daha sonra da malin melanom ve meme kanserinde de aynı çalışmayı tekrarladılar⁷⁷⁻⁷⁸. 1948'de Saphir ve Amromin aksiller lenf nodlarının standart patolojik incelenmesinin meme kanserli hastalarda aksiller metastazın saptanmasında yeterli olmadığını göstermişlerdir⁷⁹. Çalışmalarında lenf nodlarının standart tek HE kesitlerinin aksine seri kesitlerinde metastatik lenf nodu saptama oranında artış olduğunu buldular. Daha sonraki pek çok araştırmacı da yine lenf nodlarının seri kesitlerinde metastaz saptama oranının standart tek kesite oranla yüksek olduğunu gösterdiler⁸⁰. Giuliano ve arkadaşları (1994), meme kanserinde mavi boya (isosülfan blue) ile lenfatik haritalama ve sentinel lenfadenektominin teknik detaylarını açıklamışlardır⁸¹.

Aksiller lenf nodlarının durumu primer meme kanserli hastalarda en önemli prognostik faktördür. Aksillanın durumu hastalığın sağ kalımının belirlenmesinde, evrelemede ve lokal kontrolün sağlanmasında çok önemlidir.

Bu nedenle meme kanseri tedavisinde tümörün çıkarılmasına ek olarak aksiller diseksiyon yapılması tedavinin bir parçasıdır⁸². Veronesi ve arkadaşlarının 516 hastalık SLNB çalışmasında toplam doğruluk %96.9, duyarlılık %91, özgüllük %100, yanlış negatiflik oranı %8.8 saptanmıştır. Bu oranlarla SLNB'nin, küçük meme kanserli kadınların aksiller metastaz taramasında güvenilir ve doğru bir metod olduğunun göstegesini söylediği söylenmektedir⁸³.

Malin melanomda nodal durum belirlenmesi için önceleri elektif lenf nodu diseksiyonu yapılmaktaydı. Yapılan randomize çalışmalarda bu yöntemin sağkalıma katkısının olmadığı kanıtlanmıştır. Son yıllarda uygulanan SLN Haritalaması sonrasında, mavi boya ve lenfosintigrafi yardımıyla yapılan selektif lenfadenektominin, malign melanomda lenf nodu metastazının belirlenmesinde daha kolay, daha az morbidite veren, hastanede yatış süresini ve yapılan masrafı azaltan bir yöntem olduğu anlaşılmıştır⁸⁴⁻⁸⁵⁻⁸⁶. 580 hasta ile yapılan bir çalışmada SLN pozitifliğinin, Breslow derinliğinden sonra en kuvvetli prognostik değer olduğu ortaya çıkmıştır⁸⁴⁻⁸⁵. Evre I ve II hastalarda SLN durumunun bilinmesi, lezyonun lokalizasyonu, yaş ve cinsiyetten daha önemli bir prognostik faktör olmuştur⁸⁴⁻⁸⁵⁻⁸⁶. Çok değişkenli analizlerin sonucunda SLN pozitifliği, Evre I ve Evre II hastaların hastalığına sağkalımına etki eden en önemli prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. SLNB melanom metastazının doğal seyrini ortaya çıkarmakta faydalı olmuştur.

Son zamanlarda kolon kanserlilerde lenfatik haritalama test edilmiştir. Kolon kanserinde Evre II olgularda prognozun iyi olduğu düşünülür. Oysa bu hastaların pek çoğunda nüks gelişir. Geleneksel patoloji yöntemleri kolon tümörlerinde aşağı evrelemeye (downstaging) neden olabilmektedir. Daha özelleşmiş patolojik incelemeler; yağ temizleme yöntemi, immünohistokimya (İHK) ,“Revers-transcriptase polymerase reaction” (PCR) daha güvenilir lenf nodu evrelemesi sağlayabilecektir⁸⁷. Genellikle randomize klinik çalışmalarda Evre II hastalara sadece adjuvan tedavi verilir çünkü etkinliği tanımlanmıştır. Fakat gizli mikrometastatik lenf nodu olan hastalar gibi özel alt gruplarda ise daha yüksek relaps riski olduğu ve bu nedenle adjuvan tedaviden daha yüksek fayda görebilecekleri düşünülmüştür. Fakat bu konu ile ilgili daha önce yayınlanmış çalışmalarda sadece kolorektal kanserlerde SLN biyopsisi çalışılmıştır⁸⁸. Joosten ve ark⁸⁹ ile Saha ve ark⁹⁰⁻⁹¹; mavi boyanın kullanımı ile

ilgili birbirine zıt sonuçlar bildirmişlerdir: ilk çalışmada 50 hasta üzerinde çalışılmış ve tespit oranı %70, yanlış negatiflik oranı ise %60 gibi kabul edilemeyecek kadar yüksek bir oranda belirlenmiştir. Fakat ikinci çalışmada ise 86 hastalık bir çalışma serisinde SLN biyopsisinin teknik olarak yapılabilir olduğu; yüksek derecede doğru olduğu ve daha kısa süre içerisinde sonucunun öğrenilebildiği, bu özelliklerine ek olarak tespit oranının %98,8, sensitivite oranının ise %91 olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmalarda yanlış negatiflik oranlarının, başarısızlıktan ziyade “skip metastaz” nedeniyle %9 olarak tespit edildiği bildirilmiştir. Bu birbirine zıt bulgular veren çalışmaların yanı sıra; gastrointestinal malignensilerde lenfatik haritalama son zamanlarda hızlıca geliştirilmiş ve klinik uygulamalarda yeni bir bakış açısı geliştirilmesine yardımcı olmuştur⁹².

