



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

METASTATİK KOLOEKTAL KANSERLERDE UYGULANAN TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN SURVEYE ETKİSİ

Dr.Azar GULİYEV

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ömer ALABAZ

ADANA-2024



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

METASTATİK KOLOEKTAL KANSERLERDE UYGULANAN TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN SURVEYE ETKİSİ

Dr.Azar GULİYEV

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ömer ALABAZ

ADANA-2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez yazma sürecim boyunca benden yardımını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ömer ALABAZ’a,

Eğitim aldığım dönem boyunca bana yol gösterici olan, kendilerini örnek aldığım, cerrahi sanatının inceliklerini öğrendiğim, desteklerini her zaman hissettiğim Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı’ ndakı tüm değerli hocalarım ve abilerime,

Gerek uzmanlık tezimin hazırlığında, gerekse asistanlık eğitimimde desteklerini esirgemeyen değerli abim Dr.Öğretim üyesi Uğur TOPAL’a,

Yol arkadaşlığı yaptığımız ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Genel cerrahi ameliyathanesi, servisler, yoğun bakımı ve polikliniğinde görev yapan hemşire, personel, teknisyenlere,

Ayrıca Covid-19 pandemi döneminde yaşadığım zor süreçte yanımda olan, varlıkları bana güç veren, ailemden uzakta olduğumu hissettirmeyen Çukurova Üniversitesi Genel Cerrahi kliniğinin tüm hocaları, asistanlar, hemşire ve personel ekibine,

Bugünlere ulaşmamda büyük emekleri olan, attığım her adımda bana sonsuz güvenle destek olan, varlıklarıyla bana her zaman güç veren aileme,

Tanıdığım ilk andan itibaren varlığıyla hayatımı güzelleştiren, tüm zorlukları benimle göğüsleyen, her zaman yanımda olan, bana olan inancı, anlayışı, desteği ve sonsuz sevgisini her fırsatta hissettiren, hayatı paylaşmaktan büyük mutluluk duyduğum canım eşim Rana’ya,

Doğduğu günden hayata daha sıkı tutunmamızı sağlayan, günümüzü aydınlatan, neşesiyle huzur veren biricik oğlum Hüseyin’e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
TABLOLAR LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
KISALTMALAR.....	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1 Amaç	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Karaciğer Anatomisi	3
2.2. Kolon ve Rektum Embriyolojisi	4
2.3. Kolon ve Rektum Anatomisi.....	5
2.3.1. Çekum	6
2.3.2. Çıkan Kolon	7
2.3.3. Transvers Kolon.....	7
2.3.4. İnen Kolon.....	7
2.3.5. Sigmoid Kolon	8
2.3.6. Rektum	8
2.3.7. Anal Kanal	9
2.3.8. Arteriyel Beslenme.....	10
2.2.9. Venöz Drenaj	13
2.3.10. Lenfatik Drenaj	14
2.3.11. Sinirleri.....	15
2.4. Kolon ve Rektum Histolojisi.....	16
2.4.1. Mukoza.....	17
2.4.2. Submukoza.....	17
2.4.3. Muskularis Propria.....	17
2.4.4. Seroza.....	18
2.4.5. Rektumun Histolojisi	18
2.5. Kolon ve Rektum Fizyolojisi	18

2.6 Kolorektal Kanselerde Epidemiyoloji ve İnsidans	18
2.7.Kolorektal kanserlerde etiyoloji	20
2.7.1. Genetik faktörler	21
2.7.1.1. Herediter nonpolipozis kolon kanseri sendromları (HNPCC) (Lynch Sendromu)	21
2.7.1.2. Muir- Torre sendromu	22
2.7.1.3. Ailesel polipozis koli (FAP)	22
2.7.1.4. Gardner sendromu.....	22
2.7.1.5. Turcot sendromu	23
2.7.1.6. Peutz-Jeghers sendromu	23
2.7.1.7 Cowden Sendromu.....	23
2.7.2. Adenomlar.....	23
2.7.3. Diyetle Bağlı Faktörler.....	24
2.7.4. Obezite	24
2.7.5. Sigara İçimi	25
2.7.6. Divertikulozis ile İlişkisi.....	25
2.7.7. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları ile İlişkisi	25
2.7.8. Radyasyon.....	25
2.7.9. Şistozomiyazis	25
2.7.10. Yaş	25
2.7.11.Karsinogenler	26
2.7.12. Diğer Faktörler.....	26
2.8.Kolorektal kanserlerde karsinogenez:.....	26
2.9 Klinik bulgular:	27
2.10. Kolon Kanserinde Makroskopik Bulgular	28
2.11. Kolon Kanserinde Histopatolojik Bulgular.....	29
2.12. Kolorektal Kanserlerde Histolojik Gradeleme.....	31
2.13. Kolorektal Tümörlerde Yayılma Ve Metastaz.....	32
2.14.Koruyucu Faktörler	33
2.15. Tanı ve Görüntüleme yöntemleri	33
2.16. EVRELEME	39
2.17. TEDAVİ.....	41

2.17.1 Cerrahi tedavi	42
3. MATERYAL METOD	49
3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	50
3.2. Dışlanma kriterleri	50
3.3. Tanımlamalar:	50
4. BULGULAR.....	52
4.1. Grup 1,2 ve 3'ün karşılaştırılması.....	52
4.2. Grup 1,4 ve 5'in karşılaştırılması.....	58
5.TARTIŞMA	65
KAYNAKLAR	77



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. ERUS'ta T evreleri	37
Tablo 2. KRK için görüntüleme kılavuzu (86).	38
Tablo 3. TNM sınıflaması.	39
Tablo 4. Hastaların gruplara göre dağılımı	52
Tablo 5. Grup 1,2 ve 3'ün demografik verileri	52
Tablo 6. Grup 1,2 ve 3'ün laboratuvar verileri	53
Tablo 7. Grup 1,2 ve 3'ün tümör lokalizasyon bilgileri.....	54
Tablo 8. Grup 1,2 ve 3'ün onkolojik verileri	55
Tablo 9. Grup 1,2 ve 3'ün histopatolojik ve radyolojik verileri	56
Tablo 10. Grup 1,2 ve 3'ün operasyon verileri	57
Tablo 11 Grup 1,2 ve 3 hastalarının işlem sonrası komplikasyon ve mortalite verileri	57
Tablo 12. Grup 1,4 ve 5'in demografik verileri	58
Tablo 13. Grup 1,4 ve 5'in laboratuvar verileri	59
Tablo 14. Grup 1,4 ve 5'in tümör lokalizasyon bilgileri.....	60
Tablo 15. Grup 1,4 ve 5'in onkolojik verileri	61
Tablo 16. Grup 1,4 ve 5'in histopatolojik ve radyolojik verileri	62
Tablo 17. Grup 1,4 ve 5'in operasyon verileri	63
Tablo 18. Grup 1,4 ve 5 hastalarının işlem sonrası komplikasyon ve mortalite verileri	63

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Karaciğer segmentleri.....	4
Şekil 2. Kolon Anatomisi	6
Şekil 3. Rektum ve anal kanal anatomisi (Sobotta Anatomi Atlası)	10
Şekil 4. Kolonun arteriyel kanlanması (22).	11
Şekil 5. Rioalan arkı	12
Şekil 6. Kolonun venöz sistemi (Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL(eds): Sabiston Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practice 17th Ed. 2004. p.1412) (24)	13
Şekil 7. Kolondaki LN' u bölgeleri: 1:epikolik, 2:parakolik, 3:orta ve 4: ana lenf nodları (27)	15
Şekil 8. Kalın bağırsak histolojisi.....	17
Şekil 9. Dünyada 2018 yılında yaşa göre standardize edilmiş her iki cinsiyetin	19
Şekil 10. Dünyada 2018 yılında yaşa göre standardize edilmiş her iki cinsiyetin	20
Şekil 11. Adenom karsinom dizisi.....	20
Şekil 12. Karsinoma dönüşüm süreci	27
Şekil 13. KRK'in farklı evrelerde olan adenomların endoskopik resimleri: (A)—	34
Şekil 14. MRG de mezorektal fasya tutulumu (ÇÜTF Radyoloji Anabilimdalı).....	36
Şekil 15. Endorektal ultrasonografide T3 tümör (DEÜTF Radyoloji Anabilim dalı).....	37
Şekil 16. TNM evrelemenin şematik şekli	41
Şekil 17. Grup 1,2 ve 3'ün Kaplan-Meier analizi.....	58
Şekil 18. Grup 1, 4 ve 5'in Kaplan-Meier grafiği	64

KISALTMALAR

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	:Adrenocortikotrop Hormon
AJCC	:American Joint Committee on Cancer (Amerikan Kanser Ortak Komitesi)
APC	:Adenomatous polyposis coli (Adenomatöz polipozis koli)
APR	:Abdominoperineal rezeksiyon
ASCO	:American Society of Clinical Oncology (Amerikan Klinik Onkoloji Derneği)
BT	:Bilgisayarlı tomografi
Ck 7	:Keratin 7
Ck 20	:Keratin 20
CA19-9	: Carbohydrate antigen 19-9 (Karbohidrat antijen 19-9)
CEA	:Carcinoembryonic antigen (Karsinoembriyonik antijen)
ERUS	:Endorectal ultrasonography (Endorektal ultrasonografi)
FAP	:Familial adenomatous polyposis (Ailesel adenomatöz polipozis)
GİS	:Gastrointestinal system (Gastrointestinal sistem)
GSK	:Genel sağkalım
HNPCC	:Hereditary nonpolyposis colorectal cancer
HSK	:Hastalıksız sağkalım
HAİK	:Hepatik arter infüzyonu yoluyla kemoterapi uygulaması
İMA	:İnferior mesenteric artery (İnferior mezenterik arter)
İMV	:İnferior mesenteric vein (İnferior mezenterik ven)
KRK	:Kolorektal Kanser
KT	:Kemoterapi
MR	:Manyetik rezonans görüntüleme
SMA	:Superior mesenteric artery (Süperior mezenterik arter)
SMV	:Superior mesenteric vein (Süperior mezenterik ven)
5-FU	:5 - Fluorouracil (5- Florourasil)
FUDR	:Fluorodeoksiuridin
LVİ	:Lenfovasküler İnvazyon
PNİ	:Perinöral invazyon
RFA	:Radyofrekans ablasyon

LN	:Lenf nodu
LNМ	:Lenf nodu metastazı
UICC	:Union for International Cancer Control (Uluslararası Kanser Kontrol Birliği)
TARE	:Trans arteriyel radyo embolizasyon
TAKE	:Trans arteriyel kemo embolizasyon
TME	:Total mezorektal eksizyon
TNM	:Classification of Malignant Tumors



ÖZET

Metastatik Kolrektal Kanserlerde Uygulanan Tedavi Yöntemlerinin Surveye Etkisi

Giriş-Amaç: Bu çalışmamızda karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda uygulanan tedavi yöntemlerinin surveye etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal-Metod: Çalışmamıza Mayıs 2012 ile Ocak 2023 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi kliniğine başvuru yapan kolorektal cerrahi uygulanmış ve karaciğer metastazına yönelik çeşitli tedaviler alan hastalar katıldı. Hastalar 5 gruba ayrılarak değerlendirildi: I grup KRK ve karaciğer cerrahisi uygulanan, II grup KRK ve Karaciğer cerrahisi+TARE/TAKE yapılan, III grup KRK +Karaciğer cerrahisi+TARE/TAKE+medikal onkoloji yapılan, IV grup KRK cerrahisi + medikal onkoloji yapılan, V grup KRK cerrahisi + TARE/TAKE yapılan hastalar. Bu gruplar içinde grup I,II,III ve grup I,IV,V kendi içlerinde kıyaslandı. Çalışmamızda hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar değerleri primer tümör lokalizasyonu, tümörün histopatolojik özellikleri, karaciğer tümör odak sayısı, karaciğer metastazı çapı ve lokalizasyonu, işlem sonrası karaciğerde nüks, ekstrahepatik metastaz varlığı, tümörün evresi ve metastatik LN sayısı, işlem sonrası 30,60,90 günlük mortalite, işlem sonrası oluşan komplikasyon, başvuru ve ölüm tarihleri, sağkalım süresi, retrospektif olarak incelendi

Bulgular: Çalışmaya toplam 103 hasta dahil edildi. Hastaların %67'si(n=69) erkek, %33'ü(n=34) kadındı. Dahil edilen hastaların ortalama yaşı $59,2 \pm 12,2$ olarak bulundu. Çalışmamızda gruplar arası değerlendirme yapıldığında sadece grup III-te %40 hastanın neoadjuvan tedavi aldığı kaydedilmiştir. KRK+karaciğer cerrahisi ve KRK+karaciğer cerrahisi+TARE/TAKE uygulanan diğer iki grupta neoadjuvan tedavi olmadığından grup III ile kıyaslama yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Subgruplar arası kıyaslama yapıldığında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Çalışmamızda %100 hastanın grup III-te adjuvan tedavi aldığı görülmüştür. Grup I ve II ile grup III arasında kıyaslama yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Subgruplar arasında ise sadece grup IV-te %80 hastanın adjuvan tedavi aldığı görülmüştür. Subgruplar arası kıyaslama yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların sağkalım açısından değerlendirmesi

yapıldığında grup III ve subgrup IV-te sağkalımın nisbeten fazla olduğu neoadjuvan ve adjuvan tedavinin sağkalımı arttırdığı görülmüştür. Çalışmamızda ablasyon yapılan hastaların sayısı gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda hiç ablasyon almayan hastalar grup 1’de grup 2 ve 3’e göre anlamlı olarak daha çok görülmektedir. Subgruplar arası değerlendirme yapıldığında ise hiç ablasyon yapılmayan hastalar grup 1 ve 4’te grup 5’e göre anlamlı olarak daha çok görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. ($p<0,001$). Çalışmamızda gruplar arası değerlendirme yapıldığında en fazla III grupta %86,7 hastada lenfovasküler invazyon olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Çalışmamızda gruplar arası kıyaslama yapıldığında en fazla grup III-te %86 hastada perinöral invazyon olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Laboratuvar değerlerine bakıldığında ise subgruplar üze değerlendirilmede WBC ve Albumin anlamlı saptandı. (wbc $p<0,004$, albümin $p<0,02$)

Sonuç: KRK’ ın karaciğer metastazına yönelik uygulanan tedavi yöntemlerinin sağkalıma olan etkisini araştırmayı amaçladığımız bu çalışmamızda diğer tedaviler ile birlikte özellikle karaciğer cerrahisinin önemini saptadık. Aynı zamanda biz çalışmamızda kolorektal kanserin karaciğer metastazının tedavisinde sadece cerrahi yapılan hastalar ile cerrahi tedavi + take/ tare yapılanlar ve ek olarak medikal onkoloji tedavisi uygulanan hastaların sonucunun daha iyi olduğunu saptadık.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal Kanserler, Karaciğer Metastazı, Ablasyonlar, Tare. Medikal Onkolojik Tedavi

ABSTRACT

Applied In Metastaic Colorectal Cancers Treatment The Effect Of Methods On Survival

Introduction-Purpose: In this study, the treatment of colorectal cancer patients with liver metastases methods on survival.

Material-Method: Our study was conducted between May 2012 and January 2023 at Cukurova University Faculty of Medicine Colorectal surgery and liver metastasis who applied to the General Surgery clinic Patients were evaluated by dividing them into 5 groups: I group CRC and liver surgery, II group CRC and liver surgery + TARE/TAKE, III group CRC and liver surgery+TARE/TAKE+Medical Oncology treatment, IV group CRC surgery + Medical Oncology treatment, V group CRC surgery+ TARE/TAKE.

Within these groups, groups I, II, III were compared within themselves and groups IV, V were also compared.

In our study, demographic and clinical characteristics, laboratory values, primary tumor localization, histopathological features of the tumor, liver tumor focus countist, liver aps and localization of metastasis, recurrence in the liver after the procedure, presence of extrahepatic metastases, tumor stage and number of metastatic LNs1, post-procedure mortality at 30, 60, 90 days, post-procedure complications, dates of admission and death, duration of survival were retrospectively analyzed.

Findings: A total of 103 patients were included in the study. 67% (n=69) of the patients were male and 33% (n=34) were female. The mean age of the patients was .59,2±12,2 In our study, the evaluation between the groups only in group III it was noted that 40% received neoadjuvant treatment.

