

T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI

HAYDARPAŞA NUMUNE
EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

KOLOREKTAL KANSERLERDE

SAĞKALIMI ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet KALTUŞ

İstanbul 2014

T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI

HAYDARPAŞA NUMUNE
EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

GENEL CERRAHI KLİNİĞİ

**KOLOREKTAL KANSERLERDE
SAĞKALIMI ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet KALTUŞ

Tez DanıŐmanı Op. Dr. Ali Sürmelioglu

İstanbul 2014

TEŞEKKÜR

21.12.2009 yılında başlayan eğitim sürecinde mesleki tecrübelerini, bilgilerini benden esirgemeyen hocam Sayın Op.Dr. Mehmet TALU'ya, sonsuz bilgi ve becerilerini bıkmadan usanmadan bana aktaran, sadece mesleki değil hayat tecrübelerinden de faydalandığım ve hayatım boyunca bu meziyetlerinden dolayı kendisine borçlu olduğumu unutmayacağım tez danışmanım,hocam ve abim Sayın Op.Dr.Metin TILKI'ye, kendilerinden aldığım bilgi ve beceri ile birlikte geçirdiğim bu eğitim sürecinde asistanı olmaktan onur duyduğum Sayın Op. Dr. Ali SÜRMELIOĞLU, Op. Dr. Gülten ÇİÇEK OKUYAN'a asistanlığımın ilk dönemlerinde birlikte çalışma fırsatı yakaladığım ancak hastalığı nedeniyle aramızdan ayrılan sayın hocam Op.Dr.Emin Yılmaz USER'E, gene asistanlığımın ilk dönemlerinde çalışma fırsatım olan ve hayat tecrübesinden az bir süre de olsa faydalandığım hocam Op.Dr.Faruk CEMŞİT'e ve Op.Dr.Alper POYRAZ'a, tez çalışmama katkılarından dolayı sayın Uzm. Dr. Burçak ERKOL'a, bu süre içinde çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,beni yetiştiren, büyüten ve bugünlere kadar getiren haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim annem ve babama, teşekkürlerin en büyüğüne layık olan, bu zorlu süreçte yanımdan ayrılmayan, benimle birlikte asistanlık hayatımın zorluklarını aynı şekilde yaşayan,bu zorlukları aşmamda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve bana babalık duygusunu yaşatan; can yoldaşıma,eşime ve tüm yorgunluğumu unutturan kızıma, emekleri ve sabırları için sonsuz minnet ve teşekkür ederim.

Dr. Mehmet KALTUŞ

ÖZET

Amaç: Kolorektal kanser en sık 50-75 yaşlarında görülen ve ilerleyen yaşla birlikte insidansı artar kanser türüdür. Günümüzde toplumlarındaki ölümlerin yaklaşık %2-4 'ne sebep olan sık görülen kanserlerden biridir. Kolorektal kanserlerin tanı ve tedavisindeki olumlu gelişmeler sağkalmaya da olumlu şekilde yansımıştır ancak bazı risk faktörleri sağ kalımı ciddi anlamda düşürmektedir. Çalışmamızda kolorektal kanserlerde sağ kalımı etkileyen faktörlerini tespit etmeyi amaçladık.

Gereç Yöntem: Kolorektal kanser nedeniyle Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Genel Cerrahi Kliniğinde Aralık 2011-Ağustos 2014 yılları arasında küratif amaçlı tedavi edilen 137 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Veriler hasta kayıtlarının retrospektif analizi ile elde edilmiştir. Genel sağ kalım süresi tanı tarihinden hastalık nedeniyle ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Hastalısız sağ kalım süresi tanı tarihinden ilk nüksün saptandığı tarihe kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Hastalısız sağ kalım için belirlenen risk faktörleri yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, lenf nodu metastaz varlığı, tümör nodülü varlığı, lenfovasküler invazyon, tümör diferansiyasyonu, CEA (karsinoembriyonik antijeni) düzeyi, karaciğer metastaz varlığı, Dukes sınıflaması şeklinde belirlenmiştir. Preoperatif tüm hastalara kolonoskopi ve bilgisayarlı tomografi yapılmıştır. Tümör markırları preoperatif olarak bakılmıştır. Tümör nodülü, lenfovasküler invazyon, tümör diferansiyasyonu varlığı histopatolojik bulgulara göre belirlenmiştir. Dukes sınıflaması patolojik bulgulara ve karaciğer metastaz varlığına göre yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan olguların hastalık rekürrens süreleri 1 ile 45 ay arasında olup, ortalama $17,91 \pm 11,63$ ay, yaşam süreleri ise 1 ile 45 ay arasında olup, ortalama $20,15 \pm 11,90$ ay olarak saptandı. Hastaların % 12.4'ünde (n = 17) karaciğer metastazı tespit edildi ve % 32.8'inde (n = 41) CEA seviyeleri yüksekti. Hastaların% 12.4'ünde (n = 17) karaciğer metastazı tespit edildi ve% 32.8'inde (n = 41) CEA seviyeleri yüksekti.

Hastaların %6,7'sinin (n=9) tümör diferansiyasyonu iyi , %88,1'inin (n=119) orta, %3,7'sinin (n=5) kötü ve %1,5'inin (n=2) musinöz olduğu tespit edildi. Olguların %46,7'sinde (n=64) lenfovasküler, %27'sinde (n=37) ise perinöral invazyon saptanmıştır. Çalışmaya katılan olguların %7,3'ünde (n=10) T1, %12,4'ünde (n=17) T2, %70,8'inde (n=97) T3, %9,5'inde (n=13) T4 tümör saptandı. Olguların %48,2'sinde (n=66) lenf nodu metastazı saptandı. Olguların %20,4'ünde (n=28) hastalık rekürrensi gözlemlendi. Olguların %7,3'ünde (n=10) hastalık nedeniyle mortalite ve %20,4'ünde (n=28) prognoz saptandı. 65 yaş altı gruptaki olgularda; hastaliksız sağkalım oranı %81.1 olup ortalama sağkalım süresi $34,26 \pm 1,97$ yıl; 65 yaş üstü gruptaki olgularda ise sağkalım oranı %78.4 ve ortalama sağkalım süresi $34,77 \pm 2,12$ yıl olup aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). CEA'sı yüksek olan olgularda; hastaliksız sağkalım oranı %65.9, CEA'sı normal olan olgularda ise %85.7 olup aralarında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,01$). Dukes A olan olgularda (n:21); hastaliksız sağkalım oranı %95.2, Dukes B olanlarda (n:45) %84,4, Dukes C olanlarda (n:53) %79,2 ve Dukes D olanlarda (n:18) %84,4 olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,01$). Tümör nodülü pozitif olan olgularda; hastaliksız sağ kalım oranı %65,5 olup ortalama sağ kalım süresi $26,20 \pm 3,06$ yıl; tümör nodülü olmayan olgularda ise sağ kalım oranı %83,3 ve ortalama sağ kalım süresi $37,02 \pm 1,65$ yıl olup aralarında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,01$) .

Sonuç: Kolorektal kanserlerde hastaliksız sağ kalıma etki eden bağımsız risk faktörleri; CEA yüksekliği, karaciğer metastaz varlığı, tümör diferansiyasyonu, Dukes sınıflaması ve tümör nodülü olarak saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, sağkalımı etkileyen faktörler, karaciğer metastazı, Dukes sınıflaması, tümör evresi.

ABSTRACT

Aim: Colorectal cancer is a type of cancer that is most commonly seen at the ages of 50-75 and its incidence increases with advancing age. It is one of the most common cancers that cause approximately 2--4% of deaths in populations today. Positive developments in the diagnosis and treatment of colorectal cancers have a positive impact on survival however, some risk factors seriously reduce that. In our study, we aimed to determine the factors affecting survival in colorectal cancers.

Materials(Patients) and Methods: 137 patients who were treated for curative purposes due to colorectal cancer in Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, 3rd General Surgery Clinic between December 2011 and August 2014 were included in the study. Data were obtained by retrospective analysis of patient records. Overall survival is defined as the time from the date of diagnosis to the date of death due to illness. Disease-free survival is defined as the time from diagnosis to the date of first relapse. Risk factors for disease-free survival were determined as age, gender, tumor localization, presence of lymph node metastasis, presence of tumor nodule, lymphovascular invasion, tumor differentiation, CEA level, presence of liver metastasis, and Dukes classification. Colonoscopy and computed tomography were performed on all preoperative patients. Tumor markers were examined preoperatively. The presence of tumor nodule, lymphovascular invasion, tumor differentiation was determined according to histopathological findings. Dukes classification was made according to pathological findings and presence of liver metastas.

Results: The disease recurrence period of the patients included in the study was between 1 and 45 months with an average of 17.91 ± 11.63 months and the life expectancy is between 1 and 45 months, with an average of 20.15 ± 11.90 months. Of the patients, liver metastasis was detected in 12.4% (n = 17) and 32.8% (n = 41) had high levels of CEA. It was determined that the tumor differentiation was well in 6.7% (n = 9), moderate in 88.1% (n = 119), poor in 3.7% (n = 5) , and mucinous in % 1.5(n = 2) of patients. Lymphovascular invasion was found in 46.7% (n = 64), and perineural invasion in 27% (n = 37) of the cases. T1 tumor in 7.3%, T2 in 12.4%, T3 in 70.8%, and T4 was detected in 9.5% of the subjects included in the study. Lymph node metastasis was found in 48.2% (n = 66) of the cases. T1 tumor was found in 7.3% of the cases participating in the study. In 7.3% of the cases (n = 10), mortality was detected due to the disease and prognosis was determined in 20.4% (n = 28).

In cases under 65 years of age; the disease-free survival rate is 81.1% and the average survival time is 34.26 ± 1.97 years. In cases over 65 years of age, the survival rate was 78.4% and the mean survival time was 34.77 ± 2.12 years, and there was no significant difference between the groups. In cases with high CEA; disease-free survival rate is 65.9% and In cases with normal CEA it is 85.7% and there was a significant difference between them. The disease-free survival rate was 95.2% in cases with Dukes A (n: 21) , 84.4% in patients with Dukes B (n: 45), 79.2% in patients with Dukes C (n: 53) and 84.4% in patients with Dukes D (n: 18) and there was significantly difference between them. In cases with positive tumor nodules; disease-free survival rate is 65.5% and the average survival time is 26.20 ± 3.06 years; In cases without tumor nodules, the survival rate was 83.3% and the mean survival time was 37.02 ± 1.65 years, and there was a significant difference between them.

Conclusion: CEA elevation, presence of liver metastasis, tumor differentiation, Dukes classification, and tumor nodule were detected as independent risk factors affecting disease-free survival in colorectal cancers.

Key words: Colorectal cancer, factors affecting survival, liver metastasis, Dukes classification, tumor stage.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
EMBRİYOLOJİ.....	2
ANATOMİ.....	3
EPİDEMİYOLOJİ.....	8
ETYOLOJİ.....	9
KARSİNOGENEZİS.....	11
PATOLOJİ.....	17
ERKEN KOLON KANSERİ.....	20
EVRELEME.....	22
KOLOREKTAL KANSERDE CERRAHİ TADAVİ.....	24
KOLOREKTAL KANSERDE ONKOLOJİK TADAVİ.....	32
MATERYAL METOD.....	35
SONUÇLAR.....	36
TARTIŞMA.....	47
KAYNAKLAR.....	52

KISALTMALAR

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ASCO: American Society of Clinical Oncology

CEA: Karsinoembriyonik antijeni

CYP450: Sitokrom p 450

DNA: Deoksiribo nükleik asit

FAP: ailesel adenomatöz polipozis

HSSCC: Hereditör site-spesifik kolon kanseri yada Linych I Sendromu

İMA: İnferior mezenterik arter

KT: Kemoterapi

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NS: Nöron spesifik enolaz

RT: Radyoterapi

SMA: Superior mezenterik arterin

VKİ: Vena kava inferior

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

Tablo 3: Prognoza göre Sağkalım Analizi

Tablo 4: Tüm Olgularda karaciğer Metastazı, tümör diferansiyasyonu, CEA yüksekliği, Dukes ve Tümör Nodülü için Cox Regresyon Analizi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Karaciğer metastazı için hastalıksız sağ kalım eğrisi

Şekil 2: CEA için hastalıksız sağ kalım eğrisi

Şekil 3: Dukes sınıflaması için hastalıksız sağ kalım eğrisi

Şekil 4: Tümör diferansiyasyonu için hastalıksız sağ kalım eğrisi

Şekil 5: Tümör nodülü için hastalıksız sağ kalım eğrisi



GİRİŞ

Kolorektal kanserlerin görülme sıklığı son yıllarda giderek artmakta ve gastrointestinal sistem hastalıklarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Öyle ki T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı'nın istatistiklerine göre ülkemizde kolorektal kanserler, akciğer kanseri, meme kanseri ve mide kanserini takiben 4. sırada yer almaktadır. Sağlık Bakanlığının verilerine göre ülkemizde kolorektal kanser sıklığı % 7,7 dir. Hastaların % 59'u erkek iken % 41'i kadındır. Erkek/Kadın oranı 1.44'dür. Erkeklerde kolorektal kanser, akciğer ve mide kanserlerinden sonra 3. sırada yer alırken, kadınlarda meme, deri, mide ve over kanserlerini takiben 5. sırada yer almaktadır(1).

Multifaktöryel nedenlerle gelişen kolorektal kanserlerin tanı yaşı yapılan bir çalışmaya göre ortalama 62 olarak bulunmuştur. Kolorektal kanserlerin en sık görüldüğü yaş aralığı 50 -75 dir ve yaş ilerledikçe risk yükselmektedir(2). Kolorektal kanser cerrahisinde radikal ve palyatif işlemler uygulanmıştır. Radikal işlemler; tümörün sağlam barsak kısmı ve mezosu ile birlikte genişçe çıkarılmasıdır. Palyatif işlemler ise; sınırlı rezeksiyon, by-pass veya kalıcı stomadır. Geçmişten günümüze kadar kolonun çeşitli seviyelerindeki tümörleri için pek çok ameliyat prosedürü tanımlanmış ve uygulanmıştır. Kolorektal kanserlerin tanı ve tedavisindeki olumlu gelişmeler sağ kalıma da olumlu şekilde yansımıştır.

Tüm bu gelişmelere rağmen bazı risk faktörleri sağ kalımı ciddi anlamda düşürmektedir. Biz de bu çalışmamızda kolorektal kanserlerde sağ kalımı etkileyen faktörleri değerlendirdik.

EMBRİYOLOJİ ve ANATOMİ

EMBRİYOLOJİ

Vitellus kesesi ile ilişkili bulunan basit endoderm diski yani primitif barsak, erkenden diferansiyasyona uğrayarak üç kısma ayrılır. Embriyonal hayatın ikinci ayında başlayan bu ayırım sonucu baş taraftaki kısımdan asimetrik bir dilatasyonla ileride mideyi meydana getirecek olan kısım ortaya çıkar. Midenin alt kısmındaki bir endodermal tomurcuk karaciğer, pankreas ve duodenumu teşkil edecektir. Primitif barsağın orta kısmından uzayan barsak ansları a. mesenterica superior ile aynı aks istikametinde gelişecek, umblikal kordona doğru yönelecektir. Intra-umblikal barsak, ucundan bir kanalla vitellus kesesine irtibatlıdır. Bu kanalın anomalileri meckel divertikülü olarak görülür. Bu kanalın hemen distalindeki barsak ansında bir köşelenme meydana gelecektir ki bu ilerde çekumu meydana getirecektir. Kolon kısmı ince barsağa nazaran daha süratle gelişerek genişler ve yeni doğmuş bir çocukta ve çocukluk çağında erişkin şekle yakın bir durum alır. Embriyonun gelişmesiyle beraber primitif barsağın son kısmı da gelişerek ürogenital sistem ve kolon son kısmını meydana getirmek üzere diferansiyasyona uğrar. Primitif barsağın bu son kısmında ürogenital sistemin alt kısmı ve transvers kolon distal yarısından itibaren geriye kalan terminal kolon kısımları beraber olarak bulunur. Embriyonun gelişmesi ilerledikçe önde ürogenital sinüs, arkada rektum olacak şekilde bir gelişme gösterir. Ön kısımda mesane ile ilgili ürogenital teşekküller, arkada embriyonun kuyruk kısmının ön tarafında bir girinti meydana gelerek delinmesi sonucu terminal kolonla irtibatı sağlanmış olur ve ilerde anüsü meydana getirir. Zamanla proksimal kolon mezosu batın sol yanında rezorbe olur ve fiske bir duruma geçer. Transvers kolonla sigmoid kolon mezoları kalır. Böylece en uzun mezoya transvers ile sigmoid kolonda rastlanır. Kolon, 120-200 cm. uzunluğundadır. Çapı çekumda 7,5cm, sigmoid kolonun sonlandığı kısımda 2,5 cm'dir. Embriyolojik olarak çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun sağ yarısı orta barsaktan (midgut), transvers kolon sol yarısı inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anüs ile arka barsaktan (hindgut) köken alır.

Rektosigmoid bileşkenin 6 anatomik özelliği mevcuttur:

1-Barsağın çapının daralması.

2-Bu noktanın altında barsağın peritoneal örtüsünün olmaması.

3-Rektosigmoidin aşağısında gerçek mezenterin olmaması.

4-Rektosigmoid bileşkede üç longitudinal tenyanın rektuma devamlı longitudinal kas tabakası oluşturmak için dağılması.

5-Apendiks epiploika sigmoidde bulunur, fakat rektosigmoid bileşkenin aşağısında bulunmaz.