SLN teknikleri diğer kanser türlerinde patolojik değerlendirmeyi artırmak için düşük morbidite ile başarıyla kullanılmaktadır, bu nedenle kolorektal kanserlerde kullanımı açısından çekicidir. Kolon kanserinde SLNB'nin kullanım alanı konusunda halen fikir birliği yoktur. Yayınlardaki çelişkiler açıkça görülmektedir. Bu nedenle kolon kanserli hastalarda bu çalışma planlandı.

Kolon kanserinde SLN tekniğinin, potansiyel olarak katılan lenf nodlarını belirlemede %92 ile %99 hastada başarılı olduğu daha önce gösterilmiştir⁹³⁻⁹⁴. Fakat aynı çalışmalarda doğruluk ve sensitivite değerlerinin yüksek oranda değişebilir olduğu da gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda lenf nodu metastazlarını öngörmeye SLN identifikasyonunun sensitivitesi düşük (%61,54) bulundu. Bir diğer nokta ise; SLN'lerin mikrometastazları göstermede non-SLN'lerden daha iyi olduğu gösterilmiştir, fakat bu henüz kolon kanserinde gösterilebilmiş değildir⁹⁵.

Lenf nodu tutulumunun olması, 5-yıllık survive oranının %20-30 azaltmaktadır⁹⁶. Fakat kolon kanseri cerrahisinde lenfadenektominin genişletilmesi halen tartışmalıdır. Halen kabul edilen görüş; radikal barsak rezeksiyonunun en az 12 reyonel lenf nodunu içermesi gerektiğidir⁹⁷⁻⁹⁸⁻⁹⁹. Goldstein ve ark.'nın¹⁰⁰ çalışmasında, spesimen başına 12-20 lenf nodu saptanan hastalar ile 6-11 lenf nodu saptanan hastalar arasında nod-pozitifliği açısından anlamlı farklılıklar bulunduğu; fakat 12-20 lenf nodu ile 20'den fazla

lenf nodu içermesi arasında ise anlamlı fark gözlenmediği ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda çıkarılan total lenf nodu sayısı ortalama 21,6 idi (5-48).

Günümüzde standart cerrahi rezeksiyonlar sonucu elde edilen lenf nodları, tekli hematoxilen-eozin (HE) boyaması, kesitlerin formalin ile fikse edilmesi, lenf nodlarının parafin bloklarına gömülmesi gibi yöntemlerle değerlendirildi. Bu geleneksel değerlendirme teknikleri ile ilgili, kolon kanseri hastalarında lenf nodu tutulumunun gerçek insidansının gösterilemeyeceği gibi endişeler mevcuttur. Bu inanışın nedeni, sadece cerrahi rezeksiyon yapılan nod-negatif hastalarda da %30'a varan oranlarda nüks hastalık görülebileceğininin gösterilmiş olmasıdır¹⁰¹. Hastalık birkaç nedenle nüks edebilir: cerrahi sırasında uygunsuz lenf nodu rezeksiyonu, rezeke edilen spesmen içerisindeki lenf nodu ya da nodlarının uygunsuz örneklenmesi, ve küçük volümlü gizli metastazların (mikrometastazlar) patolojik değerlendirmede belirlenmesinde yaşanan başarısızlıklar gibi nedenler bunların başında gelmektedir.

Işık mikroskopisi kullanımı ek olarak özel tekniklerin, örneğin İHK boyaması (monoklonal antikorlar, anti-sitokeratin, CEA, epitelyal membran antijeni vb) ve RT-PCR kullanılması ile patolojik değerlendirmenin doğruluğunun artması beklenmektedir. Her ne kadar bu incelemelerin yapılması maddi açıdan yük ve zaman kaybı olarak değerlendirilse de, bu incelemeler operatif spesmenlerden alınan her lenf nodu için yapılmalıdır¹⁰²⁻¹⁰³⁻¹⁰⁴. Saha ve ark.¹⁰⁵ çalışmasında; nodal metastazı olan 207 hasta üzerinde çalışılmış; bunlardan 186'sı SLN değerlendirmesi ile belirlenmiştir. 54 hastada nodal hastalık, sadece İHK boyaması ile belirlenmiştir. Andreas E. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %21'inde, rutin histopatolojik tetkiklerde nod negatif olarak sınıflandırıldıktan sonra, SLN ve İHK incelemesinde mikrometastazlar ya da izole tümör hücreleri saptanmıştır¹⁰⁶. Bizim çalışmamızda boyanma olmayan on hastaya İHK boyama yapılmadı. İHK boyama ve seri kesitler alınması sırasında 6 hastada tümör dokusu kayboldu ve inceleme yapılamadı. Bu onaltı hasta dışındaki İHK boyamalardaki sonuçlarımız HE ile boyama sonuçları ile uyumluydu. İHK boyamanın HE boyama göre üstünlüğü görülmedi.