In the other two groups, CRC+liver surgery and CRC+liver surgery+ TARE/TAKE statistically significant when compared with group III since there was no neoadjuvant treatment. difference was found ($p<0001$). Statistically significant when compared between subgroups difference was found ($p<0.001$). In our study, 100% patients received adjuvant treatment in group III was observed. There is a statistically significant difference between group I and II and group III ($p<0.001$). Among the subgroups, only in group IV 80% of patients received adjuvant treatment. Statistically significant when compared between subgroups differences were found. In our study evaluation of patients in terms of health

when neoadjuvant and adjuvant treatment was performed, survival was relatively high in group III and subgroup IV.

The number of patients who underwent ablation in our study showed an increase in survival statistically significant difference was found between the two groups ($p<0.001$). In pairwise comparisons, his patients who did not receive ablation were significantly more common in group I than in groups II and III. When evaluated between subgroups, patients who did not undergo any ablation were included in groups I and IV. V and a statistically significant difference was found ($p<0,001$). In our study, when evaluated between groups, the highest rate was 86% in group III, and in 7 patients there was lymphovascular invasion and statistically significant difference was found ($p<0.001$). In our study, when comparisons were made between groups, the highest number of patients in group III 86% perineural invasion and statistically significant differences were detected. WBC and Albumin were found to be significant when evaluated by subgroups (WBC $p<0,004$ Albumin $p<0.02$).

Conclusion: In this study, in which we aimed to investigate the effect of treatment methods applied for liver metastasis of CRC on survival, we found the importance of liver surgery together with other treatments. At the same time, in our study, we found that the outcome of patients who underwent only surgery in the treatment of liver metastasis of colorectal cancer was better than those who underwent surgical treatment and medical oncology treatment in addition to surgical treatment.

Keywords: Colorectal Cancers, Liver Metastasis, Ablations, Tare. Medical Oncologic Treatment

1. GİRİŞ

1.1 Amaç

Kolorektal kanserler gastrointestinal sistemin en sık karşılaşılan tümörleridir. Kolorektal kanserlerin görülme oranı gittikçe artmaktadır. Kolorektal kanserler tüm kanserler içinde her iki cinsten dördüncü sırada, kanserden ölüm nedenleri arasında ise erkeklerde akciğer ve prostat, kadınlarda akciğer ve meme kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Sağlık bakanlığı Kanserle Savaş Derneği verilerine göre Türkiye'de kadınlarda en sık görülen ikinci, erkeklerde ise dördüncü malignitedir. Bir insanın yaşamı boyunca kolorektal kansere yakalanma olasılığı %4 kadardır. Kolorektal kanserli hastalarda metastaz gelişimi başlıca ölüm nedeni olup, en sık metastaz bölgeleri karaciğer, akciğer, periton ve çevresel lenf nodlarıdır. Tanı anında hastaların yaklaşık %20-25'inde uzak metastaz (senkron metastaz) mevcuttur (1).

Kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarına yönelik tedavisi son yıllarda belirgin olarak artmıştır. Önceleri kür şansı yokken ve destekleyici tedavilere rağmen 5 yıllık sağkalım %1'in altında iken, 1980'li yıllarda kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarının rezeksiyonunun başlaması ile sağkalım oranları belirgin olarak artmış ve kür sağlama şansı yakalanmıştır(2,3). Kemoteropötik ajanlardaki belirgin gelişmeler sonucu bu oranlar daha iyi seviyelere ulaşmıştır(4,5). Rezekte edilemeyen hastalığı bulunan kolorektal karaciğer metastazlarında dahi irinotekan ve oksaliplatin içeren kemoterapi ilaçları ile ortalama sağkalım oranları 2 yıldan fazla olmuştur(6,7). Hedefe yönelik tedavi uygulamaları daha etkin sonuçlar vaat etmektedir(8). Günümüzde aşamalı karaciğer rezeksiyonları, TARE, ablasyon yöntemleri, diğer izole organ metastazlarının rezeksiyonu ve neoadjuvan tedavi ile kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarında cerrahi rezeksiyon daha yüksek oranlarda uygulanabilmektedir(5,9).

Kolorektal kanserin karaciğer metastazı tedavi edilmezse ortalama sağkalım 6-12 aydır. Sadece kemoterapi uygulanan hastalarda kür sağlanamaz ve çok nadir vakada 5 yıl sağkalım sağlanabilir. Karaciğer metastazı rezekte edilebilen hastalarda potansiyel kür elde edildiği birçok çalışmada gösterilmiştir(9,10,11). Bazı çalışmalarda ayrıca gösterilmiştir ki, metastaza yönelik karaciğer rezeksiyonu uygulanan kolorektal kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalım %20-58, ortalama sağkalım ise 24-46 ay arasındadır. Ayrıca bu hastaların %57-78'inde rekürrens gelişmektedir. Karaciğerde nüks yaklaşık %50 hastada görülmüştür

(9,12). Hem cerrahi alanda, hem de sistemik tedavilerdeki gelişmeler son yıllarda kolorektal kansere bağlı karaciğer metastazının prognozunu değiştirmiştir. Ancak karaciğer rezeksiyonunun zamanlaması, tipi, cerrahi genişliği ve karaciğer metastazlarına uygulanan girişimsel radyolojik tedaviler (Mikrodalga ablasyonlar ve TARE), optimal kemoterapi konusunda tartışmalar sürmektedir ve literatürde ortak bir görüş birliği oluşmamıştır. Bu çalışmada metastatik kolorektal kanserli hastalarda uygulanan tedavi yöntemlerinin sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

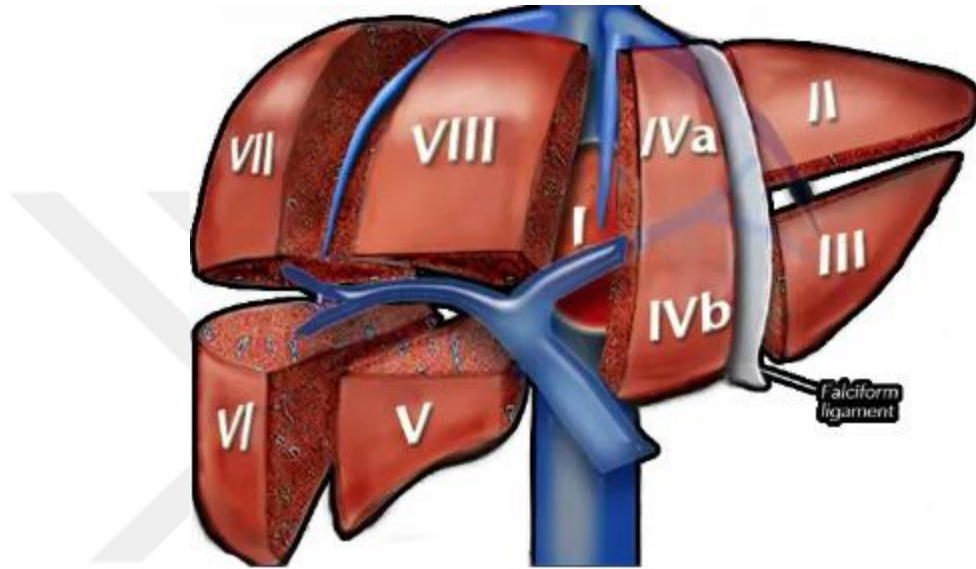
2.1 Karaciğer Anatomisi

Karaciğer vücudun en büyük solid organıdır ve doğumda yaklaşık 150 gr'a kadar oluyor. Karaciğerin ağırlığı erişkin erkeklerde 1400 - 1800 gr, erişkin kadınlarda da 1200 - 1400 gr'dır. Karaciğerin ağırlığı yaş, cinsiyet, somatotip ve sağlık durumu ile bağlantılıdır. İlk bakışta karaciğer geniş bir sağ ve nispeten daha küçük bir sol lobdan oluşmuş gibi görünür. Makroskopik olarak bu iki karaciğer parçasının görünen ayrım yeri, falsiform ligament, ligamentum teres, ligamentum venosum hattı gibi durur. Görünürdeki bu ayrım hattı safra kanallarının ve kan damarlarının gerçek ayrım planı değildir. İlk defa 1951'de Hjortsjo ve daha sonra 1953'te ondan bağımsız olarak Healey ve Schroy injeksiyon/korozyon tekniğini kullanarak göstermişlerdir ki, karaciğerin sağ ve sol loblarının boyutu gerçekte birbirine yakındır. Lobları birbirinden anatomik olarak ayıran hat da aslında safra kesesi yatağından başlayıp vena kava inferior çukuruna uzanan 'median fissür'(Rex-Cantlie çizgisi) adlı hattır. Karaciğerin segmental anatomisi ise Healey ve Schroy(1953), Couinaud(1954), Goldsmith ve Woodburne(1957) tarafından tanımlanmıştır. Bu segmentasyon sistemleri anatomik açıdan birbirleriyle örtüşmektedir. Bu nedenle bunların hepsi doğrudur. Bu durumun tek sakıncası farklı terimler kullanılması nedeniyle kafa karışıklığına yol açmasıdır. Bismuth(1982) Couinaud'un kadavra ve Goldsmith ve Woodburne'nin in vivo sistemlerini birleştirmiştir. Bismuth, karaciğeri 3 vertikal (üç hepatik ven yatağı) ve tek bir transvers fissür vasıtasıyla 7 segmente ayırmıştır. Kaudat lobu da bu 7 segmente ekleyerek karaciğeri 8 hepatik alt segment ve orta hepatik ven tarafından ayrılmış iki fonksiyonel lob şeklinde tanımlamıştır.(13)

Hepatik arter genellikle trunkus çölyakustan çıkar. Gastroduodenal arter dalını verdikten sonra hepatoduodenal ligaman içinde ana hepatik arter (a.hepatica propria) olarak devam eder. Bu ligaman içinde ana hepatik arter, ana safra kanalı ve hepatik kanalların solunda, portal venin önünde seyredir. Hastaların %50'sinde hepatik arterlerin varyasyonları vardır. En sık karşılaşılan varyasyonlar sağ hepatik arterin superior mezenterik arterden, sol hepatik arterin ise sol gastrik arterden çıkmasıdır.(14,15)

Portal ven, mezenterik ven ile splenik venin pankreas arkasında birleşme yerinden çıkar. Portal ven yukarı doğru seyrederken sağ ve sol dallara ayrılmadan önce sol gastrik venler ve birkaç küçük ven alır. Sağ portal ven karaciğere girer girmez anterior ve posterior dallara ayrılır, dolayısıyla bu dallar ameliyatlarda diseksiyon sırasında kolayca

yaralanabilirler. Sol portal ven daha küçük ve daha uzundur. Medial ve lateral dallara bölünür.(14,15) Karaciğerin venöz drenajı üç hepatik ven aracılığıyla olur. Hepatik venler, hepatik arter ve portal venin aksine lob ve segmentler arasındaki planda bulunur. Sağ hepatik ven segment V,VI,VII,VIII'i drene eder ve doğrudan vena cava inferiora dökülür. Orta hepatik ven ise segment IV,V ve VIII'i drene eder ve segment II ve III'ü drene eden sol hepatik ven ile ortak bir ağız aracılığı ile vena cavaya açılır (şekil 1) (14,16).



Şekil 1. Karaciğer segmentleri

2.2. Kolon ve Rektum Embriyolojisi

Gestasyonun hemen- hemen dördüncü haftasında gelişen primitif bağırsak; ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut), son bağırsak (hindgut) olmak üzere üçe ayrılır. Ön bağırsaktan asimetrik bir dilatasyonla ileride mideyi meydana getirecek olan kısım ortaya çıkar. Midenin alt kısmındaki bir endodermal tomurcuk karaciğer, pankreas ve duodenumu teşkil edecektir. Orta bağırsaktan, ince bağırsaklar ve transvers kolonun orta kısmının proksimalinde kalan kalın bağırsaklar gelişir. Son bağırsaktan transvers kolonun orta kısmından başlayarak anüsün proksimaline kadar olan kalın bağırsaklar ve alt ürogenital sistem gelişir. Altıncı gestasyonel haftada gelişen orta bağırsak karın dışına çıkarken süperior mezenterik arter etrafında saat yönünün tersine 270°'lik dönüşünü tamamlayarak karın içerisindeki son halini alır. Son bağırsak ise 6. haftada anatomik septumla ventralde ürogenital sinüs ile dorsalde rektuma bölünen kloaka ile sonlanır.(17)

2.3. Kolon ve Rektum Anatomisi

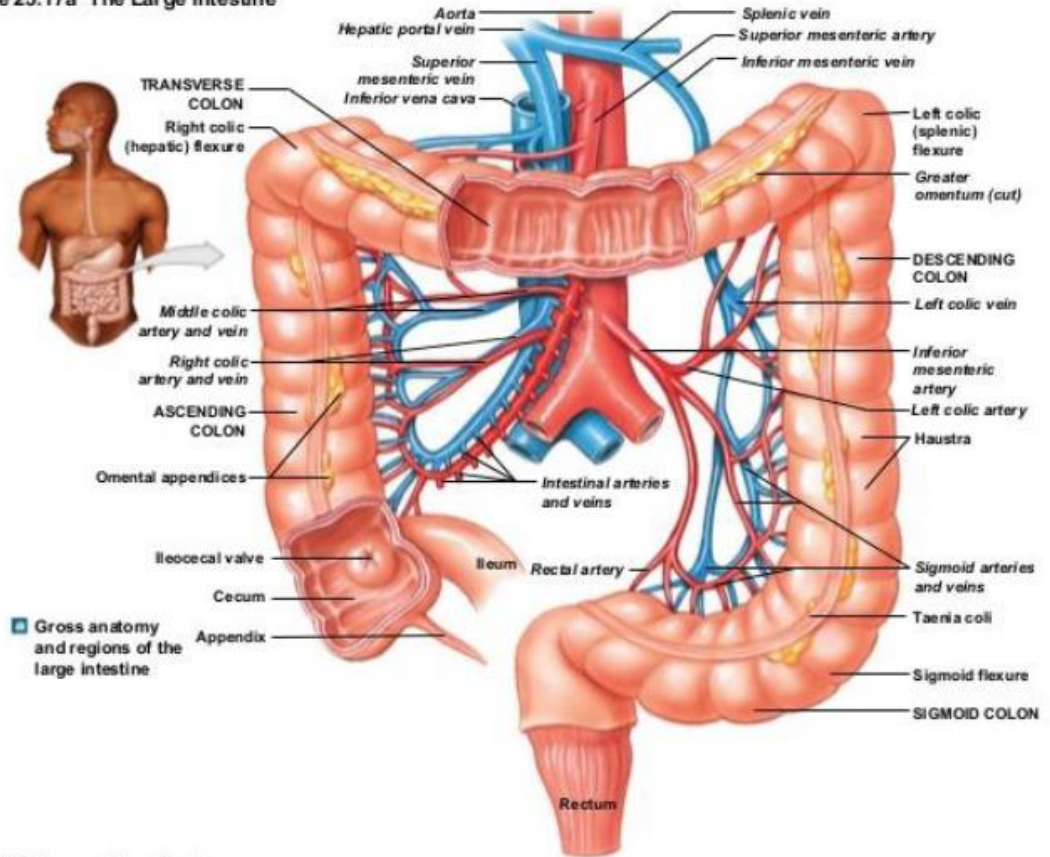
Kalın bağırsaklar yaklaşık 120-200 cm olup ileoçekal valvden anüse kadar uzanır. Bu mesafe, toplam gastrointestinal sistem uzunluğunun yaklaşık %20'sini teşkil eder. Terminal ileum ileoçekal valvde posteromedial sınırdaki çekuma birleşir. Terminal ileum ile kolon arasındaki geçiş yerinde olan kapağa kolon kapağı, Bouhin kapağı veya ileo-çekal-valv denir. Bu kapak alt ve üst dudaktan oluşur. Dudaklar çift kat mukoza ve sirküler adalelerden meydana gelmiştir. Bu valv bir sfinkter görevi görerek içeriğin ileumdan çekuma hızla boşalmasına ve reflüye engel olur. Kalın barsaklar çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşmaktadır (Şekil 2).(17)

Duodenum önünden geçen dikey bir planla sağ ve sol kolon olmak üzere ikiye ayrılır. Sağ kolon; çekum, apendiks, çıkan kolon, hepatik fleksura ve transvers kolon başlangıcına kadar, sol kolon; transvers kolonun distali, splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşur.