6-Internal olarak sigmoidoskopi mukozada büyük morfolojik değişiklik kolayca görülür. Rektal mukoza düzgün ve yüzeyleydir, fakat sigmoid mukozası kabarık pililer oluşturur. Sigmoidoskopi esnasında bu seviyede keskin bir köşe yapar ve barsak lümeni bariz daralır.

REKTUM

Rektum, sakrum konkavitesine uygun olarak öne, aşağıya doğru 13–15 cm boyunca iner, koksiksin 2 -3 cm altına ulaşır. Bu hizada kanalın doğrultusu arkaya döner, levator kasların içinden geçer, yaklaşık 3 – 4 cm uzunluğundaki anal kanalı meydana getirerek anüste sonlanır. Anal kanal tanımlamalarında anatomik ve cerrahi olmak üzere iki farklı tarif kullanılmaktadır. Anatomik anal kanal anal verge ile linea dentata arasında kalan kısımdır. Cerrahi anal kanal ise anal verge ile anorektal halka arasında kalan 3 – 4 cm'lik bölümdür. Linea dentata cerrahi anal kanalın ortalarında bir konumda bulunur. Rektum klasik olarak 1/3 üst, 1/3 orta ve 1/3 alt bölümlere ayrılır. Pratikte her bölümün 5 cm uzunlukta olduğu varsayılır.

Pelvis Peritonu ve Rektum İlişkileri

Rektumun 1/3 üst bölümünün ön ve yan yüzleri peritonla örtülüdür, arkada sadece ince bir mezorektum bölümü peritonsuzdur. Rektumun 1/3 orta bölümünün sadece ön yüzü peritonla kaplıdır, yanlar ve arka duvar peritonsuzdur. Periton erkekte rekto-vezikal çukuru atlayarak vezikula seminalisler ve mesaneyi sarar. Kadında ise rektouterin çukuru oluşturup vajina ve uterus üzerine geçer. Böylelikle rektumun 1/3 alt bölümü tüm yüzeylerinde peritonsuz kalır. Peritonun rektum üzerinden öne doğru döndüğü yer olan peritoneal refleksiyon ya da daha iyi bilinen adıyla Douglas çukuru, erkekte anal vergeden 8 -9 cm, kadında ise 5 - 8 cm yukarıda yer alır.

Rektumun Fasya İlişkileri

Perirektal fasya endopelvik fasyanın visseral yaprağından kaynaklanır ve bir çorap gibi rektumu çepeçevre kılıflar. Genelde kollajen yapısında olan bu kılıf arkada daha kalın, önde daha incedir. Ortalama kalınlığı 150 mikron dolayındadır. Rektumun arkasında ve yanlarında yer alan yağ dokusu, damarlar, sinirler, lenf bezleri ve lenf damarları bu kılıfla sarılıdır ve Heald'in tanımladığı mezorektumu oluştururlar. Presakral fasya (Waldeyer fasyası) ise endopelvik fasyanın pariyetal yaprağının kalınlaşmasından oluşur. Sakrumu, koksiksi, sinirleri, orta sakral arteri ve presakral veni örter. İki kılıf arasında gözele ve damarsız bir doku mevcuttur. Waldeyer fasyasından ayrılan bazı fasya yaprakları sakral vertebra hizasında aşağıya - öne doğru ilerleyen anorektal halkanın hemen üzerinde perirektal fasyaya karışır. Bağ yapısındaki bu uzantıya rektosakral fasya ya da sakrorektal ligaman denmektedir. Rektum ön yüzünün periton altında kalan bölümü de perirektal fasya ile örtülüdür. Perirektal fasyanın da önünde yer alan ve peritoneal refleksiyondan ürogenital diyafragma doğru uzanan Denonviller fasyası erkekte rektum ile prostat ve vezikula seminalisler, kadında ise rektum ile vajen arasında yer alır. Perirektal fasya rektumun alt bölümlerinde sağda ve solda kalınlaşır. Tabanı pelvis yan duvarında, ucu rektum kenarında olmak üzere iki yanda rektuma destek sağlayan bu anatomik oluşumlara rektumun yan bağları denir. Rektumun içinde mukoza kıvrımlarından oluşan üç adet valv vardır. Houston valvleri adını alan bu oluşumlardan üst ve

alttakinin yerleşimi solda, ortadakinin sağdadır. Ortadaki valvin anterior peritoneal refleksiyon düzeyinde olduğu kabul edilir. Orta valvin altında kalan rektum bölümü üst rektuma göre daha geniştir ve ampulla rekti adını alır.

Rektumun Arterleri

Arteria mezenterika inferiorun uç dalı olan süperior rektal (hemoroidal) arter sigmoid kolon mezosu içinde üst rektuma ulaşır, sağ-sol iki yan dala ayrılarak küçük dallar halinde rektum duvarına girer. Orta rektal (hemoroidal) arter a. iliaka interna'nın yan dalıdır, 1/3 alt rektum ile anal kanalın üst bölümünü besler. Alt rektal (hemoroidal) arter a. pudendalis internadan çıkar ve ischio — rektal fossayı geçip anal sfinkterlere ulaşır. Rektumun başlıca arteri süperior rektal arterdir. Rektum mobilizasyonu sırasında, üst ve orta rektal arterler bağlansa dahi, submüköz kollateral ağı sayesinde periton refleksiyonunun altında kalan rektum stumpunun beslenmesi olumsuz etkilenmez.

Venler

Vena hemoroidalis süperior, vena mezenterika inferior aracılığıyla portal sisteme dökülür. Vena hemoroidalis media ve inferior, vena iliaka interna aracılığıyla sistemik dolaşıma boşalır. Böylelikle anal kanal çevresinde portal - sistemik doğal bir şant ortaya çıkar.

Rektum Lenfatikleri

Lenf kanalları arterleri izlerler. Rektumun 1/3 üst ve 1/3 orta bölümünün lenfi mezenterika inferior lenf bezlerine boşalır. Rektumun 1/3 alt bölümünün lenfi yukarıya doğru mezenterika inferior lenf bezlerine, yana doğru iliaka interna lenf bezlerine boşalır. Linea dentata altındaki anal kanal bölümünün lenf alanı perianal lenfatik pleksusa, oradan da inguinal lenf bezlerine doğru olur.

Kolonun Arteriyel Beslenmesi

Kolonun sağ yarısının arteriyel beslenmesi, ince barsaklarla birlikte, çölyak aksın aşağısından 1. lumbal vertebra hizasında, aortanın anterior yüzeyinden çıkan mezenterika süperiorun dallarıyla olur. A.mezenterika süperior, duodenumun 3. kısmının üst kenarı ve pankreasın alt kenarı arasından

çıkarak ve ince barsak mezenterine girer ve aşağı doğru ilerler. Sağa doğru dönerek mezenterin iki tabakası arasında ileoçekal junction yakınında kendi ileokolik dallarıyla anastomoz yaparak sonlanır. A. kolika media, mezenterika süperiorun konkav yüzünden, pankreatikoduodenalis inferiorun hemen aşağısından çıkar. A. kolika media, transvers kolonu besler ki bu damarın bağlanması, transvers kolonun önemli kısmının gangreniyle sonuçlanır. Apendiks arteri terminal damardır ve diğer damarlarla anastomoz yapmaz. İleokolik arter, a.kolika dekstra ile ve a.mezenterika süperiorun uç kısmıyla anastomoz yapar. Kolonun sol yarısı a.mezenterika inferiorun dallarıyla beslenir. Aortanın anterior yüzeyinden, bifurkasyonun 2 – 4 cm yukarisından ve renal damarların aşağısından çıkar. Bu arter subperitoneal olarak aşağı ve hafif sola giderek mezosigmoidin dibinden girer ve a. hemoroidalis süperior olarak devam eder.

İnferior Mezenterik Arterin Dalları

1-A.Kolika Sinistra

A.mezenterika inferiorun ilk 3 cm' sinden çıkar ve sola -yukarıya gider. Bu, çıkan ve inen dallara ayrılır. Çıkan dal, enine mezokolonun iki yaprağı arasından splenik fleksurada a.kolika medianın dallarıyla anastomoz yapar. İnen dal, inen kolunu besler ve sigmoid arterlerle anastomoz yapar.

2-Sigmoid arter

Tek bir gövde olarak çıkar, 1 – 4 dallı olabilir. Bu dallar a.mezenterika inferiorundan ayrı olarak da çıkabilir. Alt sigmoid arter a.hemoroidalis süperior ile anastomoz yapmaz.

3-A. Hemoroidalis Superior

İnferior mezenterik arterin sonudur ve S2 ya da S3 noktasında ikiye ayrılıp aşağı iner. Bu noktada sağ - sol dallara ayrılır. Bu dal rektum boyunca aşağı iner. Bunlar A. hemoroidalis medialisle anastomoz yaparlar. Ayrıca internal pudental arterden ayrılan A. hemoroidalis inferiorla da anastomoz yaparlar.

Venleri

Kolonun sağ yarısını alan venöz kan süperior mezenterik ven ile portal vene boşalır. Sol yarısını alan venöz kan, inferior mezenterik ven ile splenik ven veya süperior mezenterik ven ile birlikte v. portaya boşalır.

Lenfatik Drenaj

4 ana grupta toplandıktan sonra duktus torasikus yoluyla venöz sisteme dökülür.

1-Epikolik lenf nodları: Kolon duvarının hemen yanında yer alırlar.

2- Perikolik ya da parakolik lenf nodları: Marjinal arterler etrafında.

3-Intermedier lenf nodu: Kolon mezosu içindedirler.

4-Principal lenf nodu: Mezenterik arter ve venlerin etrafındadırlar.

Sinirleri

Kalın barsakların innervasyonu otonom sinir sistemi ile olur. Sempatik lifler T7–12 den çıkar ve submüköz — meisner ve myenterik - Auerbach - sinir ağında sonlanır. Parasempatik innervasyon, sağ kolonda sağ vagusla olurken, sol kolonda L1–3 den gelen liflerle olur. Kolonlarda sempatik sistem inhibitör, parasempatik sistem uyarıcı etki gösterir. Kolonlarda refleks uyarı da çok etkindir. Bu nedenle vagotomi ve medulla spinalis kesilerinde pek etkinliği bozulmaz.

KOLOREKTAL KANSER

İNSİDANS

Sindirim sistemi kanserleri içinde, kolon tümörleri, mide kanserlerinden sonra ikinci sırayı almaktadır. Kadınlarda, erkeklere nazaran biraz daha fazla olduğu iddia edilmesine rağmen son yıllarda arada pek fark olmadığı kabul edilmektedir. Kolorektal kanser; günümüzde, ileri batı toplumlarındaki ölümlerin yaklaşık %2–4 'nün sebebidir. Kadınlarda meme ve uterus kanserinden, erkeklerde ise akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanserdir(3). Kolorektal kanserlerden ölüm bütün kanserlerdeki ölümlerin %10'unu oluşturmaktadır(4). Kolorektal karsinom bütün toplumlarda benzer şekilde dağılmamıştır. En yüksek insidans Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'dadır. Asya, Afrika ve Arjantin hariç Güney Amerika'da en düşük oranlarda görülür. Meme ve Prostat kanseriyle benzer dağılım gösterir. Coğrafik değişikliklerdeki farklılıkların çoğu, tanı için gerekli tekniklerin yetersizliği ve belki de bu bölgedeki insanların semptomlara karşı toleransların yüksek oluşundan kaynaklanabilir(5). Kolorektal kanser en sık 60–69 yaşlarında görülür ve ilerleyen yaşla birlikte insidansı artar. İskoçya, dünyada kolorektal kanserin en yüksek görüldüğü bölgedir(3).

EPİDEMİYOLOJİ

Son yıllarda kalın barsak kanseri epidemiyolojisi ilgi çeken bir araştırma alanı olmuştur. Populasyonlar arası kolorektal kanser insidansı farklılıklarının sebebi; yüksek karbonhidratlı besinler ve düşük lifli diyetle bağlanmaktadır. Taze meyve ve sebzelerin belli miktarda tüketilmesi düşük kanser insidansı ile ilişkilidir. Bu; kısmen, gıdalarda bol miktarda bulunan vitaminlerle ilgili olabilir. Son zamanlarda gıdalarda bulunan fenolik antioksidanlarla ilgili bilimsel araştırmalar sürmektedir. Fenolik antioksidanların, antimitojenik ve antikarsinojenik potansi mevcuttur. Bunlar; reaktif oksijen ürünlerinin ve elektrolitlerin temizlenmesi, nitritasyonun inhibisyonu, metal bağlama yeteneği ve bazı enzimlerin aktivitelerini düzenleme kapasitesi olarak sayılabilir. Ülkeler ve populasyonlar arası

kolorektal kanser insidans farklılıklarına ek olarak, karsinomun kolon ve rektum içindeki dağılımlarında da farklılık belirlenmiştir. Düşük risk grubundaki populasyonlarda sağ taraf kanserlerinde artış, yüksek riskli topluluklarda ise sol taraf kanserlerinde artış söz konusudur(6-7).

ETYOLOJİ

Kolorektal kanser oluşumunda araştırılan olası faktörler şunlardır:

- 1.Diyet
- 2.Safra tuzlarının etkileri
- 3.Kolesistektomi
- 4.Peptik ülser
- 5.Inflamatuvar barsak hastalığı
- 6.Pelvik radyoterapi
- 7.Yaş
- 8.Diabetes mellitus
- 9.Alkol

Özellikle Burkit'in gözlemlerinden bu yana, son yıllarda epidemiyolojik alanda dikkati en çok çeken diyetdir(8). Populasyon ve vaka kontrol çalışmaları, kolon kanser riski ile diyetel yağ ve kalori alımı arasındaki pozitif ilişkiyi göstermiştir. Hayvan modellerinde; kalori kısıtlaması, hem spontan hemde karsinojenle indüklenen tümörlerde azalmaya yol açmaktadır. Atlarda, karsinojenle indüklenen kolon kanseri insidansının kalori kısıtlaması ile azaldığı gösterilmiştir. Burkit ve Ark, Afrikalı yerliler arasında kolorektal kanser insidansının düşük olmasında, yüksek fibrinli diyetlerin etken olduğunu ileri sürmüşlerdir. Farelere parenteral yoldan dimetilhidrazin verilip, diyetteki fibrin oranı artırıldığında, farelerin büyük bir kısmının kanserden korunduğu gösterilmiştir(9-10). Diyetteki yağ oranı artırıldığında ve tahıl fibrinleri azaltıldığında fekal safra asit konsantrasyonu artmaktadır. Diğer taraftan Nigro; hayvan modellerinde, yağ içeriği düşük olduğunda ve çok fibrin verildiğinde kanserin inhibe edilebileceğini göstermiş ve yağ tüketiminin %25 azaltılması + diyete günlük 25 gr

fibrin ve bitkisel steroidlerin eklenmesi şeklinde bir prevansiyon programı yapmıştır(11). Afrika ve güney yarım küre insanlarına göre kuzey yarım küre insanların feçeslerinde yüksek konsantrasyonda safra asitlerinin olduğu gösterilmiştir. Yüksek oranda hayvansal yağ ve protein (özellikle sığır eti) tüketen toplumlarda kolorektal kanser insidansının yüksek olduğu da bilinmektedir(12-13). Safra tuzlarının kimyasal yapısıyla, kanserojenler arasında benzerlik gözlenmiştir. Barsak kanserli hastaların feçesinde sekonder safra asitlerinin kimyasal karsinogenezisi artırdığı belirlenmiştir(3). Kolesistektominin de olası bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür(14-15). Kolesistektomi sonrası enterohepatik sirkülasyonda sekonder safra asitlerinin miktarı artmaktadır . Diğer taraftan Jagharsen ve Rafaelsen kolesistektominin değil, safra kesesi hastalığının kendi başına bu sonuçtan sorumlu olduğunu (çünkü nonfonksiyone safra kesesi varlığında da enterohepatik sirkülasyonda artış olmaktadır) ileri sürmektedir(16). Peptik ülser cerrahisi ve özellikle trunkal vagotomi ile kolorektal kanser arasında bir ilişkiden bahsedilmektedir(17). Müller ve çalışma arkadaşları; vagotomili kişilerde, duodenal safrada kolik asit oranının azaldığını litokolik ve kenokolik asit oranının ise arttığını (yani primer asitler azalırken, sekonder safra asitleri artmaktadır) bildirmişlerdir(17). Vagotomiyi takiben oluşan safra asidi metabolizmasındaki bozukluk, kolorektal kanser gelişmesinde artmış olan risk oranına açıklama getirebilir. İnflamatuvar barsak hastalığı olanlarda, özellikle ülseratif kolitde kolon kanseri riski artmıştır(18). 30 yıllık ülseratif kolitli hastalarda %60 gibi yüksek kanser gelişme oranı vardır.

Diabetes mellituslu hastalarda kolon kanseri insidansda artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Diabetes mellitus'lu kadınlarda ortalama 1,43 relatif risk tanımlanmıştır(19). Alkol tam açık olmamakla birlikte risk artısının alkolün folat emilimini azaltması veya folat alımının azaltılmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir(20). Pelvik radyoterapiyi takiben kolorektal kanser gelişme riski hakkında önemli derecede ayrılıklar mevcuttur. Bir çalışmada jinekolojik kanser için radyoterapi almış kadınlarda riskin arttığı gösterilmiştir(21). Bu olası ilişkinin gerçek olarak değerlendirilmesi için ilave çalışmalar gerekmektedir.