Bizim çalışmamızda lenf nodu metastazlarını öngörmeye SLN identifikasyonunun sensitivitesi düşük (%61,54) bulundu. Aynı zamanda yanlış negatiflik oranları (%38.5) yüksek, spesivite %100, tespit oranı % 88.1, genel doğruluk oranları %81.08, negatif prediktif değer %82.76, pozitif prediktif değer % 100 olarak bulundu.

Sergio B. ve arkadaşlarının 26 hastalık çalışmasında tespit oranı %92.3, sensitivite %77.8, yanlış negatiflik oranı %22.2, negatif prediktif değer %88.2 iken, genel doğruluk oranı ise %91.7 olarak belirlendi. HE boyamada metastaz tespit edilmeyen 3 hastada (%15.8) seri kesitlerle metastazlar da tespit edilebilmiş; tetkiğin uygulanabilir olduğu gösterilmiştir⁸⁸. Andreas E. ve arkadaşlarının yaptığı 315 hastalık çok merkezli prospektif çalışmada; tespit edilme oranı %85, SLNB ile yanlış negatiflik oranı ise %46 olarak belirlenmiştir. Ayrıca hastaların %21'inde, rutin histopatolojik tetkiklerde nod negatif olarak sınıflandırıldıktan sonra, SLN incelemesinde mikrometastazlar ya da izole tümör hücreleri saptanmıştır¹⁰⁶. Ivanov K. ve arkadaşlarının 103 hastayı içeren çalışmasında SLN % 100 başarı, % 97 sensitivite ile kullanılmıştır. Uygulanan İHK yöntemlerle % 20 hastada klinik evrenin yükseldiği gösterilmiştir¹⁰⁷. Saha S ve arkadaşlarının yapmış olduğu 209 hastalık çalışmada; %100 başarı oranı,% 96.2'lik doğruluk oranı,% 46.2 nodal metastaz tespit oranı, %22.4 mikrometastaz tayini, yalancı negatifliğin % 9.4 saptanması nedeniyle yüksek başarı ile kolon kanseri evrelemesinde kullanılabileceğini söylemektedir¹⁰⁸. Y.Albayrak ve arkadaşlarının çalışmasında 38 hastaya SLNB uygulanmış 36 hastada boyanma olmuştur (%94,7). Sensitivite ve negatif prediktif değeri % 100 olarak bulunmuş ve hiçbirinde aberan lenf noduna rastlanmamış. Bu oranlara göre uygulanabilir bir yöntem olduğu söylenmektedir¹⁰⁹. Retter SM ve arkadaşlarının 31 hastada yaptıkları çalışmada SLN tespit oranı %90, yanlış negatiflik oranı %66, negatif prediktif değer % 46, doğruluk % 14 olarak saptanmış olup; kolon kanserinde nodal durumu tahmin etmede başarısız olduğu saptanmıştır¹¹⁰.

Bizim bulgularımız "Cancer ve Leukemia Group-B (CALGB)'nin sponsor olduğu çok merkezli bir SLNB sensitivitenin %46, yanlış negatiflik oranlarının %54 olduğu, genel doğruluk oranlarının da %80 bulunduğu çalışma¹¹¹ ile Sherry J. Lim ve arkadaşlarının¹¹² 120 hastalık; SLNB sensitivitesi %59,

spesifitesi %100, genel güvenilirlik oranı ise % 83, yanlış negatiflik oranı %41, negatif prediktif değer ise %78 olarak bildirilmiş olan çalışmalarıyla uyumlu olarak saptandı. Bu iki çalışmada kolon kanserli hastaların yönetiminde rutin kullanım için SLN haritalamasının henüz önerilemeyeceği söylenmektedir. Bunlara ek olarak yakın zamanda yapılan bir meta analiz çalışmasında yayınlanmış 33 serinin sonuçlarında SLN'nin tanısal değerlendirmesi ile geleneksel histopatolojik değerlendirme karşılaştırılmış; genel sensitivite oranları %73,5 ve spesifite oranları ise %81,4 olarak belirlenmiştir¹¹³. Fakat diğer çalışmalarda ise sensitivite oranları daha yüksek (%88-90) ve yanlış negatiflik oranları da daha düşük (%7,4-10) olarak bulunmuştur¹¹⁴⁻¹⁰⁵.