Kolon duvarının katları: mukoza, submukoza, iç sirküler kas, dış longitudinal kas ve serozadır. Kolonun dışında 3 adet aralarında 120 derece olan tinea koliler vardır, bunlar appendikste birleşirler, proksimal rektumda sakral promontorium hizasında uzaklaşarak kaybolurlar. Haustra koliler, tinealar arası keseleşmelerdir ve yarım ay şeklindeki plica semilunareslerle ayrılırlar.

Appendiks epiploikalar yağlı çıkıntılar olup tinealara tutunmuşlardır. Omentum, transvers kolona anterosuperior kenardan yapışır. Kolonun retroperitoneal kısımları: çıkan-inen kolon hepatik ve splenik fleksuraların arka yüzleridir; intraperitoneal yapılar ise: transvers kolon-çekum ve sigmoid kolondur (18)

Figure 25.17a The Large Intestine



© 2012 Pearson Education, Inc.

Şekil 2. Kolon Anatomisi

2.3.1. Çekum

İleoçekal valvin hemen üstünden geçen yatay çizginin altında kalan kalın bağırsak, çekum adını alır. Çıkan kolonun antimezenterik tarafında bulunur ve mezenteri olmayan geniş kör bir poştur. Uzunluğu 4-8 cm, çapı yaklaşık 7,5-8,5 cm olup kolonun en geniş kısmıdır. Sağ iliak çukurda intraperitoneal yerleşmiştir. Üzerinde appendiksin yapıştığı yerden tenya mezokolika, tenya libera, tenya omentalis adlarını alan üç tenya başlar. Kolonun çapı sigmoid kolona doğru giderek küçülür. Sigmoid kolonda çap 2,5 cm'e düşer ve burası kolonun en dar kısmıdır. Bu çap farklılığı, semptomlar görülmeden önce çekal tümörlerin büyük hacimlere ulaşırken, sigmoid tümörlerin daha küçük çaplarda semptomatik hale gelebildiğini açıklar.

Daha geniş çapı nedeniyle çekum distal obstrüksiyonun olduğu durumlarda kolon rüptürünün en sık görüldüğü bölgedir.(17)

2.3.2. Çıkan Kolon

Çekumdan başlayıp karaciğerin alt yüzüne kadar çıkar ve burada hepatik fleksurayı yapar. Uzunluğu yaklaşık olarak 15-20 cm olup çapı çekumdan dardır. Ön ve yan tarafları peritonla kaplı olup retroperitoneal yerleşimlidir. Doğrultusu aşağıdan yukarıya ve önden arkaya doğru eğiktir. Çekum ve çıkan kolon arkada psoas majör kasına, lateral femoral kutanöz sinire, femoral sinire ,genitofemoral sinirlere,gonadal arter ve venlere ve üretere yakın olması nedeniyle kolon serbestleştirilirken bu yapıların korunmasına özen gösterilmelidir.

2.3.3. Transvers Kolon

Transvers kolon, karaciğerin sağ lob alt yüzünün hemen altında, kolonun keskin bir şekilde sola (hepatik fleksura) döndüğü noktada başlar. Hepatik fleksura ile splenik fleksura arasında uzanır. Ortalama 40-50 cm uzunluğundadır ve kolonun en uzun segmentidir. Uzun bir mezoya sahip olan transvers kolon peritonize olup iki kolon dirseği arasında konkavlığı yukarı bakan bir yay yapar. İntraperitoneal yerleşimli transvers kolonun sekonder olarak bursa omentalis ile kaynaşmış bir mezenteri vardır.(17)

2.3.4. İnen Kolon

İnen kolon splenik fleksuradan sol böbreğin lateralinden, psoas ve kuadratus kaslarının arasından aşağı inerek iliak krest seviyesinde sigmoid kolon olarak devam etmektedir. Ortalama 25-30 cm uzunluğundadır. Kolonun ön ve her iki yan yüzü peritonla kaplı olup retroperitoneal yerleşimlidir(12). Çıkan kolon gibi, inen kolon kısa bir mezokolona sahiptir. İnen kolon da çıkan kolon gibi posteriora Told fasya ile sabitlenmiştir. Told fasyasının disseksiyonu embriyolojik avasküler planlara giriş sağlar. İnen kolon komşulukları: Sol böbreğin alt kutbu, transversus abdominis kasının kökü, kuadratus lumborum kası, iliak ve psoas majör kasları, subkostal ven ve sinirler, iliohipogastrik ve ilioinguinal sinirler, 4.cü lomber arter, lateral femoral, femoral ve genitofemoral sinirler, gonadal damarlar ve external iliak arterdir. Önünde ince bağırsaklar ve karın ön duvarı ile de komşudur.

2.3.5. Sigmoid Kolon

Sigmoid kolon, kolonun en dar ve ileri derecede mobil olan bölümüdür. Krista iliaka hizasında psoas kası kenarından başlar, üçüncü sakral vertebra hizasında rektumda sonlanır. Ortalama 40 cm kadardır. Genellikle sol alt kadrana yerleşmesine rağmen uzun ve hareketli olması nedeniyle sağ alt kadrana da yerleşebilir. Bu da volvulusun neden daha çok sigmoid kolonda olduğunu açıklar. Bazı sigmoid kolon hastalıklarında da karın ağrısının neden sağ tarafta oluştuğunu açıklar. Sigmoid kolon çapının darlığı nedeniyle obstruksiyona en duyarlı kısımdır (19). Tamamen intraperitoneal yerleşimlidir. Bu seviyede tenya sayısı biri önde diğeri arkada olmak üzere iki tanedir. Bu tenyalar rektuma gittikçe rektumun longitudinal kas lifleri ile uzanarak kaybolur. Sol üreter sigmoid mezokolonun tabanından intersigmoid girinti içinden geçer. Rektosigmoid bölge ise bazı anatomik farklılıkları ile kolonun diğer bölümlerinden ayrılır. Periton, tenyalar ve appendiks epiploikalar bu bölgede kaybolur. Kolon çapının en dar yeri olup, bariz bir mezenteri yoktur.(17)

2.3.6. Rektum

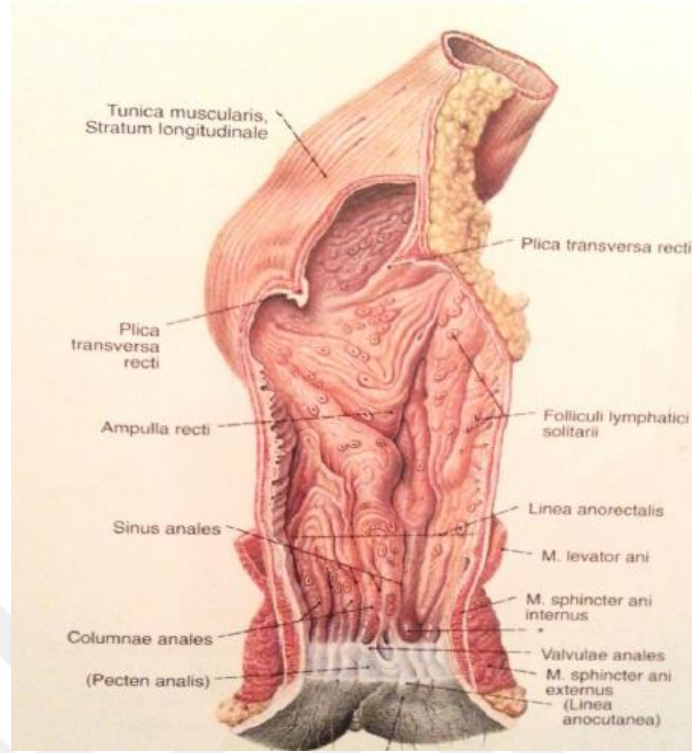
Rektum yaklaşık 12-15 cm uzunluğunda ve sigmoid kolon ile sakrum eğilimini takip eden anal kanal arasında uzanır. Üç kıvrım yeri mevcuttur. Üst ve alt kısımlar sağa kavislidir. Orta kısım ise sola kavislidir. Bunun nedeni Houston valfleridir. Orta valf (Kohlrausch plica) ön peritoneal refleksiyon seviyesinde yerleşir. Rektum mukozası yumuşak, pembe ve şeffaf olup vasküler yapılar kolaylıkla görünür. Bu karakteristik vasküler patern, inflamatuvar hastalıklarda ve melanozis kolide kaybolur. Rektum, tenia, epiploik apendiks, haustra veya mezenter içermeyen ve genişleyebilen yapısı ile karakterize olup, ekstraperitoneal yerleşimlidir. Aslında, cerrahlar tarafından yanlış olarak "mezorektum" olarak adlandırılan yapı, fasya propria ile kaplı ve alt mezenterik damarların terminal dallarını içeren perirektal areolar dokudur. Mezorektum içinde olan LN' rı, rektum kanserlerinin metastaz yaptığı ilk bölgedir. Anterior peritoneal refleksiyon kadınlarda anüsün yaklaşık 5-7 cm, erkekte ise 7-9 cm üzerindedir. Posterior peritoneal refleksiyon genelde anüsün 12-15 cm üzerinde yer alır. Rektumun üst 1/3 bölümü ön ve yan yüzeylerinde peritonla örtülüdür. Orta 1/3 bölümünün yalnızca önyüzü periton tarafından çevrilir ve alt 1/3 bölümü peritoneal izdüşümün altındadır. Rektumun proksimali, yaklaşık olarak sakral promontoriumun seviyesinde longitudinal bir kas

tabakasını şekillendirmek üzere birleşen kolonun tenya kolileri düzeyi olarak tanımlanır. Rektum üç keskin kavis içerir. Proksimal ve distal kavisler sola doğru konveks, orta kavis ise sağa doğru konvekstir. Bu katlantılar lümen içinde sol üst (4-7 cm), sağ orta (8-10 cm) ve sol alt (10-12 cm) da bulunan Huston valvlerine karşılık gelmektedir. Dördüncü sakral cisim seviyesinde başlayarak sakrumu örten ve sinirlerle damarların üzerinden geçen, rektumun arkasında uzanan Waldeyer fasyası yoğun bir rektosakral fasyadır. Ekstraperitoneal rektumun önünde erkekte rektovezikal septum ve kadında rektovajinal septum olarak bilinen Denonvillier fasyası bulunur.(17,20)

2.3.7. Anal Kanal

Anal kanalın anatomik ve cerrahi anal kanal olarak iki tanımı vardır. Anatomik anal kanal anal orifis' den başlayan ve dentat çizgide biten segmenttir. Cerrahi anal kanal ise yaklaşık 4 cm lik bir segmentte anal orifis'den başlayarak anal halkaya kadar uzanmaktadır. Anorektal halka, anorektal açığı oluşturan rektum ampullasının distal kısmıdır. Bununla birlikte pratikte cerrahi anal kanal ise anal sınırdan puborektalisin rektal tuşe ile palpe edilebilen sirküler alt sınırını oluşturan anorektal halkaya dek uzanan bir yapı olarak tanımlanır. Anorektal halka dentat sınırın 1,5-2 cm üzerindedir. Anal sınır anodermal ve perianal deri arasındaki birleşme yeridir. Dentat sınır anal sınırın 1,5-2 cm üzerinde yerleşmiş gerçek bir mukokutanöz bileşkedir.

Anal kanal birlikte anal sfinkter mekanizmasını oluşturdıkları internal ve eksternal bir sfinkter tarafından çevrilmiştir. İnternal sfinkter rektumun iç sirküler düz kasının devamından meydana gelmiştir. İstemsiz bir kastır ve istirahat halinde iken kasılı durumdadır. Eksternal sfinkter U şeklinde üç halkadan oluşan çizgili, istemli bir kastır (Şekil 3). Pubokoksigeal, ileokoksigeal ve puborektal kaslar Levator Ani kasını meydana getirir. Bunlar birbirini saran tek bir birim gibi hareket eden kas bölümleridir. Morgagni kolonları dentat sınırın hemen üzerinde bulunan ve distalinde anal kriptlerden oluşan 8-14 adet longitudinal mukozal katlantıdan meydana gelir(17,20).



Şekil 3. Rektum ve anal kanal anatomisi (Sobotta Anatomi Atlası)

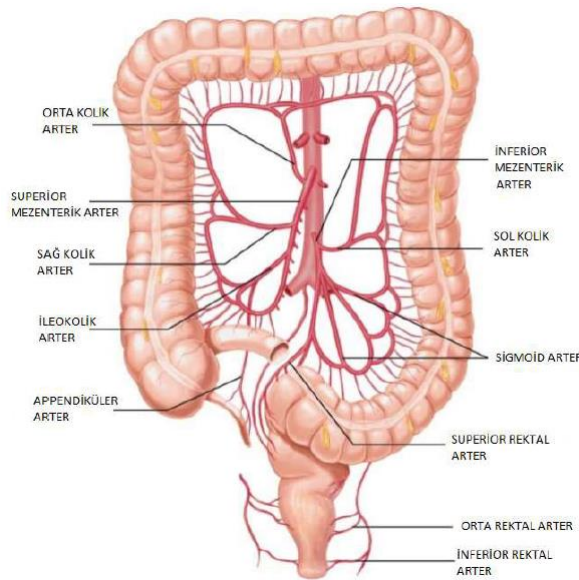
2.3.8. Arteriyel Beslenme

Kolon beslenmesini iki ana kaynaktan alır. Superior mezenterik arter (SMA) kolonun çekumdan transvers kolonun distal kısmına kadar ve inferior mezenterik arter (İMA) ise rektumun üst üçte birine kadar kısmını besliyor.

Superior Mezenterik Arter (SMA); SMA, aort üzerindeki dar bir açıklıktan çıkan geniş çaplı bir arterdir. SMA, aortun karın içi ikinci en büyük daldır ve bu durum emboliye yatkınlık yaratmaktadır. SMA çölyak arterin ortalama 1 cm altındandır. L1 seviyesinde Trunkus Çölyakus'un 1.25 cm distalinde aortun ön yüzünden çıkar, pankreasın arka yüzünden geçip, pankreas alt sınırı ile duodenumun 3.kısmı arasında seyreder, buradan ince barsak mezenterine girer ve aşağı doğru ilerler. Sağa doğru dönerek mezenterin iki tabakası arasında ileoçekal junction yakınında kendi ileokolik dallarıyla anastomoz yaparak sonlanır. Sağ kolonun arteriyel beslenmesini ince bağırsaktaki gibi SMA sağlar. SMA'nın üç ana dalı mevcuttur; arteria kolika media, arteria kolika dekstra ve arteria ileokolikadır. Arteria kolika media transvers kolonu besler, yan dalları ile sağ ve sol kolik arterler arasında anastomozları vardır. arteria kolika dekstra, arteria kolika media nın SMA'dan ayrıldığı yerin 1-3 cm distalinden başlar veya İleokolik arterle beraber SMA'dan ayrılır ve hepatic fleksura ile beraber çıkan kolonu besler. Bu damarın bağlanması

transvers kolonun önemli kısmının gangreniyle sonuçlanır. Arteria ileokolika çekumu ve appendiküler arter dalı ile de appendiksi besler. Appendiküler arter terminal arter olup başka arterlerle anastomoz yapmaz. Kolonu besleyen arterler, arkadlar oluşturur ve bunlardan vasa rektiles medial kolon duvarına geçerler (21). Vasa rektiles iki dala ayrılarak, kısa dalı mezenterik yüzü, uzun dalı lateral ve antimezenterik kısmını besler ve bu bölgede anastomozlar yaparlar.(17,20)

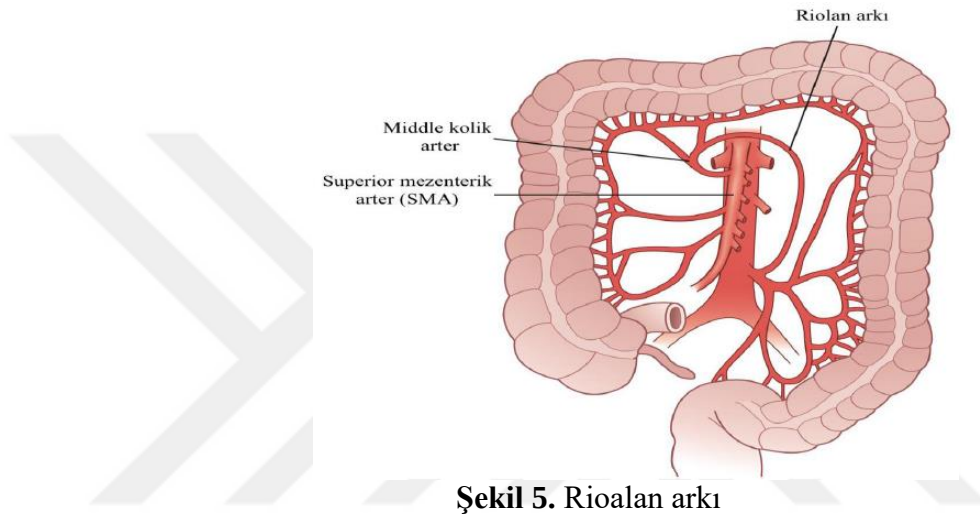
İnferior Mezenterik Arter (İMA); İMA, mezenterik arterlerin en küçüğüdür ve L3 seviyesinde SMA'in 6-7 cm altından ve ya aort bifurkasyonunun 2-4 cm proksimalinden, renal arterlerin distalinden çıkar ve distal transvers kolonu, splenik fleksurayı, inen kolonu ve rektosigmoid bölgeyi besler. İMA küçük çaplı bir arterdir ve aortadan çıkma açısı onu embolik olaylara karşı korur. Ana dalları a.colica sinistra, sigmoid ve hemoroidal arterlerdir. Arteria colica sinistra %80-85 oranında splenik fleksurayı besler ve popülasyonun %15-20' sinde ise orta transvers kolona uzanır. Burada SMA'den gelen middle kolik arterin sol dalı ile anastomoz yapar. A.sigmoid dalları, a.colica sinistra ve a. hemoroidalis ile anastomoz yapar. A. hemoroidalis superior rektumu üst $\frac{2}{3}$ kısmını ve rektum mukozasının alt $\frac{1}{3}$ kısmını besler. A. hemoroidalis inferior ise a. iliaca internanın dalıdır ve iskiorektal fossadan geçerek m.levator ani, anal sfinkterleri ve ayrıca alt rektumu ve anal kanalı besler (Şekil 4) (17,20).