KARSİNOGENEZİS

Karsinogenezis; tümör süpresör genlerinin inaktivasyon ve protoonkojenlerin aktivasyonunun sonucunda, selektif büyüme özelliği kazanan hücrelerde, karsinojenle-indüklenen genetik hasarlara yol açan çok evreli bir olaydır. Karsinogenezisin ilk dönemi tümör başlangıcıdır ve normal hücrelerin, genetik değişikliklere sebep olan fiziksel, kimyasal ya da mikrobial karsinojenlerle karşılaşmasını kapsar. Örneğin ilk başlangıç hücrelerinin negatif büyüme faktörüne hassasiyeti azalmış olabilir. Negatif büyüme faktörleri terminal hücre diferansiasyonu ve hücre ölümünün indükleyicisidir.

Tümör promosyonu; Endojen mutasyonlar ile kanser hücrelerinin daha uzun sağ kalımı ve proliferasyonu gelişir. İlk hücrelerin malign değişim olasılığı, DNA ya zarar veren ajanlarla tekrar tekrar karşılaşmasıyla artabilir. Bu ajanlar, protoonkojenleri aktive edebilir ve tümör süpresör geni inhibe edebilirler. Malign hücreler, tümör progresyonu esnasında progresif fenotipik değişiklikler gösterirler. Ayrıca genomik instabilite gösterebilen bu kromozomların sayısında ve yapısında anormallik ortaya çıkar. Kimyasal karsinojenler mutajen olarak değil, nongenotoksik karsinojen olarak adlandırılırlar. Kimyasal karsinojenler hem genetik hemde epigenetik etkilere de sahip olabilirler, (örneğin mutasyonu indüklemesi, DNA(Deoksiribo nükleik asit) metilasyonunun azaltılması ve sellüler proliferasyonu arttırması gibi). Kimyasal karsinojenler tümör oluşumunda lineer ya da non-lineer doz cevap ilişkisine sahip olabilirler(21). Dokulardaki sitokrom p-450 enzimlerindeki kalitatif ve kantitatif farklılıklar, türler arasındaki kanser indüksiyonuna olan farklı cevaplardan kısmen sorumlu olabilir. Örneğin 4-aminobifenil, insanlarda ve köpeklerde mesane kanserine, kemirgenlerde ise karaciğer kanserine sebep olur(22). Karsinogenezis kimyasal karsinojenlerin ve detoksifikasyonunda genleri kodlayan enzimlerin klonlanmasıyla daha iyi tarif edilmektedir. Araştırmacılar, son zamanlarda 150 CYP450(sitokrom p 450) geni (kimyasal karsinojenlerin aktivasyon ve detoksifikasyonunu kapsayan enzimleri kodlayan genler) ile ilgili birçok enzimi klonladılar(22). Bunlar human N-asetiltransferaz, human glutatyon-S transferaz ve flavin içeren monodisiferaz gibi karsinogenez metabolizmasında önemli enzimleri içermektedir.

Proto-onkojenler ve tümör süpresör genler

Proto-onkojenler normal hücresel genlerdir. Bu genler uygunsuz şekilde uyarılırlarsa onkojen olarak etki ederler. Büyüme ve farklılaşma esnasında regülasyon bozukluğuna ve neoplastik transformasyona sebep olurlar. Karsinojenler genetik değişikliklere ve protoonkojenlerin aktivasyonuna yol açabilirler. Genetik değişiklikler, baz yerleşiminde mutasyon, kromozomal translokasyon ve gen amplifikasyonunu kapsar(3). Tümör süpresör genleri normal hücresel genlerdir. Proto-onkojenlerin aksine bunlar, uygunsuz bir şekilde inaktive edilirse, büyüme ve farklılaşma yolunda regülasyon bozukluğuna ve bunun sonucunda da neoplastik transformasyona yol açarlar(3).

Tümör süpresör genlerinin fonksiyonları

- 1-Terminal diferansiyasyonun indüklenmesi
- 2-Genomik dengenin sürdürülmesi
- 3-Yaşlanmanın başlaması
- 4-Programlanmış hücre ölümünün indüklenmesi
- 5-Hücre büyümesinin düzenlenmesi
- 6-Proteazların inhibe edilmesi
- 7 -DNA metilaz aktivitesinin değiştirilmesi
- 8-Doku uyuşma antijenlerinin modüle edilmesi
- 9-Anjiogenesisin regüle edilmesi
- 10-Hücreler arası iletişimin hızlandırılması

İyonizan radyasyon, karsinojenik hormonlar, metaller, aldehitler ya da asbestoz gibi maddeler genellikle gen seviyesinde nokta mutasyonların oluşumunda etkisizdirler. Fakat kromozomal anormalliklere ve kayıplara sebep olmada çok etkilidirler.

Kolorektal kanserde genetik değişiklikler

Kolorektal kanserin iki tipinin, kolon kanseri genetiğinin anlaşılmasında çok büyük yardımları olmuştur. İlk olarak premalign adenomatöz polipden çıkan kolorektal kanserlerin çoğu, tümör oluşumu sırasında görülen somatik genetik değişikliklerin analizine izin verir. İkinci olarak, iyi tanımlanmış herediter otozomal dominant sendromlar, kolorektal kanserin gelişimine predispozedir. Aile çalışmalarında; kolorektal kanserlilerin birinci derece akrabalarında, kolorektal kanser riskinin 3 kez arttığı rapor edilmektedir(23). Artmış risk, adenomu olanların akrabalarında da bulunmuştur. Bu sonuçlar şu hipotezle de uyumludur; ailesel faktörler, adenom formasyonu sonrası karsinom oluşumundan çok, adenom oluşumuyla ilişkilidir. Çok yeni soyağacı çalışmaları, herediter predispozisyonun kolorektal tümörlerin büyük bir kısmından sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır. Genetik etkilerin, kolorektal kanser gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olduğu uzun süredir bilinmektedir. Kalıtsal anormallikler, famiyal adenomatöz poliposis gibi hastalıklar özellikle incelenmektedir. Kazanılmış genetik anomalilerin, normal kolonik mukozanın malignleşmesi basamağında etkili olduğu görülmektedir. Adenomatöz polipler barsağın benign lezyonudurlar.

Karsinomaların prekürsörü olduğunu gösterir bulgular şunlardır

1-Çoğu küçük karsinomalar, adenomatöz dokularla çevrilidir.

2-Coğrafik adenoma prevalansı, karsinoma dağılımına uyar

3-Semptomatik adenomaların pik insidansından yaklaşık 10 yıl sonra, kolorektal kanserin pik insidansı oluşur.

4-Karsinomaların, daha önce mevcut tedavi edilmemiş adenomaların yerinde geliştiği görülmüştür(23).

Kolorektal kansere herediter bir yatkınlık, genellikle polipozis ve nonpolipozis sendromlar olarak ikiye ayrılır. Familial adenomatöz polipoziste tüm kolon boyunca çok sayıda adenomatöz polipler mevcutken, non-polipozis sendromlarda daha az sayıda polipler vardır ve genellikle sağ

kolonda lokalizedirler. Kolorektal kanserlerin çoğunluğu sporadik olarak bilinirler ve açık herediter predispozisyon yoktur. Kolorektal kanser oluşumunun moleküler genetiklerinin anlaşılmasındaki son ilerlemeler, adenom ve karsinomlarda k-ras onkogeninin aktivasyonunun gösterilmesiyle başlamıştır.

Sonuç olarak daha önceden tanımlanmış kromozom-17 ve 18 de karyotipik değişiklikler moleküler analizle saptanmıştır. Saptanan bu değişiklikler tipik olan normal mukozadan adenom, sonra da karsinoma gelişmesinin değişik evrelerine açıklama getirmiştir(23). Familial polipozis, sporadik (nonfamilial) adenom ve kanserlerin büyük kısmında kromozom-5'de materyal kaybı tespit edilmiştir.

Allel kaybı; kolorektal kanserde, yüksek bir oranda kromozom-17 ve 18 de görülür. Sporadik kolorektal kanserlerde gözlenen kromozom-5'deki allel kaybı bölgesi, APC geninin yerine karşı gelir. APC geninin somatik değişiklikleri normal mukozadan sporadik adenomaya ilerlemede erken görülen bir olaydır.

Famiyal Polipozis ve Kromozom-5

FAP(ailesel adenomatöz polipozis) herediter bir sendromdur ve erken yaşta kolorektal kanser gelişmesine bir predispozisyon taşır. Adolesan ve daha sonraki dönemde görülen kolorektal kanser gelişimine potens taşıyan ve tüm kolon boyunca yerleşen yüzlerce-binlerce polip ile karakterizedir. Otozomal dominant geçiş gösterir. Popoulasyon sıklığı 1/7000, 1/30000'dir(3). Familial adenomatöz polipozisli hastalarda adenomalar, 16 yaş civarında gelişir. Karsinom tanısı için ortalama tanı koyma yaşı 36 iken, adenomdan karsinom gelişmesi için benzer sürenin geçmesi gereklidir. Bu iki olayın eşitliği önemlidir. Çünkü polipozisli hastalarda, yüzlerce polipin her birisi, malignansi gelişmesi için gerekli genetik olaylar zincirine maruz kalabilir. Kolorektal kanserli hastalarda normal hücre ve tümör hücresi DNA'larının karşılaştırılmasından, kanser hücrelerinin %20 ile %40'ında kromozom-5 de heterozigotinenin kaybolduğu gösterilmiştir(3). Bu sonuçlar, kolorektal kanserin etyolojisinde FAP

geni değişikliklerinin bariz bir şekilde rol oynadığını açıklamaktadır. Kolorektal kanserlerin yaklaşık %60'nda, kromozom-5'de allel kaybı saptanmıştır(3).

Non polipozis kolorektal kanser

Nonpolipozis kolorektal kanser dominant olarak geçiş gösterir. Tümörler daha çok proksimal kesimde görülürler ve erken yaşta başlarlar. Herediter non-polipozis kolorektal kanser iki alt gruba ayrılır: Herediter site-spesifik kolon kanseri (HSSCC yada Lynch I Sendromu), spesifik olarak kolon kanserine predisposedir. İkinci olarak kanser aile sendromu (CFS ya da Lynch II sendromu), kolorektal kanser beraberliğinde, endometrium kanseri, over kanseri ya da mide kanseri gelişmesine predisposedir. Her iki sendromda da kolorektal kanser 5. dekatta pik yapar ve vakaların 2/3 ünde proksimal yerleşimlidir. Bu genetik predispozisyon tüm kolorektal kanserlerin %5-10 kadarında olmaktadır(24).

P53 ve kromozom-17

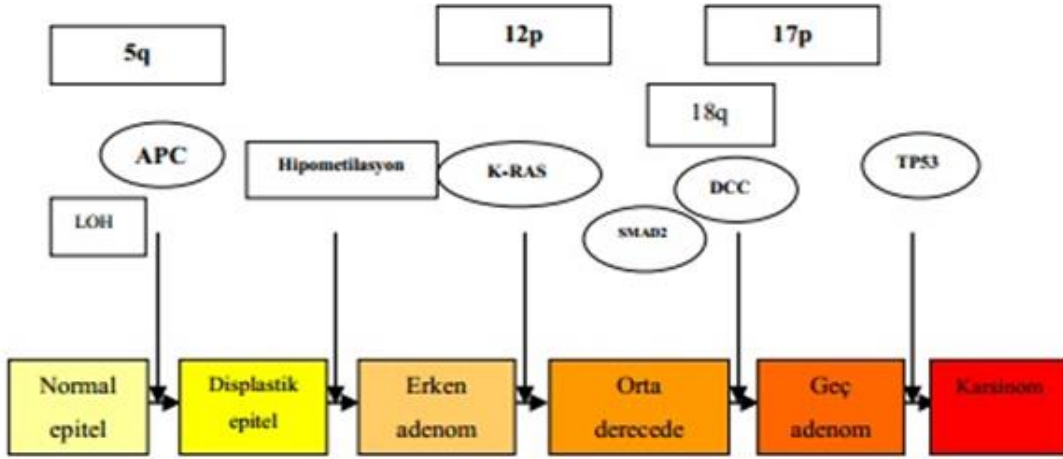
Sitogenetik çalışmalar kolorektal kanserlerde kromozom-17 ve kromozom-18 anormalliklerinin sıklıkla oluştuğunu göstermektedir. Bu kromozomlar üzerinde "growth süpresör genleri" bulunmaktadır. Kolorektal kanserlerin büyük bir kısmında kromozom-17 ve kromozom-18 üzerinde heterozigotluğun kaybı bildirilmiştir(23). Kromozom-17 ile 17 p12-p13 üzerinde allel kaybı olan bölgede onkoprotein p53 geninin bulunduğu saptandı. P53 tümör süpresör geni, genler üzerindeki mutasyon dizilerinin analizi için idealdir. P53 orijinal olarak dominant etkili bir onkojen olarak kabul edilir. Çünkü aktive edilmiş ras ile fibroblastlarda transformasyona sebep olmaktadır. Bununla beraber p53 tümör süpresörü olarak etkili olduğu gözlenmektedir. İnsan kolorektal tümörlerinde heterozigot p53 mutasyonunun tümör ilerlemesine sebep olduğu ve kalan diğer allelin sonraki kaybı, büyüme kontrolünün kaybına sebep olduğu ileri sürülmüştür(23).

Kolorektal kanserde delesyon (DCC) ve kromozon–18

DCC birçok normal dokuda ekspresse edilmektedir. Bunun ekspresyonu birçok kolorektal kanserde büyük bir oranda azalmıştır. Allel kaybı proksimal tümörlere göre distal tümörlerde daha sıktır ve karsinomların %25-50'sinde kromozom ile 1, 4, 6, 8, 9 ve 22 de olur. Alel kaybı tesadüfen aynı seviye üzerindeki ve olasılıkla aynı lokasyonda bulunan growth süpressör genleri de etkilemektedir(23).

Kolorektal kanser ve Onkojenler

İnsanda malignitelerin birçok farklı tiplerinin gelişmesinde, dominant etkili protoonkojenlerin aktivasyonunun önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Kolorektal tümörlerdeki spesifik mutasyonlar öteki birkaç antijenle beraber Ki-ras aktivasyonuna da yol açar(23). Ki-ras sitoplazmik bir onkojendir. İntrinsik GTP-ase aktivitesiyle transdüksiyon proteininin membrana bağlanmasını kodlar. İn vitro çalışmalarda p21 k-ras tek baz çiftinin mutasyonu transformasyona yol açtığı gösterilmiştir. Kolorektal adenomaların %60'ından fazlasında, karsinomaların %50'sinde, FAP adenomaların %7'sinde p21 c 'in kodon 12'sinin somatik mutasyonları görülmüştür(vogelogram). Kolorektal tümörlerde, C-myc ekspresyonu ve thyrozinkinaz aktivitesi de artmıştır. Artmış C-myc ekspresyonu daha sık olarak distal kolorektal kanserlerde görülür. Tirozin kinaz aktivitesi ise onkojen olduğu bilinen p60 c- src ile ilişkilidir. Ancak bu değişikliklere sebep olan spesifik bir mutasyon gösterilememiştir(23).



1.

Kolorektal karsinogenezin çok basamaklı modeli(vogelogram)

PATOLOJİ

Makroskopik Özellikler

Büyük boyuttaki tümörlerde 3 tür makroskopik özellik vardır.

a) Lümene doğru kitlesel büyüme: Çekum ve çıkan kolonda daha fazla görülür. Tümörün intralüminal bölümü intramural bölümünden daha fazladır.

b) İnfiltratif-ülser: Transvers, inen kolon ve rektumda daha fazla görülür.

c) Anuler-konstrüktif: Rektum ve sol kolonda daha fazladır. Tümörün kenarları kalkık ve ortası nekroz nedeniyle çökük olup radyografide ısırılmış elma görünümü verir. Kombine ve atipik makroskopik özellik seyrek değildir. Çoğu polipoid veya ülseroinfiltratiftir. Polipoid kanserlerde barsak duvarına invazyon daha geç olduğundan prognozu ülseratif karsinomlara göre daha iyidir. Midedeki linitis plastikaya benzer diffüz-infiltratif tutulum yalnızca %0,3 oranındadır. 2 cm'den küçük tümörlerin makroskopik özellikleri adenomaya benzer. Tümör büyüdükçe daha sertleşir ve soluklaşır. Duvar invazyonu ve desmoplazi varsa serozal çekilme izlenebilir.

Mikroskopik Özellikler

Dünya sağlık örgütünün kolorektal karsinom sınıflaması aşağıdaki gibidir.

- 1) Adenokarsinom
- 2) Müsinöz adenokarsinom
- 3) Taşlı yüzük hücreli karsinom
- 4) Adenoskuamöz karsinom
- 5) Skuamöz hücreli karsinom
- 6) Andiferansiye karsinom

Adenokarsinoma

Derecelendirme: Tümör dokusunda tübül oluşumunun derecesi ve hücrel dizilime göre derecelendirme yapılır. Hastaların % 15-20'si grade I ya da diferansiyedir. Yüzde 60 -70 grade II ya da diferansiye, %15-20'si grade III ya da az diferansiyedir(25). Grade I karsinomlar mikroskopik olarak adenom epiteline benzer. Hücreler uniform görünümündedir. Polarite kaybı yoktur veya minimaldir. Grade II tümörlerde tübüler yapılar basit olabileceği gibi kompleks ve hafif düzensiz şekilli olabilirler. Nükleer polaritede hafif- orta düzeyde kayıp vardır. Grade III tümörlerde glandüler-tübüler yapı tümüyle ortadan kalkmıştır. Nükleer polarite tümüyle bozulmuştur. Hücrelerde pleomorfizm belirgindir. Bir tümörde az diferansiye karsinom yapısı ile derecelendirme yapılmamalıdır. Karsinom yapısının büyüme uçlarında disorganize glandlar görülebilir. Bu alanlar yüksek dereceli malignite olarak kabul edilmemeli ve derecelendirmeye dâhil edilmemelidir.