Nadir bir durum olmasına rağmen; planlanmış rezeksiyon marjinlerinin dışına taşan lenfatik drenajlarda akla lenf nodu nüksü gelmelidir¹¹⁵. Bilchik ve ark. kurdukları hipotezde SLNB'nin dışarıya taşan bu lenfatik drenajları da hastaların büyük çoğunluğunda tespit edebildiği ve böylece loko-rejyonel tümör nüksünü önlemeye yardımcı olabileceğini söylemişlerdir¹¹⁶. Coccetta M ve arkadaşlarının çalışmasında immünohistokimyasal yöntemlerle beraber SLNB nin % 20'lere varan oranda skip metastazı saptayabileceğini belirtmiştir¹¹⁷. Fakat ne yazık ki bizim çalışmamızda dışarıya taşan bu yapılar (aberran lenf nodları) saptanamadı.

7. SONUÇ

Biz bu çalışmada kolon kanserli hastalarda lenf nodu metastazlarının belirlenmesinde SLN haritalaması yönteminin; sensitivitesinin, negatif prediktif değerinin ve doğruluk düzeyinin düşük, yanlış negatiflik oranının yüksek olduğunu gösterdik. Kolon kanserli hastalarda mikrometastazların sonuçlar üzerine etkisi ve SLN haritalama tekniklerinin aberan lenfatik drenaj ve mikrometastatik hastalıkları doğru bir şekilde belirleyebilme yeteneğininide tam olarak ortaya koyamadık. Bizim sonuçlarımıza göre eğer SLNB'de metastaz saptanıyorsa; diğer lenf nodlarında da metastaz olma ihtimali % 100 olduğundan radikal cerrahi yapılabileceği fikrini verebilir. Diğer yandan SLNB'de metastaz olmadığı raporlandığında, bunun prediktif değeri %82,76 olduğundan radikal rezeksiyon yapılmayabileceği, ancak güvenilirliğinin düşük olması nedeniyle cerrahi kararını belirleyemeyeceği sonucuna vardık. Lenfatik haritalama ve SLNB'nin kolon kanserindeki rolü net değildir. Yöntemin kolon kanserlilerde doğruluk ve yararının değerlendirilmesi için geniş prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Boring C.C, Squires T.S. and Tong T.cancer Statistics. CA Cancer J.Clin. 43:7,1993
2. Kalaycı G, İstanbul Üniversitesi Genel Cerrahi Ders Kitabı cilt 2, s:1343, 2002
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayın No:582
4. Campaign CR, Fats on cancer. Mortality in the UK London. Cancer Research Campaign 1988
5. Quinn M, BP, Brock A, Jones j, Cancer Trends in England and Wales 1950-1999. The Statinary Office: London, 2001
6. Speights VO, Jhonson MV, Stoltenberg PH, Rapaport ES, HelbertB, Riggs M, Colorektal cancer: Current trends in initial cliniceal manifestations. South Med J 1991;84:575-580
7. Gordon PH. Malignant Neoplazm of the Colon. In:Gordon PH, Nivatvongs S(Eds.) Principles and Practice of Surgery for Colon, Rectum and Anus . 4rd Ed. 489-643, Infoma Healthcare USA Inc., 2007
8. F.Charles Brunicardi, Shwartz's Principles of Surgery, 8th Ed. 1097, The macgraw-Hill Compaines Inc. New York, 2005
9. Thompson JF, The Sydney Melanoma Unit experience of sentinel lymphadenectomy for malanoma, Ann Surg Oncol. 2001;8:44-47
10. Veronessi U, Paganelli G, Viale G, et al, A randomized comparison of sentinal-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med, 2003;349;546-553
11. Bilchik AJ, Giuliano AE, Esner R, et al. Universal application of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in solid neoplasms. Cancer J Sci Am. 1998;4:351-358

12. Saha S, Wiese D, Badin J, et al. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg. Oncol.* 2007;15:120-127
13. Bilchik AJ, Nora DT, Sobin LH, et al. Effect of lymphatic mapping on the new tumor node metastasis classification for colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:668-672
14. Saha S, Seghal R, Patel M, et al. A multicenter trial of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer: prognostic implications for nodal staging and recurrence. *Am J Surg.* 2006;191:305-310
15. Read T, Flesman JW, Caushaj PF, Sentinel lymph node mapping for adenocarcinoma of the colon does not improve staging accuracy. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:80-85
16. Bertagnolli M, Miedema B, Redston M, et al, Sentinel node staging of resectable colon cancer: results of a multicenter study. *Ann Surg.* 2004;240:624-630
17. Sternberg SS: Colon, Chapter 29, in: *Histology for Pathologists*, ed Sternber SS, Raven Press, New York: 573-588, 1992
18. Menteş B, Irkörücu 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
19. Romolo J.L. Embriyoloji and anatomi of the colon, *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*, 4:3-16, 1996
20. Skandalakis William C. Wood, John E. *Surgical anatomy and technique*. Skandalakis Quality Medical Publishing pp: 409,1995
21. Itzkowitz Sh, Rochester J. Colonic Polyps and Polyposis Syndromes. In: Feldem M, Fiedman LS, Brandt Lj (Eds), *Gastrointestinal and Liver Disease 8th Ed.* 2713-2757, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2006