Şekil 4. Kolonun arteriyel kanlanması (22).

Drummond'un Marjinal Arteri; Kolonun mezenterik sınırını paralel olarak takip eden, bağırsak duvarından 1-8 cm mesafede kollaterallerden oluşur. İleokolik, sağ, orta ve sol kolik arterlerin yaptığı kemerler periferde birleşip, kolonun mezenterik sınırı boyunca uzanıp, kolona vasa rektalar verirler. Marjinal arter süperior rektal artere kadar uzanabilir.(11,17,20)

Riolan Kavsi; İMA'nın sol kolik dalı ile SMA'nın orta kolik dalı arasında bulunan ve arteriyel kemerlerden oluşan, mezenterik köke yakın yerleşimli bir yapıdır.



Şekil 5. Riolan arkı

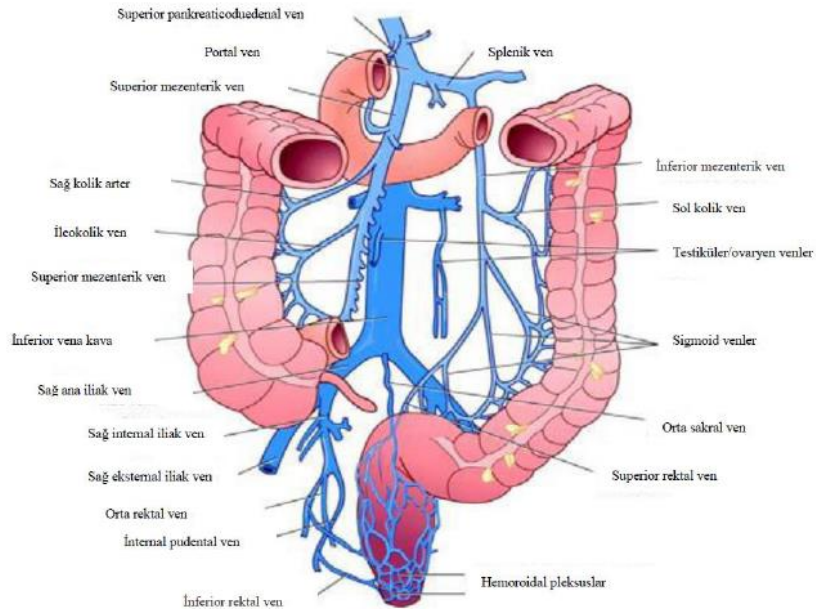
Rektum ve Anal kanalın arterleri; Bunlar süperior, orta, inferior ve median sakral arterlerdir. Superior rektal arter İMA'nın terminal dalı olup, a.iliaca cominis sinistra'yı çaprazladıktan sonra oluşur ve rektumun arka duvarına doğru iner. S3 seviyesinde ikiye ayrılarak üst ve orta rektumun beslenmesini sağlar.

Orta rektal arter ise arteria iliaca internadan çıkar, erkekte rektumun kas yapısı ve prostat bezini beslerken, kadınlarda bazen olmayabilir, yerini uterin arter almıştır. Denonvillier fasyası boyunca geçer ve anorektal halka seviyesinde anorektal yüzden rektal duvara girerler.

Inferior rektal arter internal pudental arterden çıkar, öne ve mediale doğru ilerleyerek anal kanalın pektinat çizgi distalinde kalan kısmı beslerler. Median sakral arter aort bifurkasyosunun hemen altında çıkar ve periton arkasından alt lomber vertebraların, sakrumun ve koksiksin ön yüzünden aşağı doğru iner. Rektum arka duvarında birkaç küçük dal verir.(17,20)

2.2.9. Venöz Drenaj

Sağ kolonun venöz drenajı arterlerini izler ve direk olarak superior mezenterik vene dökülür ve süperior mezenterik ven (SMV) yoluyla portal vene ulaşır. Çekum ve appendiks bölgesindeki venöz dönüş ise ileokolik ven yoluyla SMV'ye ulaşır. Çıkan kolon ve hepatik fleksuradaki venöz dönüş, v.colika dekstra yoluyla, transvers kolon venöz dönüşü ise middle kolik ven yoluyla SMV'ye doğrudur. Sol kolonun venöz dönüşü ise inferior mezenterik ven (İMV) yoluyla splenik vene, oradan da portal vene olmaktadır. Splenik fleksuradaki venöz dönüş, hem v.colika media ile hemde v. colika sinistra yoluyla olmaktadır. İnen kolon venöz dönüşü, v. colika sinistra yoluyla, sigmoid kolon venöz dönüşü ise v. sigmoidea yoluyla inferior mezenterik vene (İMV) doğrudur. İMV Treitz ligamanının solunda retro peritoneal lokalizasyonda gider, pankreasın arkasından devam eder ve splenik venle birleşir. Rektumun venöz drenajı arterlerine paralel seyreder, portal ve sistemik dolaşımın her ikisine birden boşalır. Rektumun üst kısmı süperior rektal ven aracılığıyla İMV'e drene olur. İinferior mezenterik ven aortik bifurkasyon hizasında sola ve yukarıya doğru yer değiştirir ve pankreasın arkasında splenik venle birleşir. Sol kolon veya sigmoid kolonda yerleşmiş tümörlerin aşırı manipülasyonu öncesinde tümör hücrelerinin vasküler yayılımını engellemek amacıyla inferior mezenterik vene yüksek ligasyon yapılmalıdır (23).



Şekil 6. Kolonun venöz sistemi (Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL(eds): Sabiston Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practice 17th Ed. 2004. p.1412) (24)

Rektumun orta ve alt bölgeleri ise middle rektal ven ve inferior rektal ven aracılığıyla interneal pudental vene oradan da internal iliak ven yoluyla sistemik dolaşıma drene olurlar. Süperior rektal ven (Portal) ile middle ve inferior rektal venler (sistemik) arasında anastomozlar bulunmaktadır ve bunlar bir portosistemik şant meydana getirirler. Dentat sınırın üzerinde üç submukozal hemoroidal yapı vardır. Sol lateral, sağ posterolateral ve sağ anterolateral internal hemoroidal venler süperior rektal vene drene olur. Dentat hattın altında eksternal hemoroid venler pudental venlere drene olur (17,20,25).

2.3.10. Lenfatik Drenaj

Kalın barsağın tamamı submukoza ve muskularis mukozada lokalize lenfatik kanallarla çevrilidir. Sirküler tarzda dizilmiş lenfatik kanallar annüler lezyonlara neden olmaktadır. Bundan dolayı tümörler bağırsağı genellikle çepeçevre sarma eğilimindedirler. Bu segmental yapı tümörlerin longitudinal intramural yayılımını sınırlar. Submukozal ve serozal zonlara dairesel olarak ilerlemeler annüler lezyonlarla sonuçlanır.

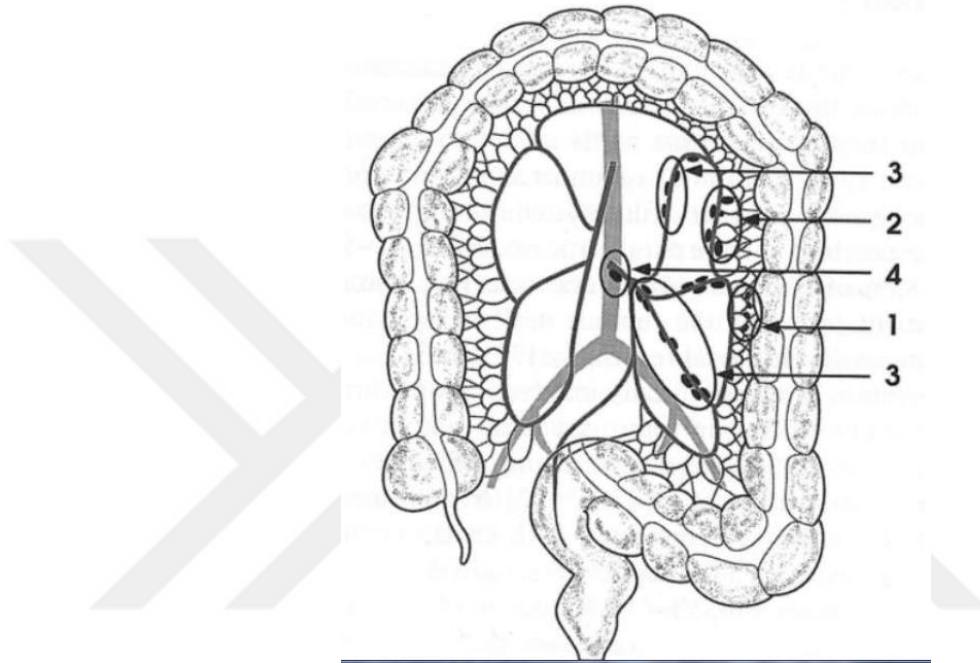
Gastrointestinal sistem lenfatikleri, arterler boyunca lenf düğümlerine doğru ters akış gösterir. Kolonun lenfatik drenajı dört grupta incelenir. (Şekil 6).

- 1. Epikolik lenf bezleri:** Küçüktür, kolon duvarı üzerinde seröz membranın hemen altında yerleşmişlerdir. Transvers kolonun üst seviyesinde ve kolon segmentlerinin mezenterinde bulunan peritonun arka kısmında yerleşen parakolik LN' a drene olur.
- 2.Parakolik lenf bezleri:** Bağırsak duvarı ile marjinal arter arasında bulunurlar.
- 3.İntermezenterik lenf bezleri:** Kolonun ana damarları olan SMA, İMA boyunca uzanırlar.
- 4.Principal (Mezenter kökü) lenf bezleri:** SMA VE İMA kökü etrafındaki ve aortik düğümler ile sol lomber düğümleri içerir.

Apendiksin lenfatikleri de mezoapendiks lenf düğümlerine akar ve ardından ileokolik arter etrafındaki parakolik düğümlere dökülür.

Rektum ve anal kanal lenf yolları, biri pektinat çizginin üstünde, biri de altında olmak üzere iki duvar dışı pleksus oluşturur. Üst pleksus, arka rektum düğümlerinden

süperior rektal arter boyunca bir düğüm zincirine ve İMA boyunca aortik ganglionlara drene olur. Orta ve inferior rektal arteri takip eden lenf ganglionları ise hipogastrik ganglionlara ve pelvis yan duvarlarında iliaka interna lenf ganglionlarına drene olur. Rektum alt, anal kanal ve perineal derinin lenfatik drenajı her iki taraf inguinal lenf bezleri ve arteria iliaca interna etrafındaki lenf bezlerine doğru olmaktadır(17,20,26).



Şekil 7. Kolondaki LN' u bölgeleri: 1:epikolik, 2:parakolik, 3:orta ve 4: ana lenf nodları (27)

2.3.11. Sinirleri

İntrinsik inervasyon tüm kolon boyunca etkilidir. Özefagustan anüse kadar sindirim sistemi iki intramural sinir ağı tarafından etkilenir. Motiliteyi myenterik pleksus (Auerbach), sekresyon ve salgı sistemini submukozal pleksus (Meissner) oluşturur (28).

Kolon hem sempatik (11. ve 12. torasik, 1. ve 2. lomber) hem de parasempatik (N.Vagus ve 2.3. ve 4. sakral sinirler) sinir sistemleri tarafından innerve edilir. Sempatik sinirler kolon peristaltizmini inhibe ederken, parasempatik sinirler ise stimüle ederler. Sağ kolona giden sempatik lifler 6. torasik segmentten kaynaklanır. Torasik splanik sinirlerle önce çölyak pleksusa sonra da süperior mezenterik pleksusa geçerler. Sağ kolonun parasempatik lifleri sağ vagustan gelir. Sol kolonun ve rektumun sempatik innervasyonu ilk 3 lumbal segmentten kaynaklanır. Bu sinirler preaortik pleksuslara katılır ve aorta bifurkasyonunun aşağısında inferior mezenterik pleksus adını alır. Sol kolonun

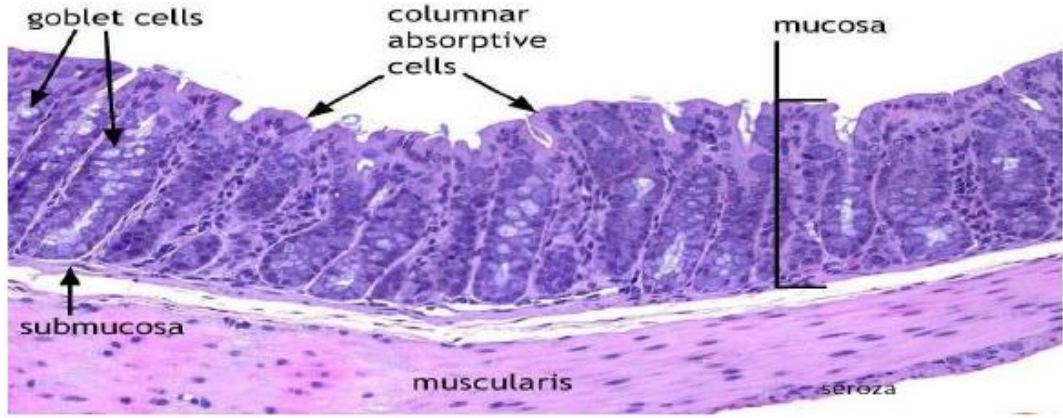
parasempatikleri ise rektumun her iki yanında ‘nervi erigentesleri’ oluşturmak üzere sakral sinirlerden (S2, S3, S4) gelir. Sakral parasempatiklerin uzantıları splenik fleksura bölgesine hipogastrik plexuslar aracılığıyla çıkar(17,20).