Musinöz Adenokarsinoma

Taşlı yüzük hücreli karsinomlar da bu gruba eklendiğinde, kolorektal karsinomlar içinde görülme sıklığı % 10'dur. Müsinöz karsinoma tanısı için musinöz komponentin tümörün %50'sinden

fazla olması gereklidir. Ancak bazı yazarlar bu oranı en az %75 olarak kabul eder. Müsinöz karsinomlar aşağıdaki bazı durumlarda daha fazla görülür. Bunlar: genç, erişkin ve çocukların kanserleri, villöz adenoma zemininde gelişmiş tümörler, ülseratif kolitli ve radyoterapi alan hastalarda gelişen tümörler, düşük kolorektal karsinom sıklığı olan ülkelerde görülen tümörlerdir(25). Bu tümörler müsinöz olmayan kolorektal karsinoma göre daha ileri evrede, daha fazla perirektal yayılım, daha fazla lenf düğümü tutulumu ve daha kötü prognoz gösterirler. Müsinöz karsinomlar içinde taşlı yüzük hücreli tür daha agresiftir ve prognozu daha kötüdür.

Küçük Hücreli Karsinom

Histopatolojik olarak akciğerin küçük hücreli karsinomu ile aynı özellikleri taşıyan bu tümör kolorektal karsinomların %1' inden azını oluşturur. Tanı sırasında hemen tüm olgularda lenf düğümü ve karaciğer metastazı vardır ve prognozu kötüdür. Bu tümörün tanısı immün histokimyasal olarak kromogranin, sinaptofizin, nöron spesifik enolaz (NSE) ve Leu-7 nin gösterilmesi ile konur. NSE ve sinaptofizin olguların yarısından fazlasında bulunur. Olguların %30'u adenom kökenlidir ve bu tür olgularda küçük hücreli karsinoma ile birlikte adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom bulunabilir(25).

Undiferansiye Karsinom

Tümörü oluşturan hücreler glandüler ve diğer daha az görülen diferansiye tümör hücrelerine benzemez. Kolorektal tümörlerin %1' ini oluşturur. Tümör hücreleri genellikle iyi sınırlı, tekdüze ve küçük/orta büyüklükte nükleuslu, belirgin nükleolusludur. Mitoz sıktır. Peritümöral lenfosit infiltrasyonu vardır. Bu görünümü ve makroskopik iyi sınırlı olması nedeniyle medüller patern gösterir. Undiferansiye karsinom az diferansiye adenokarsinoma ile karışabilir. Az diferansiye adenokarsinomda intrasitoplazmik müsin varken, undiferansiye karsinomda yoktur. Medüller paterndeki tümörlerde prognoz daha iyidir. Sıklıkla diploid özelliktedir. P53 sunumu azdır, mikrosatellit instabilite gösterir(25).

Skuamoz /Adenoskuamoz Karsinom

Genellikle ülseratif kolit, pelvik radyasyon ve şistozomiazisli olgulara ikincil olarak gelişen kolorektal karsinomlarda siktir. Bununla birlikte tüm kolorektal karsinomlar içindeki yeri çok seyrektr. Böyle bir tümörün tanısı için hastada başka bir odakta skuamöz hücreli karsinom olmamalıdır. Anal kanal karsinoması ve transizyonal bölge karsinoması (kloakojenik karsinom) olmamalıdır(25).

Seyrek Görülen Kolorektal Karsinomlar

Karsinosarkom, koryokarsinom alanları içeren adenokarsinom, clear hücreli adenokarsinom ve hepotoid adenokarsinomdur.

ERKEN KOLON KARSİNOMU

Daha çok Japon patologlar tarafından kabul edilen ve tanımlanan bu lezyon Batı'da az oranda görülmektedir. Karsinom derinliği mukoza ve submukoza ile sınırlıdır. Bu tümörün flat adenomdan geliştiği iddia edilmektedir. Makroskopik olarak düzgün ve plak biçiminde ve genellikle 1 cm'den küçük tümörlerdir. Makroskopik olarak seçilmesi zordur(25). Japonya ve Batıda farklı sıklıkta görülmesinin nedeni patologlar arasındaki displazi — karsinom tanı kriterlerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Kolorektal karsinom nedeniyle patolojiye gönderilen kolektomi örneklerinin incelenmesi ve rapor edilmesi önemlidir. Patoloji raporu hastalığın tanısını tam olarak vermeli, ek olarak tedaviyi yönlendirecek bilgileri de içermelidir. Ayrıca prognostik parametreleri de belirtmelidir. Buna göre bir patoloji raporu aşağıdaki bilgileri içermelidir:

1-Tümörün yerleşim yeri

2-Boyutu

3-Masroskopik görünümü

4-Cerrahi sınırlara uzaklığı (proksimal ve distal) Rektal adenokarsinomda ek olarak radial cerrahi sınır da belirtilmelidir.

5-Varsa diğer organlara yayılımı

6-Tümörün derecesi

7-Tümörün histopatolojik tipi

8-Lenf düğümlerinin sayısı

9-Metastatik lenf düğümlerinin sayısı ve yeri (tümörün proksimali, tümörün distali, tümör bölgesi, vasküler cerrahi sınır lenf düğümleri)

10-İnvazyon (penetrasyon) derinliği

11-Venöz invazyonun varlığı (intramural/ekstramural)

12-Lenfatik infazyonun varlığı

13-Adenom varlığı, varsa sayısı, yerleşimi, tip displazi derecesi.

14-Diğer lezyonlar.

Kolorektal karsinomlarda lenf düğümü sayısı en az 13-17 arasında olmalıdır. Barsak duvarına invazyon derinliği ve lenf düğümü sayısı temel prognostik faktörlerdir. Bunlar dışında az diferansiye tümörler, endokrin hücre varlığı, Crohn benzeri reaksiyon, tümör tomurcuklanması da kötü prognozu gösterir(25).

Biyolojik Belirleyiciler

Henüz hiçbir belirleyici tek başına prognostik önemde değildir. Diferansiyasyon belirleyicileri olarak: CEA, CA19–9, Epidermal growth faktör (EGF), gastrin reseptörleri, E-caderin, integrin, tip IV kollajen vb. kullanılır. Ploidi ve proliferasyon belirleyicileri olarak: DNA indeksi, S-faz fraksiyonu PCNA,

Ki-67, AgNORS kullanılır. Moleküler belirleyiciler olarak: c-myc, K-ras, CD44, NM23, p53 kullanılır(25).

Tümörün doubling-time'ı 130 ile 630 gün olarak bildirilmektedir. Kolon ve rektum kanserinde doubling time 155 gün, gizli metastazda 86 gün, pulmoner metastazda 109 gün olarak tespit edilmiştir. Metastatik tümörlerin hücre komponenti, primer hücreden 8 kez daha hızlı artmaktadır.

EVRELEME

TNM Sınıflamasında

T1 Tümör submukozoya invazedir.

T2 Tümör muskularis propriayı invaze etmiştir.

T3 Tümör muskularisi geçmiş subserozaya invazyon var.

T4a Tümör Serozayı geçmiş ve viseral peritona invaze

T4b Tümör çevre organlara invaze

Lenf Gangliyonu

NO Bölgesel lenf gangliyonu metastazı yok.

N1 : 1-3 perikolik lenf gangliyonu metastazı mevcut.

N1a:tek lenf nodu metastazı

N1b:2-3 lenf nodu metastazı

N1c:tümör depositi(nodülü) mevcut

N2 : 4 veya daha fazla lenf gangliyonu pozitif.

N2a:4-6 lenf nodu metastazı

N2b:7 ve daha fazla lenf nodu metastazı

M Uzak metastazı gösterir.

MO Uzak metastaz yok.

M1 Uzak metastaz mevcut.

M1a:tek organ metastazı

M1b:2 veya daha fazla organ metastazı veya parietal periton metastazı

Bu bulgulara göre klinik evreleme;

Evre 1: T1; T2 No Mo (DUKES A)

Evre 2: T3; T4 No Mo (DUKES B)

Evre 3: T1; T2; T3 olabilir yani (T) o kadar önemli değil. Eğer N1;N2;Mo ise evre3'tür. (DUKES C)

Evre 4: T ve N ne olursa olsun M1 olan tüm tümörler evre 4 olarak ifade edilir.

KOLON KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

ANASTOMOZ TEKNİĞİ

Anastomoz için kullanılan dikişlerin sık konması ve çekilerek düğümlenmesi anastomozdan sızıntıyı önler. Ancak bu dikişler yaranın biyolojik iyileşmesini ve kan akımını, doku beslenme ve oksijenasyonunu ters yönde etkileyeceğinden doku nekrozuna ve anastomozun açılmasına neden

olur. Gerçi seroza normal şartlarda ilk 4–6 saat içinde yapışarak sıvı ve gazın dışarı çıkmasını engeller. Ancak mekanik bir zorlamayı önleyemez. Anastomozun mekanik etkenlere dayanıklılığı, ilk 4 gün için, konan dikişlerle sağlanır. Bu süre içinde anastomoz dudaklarında iltihap ve ödem görülür. Takip eden 4–14 günler arasında iltihap azalır ve invert edilmiş dokular nekroze olur. Tek sıra veya iki sıra anastomoz tekniklerinin uygulanması cerrahın tercihine bırakılmıştır. Ancak tek sıra Gambee dikişleri ile yapılan anastomozlarda anastomoz hattında belirli zamanlarda oluşan hidroksiprolin, aynı zaman içinde çift sıra dikişle yapılan anastomozlara göre anlamlı derecede fazla çıkmıştır. Vaskülarizasyonu yeterli ve gergin olmayan proksimal ve distal uçlar, biyolojik statüye uygun şekilde ucuca anastomoz edilmelidir. Zira yanyana ve uçyan yapılan anastomozlarda oluşturulan kör luplar bakteri lokalizasyonuna yol açar, rezorpsiyon bozukluklarına neden olurlar(26). Tek sıra dikişle yapılan anastomozların biyolojik iyileşmesi çift sıra dikişe göre anlamlı derecede daha iyidir. Anastomozun yeterli genişlikte olduğu mutlaka kontrol edilmelidir.

KOLON KANSERİNDE UYGULANAN AMELİYAT TİPLERİ

Çekum, Çıkan Kolon ve Hepatik Fleksura Tümörlerinde Cerrahi Tedavi

Çekumdan proksimal transvers kolona kadar olan bölgedeki kolon tümörlerinde, cerrahi tedavi benzerdir. Bu lokalizasyonlardaki tümörlerde cerrahi tedavi sağ hemikolektomidir(27-28). Sağ hemikolektomi yapılırken, öncelikle tümörün rezektabilitesi değerlendirilmelidir. Bunun için ince barsaklar hastanın sol tarafına doğru ekarte edildikten sonra transvers mezokolon tabanı ve ince barsak mezenter kökü dikkatlice muayene edilmelidir(29). Daha sonra ince barsaklar hastanın sağ tarafına doğru alınarak duodenumun üçüncü bölümü görünür hale getirilmelidir. Duodenum üzerindeki periton açıldıktan sonra, cerrah bir parmağını soldan sağa doğru ilerleterek superior mezenterik arterin (SMA) altından geçirmeli, bu şekilde duodenumun ikinci ve üçüncü bölümleri değerlendirilmelidir(29). Eğer tümör mezenterik damarların etrafını çevrelemişse, aorta ve vena kava

inferior'a (VKİ) invazyon yapmışsa palyatif bir cerrahi uygulanmalıdır(29). Rezektabilité değerlendirildikten sonra ileokolik arter disseke edilerek SMA'dan köken aldığı yerin hemen distalinden bağlanarak kesilir. Hastaların yaklaşık %50'sinde ileokolik arterin yaklaşık 1-2 cm proksimalinde sağ kolik arter yer almaktadır(29). Eğer sağ kolik arter hastada mevcut ise bağlanarak kesilir. Daha sonra transvers mezokolonun tabanında orta kolik arter bulunarak, bunun hepatic fleksuraya yönelen dalı bağlanarak kesilir. Bu işlemde sonra, terminal ileumun son 6–8 cm'lik bölümü, çekum ve çıkan kolon damarlarıyla olan yakın ilişkisinden dolayı çıkarılacak bölüme dâhil edilir. Ardından gastrokolik omentum, gastroepiploik ark korunarak hepatic fleksuraya kadar serbestleştirilir. Daha sonra kolon, retroperitondan sağ üreter, gonadal damarlar, duodenum ve vena kava inferior korunarak ayrılır. Karaciğer, safra kesesi ve duodenumun ikinci bölümü ile kolon arasındaki bağlantılar kesildikten sonra, omentum rezeksiyon sınırlarına kadar çıkarılacak parçaya eklenir. Kolon ve ileumun rezeksiyon sınırları belirlendikten sonra kalacak uçlara ezici olmayan klempler konularak rezeksiyon tamamlanır. Rezeksiyon yapıldıktan sonra ileum ve kolon uçları arasındaki çap farkı belirginse ileumun antimezenterik kenarına kesi uygulanarak çap farkı azaltılır. Anastomoz uç uca, kolonun antimezenterik tenyası ile ileum ucu arasındaki uç-yan ya da yan yana yapılabilir. Anastomoz tek ya da çift kat halinde yapılabilir. Çift kat anastomozlar inverté olan bölümü artırarak anastomoz darlığı riski yaratabilir. Anastomoz yaparken önemli olan; mukozaların karşılıklı gelmesi, anastomoz uçları arasındaki gerginlik ve açıklık olmaması ve anastomoz uçlarındaki kan dolaşımının yeteli olmasıdır. Mukozadan geçmeyen tek kat sütür tekniği güvenli ve etkin olarak kullanılan standart tekniktir. Anastomoz tamamlandıktan sonra mezenter açıklığının tek tek ya da devamlı sütürlü kapatılması internal herniasyonu önler.

Transvers Kolon Tümörlerinde Cerrahi Tedavi

Transvers kolonun arteriyel dolaşımı orta kolik arter yanı sıra sağ ve sol kolik arter tarafından sağlanmaktadır. Lenfatik dolaşımında vasküler yapılar çevresinde olduğu için bazı yazarlar transvers kolon tümörlerinde subtotal kolektomi ve ileorektal anastomozu önermektedirler. Ancak, genel kabul gören yaklaşım, proksimal ve orta transvers kolon tümörlerinde genişletilmiş sağ kolektomi distal

transvers kolon ve splenik fleksura tümörlerinde ise genişletilmiş sol hemikolektomi uygulanmasıdır(27-29).

Genişletilmiş sağ hemikolektomide orta kolik arter köken aldığı yerin hemen distalinden bağlanmalıdır. Bu durumda transvers kolonun arterier kanlanması sol kolik arter tarafından sağlanmaktadır. Genişletilmiş sol hemikolektomide ise arteriel kanlanma sağ kolik arter yoluyla olmaktadır. Genişletilmiş sağ ve sol hemikolektomide diğer aşamalar sağ hemikolektomide olduğu şekilde yapılmaktadır. Transvers kolon tümörlerinde transvers kolektomi ve primer onarım sonrası anastamoz kaçacağı oranları, oldukça yüksektir. Bu duruma anastomoz hattındaki gerilimin yol açtığı düşünülmektedir. Bu nedenle günümüzde, bu ameliyat yerine genişletilmiş sol ya da sağ hemikolektomi tercih edilmektedir(30).

İnen Kolon Tümörlerinde Cerrahi Tedavi

İnen kolon tümörlerinde cerrahi tedavi, sol hemikolektomidir. Bu ameliyat sırasında inferior mezenterik arter (İMA) aorttan çıktığı yerden bağlanırken, orta kolik arterinde splenik fleksuraya yönelen dalı bağlanmaktadır. Tümörün yayılımını engellemek amacıyla vasküler ligasyonun tümör mobilize edilmeden önce yapılması önerilmiştir. Bu işlemde sonra kolon karın yan duvarına atlayan peritoneal katlantı açılarak serbestleştirilir. Bu sırada sol üreter, gonadal damarlar, sol böbrek, dalak ve aortanın yaralanmamasına özen gösterilmelidir. Sol hemikolektomi ile distalde üst rektum ya da distal sigmoid kolona kadar olan bölüm rezeke edilmiş olmaktadır. Kolon uçları arasındaki anastomozun retroileal olarak yapılması anastomozun gergin olmasını engeller(29). Retroileal anastomoz yapılırken transvers kolon ucu ileokolik ve distal ileal damarlar arasındaki ileal mezenterin avasküler bölümünden geçirilir ve distal sigmoid kolon ya da üst rektumla anastomoz edilir. Eğer transvers kolon ucu, buna rağmen distale yaklaştırılamıyorsa orta kolik arter bağlanarak daha fazla serbestleştirme sağlanabilir. Bu durumda kolon, ileokolik ve sağ kolik arter tarafından beslenir.

Sigmoid Kolon Tümörlerinde Cerrahi Tedavi

Sigmoid kolon tümörlerinde uygulanan ameliyat tipi sigmoid kolektomidir. Bu ameliyat sırasında sigmoidal ve süperior rektal arterler bağlanmaktadır. Daha sonra, sigmoid kolon sol üreter, gonadal damarlar korunarak serbestleştirilir. Sigmoid kolektomiye takiben inen kolon ile üst rektum arasında elle ya da stapler aletler yardımıyla anastomoz yapılır.

Subtotal ya da Total Kolektomi

Subtotal ya da total kolektomiden sonra, anastomozun sigmoid kolon distaline ya da üst rektuma yapılması hem geniş bir rezeksiyona olanak sağlamakta hem de anastomozun daha kolay gerçekleştirilmesine izin vermektedir. Rezeksiyon tamamlandıktan sonra terminal ileum ile sigmoid kolon distali ya da üst rektum arasında anastomoz yapılır.