22. Fry RD, Mahmoud N, Maron DJ, Ross HM. Colon and Rectum. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL(Eds), Sabiston Textbook of Surgery, 18th Ed. 1348-1432, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008
23. Gordon PH. Malignant Neoplasm of Colon. In: Gordon PH, Nivatvongs S(Eds.) Principles and Practice of Surgery for Colon, Rectum and Anus, 3rd Ed, 489-643, Informa Healthcare USA Inc. 2007
24. Keighley MRB, Williams NS. Colorectal Cancer: Epidemiology, Aethiology, Pathology, Staging, Clinical Features, Diagnosis and Screening. In: Keighley MRb, Williams NS (Eds.) Surgery of the Anus, Rektum and Colon. 2nd Ed. 998-1061, WB Saunders Company, London, 1999
25. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al, Genetic alterations during colorectal tumor-development. N Engl J Med, 1988;319:525-532
26. Bullard KM, Rothenberger DA, Colon, Rektum, Anus, In: Brunnicardi FC, Anderson DK, et al, (Eds.) Shwartz's Principles of Surgery, 8th Ed. 1055-1117, The macgraw-Hill Compaines Inc. New York, 2005
27. Winawer SJ, Enker WE, Lewin, Colorectal Cancer, In: WinawerSj, Almy T (Eds.), Management of Gastrointestinal Disese. 1-40, Gower Medical Publishing, New York, 1992
28. Kalaycı G. Kolon Kanseri, Genel Cerrahi, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2:1343-59, 2002
29. Micheal J. Zinner, MD, FACS, Stanley W. Ashley, MD Maingot, Abdominal Operations Eleven Ed., FACS, 2007, The Mc Graw-Hill Companies
30. Malazgirt Z. Kolon Kanseri Etyolojisi, Genel Cerrahi, Nobel Tıp Kitapevi İstanbul, 1:371-72, 1996
31. Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C, Kolon ve Rektum Kanseri, Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, İstanbul, 2010, 20-25-42

32. Özbal AN, Karahasanoğlu T. Kolon Kanserinde Klinik. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.421-5
33. Menteş B, Leventoğlu S. Kolorektal Kanserlerin Klinik Özellikleri, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery, 2004;9:36-8
34. Kodner I.J. Fry D.R., Fleshman J.W. Birnbaum E.H. Colon Rektum and Anus: Diagnosis Schwartz Principles of Surgery, 2:1262-64, 1994
35. Fabbri C. Cirocchi R, Rossi P; Pacifici A; Volpi G; Bisacci R; Surgery of local recurrence in rectal cancer, Minevra Chir, 52(1-2):21-4, jan-fab 1997
36. Waxner S.D, Forde K.A; Sellers G; Geron N; Lopes A; Weisse G; How well can surgeons perform colonoscopy, Surg. End, dec-1998 12(12):1410-14
37. Rosai J: Large Bowel, Chapter 11. In Ackerman's Surgical Pathology, ed Rosai J. St Louis. Mosby; 729-799, 8 th, 1996
38. Küpelioglu A. Kolorektal Kanserde Histopatoloji, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery, 2004;9:25-7
39. Doğusoy G. Kolon Kanserinin Patolojik Özellikleri. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.413-20
40. Kumar V, Robbins S, Cotran R (Çeviri: U. Çevikbaş). Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000:505-514
41. Sökmen S. Kolorektal Kanserde Prognoz, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9:57-65
42. Meme, Gastrointestinal Sistem, Akciğer Kanserlerinde Tanı-Tedavi ve Takip, Antalya Konsensusu 2003. Aydıner A, Topuz E (Editörler). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004. s.49
43. Sayek İ. Kolorektal Kanserler, Temel Cerrahi, 1:830-39, 1991

44. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54(6):295-308
45. Kuzu MA, Demirkıran A. Kolon Kanserinin Küratif Cerrahi Tedavisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*, İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.427-50
46. Terzi C, Ünek T. Kolon Kanserinde Cerrahi Tedavi. *Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery*, 2004;9:71-80
47. 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
48. Aydıner A, Topuz E, Özmen V, Şakar B, Dinçer M. Gastrointestinal Sistem Tümörleri. Aydıner A, Topuz E (Editörler). *Onkoloji El Kitabı*, İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2006.s.199-267
49. Meme, Gastrointestinal Sistem, Akciğer Kanserlerinde Tanı-Tedavi ve Takip, Antalya Konsensusu 2003. Aydıner A, Topuz E (Editörler). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004. s.49
50. Göker E, Şanlı UA. Kolon Kanserinde Adjuvan Kemoterapi, *Kolorektal Özel Sayısı, Türkiye Klinikleri Journal of Surgery*, 2004;9:81-6
51. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Caarrato A, Cassidy J, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*, 2005;352(26):2696-704
52. Gramont A, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the

MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. Proceedings of the 2007 ASCO Annual Meeting Abstract Book, p.106, Chicago, 2007

53. Sökmen S. Kolorektal Kanserde Prognoz, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery, 2004;9:57-65

54. Alabaz Ö. Kolon Kanserinde Tedavi Sonuçları. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları, İstanbul, Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.457-63

55. Kuşakçioğlu Ö, Kolorektal Kansere Hastalıkları, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003:1-27

56. Mills SE, Intestinal Neoplasms, İn: Cooper HS (Ed), Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2004.p.1543-601

57. Güler N, Tümör Belirleyicileri, İskender Sayek (Editör), Temel Cerrahi, Ankara: Güneş Kitabevi; 2004.s.581-90

58. Türkçapar N, Özden A, Tümör Markırları ve Klinik Önemi, Güncel Gastroenteroloji, 2005;9(4):271-81

59. Compton CC, Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. Mod Pathol, 2003;16(4):376-88

60. 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

61. Aykan NF, Kolorektal Kansere, Topuz E, Karadeniz AN, Aydın A (Editörler), Klinik Onkoloji, İstanbul: Sonuç Tic. Ltd. Şti; 2000.s.90-5

62. Mills SE, Intestinal Neoplasms, İn: Cooper HS (Ed.), Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2004.p.1543-601
63. Kumar V, Robbins S, Cotran R (Çeviri: U. Çevikbaş), Temel Patoloji, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000:505-514
64. Osmanoğlu H, Sözbilen M. Tıkayıcı Kolon Kanserlerine Yaklaşım. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları, İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.465-72
65. Menteş B, Leventoğlu S, Kolorektal Kanserlerin Klinik Özellikleri, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery, 2004;9:36-8
66. Doğusoy G. Kolon Kanserinin Patolojik Özellikleri, Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları, İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.413-20
67. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med, 2000;124:979-94
68. Majerus E, Birnbaum E, Picus J, Colorectal Malignancies, İn: Govindan R, Arquette M (Eds.), The Washington Manual of Oncology, Philadelphia: Lippincott WW; 2002.p.191-202
69. Küpeliolu AA, Kolorektal Kanserde Histopatoloji, Kolorektal Özel Sayısı, Türkiye Klinikleri Journal of Surgery, 2004;9:25-7
70. 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

71. Malassagne B, Valleur P, Serra J. Relationship of apikal lymph node involvimento survival in resected colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1993;36:645-53
72. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst*, 2007; 99:414–5
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 Onco*, 2003; 10:65–71
74. Cabanas RM. An Approach for The Treatment of penil carcinoma. *Cancer*, 1977; 39:456-66
75. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*, 1992; 127:392-9
76. Alex JL, Krag DN. Gamma probe guided localization of of lymph nodes. *Surg Oncol*, 1993; 2:137-43
77. Alex JL, Weaver DL, Rankin BS, Krag DN. Gamma probe guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol*, 1993; 2:303-8
78. Krag DN, Weaver DL, Alex JL, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2:335-9
79. Ollila DW, Stitzenberg KB, Breast cancer sentinel node metastases; histopathologic detection and clinical significance, *Cancer Control*. 2001 Sep-Oct;8(5):407–14
80. Dowlatsai K, Fan M, Snider HC et all. Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma. *Cancer*, 1997 Oct 1;80(7):1188–97)

81. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL, Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994 Sep;220(3):391-8; discussion 398-401
82. Hsueh EC, Giuliano AE, Sentinel Lymph node technique for staging of breast cancer. *The Oncologist*, vol.3, no.3, 165–170, June 1998
83. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi PN, A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer, *Engl J Med.* 2003 Aug 7;349(6):546-53
84. Finck SJ, Giuliano AE, Morton DL. LDH and melanoma. *Cancer* 1983;51:840
85. Curry BJ, Farrelly M, Hersey P. Evaluation of S-100 beta assays for the prediction of recurrence and prognosis in patients with AJCC stage I-III melanoma. *Melanoma Res* 1999;9:557
86. Battayani Z, Grob JJ, Xerri L, et al. PCR detection of circulating melanomacocytes as a prognostic marker in patients with melanoma. *Arch Dermatol*, 1995;131:443
87. Terzi C, Kolon Kanserleri Cerrahi Tedavide Son Durum, 9-11 Mart 2006 Akciğer, Meme, Gastrointestinal Sistem Kanserlerinde Konsensus Toplantısı, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
88. Sergio Bertoglio, MD, Sergio S, MD, Prognostic Value of Sentinel Lymph Node Biopsy in the Pathologic Staging of Colorectal Cancer Patients, *Journal of Surgical Oncology*, 2004;85:166–170
89. Joosten JJ, Strobbe LJ, Wauters CA, et al: Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma. *Br J Surg*, 1999;86:482–486