Rektumun innervasyonu ise pelvisin ürogenital organları ile paylaşılır. Torakokolumnar segmentlerden çıkan sempatik sinirler inferior mezenterik plexusu oluşturmak için inferior mezenterik arterin hemen altında birleşir. Bu sempatik sinirler aortik bifurkasyonun altında lokalize süperior epigastrik plexuslara inerler. Daha sonra ise hipogastrik sinir adıyla ikiye ayrılıp pelvise doğru inerler. Aşağı rektum, mesane ve cinsiyet organları hem erkek, hem de kadında hipogastrik sinir yoluyla sempatik innervasyon alırlar. Inferior mezenterik plexustaki bir hasar inferior mezenterik arter ligasyonu sırasında meydana gelebilir. Nervi erigentes (S2, S3, S4)’ten çıkan parasempatik lifler pelvik plexusu oluşturan hipogastrik sinirle, rektumun önü ve yanında birleşerek, burdan çıkan dallar, bu bölgede rektumu, internal anal sfinteri, prostatı, mesaneyi ve penisin sınır innervasyonunu sağlar. Bu bölgenin cerrahi diseksiyonunda pelvik otonomik sinirlerin hasarı mesane disfonksiyonu ve impotansla sonuçlanabilir. İnternal anal sfinterin motor innervasyonu kontraksiyondan sorumlu olan sempatik ve kontraksiyonu inhibe eden parasempatik lifler yardımı ile oluyor. Eksternal anal sfinkter ve levator ani kası internal pudental sinir ile innerve oluyor (17,20).

2.4. Kolon ve Rektum Histolojisi

Kolon ve rektum şu tabakalardan oluşmaktadır:

1. Mukoza
 - a- Lamina epitelialis
 - b- Lamina propria
 - c- Muskularis mukoza
2. Submukoza
3. Muskularis Propria
4. Seroza



Şekil 8. Kalın bağırsak histolojisi

2.4.1. Mukoza

Kolon mukozasının epiteli kolumnar yapıdadır ve düz Lieberkuhn kriptleri içerir. Kriptlerin çevresindeki hücreler basit kolumnar hücreler olup yer-yer goblet hücreleri de bulunur. Kriptlerin tabanı haricinde çoğunlukla goblet hücreleri dizilmiştir. Kript tabanında ise amin prekürsör ve karboksilasyon hücreleri ile enterokromaffin hücreleri baskındır. Lamina propria kapiller ağı çevreleyen bir bağ dokusudur. Muskularis mukoza ise lenfatik bir ağ içeren, ince kas lifi tabakasıdır. Kolondaki absorbtif hücreler sodyum ve su emiliminden sorumludur. Epitel hücrelerinin bazal kısmından sodyumun aktif transportunu takiben su pasif olarak emilir (28,29,30,31).

2.4.2. Submukoza

Kolonun submukoza tabakası kan damarları, lenfatikler ve Meissner pleksusunu da içeren bir gevşek yapıda bağ dokusu tabakasıdır (29).

2.4.3. Muskularis Propria

Kolonun muskularis propriası sirküler ve longitüdinale kaslarından oluşmaktadır. İçteki sirküler kas tüm kolon ve rektum boyunca uzanır ve internal sfinkter kasını oluşturarak anüste sonlanır. Auerbach'ın Myenterik pleksusu sirküler kas üzerinde seyrederek. Longitüdinale kas tenia coli adını alan üç grup halinde çekumdan başlayarak rektosigmoid bileşke düzeyinde iç-içe geçerek bir halka şeklinde sonlanırlar (20,28,30).

2.4.4. Seroza

Tek sıralı küboidal ve yassı hücrelerinin bulunduğu içerisinde kan ve lenfatik sistemin bulunduğu kalın bağırsağın tabakalarının en dışta olan bölümüdür. Bu alanda fibroelastik bağ doku vardır. Bu tabaka seroza ile kaplıdır (32,33).

Kolonun intraperitoneal olduğu alanlarda seroza ile çevrelenmiştir, ancak çıkan ve inen kolonda retroperitona yapıştığı arka duvarında ise seroza bulunmaz (20).

2.4.5. Rektumun Histolojisi

Çeşitli farklılıklar bulunmakla beraber rektumun mukozası da kolona benzerdir. Orta ve alt rektumda seroza bulunmaz. Diğer tabakalar ise kolonda olduğu gibi isimlendirilir. Rektumun mukoza epitelü üç tip hücreden oluşmaktadır; üst anal kanalda bulunan kollumnar epitel, dentat çizgiden 6-12 cm yukarıda bulunan transizyonel (küboidal) epitel ve dentat çizginin altında bulunan skuamöz epitel özelliğindeki anoderm. Anoderm sinir lifleri yönünden zengindir ancak kıl folikülü, sebaceöz bezler ve ter bezleri gibi sekonder deri eklerinden fakirdir. Dentat çizgi gerçek anlamda mukokutanöz birleşim yeridir. Anal orifis ise anoderm ile perianal derinin birleştiği sınırdır (20,30).

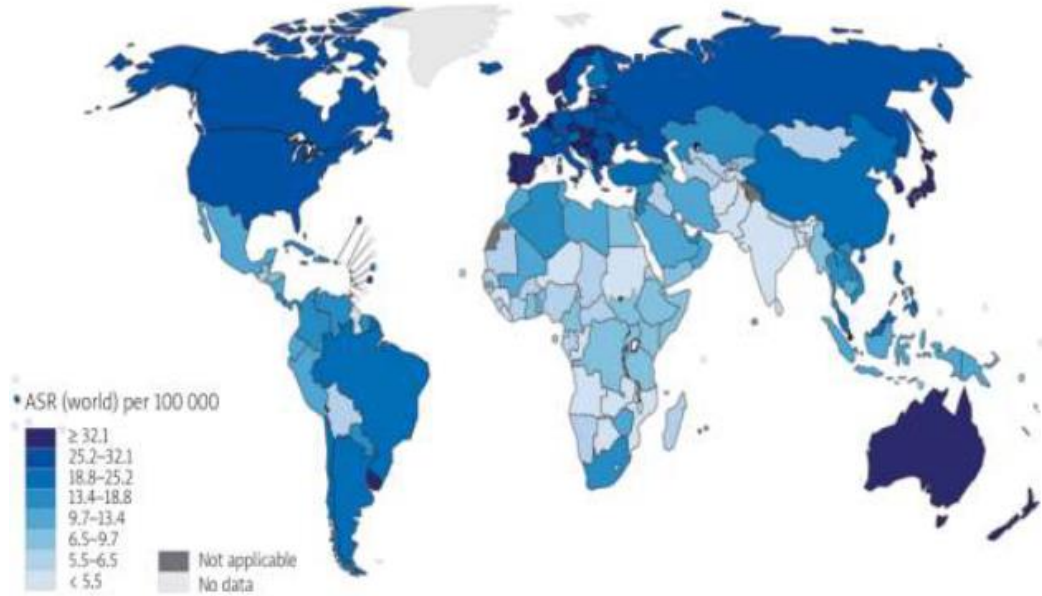
2.5. Kolon ve Rektum Fizyolojisi

Genel anlamda kolonun işlevi besinlerin kullanılması, rektumun işlevi ise feçesin çıkarılmasıdır.

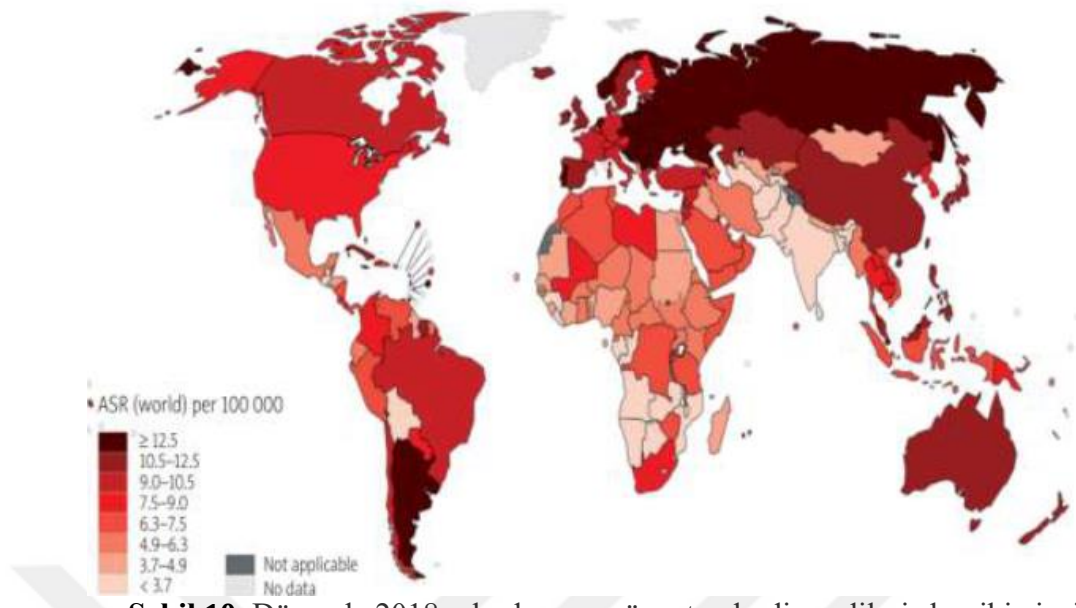
2.6 Kolorektal Kanserlerde Epidemiyoloji ve İnsidans

KRK tüm kanserler içinde hem erkekte hem de kadınlarda dördüncü sırada, kanserden ölüm nedenleri arasında ise erkeklerde akciğer ve prostat, kadınlarda ise akciğer ve meme kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Tüm KRK' in yaklaşık %41'i proksimal kolonda meydana gelir, yaklaşık %22'si distal kolonu ve %28'i rektumu içerir. Ancak, yaş ve cinsiyete bağlı olarak tutulum yerinde farklılıklar olabilir. ABD'inde her yıl yaklaşık 140.000 yeni kolorektal kanser vakası saptanmaktadır (34). Bu hastaların yaşamları boyunca yaklaşık %50-60'ında karaciğer metastazı gelişecektir (35). KRK bağlı karaciğer metastazı gelişen vakaların hemen-hemen %20-30'unda senkron, geri kalanında ise metakron metastaz gelişimi görülür. Karaciğer metastazı olan hastaların yaklaşık %30'unda ekstrahepatik metastaz görülmez ve ABD'inde her yıl yaklaşık 15000 kişi bu

sebeple karaciğer odaklı tedavi görür (2,36). ABD’de doğan her hangi bir insanda ömür boyu KRK gelişme riski ortalama olarak %5 civarındadır. Tüm dünya ortalaması alındığında ise hayat boyu bir bireğin KRK’ye yakalanma şansı %1-1,5 civarındadır. ABD’de KRK 75 yaş üzerindeki bireylerde en sık rastlanan kanser tipidir. Görülme sıklığı kadın ve erkekler arasında hemen-hemen aynıdır(37). KRK insidansı her ülkede farklıdır. İnsidanstaki bu değişikliğe çeşitli faktörlerin sebep olduğu düşünülüyor. Örneğin düşük sosyoekonomik durum ile kolorektal kanser gelişme riskinin artması arasında bir ilişki vardır. (38). ABD’de 2017 yılında KRK insidansı 135.430’tır ve KRK’ den ölümler ise 50.260’tır (39). KRK insidansı genel olarak azalırken, 50 yaş altı erkek ve kadınlarda görülme sıklığı yaklaşık olarak %2 artmıştır. 2030 yılına kadar 20 ila 34 yaş arasındaki hastalarda kolon ve rektum kanserlerinin insidans oranları sırasıyla %90,0 ve %124,2 artabileceği tahmin edilmektedir. Gençlerde KRK’ in yaklaşık %35’ inin kalıtsal KRK sendromları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve insidanstaki bu artışın nedeni şu anda tam bilinmemektedir (40).



Şekil 9. Dünyada 2018 yılında yaşa göre standardize edilmiş her iki cinsiyetin KRK’ in tahmini insidans oranlarını gösteren harita (41).

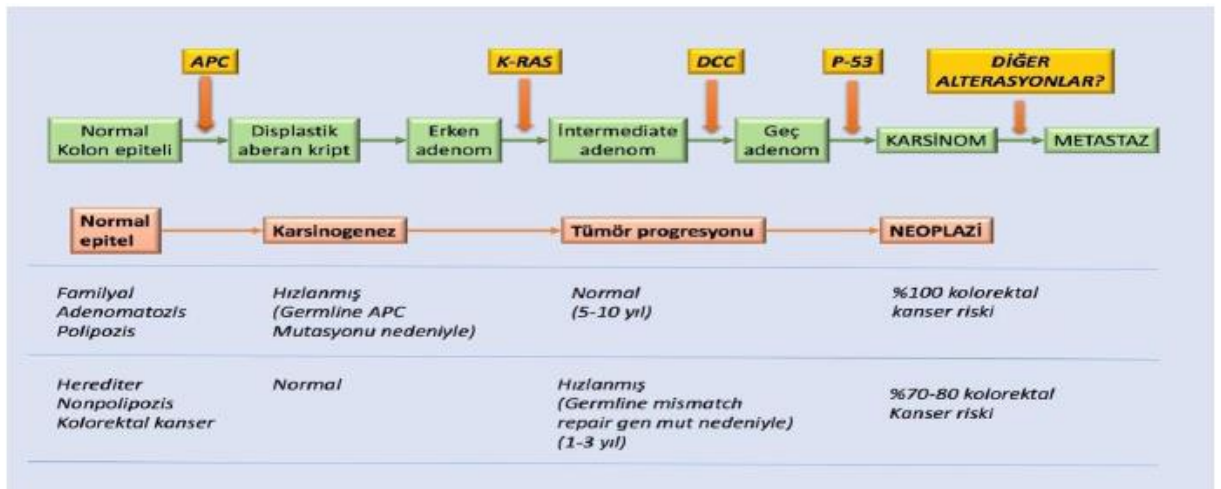


Şekil 10. Dünyada 2018 yılında yaşa göre standardize edilmiş her iki cinsiyetin KKK' in tahmini ölüm oranlarını gösteren harita (41)

2.7.Kolorektal kanserlerde etiyoloji

Kolorektal kanser etyolojisinde kesin neden bilinmese de bir çok faktörün rol oynayabileceği düşünülmektedir; genetik, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar hastalığın kalıtsal ve çevresel faktörlerin biraraya gelmesi sonucu ortaya çıktığını göstermektedir (42,43).

Kolorektal karsinomlar genellikle adenomatöz poliplerin; displazik polip ve invaziv kansere dönüşmesi ile gerçekleşmektedir (19).



Şekil 11. Adenom karsinom dizisi

Neoplazma dönüşüm sürecinde çevresel faktörler ve genetik değişiklikler etkilidirler. Bazı sendromlarda ise kolon kanseri oluşumunun genetik değişiklikler ile oluştuğu gösterilmiştir (44).

2.7.1. Genetik faktörler

2.7.1.1. Herediter nonpoliposis kolon kanseri sendromları (HNPCC) (Lynch Sendromu)

Otozomal dominant olarak kalıtılan ailesel kolon kanseri sendromlarının prototipidir. ABD ve Avrupa’da en sık görülen kalıtsal kolorektal kanserdir.

Kolorektal kanserli hastaların %3’ünden, ailesinde kolorektal kanser öyküsü olan hastaların ise %6’sından sorumludur (19).

Lynch I sendromu; kolonun proksimalinde ve genç hastalarda (40-50 yaşlarda) görülmektedir. Otozomal dominant kalıtım, erken başlangıç, öncelikle sağ tarafta, sıklıkla birden çok kolon kanseri gösterir (44,45).

Lynch II sendromu; Lynch I sendromundan farklı olarak bu hastalarda aynı zamanda kolon dışı malignitelerin görülme sıklığında artış görülür. En fazla endometrial olmak üzere, over, mide, ince barsaklar, pankreas, üreter ve böbrekler dahildir.

Lynch sendromunun tanımlanmasında önceden kullanılan Amsterdam Kriterleri yetersiz olduğundan ilk olarak genişletilmiş Amsterdam Kriterleri, daha sonra ise Bethesda Kriterlerinin kullanılması ile hastaların tespiti kolaylaştı (19).

Amsterdam Kriterleri

- * Kolon kanserli en az 3 akraba ve aşağıdakilerin hepsi dahildir;
- * Hastalıklı bir kişi, hastalıklı olan diğer iki kişinin 1. derece akrabası olacak
- * KRK ’ın en az iki jenerasyonda ortaya çıkması
- * En az bir vakanın kolon kanseri tanısı 50 yaşından önce konulacak
- * KRK ‘ ya neden ola bilecek FAP sendromunun olmaması

Modifiye ve ya Genişletilmiş Amsterdam Kriterleri

Kanserin özellikle kolon kanseri olması yerine HNPCC ile ilişkili kanser (kolon, endometrium, ince bağırsak, üreter, renal pelvis) olması dışında Amsterdam Kriterleri ile aynıdır.