REKTUM KANSER CERRAHİSİ

Rektal kanserin temel tedavisi cerrahidir. Tedaviden beklenen amaçlar;

- 1.Hastanın iyileştirilmesi için primer kanserin "enblock" rezeksiyonu
- 2.Lokorejyonel rekürrensın önlenmesi
- 3.Sfinkterin korunması, intestinal devamlılığın sağlanması ve normal anorektal fonksiyonun korunması
- 4.Seksüel ve üriner fonksiyonu korumayı sağlayacak olan pelvik otonomik sinir sisteminin bütünlüğünün sağlanması.

DİSTAL REZEKSİYON MARJİNİ

Onkolojik açıdan yeterli distal rezeksiyon marjin (DRM)'nin ne olduğu daha iyi anlaşıldıktan sonra radikal abdominoperineal rezeksiyon (APR)'den sfinkter koruyucu tekniklere doğru tarihi bir yönelim gerçekleşmiştir. Distal rezeksiyonların 5cm'den fazla yapılanlarıyla 2cm'den az yapılanları arasında lokal rekürrens ve sağ kalım avantajı açısından bir fark olmadığı görüldü(31-32). Rektal

tümör egzofitik ise veya villöz bir lezyon ise ve rezeksiyon sınırlarının içine iyi alındığı düşünülüyorsa piyesin gross incelemesinde 1cm'lik marj bile kabul edilebilir. Alt rektum yerleşimli tümörlerde preoperatif radyoterapi sonrası 1-2 cm'lik marj yeterli olabilir, çünkü lezyonun periferinde malign hücre bulunması çok daha az olasıdır. Bugün için genel olarak yeterli distal cerrahi sınır 1,5-2cm dir.

İNTRAOPERATİF KOMPLİKASYONLAR

- 1) Anastomoz uçlarının devaskülarizasyonu
- 2) Anastomoz hattında hematom
- 3) Dar anastomoz
- 4) İntraoperatif kontaminasyon
- 5) Komşu organ yaralanmaları
- 6) Kolonun dönük olarak anastomozu

Anastomoz uçlarının devaskülarizasyonu: Rezeksiyon yapıldıktan sonra uç-uca yapılacak anastomoz uçlarının tabii rengini değiştirmesi, uçlarındaki beslenme yetersizliğinin belirtisidir. Uçlarının 1,5 cm den daha fazla devaskülarize edilmesi veya rezeksiyon hattının antimezokolik tarafının mezokolik taraftan daha uzun bırakılması sonucu ortaya çıkan bu durum, postoperatif dönemde ortaya oldukça endişe verici dikiş yetersizliği komplikasyonunu doğurur. Bu nedenle, siyanoz görüldüğünde kolon uçlarını biraz daha rezeke edip, uçların normal kanayıp kanamadığı gözle görüldükten sonra, anastomoz işlemi başlatılmalıdır.

Anastomoz hattında hematom: Anastomoz hattına yakın olan küçük arteriollerin yaralanması sonucu ortaya çıkar. Küçük hematomlara 5–6 dk'lık bir kompresyon yeterli olur. Ancak büyüme eğilimi gösteren hematomlarda kanayan damar bulunup dikişli bağlama ile kanama durdurulmalıdır. Bu

girişimin yetersiz veya başarısız olduğu durumlarda anastomoz hattı tekrar rezeke edilerek anastomoz yenilenmelidir.

Dar anastomoz: Devamlı dikiş kullanılması, ipliğin çekilmesiyle anastomoz hattı daralır. Ayrıca mukoza inversiyonunun fazla olması dar anastomozun sorumlusudur. Dikişlerin tek tek konulması, iki sıra dikişle yapılan anastomozlarda birinci ve ikinci sıra dikişler konurken fazla doku alınıp inversiyon yapılmasından sakınılmalıdır.

İntraoperatif kontaminasyon: Genellikle yetersiz preoperatif hazırlık veya acil ameliyat yapılma zorunluluğunda ortaya çıkan bir komplikasyondur. Deneyimsiz cerrahlarca dokuyu ezmeyen ve barsağı kapatan klemplerin kullanılmadığı veya anastomoz uçlarının iyi kanlanıp kanlanmadığını kontrolü nedeni ile klemplerin açılması sırasında barsak içeriği gerekli önlem alınmadığı takdirde, ameliyat sahasını kontamine edebilir.

Komşu organ yaralanmaları: Hastalığın cinsine bağlı veya iatrojenik olarak, üreter, vena kava inferior, mesane, dalak, duodenum, ince barsaklar, mide ve hatta karaciğer yaralanabilir. Yeterli bir ameliyat alanı sağlanması ve dikkatli hazırlıkla bu komplikasyonların çoğundan kaçınılabilir. Ancak malign hastalıkların infiltrasyonu ve destrüksiyonu sonucu bazen bu komplikasyonlar kaçınılmaz olabilir. Önemli olan yapılacak işlemi iyi bilmek ve varsa hatayı anında onarmaktır.

Kolonun dönük olarak anastomozu: Anatomik pozisyona getirilen uçların askı dikişleri ile işaretlenerek, uygun uçların yan yana getirilip anastomozun yapılması ile bu komplikasyonlar önlenir.

POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLAR

- 1) Dikiş yetersizliği
- 2) Paralitik ileus
- 3) Mekanik obstrüksiyon

4) Kolo-kütan fistüller

5) İnsizyon açılması

6) Yara enfeksiyonu

7) İntraabdominal abse

Kolon kanserleri en fazla 40–70 yaş arasında görülmektedir, bu yaşlardaki hastalarda aynı zamanda kalp, akciğer, böbrek hastalıkları, diabetes mellitus ve komplikasyonları sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle postoperatif dönemde ortaya çıkması olası kardio-pulmoner komplikasyonlar dikkatle izlenmelidir. Bunun dışında intraperitoneal komplikasyonların da gözden uzak bulundurulmaması zorunludur.

Dikiş yetersizliği: Dikiş yetersizliğinin en belli başlı nedenleri anastomoz hattının beslenme bozukluğu ve enfeksiyondur. Daha öncede belirtildiği gibi uçların aşırı devaskülarize edilmesi, dikişlerin gereğinden daha sık konulması anastomoz uçlarının beslenme bozukluğuna ve doku nekrozuna neden olur. Yetersiz mobilizasyon sonucu anastomozun gergin olması bir taraftan beslenme bozukluğuna, diğer taraftan da fiziki gerilme ile anastomozun açılmasına neden olur. Yaşlı olan bu hastalarda arteriosklerotik değişiklikler nedeniyle, kolonun biyolojik aktivitesine ters yönde etki edecek her etken yara iyileşmesini de etkileyecektir.

Paralitik ileus ve mekanik barsak obstrüksiyonu: Genellikle dikiş yetersizliği sonucu gelişen lokal veya genel peritonit, barsağın hemorajik veya anemik nekrozu, adezyonlar, primer veya sekonder anastomoz darlıkları olaydan sorumludur.

Kolokütan fistüller: Dikiş yetersizliği veya mezokolon ve kolon duvarında iatrojenik oluşturulan hematomlar daha sonra barsak duvarı nekrozuna neden olarak fistülleri oluştururlar.

Yara enfeksiyonu ve insizyon açılması: Bu komplikasyonun en önemli nedeni asepsi ve antisepsi kurallarına ve cerrahi tekniğe uyulmamasıdır. Barsak içeriğinin yara dudaklarına bulaşması, delik eldivenle ameliyata devam edilmesi, anastomoz yapıldıktan sonra eldivenlerin cerrahi aletlerin ve kompreslerin değiştirilmemesi yalnız yara enfeksiyonuna değil, bazen evantrasyon ve evisserasyon nedeni olmaktadır. Özellikle hipoproteinemisi olan, herhangi bir nedenle kortikosteroid ve antiromatizmal ilaç kullanan anemik, kalp yetmezliği gibi hipoksiye eğilimi olan çinko, bakır eksikliği veya avitaminozu olan hastalar bu tehlikeye daha çok maruz kalırlar.

Abse oluşumu: Dikiş yetersizliği ve ameliyat sahasının infekte edilmesi sonucu intraabdominal abse gelişebilir. Hastanın yakın takibiyle saptandığında drenaj ve uygun antibiyotik uygulanmalıdır.

KOLON KANSERLERİNDE KEMOTERAPİ VE RADYOTERAPİ

Kolon kanserlerinin cerrahi tedavisinde geniş ve radikal girişimler yapılmasına karşın hastaların büyük bir kesimi, batin içi nüks ve yayılmalardan kaybedilmektedir. Bu nedenle gerek sistemik ve gerekse lokal etkilerinin olabileceği düşüncesi ile kemo ve radyoterapi tedaviye eklenmiştir. Kolon kanserlerinde ilk kemoterapi 1943 yılında azotmustartla başlamış ve bir süre sonra alkileyici ilaçlar tedaviye sokulmuştur. 1956'da 5-Florourasil uygulanmış ve 1970'e kadar tek ilaç olarak tedavide yer almıştır. Ayrıca 5- Florourasil karaciğer metastazlarını azaltmak amacı ile portal perfüzyon şeklinde verilmiş, böylece karaciğer metastazlarının azaldığı ve sağ kalımın arttığı bildirilmiştir. Günümüzde 5- Florourasil +levamisol ve 5- Florourasil + leukoverin, en çok kullanılan kemoterapi modelleridir. Levamisol, bilindiği gibi antihelmintik olup bir immunsistem modülatörü ve uyarıcısı olduğu belirlenmiştir. Kolon kanserlerinde kemoterapi neoadjuvan, adjuvan veya palyatif amaçlı sistemik ve periton içi olarak uygulanabilmektedir. Kolon kanserlerinin evrelerine göre günümüzde önerilen tedavi şeması:

Evre-Tedavi

- 1.Küratif rezeksiyon + takip
- 2.Küratif tedavi ve küratif KT(5- Florourasil +levamisol,5- Florourasil +Levamisol)
- 3.Kemoterapi = 5- Florourasil +levamisol,5- Florourasil +leukoverin

Hastanın genel durumu ve biyolojik aktivasyonu iyi ise kemoterapi, cerrahiden 10–14 gün sonra başlayabilir. Ancak genelde önerilen süre 4 haftadır. Kemoterapiden önce hastanın yarası tamamen iyileşmiş olmalı ve infeksiyon bulgusu olmamalıdır. Kolon kanserlerinde 1980 de periton içi hipertermik kemoterapi uygulamaya sokulmuş ve bununla ilgili etkili sonuçlar bildirilmiştir.

Periton içi kemoterapi uygulanması için;

- 1.Metastazlar yaygın nodüller halinde olmalı
- 2.Sıvı sıcaklığı 42–44 derece olmalı
- 3.2 litre sıvı kullanılması ve tümörlü periton yüzeyi sıvı ile temas etmeli
- 4.Uygulamadan sonra tüm sıvı dışarı alınmalıdır.

Burada kullanılan ilaçlar 5- Florourasil + mitomisin C ve cisplatindir.

REKTUM KANSERİNDE KEMOTERAPİ VE RADYOTERAPİ

Günümüzde rektum hastalıkları tedavisinde yeterince deneyim sahibi ve modern cerrahi ilkeleri (mezorektum eksizyonu, güvenli distal ve çevresel cerrahi sınır, rektumun tümörisid madde ile yıkanması, vb.) eksiksiz uygulayan cerrahların kişisel serilerinde nüksün %4–5 'lere kadar indirildiğini görüyoruz. Nüks tümörlerin tedavisindeki zorluklar, hastaların yaşam kalitesinin olumsuz yönde

etkilenmesi ve sağ kalım oranlarının düşük olması yerel-bölgesel tümör nüksünü azaltacak kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) gibi tedavileri gündeme getirmiştir. Gastrointestinal Tumor Study Group'un 1975'te başlayan çalışmasında (GITSG-7175), evre II ve III rektum tümörleri radikal cerrahi sonrası 4 gruba ayrılmışlardır. Cerrahi Kontrol koluna karşı adjuvan radyoterapi (40-48 Gy), adjuvan kemoterapi (5-Fluorourasil + Metil CCNU) ve adjuvan radyokemoterapi (RT esnasında, ilk ve son 3'er gün 5-Fluorourasil) kolları araştırılmıştır. Bu çalışmada ortalama 80 aylık takip sonrası cerrahi kontrol grubunda %55 oranında nüks görülürken, radyokemoterapi birleşik tedavi kolunda nüks en düşük oranda (%33) bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.009$). Yedi yıllık takip sonucunda ise birleşik tedavi kolunda genel sağ kalım üstünlüğü de gösterilmiştir ($p = 0.05$). Evre IV metastatik rektum kanserlerinde ya da nüks kanserlerde cerrahi girişimden yarar umulmuyorsa, hastaların yaşam kalitesini düzeltmek amacıyla 5-Fluorourasil ile palyatif kemoterapi yapılabilir. 5-Fluorourasil metotreksat ya da lökoverin ile birlikte kullanıldığı zaman daha sitotoksik olmakta, tedaviye cevap oranı artmaktadır. İleri evre kolorektal tümörlerde 5-Fluorourasil ile yapılan tedavilerde etkili sonuç alınmadığı takdirde ikinci seçenek ilaçlar faz I ve faz II çalışmalarda denenmiştir. Bu ilaçlar arasında topoizomeraaz I engelleyicileri (Irinotecan), timidilat sentetaz engelleyicileri (Raltitrexed), oral 5-Fluorourasil benzerleri (UFT, Capecitabine, S-1) ve Oksaliptatin sayılabilir. İleri evredeki rektum kanserlerinin adjuvan tedavisinde kemoterapi ve radyoterapinin birlikte uygulanmasının genel kabul görmesine karşın, radyoterapinin zamanlaması üzerinde tartışmalar devam etmektedir. Radyoterapi ameliyat sonrasında, sırasında ya da öncesinde verilebilir.

Ameliyat sonrası radyoterapinin avantajları şunlardır:

1-Patolojik evre kesinleşir, ancak gerekli olgularda radyoterapi ve kemoterapi yapılır. Günümüzde bu avantaj ameliyat öncesi endorektal ultrasonografinin evreyi %90'lara varan doğrulukla belirlemesi sonucu ortadan kalkmıştır.

2-Ameliyat ışınlanmamış bir alanda yapıldığı için ameliyat sonrası komplikasyon oranı düşüktür.

3-Tanı konulduktan sonra ameliyata dek geçecek sürede zaman kaybedilmez.

Ameliyat öncesi radyoterapinin avantajları ise şöyle sıralanabilir:

1-Radyoterapi öncesi değerlendirme sonuçlarına göre abdominoperineal rezeksiyon adayı olan hastalarda tümör boyutları küçültülerek sfinkterleri koruma şansı doğar.

2-Cerrahi girişim sırasında oluşacak habis hücre ekilmesi en aza iner.

3-Barsaklar ameliyat sonrası kemo-radyoterapinin toksik etkilerinden korunmuş olurlar.

4-Kolo-rektal ya da kolo-anal anastomoz ışın sahası dışında kalan kolon ile yapılacağı için, ameliyat sonrası anastomoz komplikasyonları azaltılmış olur.

5-Olguların %5'inde rektumda tümör hücrelerine rastlanmaz.

6-Etkili endorektal ultrasonografi uygulamaları ile ameliyat öncesi radyoterapiye aday hastalar belirlenebilmektedir, böylelikle gereksiz radyoterapiden kaçınılmaktadır.

MATERYAL ve METOD

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Genel Cerrahi Kliniğinde Aralık 2011-Ağustos 2014 yılları arasında kolorektal kanser nedeniyle küratif amacıyla tedavi edilen 137 hasta çalışmaya alınmıştır. Datalar prospektif olarak tutulan hasta kayıtlarının retrospektif analizi ile elde edilmiştir. Genel sağ kalım süresi tanı tarihinden hastalık nedeniyle ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Hastalısız sağ kalım süresi tanı tarihinden ilk nüksün saptandığı tarihe kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Hastalısız sağ kalım için belirlenen risk faktörleri yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, lenf nodu metastaz varlığı, tümör nodülü varlığı, lenfovasküler invazyon, tümör diferansiyasyonu, CEA düzeyi, KC metastaz varlığı, Dukes sınıflaması şeklinde belirlendi. Preoperatif tüm hastalara kolonoskopi ve bilgisayarlı tomografi yapıldı. Tümör markırları preoperatif olarak bakıldı. Karaciğer metastazı varlığı preoperatif ve peroperatif bulgulara göre karar verildi. Tümör nodülü, lenfovasküler invazyon, tümör diferansiyasyonu varlığı histopatolojik bulgulara göre yapıldı. Dukes sınıflaması patolojik bulgulara ve karaciğer metastaz varlığına göre yapıldı. Hasta kayıtlarına poliklinik ve servis dosyaları, patoloji raporları değerlendirilerek ulaşılmıştır. Hastaların tamamına yakını telefonla aranmış ve hastalar hakkında bilgi alınmıştır.