90. Saha S, Wiese D, Badin J, et al: Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg Oncol* 2000;7:120–124
91. Saha S, Dean N, Wong J, et al: Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer. A review. *Surg Clin North Am*, 2000;80:1811– 1819
92. Wood TF, Tsioulis GJ, Morton DL, et al: Focused examination of sentinel lymph nodes upstages early colorectal carcinoma. *Am Surg*, 2000;66:998–1003
93. Feig BW, Curley S, Lucci A, et al. A caution regarding lymphatic mapping in patients with colon cancer. *Am J Surg*, 2001; 182:707–12
94. Saha S, Seghal R, Patel M, et al. A multicenter trial of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer: prognostic implications for nodal staging and recurrence. *Am J Surg*, 2006; 191:305–10
95. Redston M, Compton CC, Miedema BW, et al. Analysis of micrometastatic disease in sentinel lymph nodes from resectable colon cancer: results of Cancer and Leukemia Group B Trial 80001. *J Clin Oncol*, 2006; 24:878–83
96. Philips RKS, Hittinger R, Blesovsky L, et al: Large bowel cancer: Surgical pathology and its relationship to survival. *Br J Surg*, 1984; 71:604–610
97. Haboubi NY, Abdalla SA, Amini S, et al: The novel combination of fat clearance and immunohistochemistry improves prediction of the outcome of patients with colorectal carcinomas. *Int J Colorectal Disease*, 1998;13:99–102
98. Hida JI, Yasutomi M: The extent of lymph node dissection for colon carcinoma. The potential impact on laparoscopic surgery. *Cancer*, 1997;80:188–192

99. Scott KWM, Grace RH: Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg*, 1989;76:1165–1167
100. Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, et al: Lymph node recovery from colorectal specimens removed for adenocarcinoma. Trend over time and recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol*, 1996;106:209–216
101. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20, 898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol*, 2005; 23:8664–70
102. Ellis LM: A perspective on sentinel node biopsy in colorectal cancer: The race between surgical technology and molecular oncology. *Ann Surg Oncol*, 2000;7:475–476
103. Cutait R, Alves VAF, Lopes LC, et al: Restaging of colorectal cancer based on the identification of lymph node micrometastases through immunoperoxidase staining of CEA and cytokeratins. *Dis Colon Rectum*, 1991;34:917–920
104. Adell G, Boeryd B, Franlund B, et al: Occurrence and prognostic importance of micrometastases in regional lymph nodes in Dukes' B colorectal carcinoma: An immunohistochemical study. *Eur J Surg*, 1996;162:637–642
105. Saha S, Seghal R, Patel M, et al. A multicenter trial of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer: prognostic implications for nodal staging and recurrence. *Am J Surg* 2006; 191:305–10
106. Andreas E. Bembenek, MD, Robert Rosenberg, MD, Elke Wagler, MD, StephanGretschel, MD Sentinel Lymph Node Biopsy in Colon Cancer A Prospective Multicenter Trial, *Ann Surg*, 2007;245: 858–863

107. Ivanov K, Kolev N, Ignatov V, Madjov R Intraoperative sentinel lymph node mapping in patients with colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2009, Jan-Feb;56(89):99-105
108. Saha S, Dan AG, Beutler T, Wiese D, Schochet E, Badin J, Branigan T, Ng P, Bassily N, David D, Sentinel lymph node mapping technique in colon cancer. *Semin Oncol*. 2004 Jun;31(3):374-81
109. Albayrak Y, Ören D, Gündoğdu C, Kolon kanserli hastalarda intraoperatif sentinel lenf nodu haritalaması, *Turk J Gastroenterology*, 1022; 22(3): 286-292
110. Retter SM, Herrmann G, Schiedeck TH. Clinical value of sentinel node mapping in carcinoma of the colon *Colorectal Dis*. 2011 Aug;13(8):855-9. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02293.x. Epub 2010, Apr 28
111. Bertagnolli M, Miedema B, Redston M, et al. Sentinel node staging of resectable colon cancer: results of a multicenter study. *Ann Surg* 2004; 240:624–8
112. Sherry J. Lim, MD, Barry W. Feig, MD, Huamin Wang, MD, PhD, Kelly K. Hunt, MD, Sentinel Lymph Node Evaluation Does Not Improve Staging Accuracy in Colon Cancer, *Annals of Surgical Oncology*, 15(1):46–51
113. Des Guetz GN, Wind P, Breau P, et al. (2007) Is sentinel lymph node mapping in colorectal cancer a future prognostic factor? Meta-analysis of the literature. In: Grunberg SM (eds) *Gastrointestinal Cancer Symposium American Society of Clinical Oncology*, Orlando, FL, p 288
114. Bilchik AJ, DiNome M, Saha S, et al. Prospective multicenter trial of staging adequacy in colon cancer: preliminary results. *Arch Surg* 2006; 141:527–33

115. Read TE, Mutch MG, Chang BW, et al. Locoregional recurrence and survival after curative resection of adenocarcinoma of the colon. *J Am Coll Surg*. 2002;195:33– 40.