Bethesda Kriterleri

Amsterdam kriterleri veya aşağıdakilerden biri:

- * Bir hastada HNPCC ile ilişkili iki kanser vakası, senkron ve metakron kanserler dahil,
- * HNPCC ile ilişkili kanser hastası ve ya kolon adenomlu birinci derece akraba (kanser vakalarının birinin 45 yaşından önce adenoma hastasına ise 40 yaşından önce tanı konulması) ve kolon kanseri,
- * 45 yaşından önce tanı konan kolon kanseri veya endometriyum kanseri,
- * 45 yaşından önce taşlı yüzük hücreli (signet cell) histopatolojik tanıli veya andiferansiye paterne sahip sağ kolon kanseri,
- * 40 yaşından önce hastada adenoma teşhis edilmiş olması

2.7.1.2. Muir- Torre sendromu

Cilt lezyonlarından gelişen prognozu iyi olan, otozomal dominant kalıtılan bir sendromdur. Özellikle genç hastalarda ve daha çok proksimal kolonda oluyor (44).

2.7.1.3. Ailesel polipozis koli (FAP)

Otozomal dominant kalıtılmaktadır. FAP' lı hastalarda 5q21 kromozomunda APC tümör süpresör geninde mutasyon vardır. Bu hastalara mide duodenum ve periampüller alanda da polipler görülebilir. Epidermoid kist, dermoid kist, osteoma ve beyin tümörleri de eşlik edebilmektedir. Mide polipleri malignleşme de duodenal poliplerin malignleşme ihtimali fazladır. Bu hastalarda artmış periampüller bölge kanseri riski vardır, (FAP-lı hastaların yaklaşık %75'inde retina pigmentinde kalınlaşma ve hipertrofi mevcuttur. FAP için ortalama tanı yaşı 29 iken buna bağlı kolorektal kanser gelişen hastalarda ise tanı yaşı 39'dur (19). Eğer APC defektli genine sahip olan bireyler tedavi edilmezlerse ilerleyen zamanlarda bu bireylerde kolorektal kanser gelişir.

2.7.1.4. Gardner sendromu

Otozomal dominant kalıtılan sendromdur. Bu hastalarda kolonda adenomatöz poliplerle birlikte kafatası ve mandibula kemiklerinde osteomlar, ciltte epidermal inklüzyon kistler ve fazla sayıda diş oluyor. Kolorektal kanser gelişim riski yüksektir (46,47).

2.7.1.5. Turcot sendromu

Otozomal dominant kalıtım göstermektedir. Kolorektal adenomatöz poliplerle birlikte glioblastom tipi beyin tümörleri eşlik etmektedir (46,47).

2.7.1.6. Peutz-Jeghers sendromu

LKB1 gen mutasyonu vardır. 19. Kromozomda bulunan STK1 geninde mutasyon vardır. Otozomal dominant kalıtılır. En sık ince bağırsaklarda özellikle jejunumda olmak üzere tüm GİS’de görülebilmektedir. Buhastalarda meme, serviks, over, tiroid, akciğer, deri, safra kesesi, pankreas ve testis kanser riski artmıştır ve takip çok önemlidir (19,46).

2.7.1.7 Cowden Sendromu

Her üç embriyonel tabakada hamartomların görüldüğü hastalıktır. Mukokutanöz lezyonlar (fasial trisilloma, akral keratoz ve oral mukozal papillom), memenin kistik hastalıkları, fibroadenomlar ve noduler guatr da eşlik edebilir. Kolon ve midede polipler bulunur. Bu hastalarda meme ve tiroid kanser riski artmıştır. Hastalarda hafif zeka geriliği vardır. Otozomal dominant kalıtılır ve 10. kromozomda lokalize PTEN geninde mutasyon vardır (19,46,47).

2.7.2. Adenomlar

Adenomlar benign olabileceği gibi premalign olabilmektedirler Erkeklerde daha sık rastlanır. İleri yaşlı bireylerde daha yüksek insidansta görülür. Gençlerde daha çok sol kolon adenomları, yaşlılarda ise sağ kolon adenomları daha sık görülmektedir. Adenomlar üç gruba ayrılır; tübüler form, tübülovillöz form ve villöz form. Makroskopik olarak ise saplı, sapsız ve deprese formdadır. En sık tübüler adenom, en az villöz adenom görülmektedir. Villöz adenomlar daha sık malignleşir ve bu yüzden bunlar premaligndir.

Adenomlarda malignleşme adenomun boyutu, histolojik yapısı ve epitel displazisinin derecesine bağlıdır. Düşük ve yüksek dereceli displazi, karsinoma insitu ve invaziv karsinomun tanımlanması önemlidir (44,47,48). Düşük dereceli displazide çok katlı displastik ve silindirik epitel hücreleri vardır. Çekirdek iğsi veya ovaldir. Yüksek dereceli displazide ise nükleositoplazmik oran artmıştır, nükleuslarda polarite kaybı ve pleomorfizm mevcuttur. Hücreler yuvarlak halini alırlar .(Yüksek dereceli displaziler metastaz yapmazlar. Karsinoma insituda malign hücreler bazal membrana sınırlıdır.

İnvaziv karsinomda ise muskularis mukozadan submukozal bölgeye invazyon vardır (44,47). Patologlar enflamatuvar hastalıkta oluşan reaktif değişiklikleri displaziden ayırmakta bazen zorlanmaktadır (44,46,49). Reaktif enflamatuvar hastalıkta spesimende açık renk kromatin yapısı ve sitoplazmik müsin azlığı oluyor. Hücrelerin yüzeyinde maturasyon görülmektedir. Sitoplazmanın yoğun eozinofilik olması, reaktif veya rejeneratif epitelyal hücreler için karakteristiktir. Glandüler yapı korunmuştur. Aktif enflamasyonun bu bulguları displazide görülmez. Displazilerde enflamasyon olabileceğinden ötürü, şüpheli enflamasyon varlığında, hastaya agresif medikal tedavi verilmeli ve sonra yeniden biyopsi yapılmalıdır (49).

2.7.3. Diyetle Bağlı Faktörler

KRK etiolojisinde kanıtlanmış en önemli ekzojen faktör diyetdir. Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü'nün yayınlarında diyet, fiziksel aktivite ile en iyi önlenabilir kanserin KRK olduğunu ortaya koymuştur. Yüksek yağlı gıdalar ile beslenme kolon kanseri riskini artırmaktadır. Kırmızı et, işlenmiş et, günlük 30 gr'dan fazla alkol tüketimi, göbek çevresinde yağlanma KRK gelişimi için risk faktörleridir Düşük oranlı yağ içeren besinler ise: balık, kümes hayvanları gibi ürünlerin tüketimi tavsiye edilmektedir (45,46). Lifli besinler antioksidanlar yönünden zengin olup kanser önleyici etkinliğe sahiptir. C vitamini, selenyum, tokoferol bağırsak epitelini kanserojen maddelerden korumaktadır. E ve C vitamini rektal bölge polipektomi sonrası bu bölgedeki adenom sayısını azaltmaktadır. C vitamini nitrat oluşumunu engelleyerek anti karsinogenik etkinliğe sahiptir. Sarımsak gibi bazı gıdalar ise detoksifiye etkinliğe sahip olup tümör çoğalmasını engellemektedirler. Alkol tüketmek DNA metilasyonu sürecinde kolorektal kanser riskini artırmaktadır. Yeşil çay ve kahve tüketimi kolorektal kanser gelişme riskini azaltmaktadır (46).

2.7.4. Obezite

Obez hastalarda karın bölgesinde yağlanma ve vücut kitle indeksinde artış olması, az hareketlilik kolon kanseri riskini ve kanserden ölümleri artırdığı düşünülmektedir (44,46,50).

2.7.5. Sigara İçimi

Tütün kullanan hastalarda krk ve adenom gelişme insidansı artmaktadır. Tütüne maruziyetin uzun olması ve ilk kullanım yaşının erken yaşta olması bu riski daha da artırmaktadır (44,48)

2.7.6. Divertikulozis ile İlişkisi

Divertiküler hastalığı olan bireylerde özellikle distal kolonda kanser gelişme insidansında artış görülmektedir (44).

2.7.7. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları ile İlişkisi

Ülseratif kolit ve Crohn gibi ibh-larda hastalıklı bölgelerin büyüklüğü ve bu hastalığın süresi kolorektal kanser gelişme insidansında artışa neden olabilmektedir (49,52,55). Ülseratif pankoliti olanlarda kanser gelişme riski 10 yılda %2, 20 yılda %8, 30 yılda %18'dir. Chron pankoliti olan hastalarda da aynı oranlar geçerlidir. Eğer kolit sadece sağ kolonda ise risk daha azdır.

2.7.8. Radyasyon

Uzun süre radyasyona maruz kalma kolorektal kanser riskini artırmaktadır. Serviks, uterus veya prostat gibi karsinomları için uygulanan radyoterapi rektum kanseri insidansında artışa neden olmaktadır (44).

2.7.9. Şistozomiyazis

Şistozomiyazis gibi paraziter enfeksiyon hastalıklarında da kolorektal neoplazi insidansı artış göstermektedir (44)

2.7.10. Yaş

Kolorektal kanser insidansı 40 - 80 yaş arasın her 10 yılda bir iki katına çıkar ve hastaların yaklaşık %60'ı tanı a nında 65 yaştan yukarıdır. Hastalık en sık 70 li yaşlarda görülmektedir. Buna rağmen herhangi bir yaşta görülebilmektedir. Kolorektal kanserlerin sadece % 5'inin 40 yaşın altında görüldüğü bildirilmiştir (29,51).

Genç ve çok fazla ileri yaşı olan hastalarda görülen tümörler kötü prognozla ilişkili olabilmektedir. Gençlerdeki kötü prognozun sebebi, kolorektal kanserin hızlı ilerleyen

türlerinin (örneğin: taşlı yüzük hücreli) olmasındandır. Bir de genç hastalarda yüksek gradeli tümör oranı %53'lerde iken; yaşlılarda ise bu rakam %20 civarındır. İleri yaşlılarda ise hastalığın tanısında gecikmelerden dolayı hastalığın evresinin ilerlemesine sekonder olarak kötü prognozludur (51.52.53). İleri yaşlı hastalarda mortalitenin yüksek olma nedeni bu hastaları acil şartlarda cerrahi tedaviye alınmasıdır (54).

2.7.11.Karsinojenler

Gaitada bulunan ve bağırsak mikroflorası tarafından üretildiği düşünülen fekapentanlar, kolon mukozasına potent mutajenlerdir. Kolesterolün metabolik ürünlerinden ortaya çıkan 3-ketosteroidler, potansiyel tümör inisiyatörü ve promotorüdürler. Yağlı yiyeceklerin alımı sonucu salınan yüksek miktardaki safra asitlerinin, gastrointestinal mukozada proliferasyonu indüklediği düşünülmektedir. Etin yüksek ısıda kızartılarak pişirilmesinden oluşan benzopiren bileşikler de kolorektal kanser oluşumunda sorumlu tutulan karsinojenlerdendir (55).

2.7.12. Diğer Faktörler

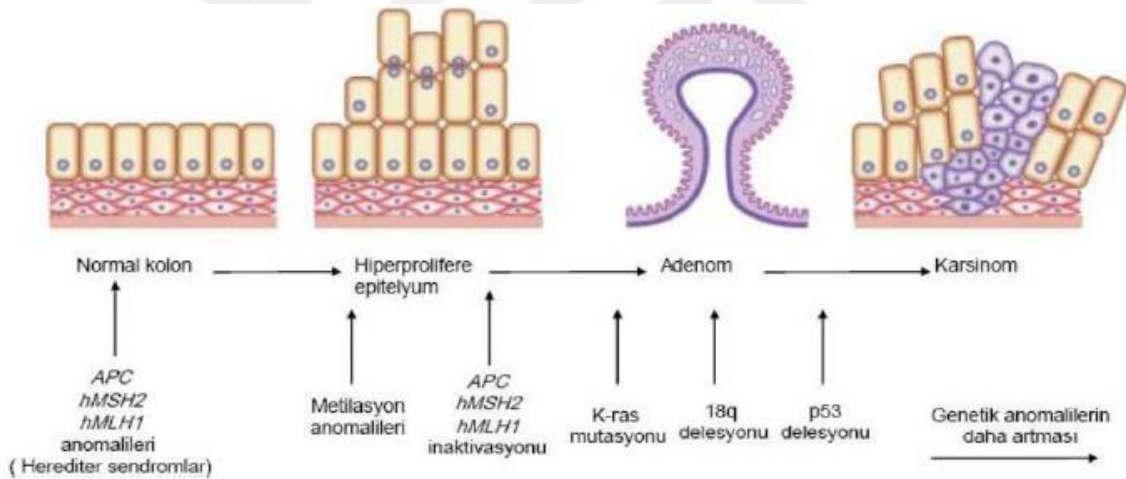
Yayınlanan üç randomize kontrollü çalışmada aspirinin sporadik adenomatöz poliplerin rekürrensini azalttığı gösterilmiştir. Familial adenomatöz poliplerde ise aspirin bir miktar gerileme sağlasa da, ama polip oluşumunu önlemediği ve koruma sağlamadığı gösterilmiştir(56). Üreterosigmoidostomi oluşturulan hastalarda kolon kanseri insidansında yaklaşık 500 kat artım görülmektedir. Peptik ülserden dolayı ameliyat olan hastalar, pernisiyöz anemisi olanlar, çöliak hastalığı ve AIDS hastalarında kolorektal kanser gelişme riski artmaktadır (44).

2.8.Kolorektal kanserlerde karsinogenez:

Kolorektal karsinomların oluşumu şu şekilde olmaktadır: Hastaların %80'inde ilk olarak adenomkarsinom süreci APC (Adenomatous Polyposis Coli) gen defektine bağlı olarak gelişir. APC geni sağlıklı hücrelerde B-katenin azalmasını ve belli bir düzeyde kalmasını sağlar. B-catenin hücre içi protein olup, görevi adhezyon ve hücre iskeletine aktin filamanlarını E-cadherin adhezyon molekülünün bağlanmasını sağlar. APC gen defekti olduğunda B-catenin molekülünde kontrolsüz artış oluyor. Bu da patolojik olarak inhibisyona yol açar. Artan B-catenin nükleusa transloke olduktan sonra TCF4 gibi

nükleer faktörlere bağlanır. Bu bağlanması neticesinde TCF4+B-catenin kompleksi siklin D1 genini etkiler. Buna bağlı olarak G1-S dönemini etkiler ve kolorektal kanserli hücrelerin artışına neden olur (57,58).

İkinci olarak da sporadik vakalarda değişik yolları etkileyen mutasyonlara sekonder olarak gelişir. Bunlar K-RAS geninin mutasyonu transdüksiyonu etkiler. Adenomlarda en sık görülen onkojendir. P53 geni 17p kromozomunda bulunur. Kromozomda sorun olması genelde mutasyon veya delesyona neden olur. Hücre siklusu üzerine etki eder. Karsinoma dönüşüme neden olur. DNA hipometilasyonu normal hücrelerin adenoma dönüşmesine yol açar. Telomeraz kromozomun sabitlenmesini sağlar, hücrelerin devamlılığı için gereklidir. Kolorektal kanserlerin çoğunluğunda telomeraz aktivitesi kontrolsüz olarak artmıştır. HNPCC sendromunda DNA tamir geninde genetik hasar mevcuttur. SMAD2-SMAD4 18q21 kromozomunda bulunur. Bu genlerin yokluğunda GİST oluşumu hızlanmaktadır (47).