İSTATİSTİK YÖNTEMİ

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi, Fisher's Exact Test, Fisher-Freeman-Halton Test ve Yates Continuity Correction Test (Yates düzeltmeli Ki-kare) kullanıldı. Sağ kalımların değerlendirmesinde ise Kaplan Meier Sağkalım analizi ve Log Rank Test kullanıldı. Yaşam süresi üzerinde etkili olan faktörleri belirlemede Cox Regresyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,01$ ve $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

SONUÇLAR

Çalışma, aralık 2011 ile ağustos 2014 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Genel Cerrahi Kliniğinde %41,6'sı (n=57) kadın, %58,4'ü (n=80) erkek toplam 137 olgu ile yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 25 ile 89 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $64,05 \pm 11,41$ yıl olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılan olguların hastalık rekürrens süreleri 1 ile 45 ay arasında değişmekte olup, ortalama $17,91 \pm 11,63$ ay olarak saptanmıştır. Aynı şekilde olguların yaşam süreleri 1 ile 45 ay arasında değişmekte olup, ortalama $20,15 \pm 11,90$ ay olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılan olguların prognoz (hastalık rekürrensine kadar geçen zaman) süreleri de 1 ile 45 ay arasında değişmekte olup, ortalama $17,91 \pm 11,63$ ay olarak saptanmıştır. Çıkarılan lenf nodu sayısı ortalama $24,09 \pm 1,08$ olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya katılan olguların %12,4'ünde (n=17) karaciğer metastazı saptanırken, %87,6 'ında (n=120) karaciğer metastazı yoktu. Olguların %32,8'inde (n=41) CEA düzeyi yüksekken %67,2'inde (n=96) CEA düzeyi normal sınırlardaydı. Ayrıca olguların %23,4'ünün (n=32) tümör lokasyonu sağ kolon olarak saptanırken, %35'inin (n=48) sol kolon ve %41,6'sının (n=57) rektum olarak saptanmıştır. Olguların %84,7'sine (n=116) açık cerrahi operasyon yapılırken, %15,3'üne (n=21) laparoskopik operasyon yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların %5,1'inde (n=7) intraoperatif komplikasyon saptanırken, olguların %20,4'ünde (n=28) postop komplikasyon saptanmıştır.

Çalışmaya katılan olguların %6,7'sinin (n=9) tümör diferansiyasyonu iyi olarak saptanırken, %88,1'inin (n=119) orta, %3,7'sinin (n=5) kötü ve %1,5'inin (n=2) musinöz olduğu görülmüştür. Olguların %46,7'sinde (n=64) lenfovasküler invazyon saptanmıştır. Aynı şekilde olguların %27'sinde (n=37) perinöral invazyon saptanmıştır. Çalışmaya katılan olguların %7,3'ünde (n=10) T1, %12,4'ünde (n=17) T2, %70,8'inde (n=97) T3, %9,5'inde (n=13) T4 tümör saptanmıştır. Olguların %48,2'sinde (n=66) lenf nodu metastazı saptanmıştır. Yine olguların %21,2'sinde (n=29) tümör nodülü

saptanmıştır. Olguların %15,3'ü (n=21) Dukes A olarak saptanırken, %32,8'i (n=45) Dukes B, %38,7'si (n=53) Dukes C ve %13,1'i (n=18) Dukes D olarak saptanmıştır.

Tablo 1: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

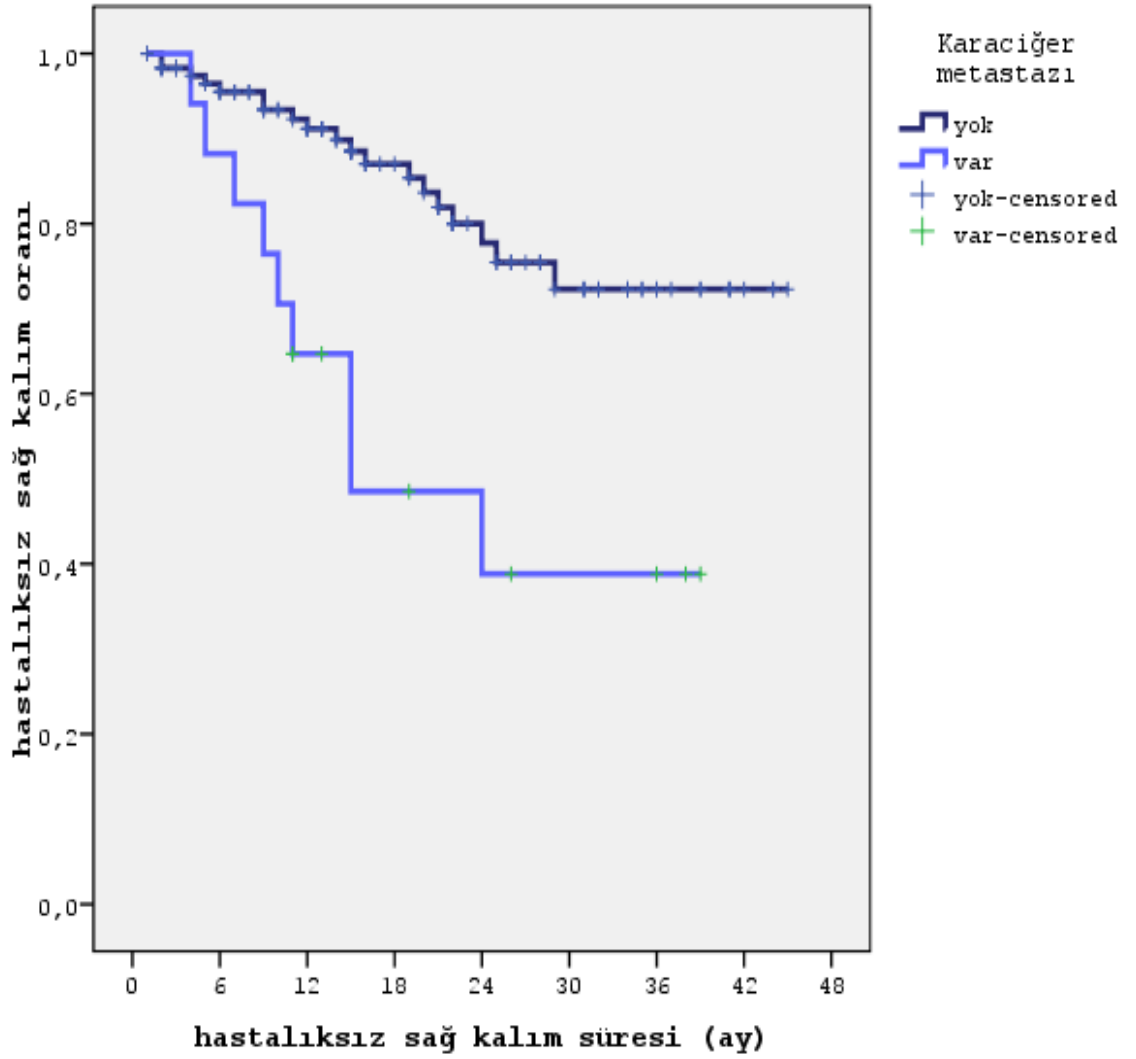
		Min – Max	Ort±SS
Yaş		25 – 89	64,05±11,41
Nüks Süresi Hastalısız		1 – 45	17,91±11,63
Yaşam Süresi (Ay)		1 – 45	20,15±11,90
Prognoz Süresi (Ay)		1 – 45	17,91±11,63
Çıkarılan lenf nodu sayısı		3 – 80	24,09±1,08
		n	%
Cinsiyet	Kadın	57	41,6
	Erkek	80	58,4
Preop KC Metastaz	Yok	120	87,6
	Var	17	12,4
CEA yüksekliği		41	32,8
Tümör Lokasyon	Sağ Kolon	32	23,4
	Sol Kolon	48	35,0
	Rektum	57	41,6
Operasyon Şekli	Açık Cerrahi	116	84,7
	Laparoskopik	21	15,3
İntraoperatif Komplikasyon		7	5,1
Postop Komplikasyon		28	20,4
Tümör Diferansiyasyonu	İyi + Orta	128	94,8
	Kötü + Musinöz	7	5,2
Lenfovasküler İnvazyon		64	46,7
Perinöral İnvazyon		37	27,0
T durumu	T1	10	7,3
	T2	17	12,4
	T3	97	70,8
	T4	13	9,5
Lenf nodu metastaz varlığı		66	48,2
Tümör Nodülü Varlığı		29	21,2
Dukes (Stage)	Stage A	21	15,3
	Stage B	45	32,8
	Stage C	53	38,7
	Stage D	18	13,1
Hastalık Rekürrensi		28	20,4
Hastalık Spesifik Mortalite		10	7,3
Prognoz		28	20,4

Çalışmaya katılan olguların %20,4'ünde (n=28) hastalık rekürrensi gözlenmektedir. Aynı şekilde olguların %7,3'ünde (n=10) hastalık nedeniyle mortalite saptanmış ve %20,4'ünde (n=28) prognoz saptanmıştır. Hastaların demografik özellikleri tablo 1'de görülmektedir.

65 yaş altı gruptaki olgularda; hastalısız (prognozsuz) sağkalım oranı %81.1 olup ortalama sağkalım süresi $34,26 \pm 1,97$ yıl; "65 yaş üstü" gruptaki olgularda ise sağkalım oranı %78.4 ve ortalama sağkalım süresi $34,77 \pm 2,12$ yıl olup aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Kaplan Meier; Log Rank Test=0,110; $p > 0,05$).

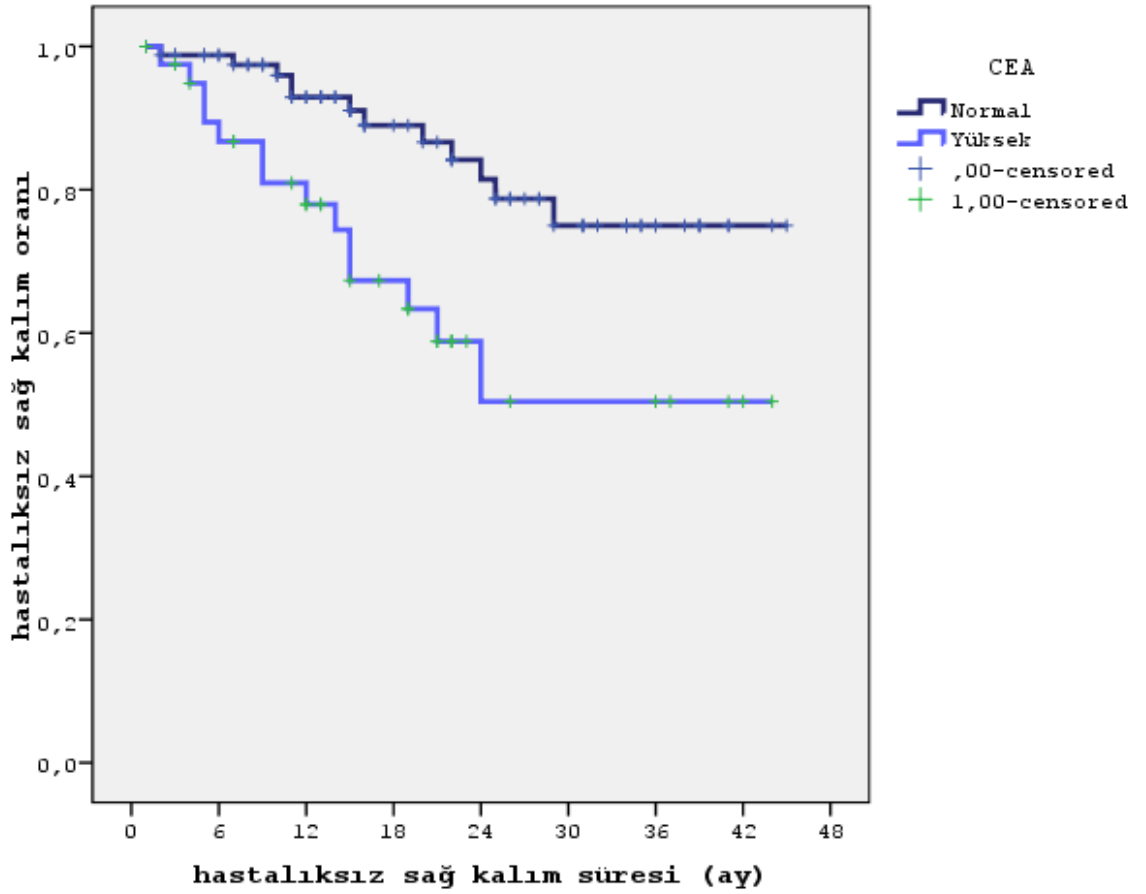


Karaciğer metastazı gözlenen olgularda; hastaliksız sağkalım oranı %47.1 olup ortalama sağkalım süresi $22,60 \pm 3,64$ yıl; karaciğer metastazı gözlenmeyen olgularda ise sağkalım oranı %84.2 ve ortalama sağkalım süresi $37,25 \pm 1,57$ yıl olup aralarında anlamlı farklılık saptanmıştır (Kaplan Meier; Log Rank Test=0,001; $p < 0,01$) (Şekil 1).



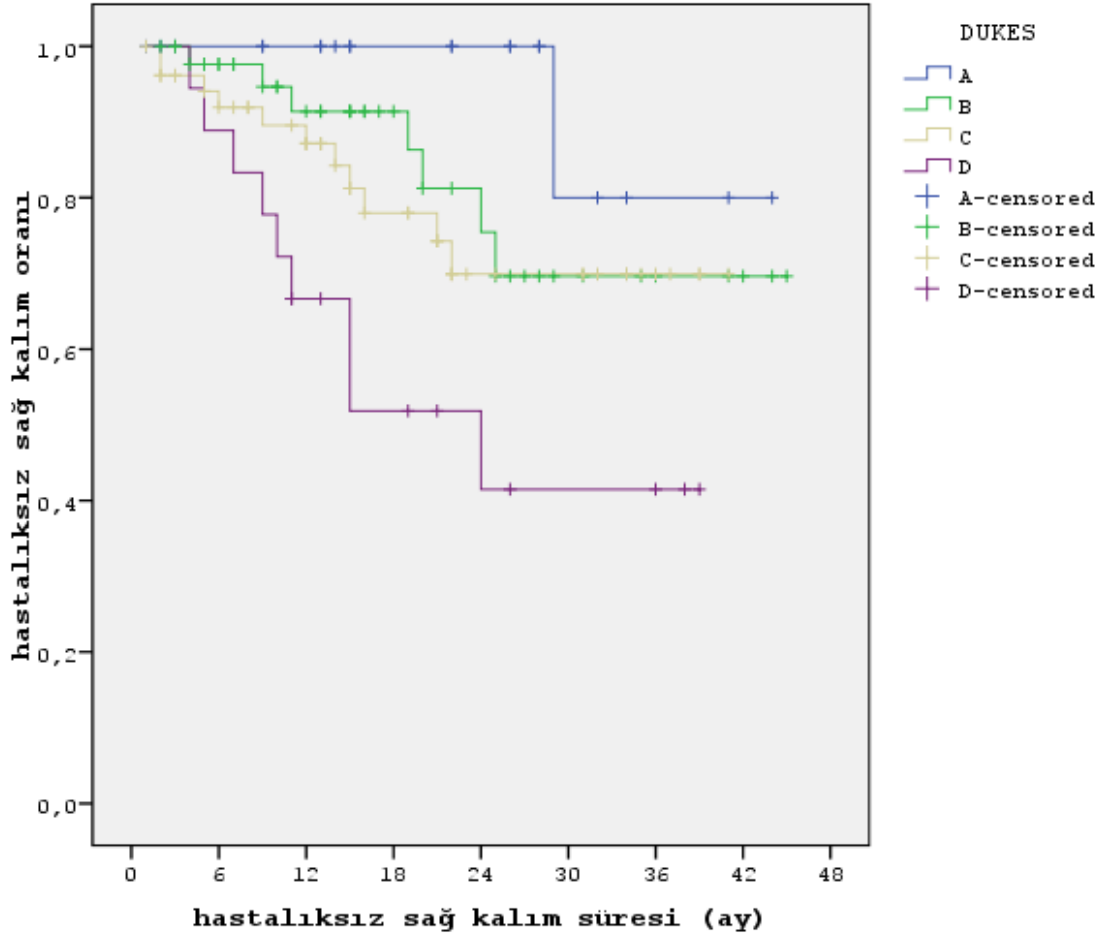
Şekil 1: Karaciğer metastazı için hastaliksız sağ kalım eğrisi

CEA'sı yüksek olan olgularda; hastaliksız sağkalım oranı %65.9 olup ortalama sağkalım süresi 28,94±3,09 yıl; CEA'sı normal olan olgularda ise sağkalım oranı %85.7 ve ortalama sağkalım süresi 38,38±1,69 yıl olup aralarında anlamlı farklılık saptanmıştır (Kaplan Meier; Log Rank Test=0,003; p<0,01) (Şekil 2).