116. Bilchik AJ, Saha S, Tsioulis GJ, et al. Aberrant drainage and missed micrometastases: the value of lymphatic mapping and focused analysis of sentinel lymph nodes in gastrointestinal neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:82– 85

117. Coccetta M, Covarelli P, Ciocchi R, Boselli C, Santoro A, Cacurri A, Grassi V, Barillaro IG. *Chir*. The sentinel lymph node mapping in colon cancer. 2010 Nov-Dec;31(11-12):556-9

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC : (American Joint Committe on Cancer) Amerikan Birleşik Kanser Komitesi

ASA: (American Society of Anesthesiologists) Amerikan Anesteziyoloji Derneği

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CA19-9 : (Carbohydrate Antigen 19-9) Karbohidrat Antijen 19-9

CEA : (Carcinoembriyonic Antigen) Karsinoembriyonik Antijen

CRP: C-Reaktif Protein

DNA: Dezoksiribo Nükleik Asit

FAP: Familial Adenomatöz Polipozis

HE: (Hemotoxylen-Eosin) Hematoksilen-Eosin

HNPCC : (Herediter Nonpolipozis Colorektal Cancer) Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser

İHK: İmmünohistokimya

İMA: İnferior Mezenterik Arter

İMV: İnferior Mezenterik Ven

KRK: Kolorektal Karsinom

MMR: (Mismatch Repair Gen) Yanlış Eşleşme Tamir Geni

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PCR: (Revers-Transcriptase Polymerase Reaction) Polimeraz Zincir Reaksiyon

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

SLN: Sentinel Lenf Nodu

SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

SMA: Süperior Mezenterik Arter

SMV: Süperior Mezenterik Ven

TPA: (Tissue Polipeptit Antijen) Doku Polipeptit Antijen

TPS: (Tissue Polipeptit Spesifik Antijen) Doku Polipeptit Spesifik Antijen

USG: Ultrasonografi

UICC: (Union Internationale Contre le Cancer) Uluslararası Kanser Birliği

ŞEKİL ve RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (Kolonun bölümleri)	12
Şekil 2 (Kolonun lenfatik drenajı)	16
Şekil 3 (Kolonorektal tümörlerin kolondaki yerleşimi)	31
Şekil 4 (Hastaların dekatlara göre yaş dağılımı)	49
Şekil 5 (Cinsiyete göre yaş dağılımı)	50
Şekil 6 (Hastaların ASA skorlarına göre dağılımı)	51
Şekil 7 (Hastaların operasyon şekilleri)	52
Şekil 8 (Hastaların tümör lokalizasyonlarına göre dağılımı)	53
Şekil 9 (Hastaların uygulanan cerrahi yönetime göre dağılımı)	54
Şekil 10 (Tümör tiplerinin hastalara göre dağılımı)	55
Şekil 11 (Tümör T evresi)	56
Şekil 12 (Tümör N evresi)	57
Şekil 13 (Boyanan alanların hastalara göre dağılımı)	58
Şekil 14 (Boyanan alanların lenf nodu içerme durumu)	59
Şekil 15 (Boyanan lenf nodlarının dağılımı)	60
Şekil 16 (Boyanan lenf nodlarındaki metastaz durumu)	61
Şekil 17 (Uygulanan yöntemin uyum durumu)	64
Resimler	
Resim1 (Sentinel Lenf Nodu Haritalaması)	48

TABLULAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (Kolorektal karsinom gelişiminde rol oynayan risk faktörleri)	17
Tablo 2 (Normal kolon epitelinde kolon kanserine dönüşüm sürecinde çok sayıda genetik mutasyon birikimi)	19
Tablo 3 (Tümör yerleşim yerine göre belirtilerin görülme sıklığı)	27
Tablo 4 (AJCC Evrelemesi)	32
Tablo 5 (Kolorektal karsinomların histolojik tipleri)	33
Tablo 6 (Kolorektal karsinomlarda Dukes Evrelemesi)	35
Tablo 7 (Kolorektal karsinomlarda Aster-Coller ve Turnbull modifikasyonu)	36
Tablo 8 (TNM Sınıflaması)	37
Tablo 9 (Evrelere göre beklenen ortalama 5 yıllık sağkalım oranları)	45
Tablo 10 (Piyesteki lenf nodlarının dağılımı)	62
Tablo 11 (Piyesteki total lenf nodu metastazı)	63
Tablo 12 (Boyanma olmayan hastaların dağılımı)	65
Tablo 13 (Yöntemin uygulanabilirliği)	67