Şekil 12. Karsinoma dönüşüm süreci

2.9 Klinik bulgular:

Kolorektal kanserin klinik bulguları tümörün lokalizasyona ve tespit edildiği evresine göre değişkenlik göstermektedir. KRK genellikle ileri yaşlarda daha sık görülür. Erkeklerde ortalama 63, kadınlarda ise 62 yaş civarında görülür. Erkeklerde kadınlarla kıyasladıkda daha sık görülür (59). Hastalığın ilk bulguları ise nonspesifik oluyor. Hastaların anamnezinde hızlı kilo kaybı, iştahsızlık ve halsizlik oluyor. Kolorektal kanserli hastalarda alt gis kanama, anemi, tuvalet alışkanlığında değişiklik, non-spesifik karın ağrısı gibi bulgular görülmektedir. Karın ağrısı proksimal kolon kanserinde %45-90 oranında ve

distal kolon kanserinde ise %10-50 oranında saptanmıştır (60). Bağırsak alışkanlığında değişiklik ise, distal kanserli hastaların %60-91' inde ve proksimal kanserli hastaların %40-61' inde, daha sulu dışkı ve/veya daha sık tuvalet ihtiyacı olduğunu göstermiştir (61). Başlangıç semptomları rektal kanama, tuvalet alışkanlığında değişmedir. Hastalarda ishal, kabızlık ve tenezm görülebilir. Sağ kolon kanserli hastalarda anemi daha sık görülürken, sol kolorektal kanserli hastalarda obstrüktif bulgular (kabızlık, distansiyon, bulantı, kusma) daha sıklıkla görülür. Anemi görülen kolorektal kanserli hastalarda tümörün proksimalinde kolonda iskemi olabilmektedir. Hastalığın ilerlemesi ve yayılması sonucunda invazyonun olduğu yere göre, hastalarda kemik ağrıları, kemik kırıkları, ikter, tromboflebitler ve cilt bulguları görülebilmektedir (52). Çekum tümörleri, apandiks lümenini tıkayarak apandisite neden olabilmektedir(62). Enterokütan veya kolokolonik fistüllere yol açabilir (44). Kolorektal kanserli hastalar metastaz yaptığı zamanda tespit edilmesi, geç dönem bulguları göstermekle birlikte, tedavininde başarısını etkilemektedir. Bu yüzden erken dönemde tespiti için tarama programları önerilmektedir. 50 yaşında her birey için senelik kolonoskopi önerilmektedir. Ailede kolorektal kanserli hastanın olmasına bağlı olarak taramanın daha erken dönemde yapılması önerilmektedir (52,53,63).

2.10. Kolon Kanserinde Makroskopik Bulgular

Kolorektal kanserler boyut ve tipleri açısından makroskopik olarak tanımlanabilirler. 2 cm den küçük olan tümörler granüler yapıda, sıklıkla mukozadan kabarık oluyolar. Sınırları ise net oluyor (44). Makroskopik olarak kolorektal kanserde tümörler polipoid, ülseratif ve infiltratif yapıda oluyolar. En sık ülseratif formda görülür. Ülseratif form duvardan itibaren içe çökük yapıdadır. İnfiltratif tip yüzeyden kabarık oluyor ve duvarı tutmuş oluyor. Diffüz infiltratif tipte yüzeyden kabarık olup kolon duvarını sarar, genellikle sol kolonda rastlanır. Ülseroinfiltratif tipte santral alanda ülser görülmektedir, flat tipinde lenfovasküler invazyon daha sıktır. Kitlesel lezyon gri-beyaz görünümde oluyor. Sınırları keskin formda ya da lezyondan parmaklı çıkıntılar gösteren düzensizlikte olabilir. Müsinden zengin olan tümörler ise jelatinöz ve parlak görünümde (62). Çekum ve çıkan kolonda polipoid tiptedir. Polipoid tipin özelliği, sınırları net ve büyük kitleler halinde oluyor. Transvers kolonda ve inen kolonda infiltratif ve ülser tiptedir. Tümör bağırsak duvarını tutmuş olup kalınlaşmıştır ve bundan dolayı bağırsak lümeninde obstrüksiyon oluşmaktadır.

Makroskopik olarak tümörün kolon duvarında sınırlı olup olmadığı, etrafındaki bağ dokusuna invazyon yapıp yapmadığı, herhangi bir vasküler tutulum olup olmadığı, uzak organlara yayılım olup olmadığı, bağırsak lümeninde veya bağırsak dışında diğer organlarda başka bir tümöral odak olup olmadığı değerlendirilir. Tümörün morfolojik yapısı değerlendirilir (52,62,59,64).

2.11. Kolon Kanserinde Histopatolojik Bulgular

1-Adenokarsinom: Kolorektal kanserlerde adenokarsinom en sık görülen tiptir. Kolorektal adenokanserde tümör hücreleri müsin salgılaya bilmektedir. Az, orta ve iyi diferansiye olmak üzere üç formu mevcuttur. Tümör hücreleri endokrin ve sekretuar fonksiyonları olan farklı hücre gruplarından oluşmaktadır. Bu hücreler özellikle T lenfositler başta olmak üzere B-lenfositler, plazma hücreleri, histiyositler aracılığı ile enflamatuvar özelliklere ve desmoplazik reaksiyonlara neden olmaktadır. Tümör hücrelerinin etrafındaki hücrelerde hiperplastik değişiklikler gösteren kıvrımlı hücreler vardır ki bunlarda da sağlam hücrelerden farklı yapıda olan goblet hücreleri vardır. Bu tümörün yapmış olduğu desmoplazik reaksiyonlardan olup, bu alana transizyonel mukoza denilmektedir. Adenokarsinomlarda tümör iki tarzda olabilmektedir: infiltratif ve ekspansil. Ekspansil tarzda gelişimde tümör polipoid yapıdadır ve tümör hücreleri nodüler formda kümelenme yapmaktadır. İnfiltratif tarzda ise tümör hücreleri kolon duvarı boyunca bezler ve tümör hücreleri dizilmektedir. Sıklıkla ülseratif veya diffüz infiltratif görünümündedir (44,48,62,65,66,67,68).

Diğer Mikroskopik Tipler

2-Müsinöz Karsinom: Tümör hücrelerinin minimum %50'sinin müsin içerdiği bir kolorektal kanser çeşididir. En sık rektumda lokalize oluyor. Müsin birikimi hücre içerisinde ve hücre dışında olabilir. Yüksek miktarda müsin birikimi taşlı hücreli forma dönüşüme neden olur. PAS (periyodik asit schiff) ile boyanır. Adenomlardan köken alır, prognozu klasik adenokarsinomdan kötüdür. Müsinöz karsinom özellikle en sık genç hastalarda ve HNPCC hastalarında görülmektedir (44,62,69).

3-Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom: Kolorektal kanserler içerisinde az görülen ve hızlı seyreden kötü prognozlu bir türdür. Normal adenokanserli hastalara göre daha geç evrede tanı konulur. Müsinöz kanserle kıyasladıkda prognozu daha hızlı seyirlidir (63,68).

Bağırsak lümenini diffüz olarak tutar ve duvarında kalınlaşma yapar, buna Linitis Plastica denir. Hastalığın ilerlemesi ile tümör kolon serozasını aşar ve lümeni daraltarak pasajda daralma yapar hem de lenf nodlarına yayılım yapar. Patolojik incelemesinde müsin salgılarının hücre içerisinde olduğu ve bu aşırı yoğun görünümlü müsinin nükleusu kenara sıkıştırması ile taşlı hücreli görünüm yapmasına neden olur. Ülseratif kolitli hastalarda hem taşlı hücreli hem de müsinöz kanser gelişme ihtimali normal sağlıklı bireylere göre daha fazladır (70). Hastalara taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı konuluyorsa primer olup olmadığını görmek için hastanın mide ve meme kanseri yönünden tarama yapmak gereklidir. Primer kökenli kolorektal kanserli hastalarda keratin 7 (CK7) negatif, keratin 20 (CK20) ise pozitif oluyor. Eğer keratin 7 (CK7) pozitif, keratin 20 (CK20) negatif sonuçlanır ise metastazı düşündürmektedir (44,48,62,70).

4-Skuamöz Diferansiyasyon Gösteren Karsinom: Sıklıkla çekum lokalizasyonlu tümörlerde görülmekte olup prognozu kötüdür. Klinik bulguları adenokarsinom ile benzerdir ve çoğunlukla adenokarsinom ile beraberdir. Ülseratif kolit hastalarında ise sıklığı artmaktadır. Hastada olan mevcut adenomatöz poliplerin skuamoz diferansiasyonu ile oluşmaktadır. Hastada kalsiyum yüksekliğine neden olabilmektedir (44,62,63).

5-Bazaloid Karsinom: Nadir görülmektedir, anal kanaldaki bazaloid karsinoma benzer. Kalsiyum yüksekliğine neden olabilmektedir. Bazaloid karsinomlar ACTH üretebilirler (44,59,62).

6-Berrak Hücre Değişiklikleri İçeren Karsinom: Renal berrak hücreli tümör ile karışa bilen adenokarsinomun alt türü olan bu form glikojen biriktirmektedir, fakat müsin birikimi yoktur. Laboratuvar değerlerden CEA'da ciddi artış olmaktadır (62).

7-Hepatoid Adenokarsinom: Hepatoselüler karsinom ile karışan bu formda müsin üretimi vardır ve gastrik hepatoid karsinoma benzemektedir (59,69).

8-Medüller (solid, az diferansiye) Adenokarsinom: Kadınlarda ve özellikle çekum ve çıkan kolonda görülen bir formdur. Mikroskopik incelemede stoplazması eozinofil ile zengin, nükleusları büyümüş ve veziküllü oluyor. Nöroendokrin tümörlere benziyorlar ama belirteçleri negatiftir. Prognozu kötü değildir. HNPCC zemininde gelişimi artmaktadır (48,59,62,63).

9-Anaplastik (spindle ve giant cell, sarkomatoid) Karsinom: Agresif seyirli bir kanserdir. Diğer anaplastik karsinomlara benzemektedir (59,62).

10-Trofoblastik Diferansiasyon Gösteren Adenokarsinom: Kolorektal kanserde belli odaklardaki trofoblastik aktivite gösteren alanlarda oluşmaktadır. HCG immünohistokiyasal olarak gösterilebilir. Tümörün tamamında nadiren koryokarsinomatöz alanlar oluyor (59).

11-Nöroendokrin Diferansiasyon Gösteren Karsinom: Nöroendokrin tümörler diferansiasyon derecesine göre farklı prognoza sahip formlarda olmaktadır.

a) Müsinöz Tip Adenokarsinom: En sık rektumda rastlanır ve egzofitik büyüme görülür. Endokrin hücreler değişik lokalizasyondadır. Prognozu klasik adenokarsinom ile kıyasladıkda kötü prognozludur. Müsin birikimi olmaktadır ve müsinöz alanlar tümörlü hücrelerin minimum %50'sini oluşturur (66,67,71).

b) Mikst Komponentli Tipi: Tümöral alandaki kök hücrelerin farklı diferansiasyonu ile oluşmaktadır. Diferansiasyona göre prognozu değişmektedir.

c) Küçük Hücreli Nöroendokrin Karsinomun Intermediate Varyantı: Nöroendokrin karsinoma benzeyen ve atipik form olarak adlandırılan bir formdur.

d) Küçük Hücreli (nöroendokrin) Karsinom: Kötü prognozludur özellikle sağ kolonu tutmaktadır. Elektron mikroskopunda sitoplazmada yoğun granülleri görülmektedir. İmmünohistokimyasal boyalarla gösterilebilirler. Nöroendokrin diferansiasyon gösterebilmektedir. Diğer küçük hücreli karsinomlara histolojik olarak benzemektedir. Villöz adenomlardan gelişir. Karaciğer ve lenf sistemine hızlı metastaz yapabilmektedirler.

e) Tipik Karsinoid Özellikleri Gösteren Tip: Kolorektal sistemde özellikle rektumu tutmakta olup bu rektum karsinoidleri özellikle ihb'da sıklıkla rektumda yerleşir. Multisentrik ve atipik olma eğilimindedir. Mikroskopik olarak solid adalar halinde olup tübüler veya asiner yapılar oluşturan küçük hücrelerden oluşmaktadır. Panendokrin hücre işaretleyicileri (nöron spesifik enolaz, kromogranin, sinaptofizin) ve peptid hormonlar ile gösterilebilirler. 2 cm'den küçük olan ve submukozay aşmayan tümörler lokal çıkarılabilir. 2 cm'den büyük ve hızlı ilerleyen tümörlere radikal cerrahi yaklaşımlar gerekebilir (52,57,59,62,72).

2.12. Kolorektal Kansерlerde Histolojik Gradeleme

Kolorektal karsinomlarda adenokansерlerde glandüler yapıların yoğunluğuna göre diferansiasyon dereceleri belirlenir. Az, orta ve iyi şeklindedir. Düşük dereceli formları

orta ve iyi diferansiyedir. Yüksek dereceli olan form ise az diferansiye veya undiferansiye karsinomlardır. Karsinomlar heterojenite yapılarına göre dört forma ayrılır (53,63,64).

1. Derece (iyi diferansiye): Glandüler yapılar en fazla oluyor, yaklaşık %95'inden fazlası glandüler yapılaradır.

2. Derece (orta derece diferansiye): Glandüler yapıların yoğunluğu %50-90 arasında oluyor.

3. Derece (kötü diferansiye): Glandüler yapıların yoğunluğu %5-50 arasındadır. Müsinöz karsinomlar ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar da bu sınıftadır

4. Derece (undiferansiye): Glandüler yapıların yoğunluğu %5'den azdır.

2.13. Kolorektal Tümörlerde Yayılma Ve Metastaz

Kolorektal kanserlerde adenokanser olan türler genellikle yavaş büyümektedirler. Öncelikle lümeniden kolon duvarına doğru büyüyorlar. Tümör hücreleri farklı şekillerde yayılımlarını gerçekleştirmektedir. Kanser hücreleri yayılım yapmadan önce neovaskülarizasyon yapar. Artmış vaskülarizasyon neticesinde yayılım olmaktadır. Yayılımda sağlıklı hücrelerdeki adhezyon moleküllerine tümör hücreleri tutunur. Metastatik hücreler büyüme faktörleri aracılığıyla kolonizasyonu genişletmektedirler. Tümör hücreleri direkt yayılım ile kasa, organlara ve dokulara yayıla bilmektedir. Kolorektal kanserler perinöral, lenfatik, venöz invazyon, direkt yayılım ile bitişik doku ve organlara; ekilme ile periton ve serozaya; implantasyon ile cerrahi yaralara ve anastomoz alanlarına yayılabilirler (44,59,62).

Diğer yayılım yolu ise Seeding – yani dökülme yolu ile graviteye bağlı primer tümörden kopan hücreler yer çekimi ile düştüğü yerde çoğalmaktalar. Örnek olarak rektovezikal (Blummer's rektal şifti), ovaryen (Krukenberg tümörü) ve peritonitis karsinomatoza sayılabilir.

En sık yayılım ise lenfatik yayılım sonra da hematojen yayılım ile karaciğere olmaktadır. Lenfatik yayılımları tümör hücresinin evresini göstermektedir. Yüksek gradeli, az diferansiye tümörler daha sık lenfatik invazyon yapmaktadırlar. Lenf nodu invazyonu olduğunda ekstra kapsüler yayılım nedeniyle lenf nodu etrafındaki dokuları invazyon açısından değerlendirmek gerekir. Hematojen yayılım ile en sık karaciğere ve akciğere olmaktadır (47,52),

2.14.Koruyucu Faktörler

Fiziksel aktivite, sebze ve meyvelerden zengin diyet, sarımsak tüketimi, kalsiyum, süt ürünleri, B6 vitamini, D vitamini ve metabolitleri, magnezyum, folik asit ve folatlar, balık tüketimi ve omega3 yağ asitlerinin tüketimi, kahve tüketimi, aspirin ve diğer NSAİİ (non stereoid anti-inflamatuar ilaçlar), kadınlarda hormon tedavisi (östrojen ve oral kontraseptif kullanımı), antioksidanlar, bifosfanatlar ve statinlerin kolon adenomları ve kanserine karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir.

2.15. Tanı ve Görüntüleme yöntemleri

Görüntüleme yöntemlerinin KRK hastalarında tedaviyi planlamada önemli rolü mevcuttur. Bunlar hastanın cerrahi ameliyata uygun aday olup - olmadığını belirlemek hastaya yapılacak olan cerrahi prosedürün türünü belirlemek ve ona göre planlama yapmak, metastatik hastalığın varlığında cerrahi veya diğer tedavi yöntemlerini (TARE, Ablasyon) değerlendirmek ve neoadjuvan tedavi açısından değerlendirmektir.