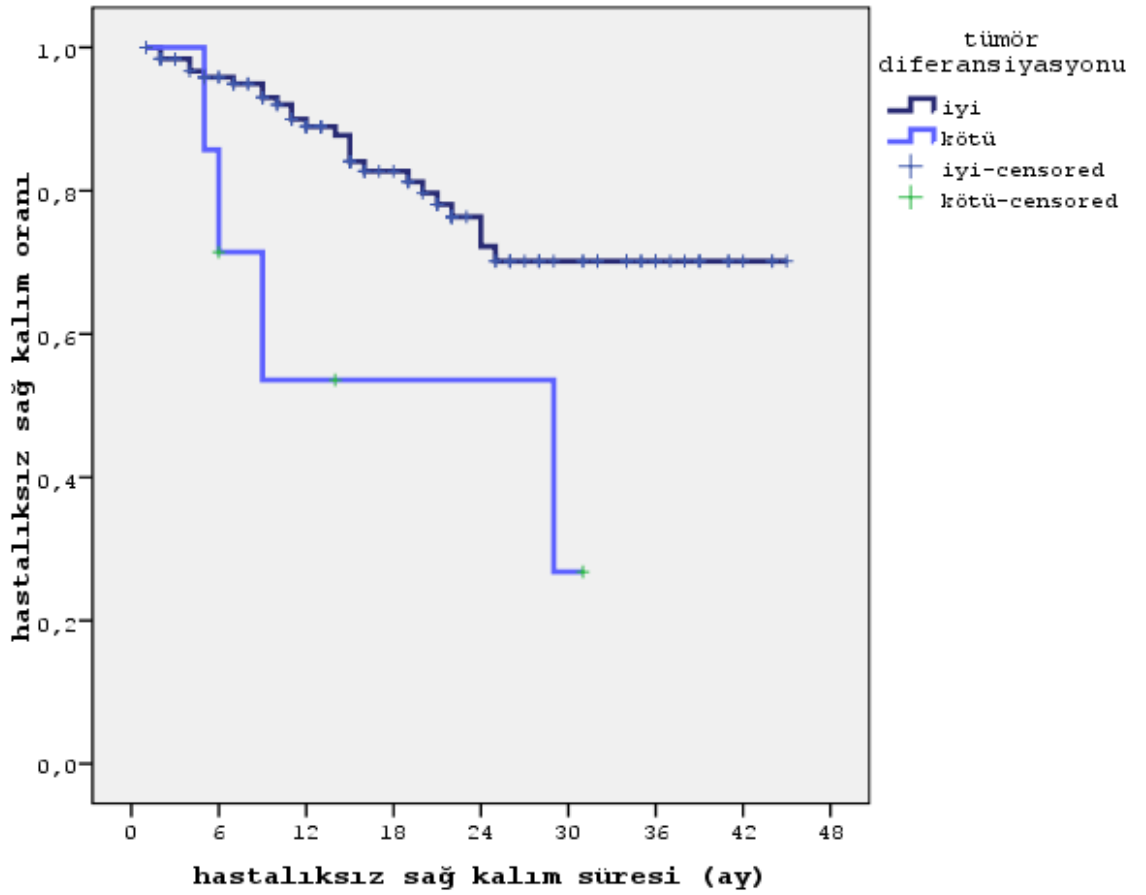
Şekil 2: CEA için hastaliksız sağ kalım eğrisi

Dukes A olan olgularda; hastaliksız sağ kalım oranı %95,2 olup ortalama sağ kalım süresi 41,00±2,68 yıl; Dukes B olan olgularda sağ kalım oranı %84,4 ve ortalama sağ kalım süresi 36,88±2,64 yıl; Dukes C olan olgularda sağ kalım oranı %79,2 ve ortalama sağ kalım süresi 32,59±2,18 yıl; Dukes D olan olgularda sağ kalım oranı %84,4 ve ortalama sağ kalım süresi 23,44±3,57 yıl olup aralarında anlamlı farklılık saptanmıştır (Kaplan Meier; Log Rank Test=0,007; p<0,01) (Şekil 3).



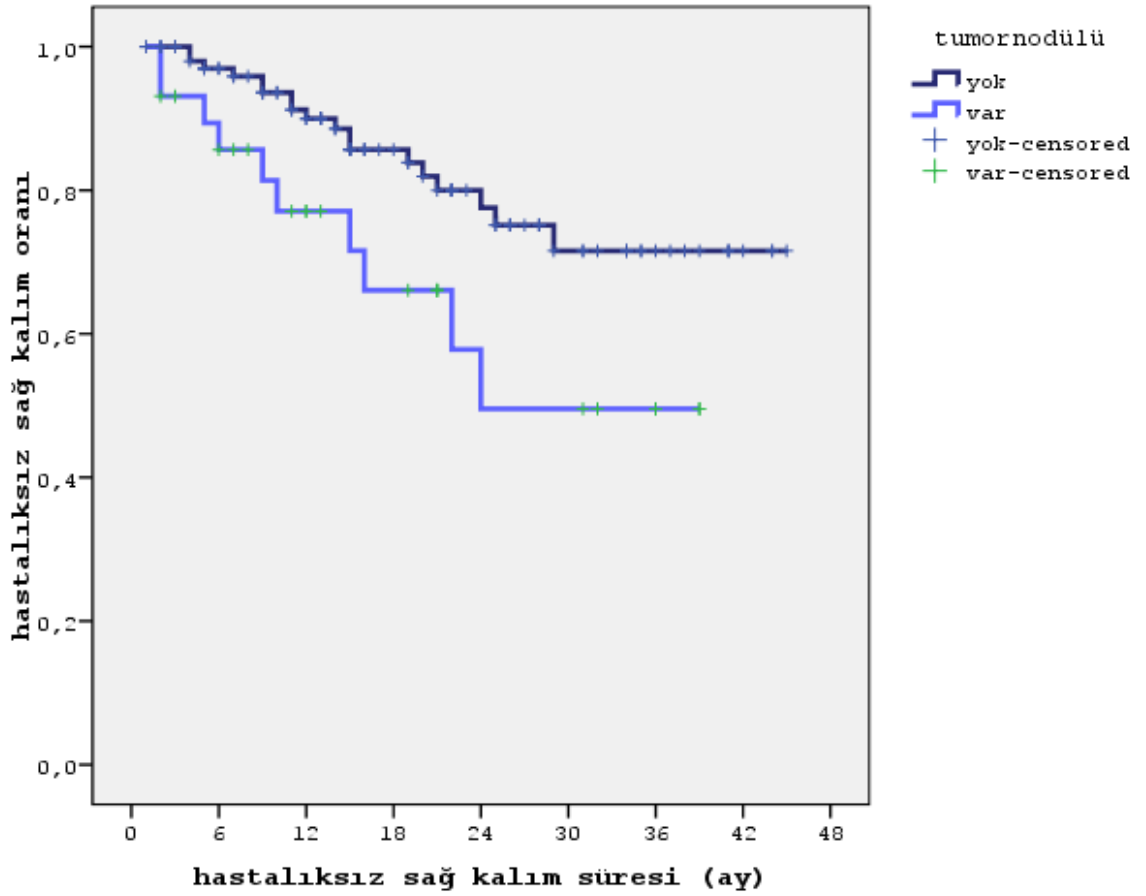
Şekil 3: Dukes sınıflaması için hastaliksız sağ kalım eğrisi

Tümör diferansiyasyonu kötü olan olgularda (kötü + musinöz diferansiyasyon); hastaliksız sağ kalım oranı %42,9 olup ortalama sağ kalım süresi $19,25 \pm 4,64$ yıl; tümör diferansiyasyonu iyi olan olgularda (iyi + orta diferansiyasyon) ise sağ kalım oranı %81,3 ve ortalama sağ kalım süresi $36,15 \pm 1,56$ yıl olup aralarında anlamlı farklılık saptanmıştır. (Kaplan Meier; Log Rank Test=0,009; $p < 0,01$) (Şekil 4).



Şekil 4: Tümör diferansiyasyonu için hastaliksız sağ kalım eğrisi

Tümör nodülü pozitif olan olgularda; hastaliksız sağ kalım oranı %65,5 olup ortalama sağ kalım süresi $26,20 \pm 3,06$ yıl; tümör nodülü olmayan olgularda ise sağ kalım oranı %83,3 ve ortalama sağ kalım süresi $37,02 \pm 1,65$ yıl olup aralarında anlamlı farklılık saptanmıştır (Kaplan Meier; Log Rank Test=0,028; $p < 0,01$) (Şekil 5).



Şekil 5: Tümör nodülü için hastaliksız sağ kalım eğrisi

Lenfovasküler invazyon olan olgularda; hastaliksız sağ kalım oranı %73,4 olup ortalama sağ kalım süresi $31,15 \pm 2,13$ yıl; lenfovasküler invazyon olmayan olgularda ise sağ kalım oranı %84,9 ve ortalama sağ kalım süresi $36,99 \pm 2,13$ yıl olup aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Kaplan Meier; Log Rank Test= 0,230; $p > 0,05$).

Lenf nodu tutulumu pozitif olan olgularda; hastaliksız sağ kalım oranı %74,2 olup ortalama sağ kalım süresi $30,90 \pm 2,02$ yıl; nod tutulumu negatif olan olgularda ise sağ kalım oranı %84,5 ve ortalama sağ kalım süresi $37,33 \pm 2,04$ yıl olup aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Kaplan Meier; Log Rank Test= 0,162; $p > 0,05$).

Tümör lokalizasyonu sağ kolon olan olgularda; hastaliksız sağ kalım oranı %84,4 olup ortalama sağ kalım süresi $38,33 \pm 2,72$ yıl; tümör lokalizasyonu sol kolon olan olgularda sağ kalım oranı %72,9 ve ortalama sağ kalım süresi $30,42 \pm 2,38$ yıl; tümör lokalizasyonu rektum olan olgularda sağ kalım oranı %82,5 ve ortalama sağ kalım süresi $34,70 \pm 2,49$ yıl olup aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Kaplan Meier; Log Rank Test=0,398; $p > 0,05$).

Cinsiyeti erkek olan olgularda; hastaliksız sağ kalım oranı %78,8 olup ortalama sağ kalım süresi $34,99 \pm 2,06$ yıl; cinsiyeti kadın olan olgularda ise sağ kalım oranı %80,7 ve ortalama sağ kalım süresi $35,10 \pm 2,30$ yıl olup aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Kaplan Meier; Log Rank Test=0,833; $p > 0,05$).

Tablo 3: Prognoza göre Sağkalım Analizi

	N	Prognoz	Hastaliksiz Yaşayan	Hastaliksiz Sağkalım Oranı (%)	Hastaliksiz Ortalama Sağkalım Süresi (ay)	Log Rank (Mantel-Cox)
Yaş						
Yaş <65	63	12	51	81,1	34,26±1,97	0,740
Yaş >65	74	16	58	78,4	34,77±2,12	
Preop KC Metastaz						
Var	17	9	8	47,1	22,60±3,64	0,001**
Yok	120	19	101	84,2	37,25±1,57	
CEA						
Yüksek	41	14	27	65,9	28,94±3,09	0,003**
Normal	84	12	72	85,7	38,38±1,69	
Dukes (Stage)						
Stage A	21	1	20	95,2	41,00±2,68	0,007**
Stage B	45	7	38	84,4	36,88±2,64	
Stage C	53	11	42	79,2	32,59±2,18	
Stage D	18	9	9	50,0	23,44±3,57	
Tümör Diferansiyasyonu						
Kötü	7	4	3	42,9	19,25±4,63	0,009**
İyi	128	24	104	81,3	36,15±1,56	
Tümör Nodülü						
Var	29	10	19	65,5	26,19±3,05	0,028*
Yok	108	18	90	83,3	37,02±1,65	
Lenfovasküler İnvazyon						
Var	64	17	47	73,4	31,15±1,97	0,230
Yok	73	11	62	84,9	36,99±2,13	
Lenf nodu						
Pozitif	66	17	49	74,2	30,90±2,02	0,162
Negatif	71	11	60	84,5	37,33±2,04	
Tümör Lokalizasyon						
Sağ Kolon	32	5	27	84,4	38,33±2,72	0,398
Sol Kolon	48	13	35	72,9	30,42±2,38	
Rektum	57	10	47	82,5	34,70±2,49	
Cinsiyet						
Erkek	80	17	63	78,8	34,99±2,06	0,833
Kadın	57	11	46	80,7	35,10±2,30	

Kaplan Meier Log Rank Testine göre hastaliksız sağ kalıma etki eden faktörler; CEA yüksekliği, karaciğer metastaz varlığı, tümör diferansiyasyonu, Dukes sınıflaması ve tümör nodülü olarak saptandı. Hastaliksız sağ kalım için bağımsız risk faktörlerini saptamak için Cox regresyon analizi yapıldı. Buna göre CEA yüksekliği ($p < 0,05$), HR 2,687 (%95 CI: 1,199-6,018), karaciğer metastaz varlığı ($p < 0,05$) HR 3,036 (%95 CI: 1,310-7,036) ve tümör diferansiyasyonu ($p < 0,01$) HR 4,447 (%95 CI: 1,470-13,451) hastaliksız sağ kalıma etki eden bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Cox regresyon modeli tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 4: Tüm Olgularda karaciğer Metastazı, tümör diferansiyasyonu, CEA yüksekliği, Dukes ve Tümör Nodülü için Cox Regresyon Analizi

<u>Tüm Olgularda</u>	Progresyon Süresi		
	HR	95% CI	P Value
Preop KC Metastaz	3,036	1,310-7,036	0,010*
Tümör Diferansiyasyonu	4,447	1,470-13,451	0,008**
Cea	2,687	1,199-6,018	0,016*

TARTIŞMA

Kolorektal kanser görülme sıklığı yaşla doğru orantılı olarak artmakta olup, insidansı genel olarak 5. ve 6. dekatlarda en sık 4. dekatta ve bunun altındaki yaş gruplarında ise daha nadirdir. Ortalama görülme yaşı erkeklerde 63,kadınlarda 62'dir(33). Bazı otörler genç yaşın kötü prognostik faktör olduğunu belirtmektedirler (34). Bunda, genç hastaların bir kısmında daha agresif seyrettiği düşünülen herediter kolon kanserlerinin daha sık bulunmasının yanı sıra, başvuru esnasında semptomların çok belirgin olmaması ve bulguların daha geç ortaya çıkması nedeniyle genç hastaların genellikle daha ileri evrelerde tanı almasının da etkisi olabilir (35). Bazı araştırmacılar ise yaşlılarda görülen kolon kanserinin yerleşim, evre ve prognoz açısından gençlerde görülen kolon kanserinden belirgin bir farkı olmadığını belirtmişlerdir (36-37-38). Fietkau ve ark. (39) tarafından 6016 hasta ile yapılan çalışmada, artan yaşla beraber kolon kanseri sıklığı artarken sağkalım oranlarında anlamlı fark saptanmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda kolorektal kanserlerin ortalama görülme yaşı 65 kabul edilip ayrıldığında hastalısız sağ kalım üzerine bir etkisinin olmadığı görüldü (p=0.740). Serimizde 45 yaş altı hasta sayısı yetersiz olduğundan daha genç hasta grubunda karşılaştırma yapılmamıştır.

Kolorektal karsinomlu hastaların en sık hematojen metastaz yaptığı organ karaciğerdir. Hastaların dörtte biri karaciğer metastazı ile birlikte başvururken metastazı olmadan ameliyat edilen hastaların da yaklaşık yarısında karaciğer metastazı gelişmektedir. Karaciğer metastazında öncelikli tedavi cerrahidir. Cerrahi tedavi ile 5 yıllık sağkalım %40 civarlarındadır, ancak hastaların %20'si bu tedaviye uygundur (66). Bu nedenlerle karaciğer metastazı kötü bir prognostik faktör olarak görülmektedir. Bu çalışmadaki hastaların karaciğer metastazları durumunda merkezimizde cerrahi tedavileri ve onkolojik tedavileri düzenlenmiştir. Bununla birlikte karaciğer metastazı hastalısız sağ kalımı etkileyen bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir.

CEA yaklaşık %90'ı kolorektal hücreler tarafından glikoprotein yapıda salınan, serumda ölçülebilen güvenilir bir tümör markıdır (40). CEA düzeyi kolon kanseri hastalarında daha çok tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve nükslerin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Preoperatif CEA

yüksekliği ile hastalık rekürrensi arasında yapılan çalışmalarda tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalar Dukes B hastalarda preoperatif CEA yüksekliğinin sağ kalım oranını etkilemediğini bildirmektedir (41-42-43). 'Goslin ve ark' küratif amaçlı cerrahi uyguladıkları 113 vakalık serilerinde Dukes B hasta gruplarında preoperatif CEA yüksekliği ile sağkalım arasında bir ilişki saptamamışlardır (42). Ancak Dukes C hasta gruplarında preoperatif CEA yüksekliği ile hastalık rekürrensi arasında güçlü bir ilişki saptamışlardır. Benzer şekilde 'Lewi ve ark' 230 hastalık serilerinde; Dukes B hasta grubu ile preoperatif CEA yüksekliği arasında bir ilişki saptamazken, Dukes C hasta gruplarında 5 yıllık sağkalımın belirgin olarak düştüğünü gözlemişlerdir (43). Bu çalışmaların aksine diğer çalışmalarda preoperatif dönemde bakılan CEA düzeyinin yüksek bulunmasının tümör evresinden bağımsız olarak sağ kalım üzerine olumsuz yönde etkisi olduğunu bildirmektedir (44-45-46-47). 'Park ve ark.' (47) 2230 hastadan oluşan çalışmalarında operasyon öncesi CEA yüksekliğini kötü prognostik faktör olarak bulmuşlardır. Bu sonuçlardan dolayı CEA düzeyinin stage sistemleri içinde yer alması gerektiği tartışılmaktadır. Çalışmamızda preoperatif CEA yüksekliği tek değişkenli analizde hastaliksız sağkalım oranını düşürdüğü tespit edildi ($p=0,003$). Çok değişkenli analizde ise bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır ($p=0,016$). Bu bulgumuz CEA düzeyinin stage sistemlerine dahil edilmesi gerektiği tezini güçlendirmektedir.

Kolorektal karsinomun prognozunun belirlenmesinde en önemli kriter tümörün evresidir. (59-60-61). Evre arttıkça hastanın sağ kalım süresi azalmaktadır(60). Rich ve arkadaşlarının(62) makalesinde beş yıllık hayatta kalım oranı; Dukes A'da %77, Dukes B'de % 44 ve Dukes C'de % 23 olarak bildirilmiş ve evre arttıkça sağkalım oranının düştüğü görülmüştür. Çalışmamızda tek değişkenli analizde hastaliksız sağkalım oranını düşürdüğü görüldü($p=0,007$). Çok değişkenli analizde ise bağımsız risk faktörü olarak saptanmamıştır. Bu sonuç hasta sayısının azlığından ve takip sürelerinin kısa olmasından kaynaklanabilir.

NCCN(National Comprehensive Cancer Network) ve ASCO(American Society of Clinical Oncology) kılavuzları kötü tümör diferansiyasyonunu kötü bir prognostik faktör olarak belirtmişlerdir

(48-49). Bu çalışmada iyi ve orta diferansiye tümörler bir gruba alınmış, kötü diferansiye tümörler ayrı bir gruba alınmış ve bu şekilde karşılaştırılmıştır. Tek yönlü değişkenli analizde risk faktörü olarak belirlenmiştir (P=0,009). Ayrıca birçok çalışmada olduğu gibi bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur(p=0,008). Bu nedenle Evre-2 kolon tümörlerinde birçok merkez tarafından adjuvan kemoterapi eklenmesini gerektiren faktörlerden biri olarak belirtilmiştir (63).

Kolorektal tümörlerdeki prognostik faktörler hastalığın tedavi stratejisini belirlemede önemlidir. gün geçtikçe bu faktörler nedeni ile evreleme sistemleri tartışılmakta ve evreleme sistemlerine yeni faktörler eklenmektedir. Günümüzde ameliyat sonrası adjuvan tedavi endikasyonları ve kemoterapi kararı almada bu prognostik faktörlerin rolü artmaktadır. Bu bağlamda AJCC(American Joint Committee on Cancer)'nin 7. Basısında tümör nodülü veya tümör depositi evrelemede yer etmiştir (67). Tümör nodulu 2000 yılında tanımlanmıştır ve hastaların %7-16'sında gözlenmiştir. Hastalık evresi arttıkça sıklığı da artmaktadır (50). Tümör nodülü bu çalışmada da tek değişkenli analizde risk faktörü olarak belirlenmiştir (p=0,028) . Ancak çok değişkenli analizde bağımsız bir risk faktörü olarak görülmemiştir. Bunun nedeni hasta sayısının kısıtlılığı ve takip süresinin yeterince uzun olmaması olabilir.

Lenfovasküler invazyon varlığı önemli bir prognostik faktördür ve patoloji raporunda mutlaka belirtilmelidir (36). Burton ve ark. (51) tarafından yapılan çalışmada damar invazyon varlığı kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Enker ve ark. (52) tarafından yapılan çalışmada damar invazyon varlığının lokal rekürrens için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Mekele ve ark. (38) tarafından 50 yaş öncesi hastalarda prognostik faktörlerin araştırıldığı çalışmada damar invazyon varlığı lokal rekürrens ve genel sağ kalım için anlamlı prognostik faktör olarak bulunmuştur. 'Hideki ve ark' (50) 695 hastalık serilerinde vasküler invazyonu genel sağ kalım üzerine bağımsız risk faktörü olarak saptamışlardır. Petersen ve ark. (53) tarafından patolojik prognostik faktörlerin araştırıldığı Dukes B kolon kanserli hastalarda damar invazyon varlığı bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur. AJCC(American Joint Committee on Cancer), bu bulguların ışığında damar invazyon

varlığını kötü prognostik faktör olarak belirtmiştir (54). Çalışmamızda lenfovasküler invazyon varlığında hastaliksız sağ kalım daha düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.230$). Bu sonuç hasta sayısının azlığından ve takip sürelerinin kısa olmasından kaynaklanabilir.

Kolon kanserlerinde lenf nodu metastazı bağımsız bir risk faktörüdür ve evre 2'den evre 3'e geçişin eşiğini oluşturur. Ayrıca net olarak hastalara adjuvan kemoterapi vermenin belirleyicisidir. Lenf nodu tutulmuş olan hastaların takipleri boyunca yaklaşık yarısında adjuvan tedaviye rağmen hastalık relapsı görülür(64). Ameliyat sırasında çıkarılan lenf nodu sayısı ile sağ kalım arasında olumlu bir ilişki tespit edilmiştir(65). Bu çalışmada ortalama çıkarılan lenf nodulü sayısı 24 olup literatürdeki ortalamanın çok üzerinde olduğu gözlenmiştir. Ancak bunun sağ kalıma etkisini değerlendirmek için takip süremiz yetersiz görülmüştür. Ayrıca aynı çalışmada lenf nodu sayısı arttıkça evre-3 hastalık oranının arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada lenf nodulü metastazı olan hastalarda sağ kalım dezavantajı görülmemiştir. Bunun nedeni olarak takip süresinin kısıtlı olması görülmüştür. Çünkü lenf nodulü tutulumu olan hastalar adjuvan kemoterapi almaktadır, bunun sonucunda nüks ortaya çıkacak olan hastalarda nüks süresi uzamış olabileceği ve bu nedenle bu çalışmaya yansımamış olabileceği düşünüldü.

Primer tümörün yerleşim yerinin prognoz üzerine etkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır (51-55-56-57). Burton ve ark. (51) tarafından yapılan bir çalışmada 4 yıllık sağkalım oranlarının sağ (%57) ve sol kolon (%52,5) kanserleri arasında anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur ($p=0,468$). Yine, Park ve ark. (56) tarafından 2230 hasta ile yapılan çalışmada da tümörün yerleşim yerinin prognozla ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. Wang ve ark. (57) tarafından lenf nodu pozitif hastalarda prognostik faktörlerin araştırıldığı çalışmada tümörün yerleşim yerinin prognoz üzerine etkisi olmadığı ortaya konmuştur. 'Deliu ve ark'(58) 238 hastalı çalışmalarında; sağ kolon, sol kolon ve rektum lokalizasyonundaki tümörlerin sağ kalım üzerine bir etkisinin olmadığını saptamışlardır. 137 hastalık çalışmamızda bulduğumuz sonuç literatür ile uyumlu olup tümör lokalizasyonu ile hastaliksız sağ kalım arasında bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.398$).

Sonuç olarak; kolorektal kanser nedeniyle ameliyat edilmiş olan hastalarda preoperatif karaciğer metastazı varlığı, tümör nodülü varlığı, kötü diferansiyasyon, yüksek CEA düzeyi ve evrenin yüksek olması sağ kalımı kötü yönde etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Bunun yanında preoperatif karaciğer metastazı, kötü diferansiyasyon ve yüksek CEA düzeyinin kolorektal kanserlerde sağ kalımı etkileyen bağımsız risk faktörleri oldukları görülmüştür. Bu yöndeki çalışmalar ile hastaların prognozu ve dolayısı ile tedavi planları daha doğru olarak belirlenip düzenlenecektir.



KAYNAKLAR

- 1- Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı 2003 verileri. www.saglik.gov.tr
- 2- Phalman L. Colorectal cancer. Cremer M, Krejs G, Ramadori G. Madsen RJ. Eds. Gastroenterology and hepatology, 351-364. M Graw-Hill, London, 1999.
- 3- Akan M: Dimetilhidrazinle indüklenmiş deneysel kolon kanserinde, disulfiram'm kemoprevanitif etkisi. Uzmanlık tezi. Taksim Hastanesi 1.Cerrahi Kliniği, 1997, İstanbul
- 4- Grenle RT, Hill Harmon B, Murray T, et al: Cancer statistics 2001, CA Cancer J Clin,2001;51:15
- 5- Howell MA: The association between colorectal cancer and breast cancer. J Chron Dis.1976;29:43
- 6- Boyd JT, Langman M, Doll R: The epidemiology of gastrointestinal cancer with special reference to causation. Gut 1964; s: 196
- 7- Burkitt DP, Walker AR, Painter NS: Effect of dietary fibre on stools and the transit times, and its role in the causation of disease. Lancet 1972; 2: 1408
- 8- Barut Ş.: Kolon Tümörleri ve Cerrahi Tedavileri. Uzmanlık tezi. İstanbul, 1992
- 9- Chen WF, Patcfef sky AS, Goldsmith HS: Colonic protection from dimethylhyrozone by a high fiber diet. Sung Gynocal Obstet. 1978; 147: 503
- 10- Fleiszer D, MacFarlane J. Murray D: Protective effect of dietary fibre againts chemically induced bowel tumors in rats. Lancet. 1978; 2: 552
- 11- Nigro ND: A strategy for perevention of cancer of the lange bowel, Dis Colon Rectum. 1982; 25: 755
- 12- Armstrong B, Doll R: Envirommental factors and cancer incidense and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. Int. J Cancer, 1975; 15: 617
- 13- Howell MA: Diet as on atiological factor in the development of cancer of the colon and rectum. J Chronic Dis. 1975; 28: 67

- 14-** Turmen MJ, Kivilenakso EO: Increased risk of colorectal cancer after cholecystectomy. *AnnSurg.* 1981; 194:639
- 15-** Verniek LJ, Küller LH: Relationship between cholecystectomy and ascending colon cancer. *Cancer* 1980; 45: 392
- 16-** Jongarsen T, Rafealzen S: Gallstones and colorectal cancer there is an relationship but it is hardly due to cholecystectomy. *Dis Colon Rectum.* 1992; 14: 255
- 17-** Muller Fi, Wilson HK, Majury CW: Bile acids and the increased risk of colorectal tumours after trancal vagotomy. *Br J Surg.* 1990; 77: 1085
- 18-** Michener WM, Gage RP, Sauer WG: The prognozsis of ulceratine colitis in children *N Engl Med.* 1961:265: 1075
- 19-** Hu FB, Manşon JE, Liu S, et al. Prospective study of adult on set diabetes mellitus(type 2) and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 542
- 20-** Shimuzu N, Nagata C, Shimizu H, et al. Height, weight and alcohol consumption in relation to the risk of colorectal cancer in Japan: a prospective study. *Br J Cancer.* 2003; 88:1038
- 21-** Sandler RS, Sandler DP: Radiation-induced cancers of the colon and rectum; assesing the risk. *Gastroenterology,* 1983; 84: 51
- 22-** Harris C: Chemicals and physical carsinogenesis: advances and perspectives for the 1990s. *Cancer Res.* 1991; 51: 5023-44
- 23-** Bishop T, Thomas HJW: The genetics of colorectal cancer. *Cancer Surveys.* 1990; 4(9): 585-603
- 24-** Lynch HT, The Surgeon and Colorectal Cancer genetics. Case identification, surveillance and managment strategies. *Arch. Surg.* 1990; 125: 698-704
- 25-** Sternberg S. Dragnostic surgical pathology. Philadelphia: lippincot Williams-Wilkins, 1999:143-60
- 26-** Yeşilkaya Y: Kolon ameliyatları ve komplikasyonları, *Temel Cerrahi.* Editör: Sayek İ, vol.1,2. baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1996, sf:1 191-1200

- 27-** Owens CD, Bleday R. Surgery of colorectal cancer. in: Rustgi AK editör. Gastrointestinal cancers. Philadelphia: Elsevier science ltd, 2003: 473-89
- 28-** Marcello PW, Schoetz PJ. Surgery for colonic carcinoma. in: Nicholls RJ, Dozois RR editors. Surgery of the colon and rectum, New York: Churchill livingstone; 1997: 411-26
- 29-** Laveny IC, Lopez-Kostner F, Pelley RJ, Fine RM. Treatment of colon and rectal cancer. Surg ClinNorth Am 2000; 80(2): 535-67
- 30-** Bauwman DL, Weaver DW. Colon Cancer: surgical therapy. Gastroenterol Clin North Am 1988; 17: 859-872
- 31-** Kodner JI, Fry RD, Fiecszman JW, Binnbaum EH, Read TE. Colon rectum and anus. Colon cancer. in: Shwartz SI, ed. Principles of surgery 7 Th edition. New York: McGraw-Hill, 1999: 1265-382
- 32-** Rolandelli RH, Roslyn JJ. Colon and rectum. in: Townsend CM, ed. Sabiston Textbook ofSurgery, 6th edition. Philadelphia: WB Saunders 2001; 929-73
- 33-** Corman MC: Carcinoma of the colon. Coniion MC. (Ed) "Colon and Rectal Surgery". 3th edition. Philadelphia. JB Lippincott Company, 1993; 487-720
- 34-** Aykan NF, Kolorektal Kanser. Topuz E, Karadeniz AN, Aydiner A (Editörler). Klinik Onkoloji. İstanbul: Sonuç Tic. Ltd. Şti.; 2000.s.90-5.
- 35-** Mityr E, Benhamiche AM, Jouve JL, Clinard F, Finn-Faivre C, Faivre J. Colorectal adenocarcinoma in patients under 45 years ofage: comparison with older patients in well-defined French population. Dis Colon Rectum 2001;44(3):380-7.
- 36-** Sökmen S. Kolorektal KanserdePrognoz, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9:57-65.
- 37-** Alici S, Aykan NF, Sakar B, Bulutlar G, Kaytan E, Topuz E. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. Tohoku J Exp Med 2003;199(2):85-93.
- 38-** Mekele J, Kiviniemi H, Laitinen S. Prognostic factors after surgery in patient younger than 50 years old with colorectal adenocarcinoma. Hepatogastroenterology 2002; 49(46):971-5.

- 39-** Fietkau R, Zettl H Klöcking S, Kundt G. Incidence, therapy and prognosis of colorectal cancer in different age groups. A population-based cohort study of the Rostock Cancer Registry. *Strahlenther Onkol* 2004;180(8):478-87.
- 40-** Lim YK., Kam MH., Eu K W. Carcino-embryonic antigen screening: how far should we go. *Singapore Med J* 2009; 50: 862-65.
- 41-** Wei-Shu wang, Jen-Kou lin, Tzeon-Jye Chiou, et al. Preoperative carcino-embryonic antigen level as an independent prognostic factor in colorectal cancer: Taiwan Experience. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30: 12-16.
- 42-** Goslin R., Steele G Jr., Macintyre J., et al. The use of preoperative plasma CEA levels for stratification of patients after curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg* 1980;192: 747- 51.
- 43-** Lewi H., Blumgart LH., Carter DC., et al. Preoperative carcinoembryonic antigen and survival in patients with colorectal cancer. *Br J surgery* 1984; 71: 206-208.
- 44-** Ryo Takagawa, Syoichi Fujjii, Mitsuyoshi Ohta, et al. Preoperative serum carcino-embryonic antigen level as a predictive factor of recurrence after curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 3433- 39
- 45-** Wang JY., Lu CY., Chu KS., et al. Prognostic significance of pre- and postoperative serum carcino-embryonic antigen levels in patients with colorectal cancer. *Eur Surg Res* 2007; 39: 245- 50.
- 46-** Huh JW, Oh BR, Kim HR, Kim YJ. Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in potentially curative colon cancer. *J Surg Oncol* 2010; 101: 396-400.
- 47-** Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP, et al. Prognostic factors 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases *World J Surg* 1999;23(7):721-6.

- 48-** Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:3408-3419.
- 49-** Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, 3rd et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7:778-831.)
- 50-** Hideki Ueno, Yojiro Hashiguchi, Hideyuki Shimazaki, Eiji Shinto and et al. Peritumoral deposits as an adverse prognostic indicator of colorectal cancer, *The American Journal of Surgery* (2014) 207, 70-77
- 51-** Burton S, Norman AR, Brown G, Abulafi AM, Swift RI. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surg Oncol* 2006;5(2):71-8:
- 52-** Enker WE, Havenga K, Polyak T, Thaler H, Cranor M. Abdomino perineal resection via total mesorectal excision and autonomic nerve preservation for low rectal cancer. *World J Surg* 1997;21(7):215-20.
- 53-** Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognosis determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut* 2002;51(1):6-7.
- 54-** Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999.
- 55-** Kumar V, Robbins S, Cotran R (Çeviri: U. Çevikbaş). *Temel Patoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000:505-514.
- 56-** Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP, et al. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999;23(7):721-6.

- 57-** Wang WS, Chen PM, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Lin TC, et al. Factors predictive of survival in patients with node-positive colorectal cancer in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2000;47(36):1590-4.
- 58-** Deliu IC, Georgescu EF, Bezna MC. Analysis of prognostic factors in colorectal carcinoma. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2014 Jul-Sep;118(3):808-16.
- 59-** Anne B B, Clive A. Colorectal cancer. Clinical review. *BMJ*, 2007; 335: 715-8.
- 60-** Cerottini JP, Caplin S, Pampallona S, Givel JC. Prognostic factors in colorectal cancer. *Oncol Rep*, 1999; 6: 409-414.
- 61-** Kehoe J, Khatri VP. Staging and prognosis of colon cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 2006; 15: 129-146.
- 62-** Rich T, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer*, 1983 ; 52 : 1317-1329.
- 63-** Shaun McKenzie, Rebecca Nelson, Brian Mailey, Wendy Lee, and et al. Adjuvant Chemotherapy Improves Survival in Patients With American Joint Committee on Cancer Stage II Colon Cancer, *Cancer*, December 15, 2011
- 64-** Benson AB, Arnoletti JP, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, Dilawari RA, Engstrom PF, Enzinger PC, Fleshman JW, Fuchs CS, Grem JL, Knol JA, Leong LA, Lin E, May KS, Mulcahy MF, Murphy K, Rohren E, Ryan DP, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Small W, Sofocleous CT, Venook AP, Willett C. Colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9: 1238-1290)
- 65-** Lykke J, Roikjaer O, Jess P. The relation between lymph node status and survival in Stage I-III colon cancer: results from a prospective nationwide cohort study. *Colorectal Dis*. 2013; 15: 559-565
- 66-** Blumgart L, Jarnagin WR. Cancer of the gallbladder. Kingham TP, D'Angelica MI. *Surgery of the Liver Biliary Tracts, and Pancreas* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;2012. p. 741-59

67- Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: 7th edition of the AJCC cancer staging manual and future of TNM. Ann Surg Oncol 2010; 17:1471-4