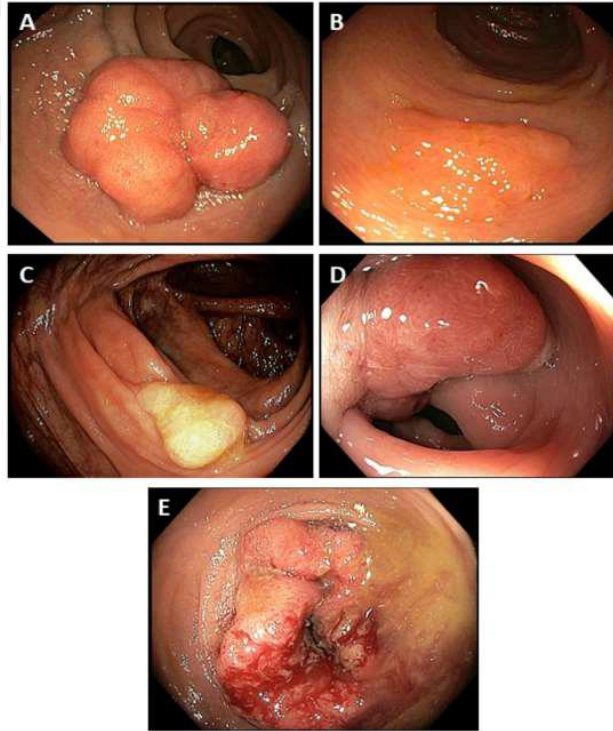
KRK taramaları erken KRK tespiti açısından oldukça önemlidir. KRK hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı erken tanı konulan lokalize hastalıkta %90; regional yayılım olan hastalıkta %40-60; yaygın metastatik hastalık durumlarında ise %6 civarındadır (73). Ülkemizde KRK açısından tarama programı; 50 yaşdan yukarı bireylerde iki yılda bir GGK taraması ve 10 yılda bir kolonoskopi taramasıdır. Yüksek riskli olgularda ise taramaya 40 yaşından itibaren başlanmalıdır (74).

Gaitada gizli kan (GGK): Hemoglobinin psödoperoksidaz aktivitesini ölçen bir testdir. Gaitada sadece 2 ml kan olması testin pozitif olması için yeterlidir. KRK yalancı negatiflik oranı %50'dir. GGK (+) ise %25-41 kolon patolojisi tespit edilir(81). Tümör belirteçleri: KRK taramasında kullanılan her hangi bir tümör belirteci bulunmamaktadır. En sık kullanılanları CEA, CA 19-9 ve TPA'dır. Primer tümörün rezeksiyonundan önce CEA düzeyi tespit edilirse prognoz açısından yol gösterici olabilir. Ancak bunların hiçbiri tek başına tanı koydurucu değildir, diğer radyolojik tetkiklerle desteklenmesi gerekmektedir (75,76). Ancak küratif tedavi sonrası takipte erken dönemde nüksleri saptamak amacı ile karsinoembriyjenik antijen (CEA) kullanılmaktadır. Bunun nedeni bu glikoproteinin sigara kullanan hastalarda, pankreatit ve infamatuar barsak hastalıklarında da yükselebilmesi ve KRKye spesifik olmamasıdır. Postoperatif dönemde düşmeyen CEA düzeyi yetersiz cerrahiye veya okkült hastalığı, düştükten bir süre sonra yükselen CEA

değerleri de rekkürensi işaret etmektedir. KRK tespit edilmiş olgularda preoperatif CEA düzeyi bakılması önerilmektedir, zira 5ng/ml den yüksek olgularda prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir. Tedavi sonrası tarama sıklığında 2-3 ayda bir CEA bakılması önerilmektedir.

Rektosigmoidoskopi: KRK' in %50'si saptanabilmektedir. Vakaların yaklaşık 1/3'ünde proksimal kolonda neoplastik lezyonlar görülür. Bu yüzden üç yılda bir rektosigmoidoskopi yapıldığında, mortalite %60 oranında azalır (77).

Kolonoskopi: Tüm kolon, rektum ve terminal ileumun değerlendirilebilmesi için kolonoskopik inceleme yapılmalıdır. Kolon mukozasını incelemeye kolonoskopi altın standart tanı yöntemidir. Her 5-10 yılda bir yapıldığında mortaliteyi %70 oranında azaltır. KRK' de kolonoskopinin sensitivitesi %95 olarak bulunmuştur. 50 yaştan başlayarak, her 2 yılda bir kolonoskopi yapılması en etkili kanser taramasıdır (78).



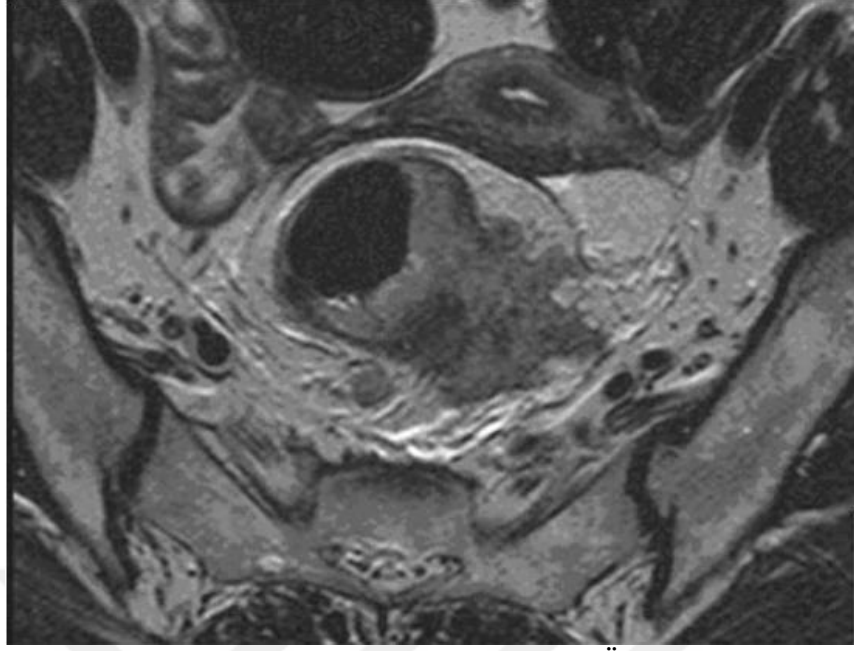
Şekil 13. KRK'in farklı evrelerde olan adenomların endoskopik resimleri: (A)—**Tübüler adenom;** (B)—tubulo-villöz adenom; (C)—serrated adenom (SA) displazi olmadan (D)—tubular adenokarsinom, grade 1 ve (E)—tübüler adenokarsinom, grade 2. (79).

Çift kontrastlı kolon grafisi: Kolonoskopiden daha düşük sensitiviteye sahiptir. Bir cm'den küçük poliplerin %50-60, bir cm'den büyük poliplerin %70-80, stage I-II adenokanserlerin %70-90'ında tanı koydurucudur (80).

BT kolonografi (Virtual-Sanal kolonoskopi): Kolonoskopi ile kıyaslandıkda daha az invaziv bir tarama testidir ve ağrısız bir işlemdir, ancak maliyet olarak pahalıdır. İşlem 1 dakikadan daha kısa sürüyor. Kanser ve polip için sensitivitesi ve spesifitesi %38 ve %86'dır. İşlem helikal tomografi ile yüksek rezolüsyonda kolona hava verilerek kolonun üç boyutlu görüntüleri alınır, majör komplikasyonlara neden olmaz. 10 mm'nin üzerindeki poliplerde güvenilir, 6-9 mm'lik poliplerde ise duyarlılık %60-65'dir (81).

BT: KRK' in tanısında ve evrelemesinde en yaygın kullanılan yöntemdir. Primer tümörün yerini, çevre doku invazyonunu, bölgesel ve uzak LN' nin değerlendirilmesi ve evreleme için kullanılır. Spiral BT nin gelişmesi ile karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde BT %85 sensitiviteye, %96 pozitif prediktif değere ve %4 yanlış pozitif değere sahiptir. Ayrıca toraks BT primer kanserin pulmoner metastaz saptanması açısından da önemli rol oynar. Akciğer metastazın preoperatif saptanmasından BT nin sensitivitesi %83.9, spesifitesi %73 ve özgüllük %74 dür (82). BT de lenf nodlarını metastatik olarak tanımlamak için çalışmaların çoğunda 1 cm'den büyük herhangi bir lenf nodu veya 1 cm'den küçük olan üç veya daha fazla lenf nodunun küme şeklinde bulunmasıdır. Dighe ve ark. çok dedektörlü BT makineleri veya ≤ 5 mm kesit kalınlığı olan görüntülemelerde, T3 ve T4 hastalık için $>90\%$ duyarlılık ve $>75\%$ özgüllük olduğunu göstermiştir. İsveç'te yapılan çalışmada, BT'de klinik N evresi için %66'lık doğruluk bulunan hastaların patolojik N pozitifliği %43 olarak bulundu (83).

MR: Rektum kanserlerinde pelvik MR ile tümör infiltrasyon derecesini, mezorektal fasya invazyonunu ve LN tutulumu dahil olmak üzere hastalık evresi daha kapsamlı değerlendirilir (84) (Şekil 14). Karaciğer metastazını saptama açısından MRG, BT ve PET/BT' ye göre daha üstün görüntüleme yöntemidir (85).



Şekil 14. MRG de mezorektal fasya tutulumu (ÇÜTF Radyoloji Anabilimdalı)

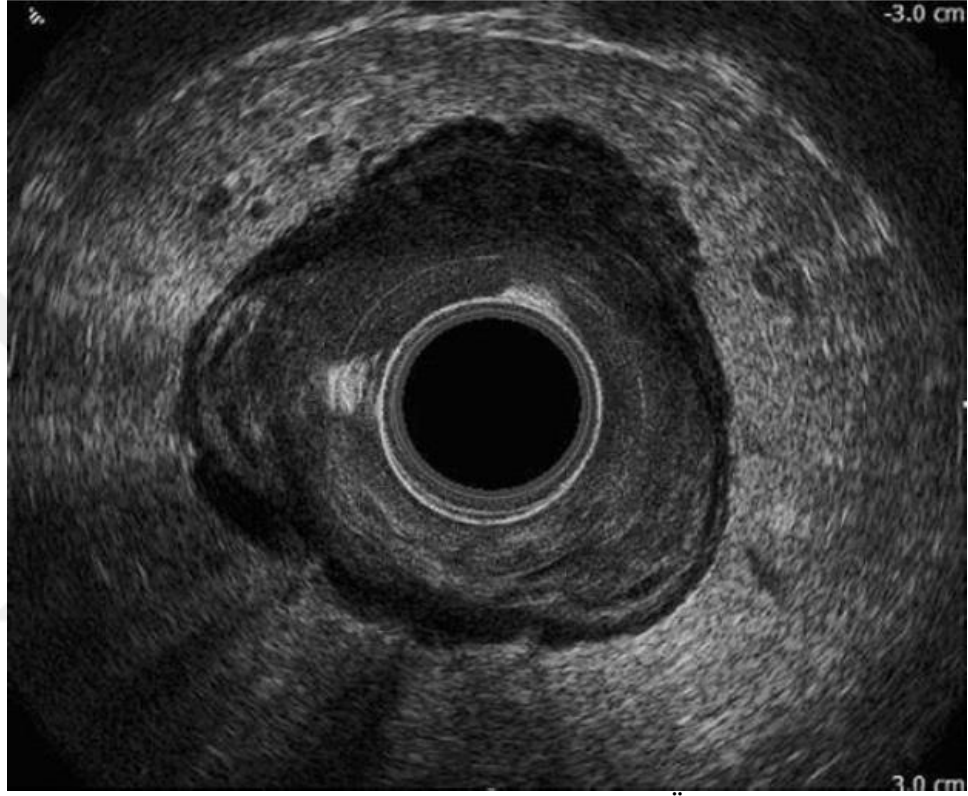
18F-FDG PET/CT, KRK’ in evrelemesinde rutin bir rolü yoktur. Okült hastalığın saptanmasında ve belirsiz lezyonların daha ileri düzeyde değerlendirilmesi için faydası vardır. KRK için FDG PET duyarlılığı %86 ve pozitif prediktif değeri ise (PPV) %32 dir. Ayrıca FDG PET de glukoz aviditesi sistemik tedavi sonrası azalması nedeniyle tümörün metabolizmasını değerlendirmek amacı ile kullanılabilir (82).

Endorektal Ultrasonografi (ERUS)

BT’ye kıyasla ERUS rektum tümörlerinde lokal evrelemede en iyi tanı yöntemidir. ERUS yardımı ile primer tümör ve perirektal lenf nodları daha iyi karakterize edilir. ERUS, yalnızca mukoza ve submukozayı tutan lokalize tümörleri, muskularis propriayı invaze etmiş veya transmural tutulumla perirektal yağ dokusuna ulaşmış lokal ileri tümörlerden kolaylıkla ayırır. Şekil 15’te rektumda lümeni çevresel olarak tutan ve perirektal yağlı dokuya uzanan kitlesel lezyon görülmektedir. Tablo 1’de ERUS yöntemi ile T evresi sınıflandırmasına yer verilmiştir

Tablo 1. ERUS'ta T evreleri

uT1 lezyon: mukoza ve submukozada sınırlı invaziv karsinom
uT2 lezyon: muskularis propriayı tutmuş ancak mezorektal yağa ulaşmamış
uT3 lezyon: perirektal yağ dokusu invaze
uT4 lezyon: komşu organ invazyonu



Şekil 15. Endorektal ultrasonografide T3 tümör (ÇÜTF Radyoloji Anabilim dalı)

Tablo 2. KRK için görüntüleme kılavuzu (86).

POPÜLASYON	BAŞLANGIÇ YAŞI	ÖNERİLEN GÖRÜNTÜLEME
ORTALAMA RİSK	50 YAŞ	Yıllık GGK veya Her 5 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi veya Yıllık GGK ve her 5 yılda bir esneyebilir sigmoidoskopi veya Her 5 yılda bir hava kontrastlı baryum lavmanı veya Her 10 yılda bir kolonoskopi
ADENOMATÖZPOLİPLER	50 YAŞ	İlk tespitte kolonoskopi; sonrasında 3 yıl içinde kolonoskopi Daha fazla polip yoksa, her 5 yılda bir kolonoskopi Polipler varsa, her 3 yılda bir kolonoskopi >5 Adenomlar için yıllık Kolonoskopi
KOLOREKTAL KANSER	TANI AŞAMASINDA	Tedavi öncesi kolonoskopi; sonra küratif rezeksiyondan sonra 12.ayda; sonra 3 yıl ardından kolonoskopi; yeni lezyon olmaması halinde her 5 yılda bir kolonoskopi
ÜLSERATİF KOLİT VE CROHN KOLİTİ	Tanı aşamasında; pankolit için 8 yaş, sol taraflı kolit için 15 yaş	Her 1 - 2 yılda çoklu biyopsilerle Kolonoskopi
FAP	10-12 YAŞ	Yıllık fleksibl sigmoidoskopi Polipler ortaya çıktıktan sonra 1 - 3 yılda bir üst endoskopi
Attenüe FAP	20 YAŞ	Yıllık fleksibl sigmoidoskopi Polipler ortaya çıktıktan sonra 1 - 3 yılda bir üst endoskopi
HNPCC	20-25 YAŞ	Her 1 - 2 yılda bir kolonoskopi Her 1 - 2 yılda bir endometrial aspirasyon biyopsisi
Birinci derece akraba familial kolorektal kanser	40 yaş veya en genç etkilenen akrabadan 10 yaş önce	Her 5 yılda bir kolonoskopi Etkilenen aile bireyi sayısında artış olursa sıklık artırılmalıdır, Özellikle 50 yaş altında

2.16. EVRELEME

Önceden kolorektal kanser evrelemesinde farklı sınıflamalar kullanılmaktaydı. Günümüzde dünyada en yaygın kullanılan sınıflama KRK için kabul görmüş American Joint Committee on Cancer(AJCC)’ nin TNM (tümör/lenf nodu/ metastaz) evreleme kılavuzudur. American Joint Committee on Cancer (AJCC) evreleme kılavuzunun 8. baskısında temel evreleme şekli aynı kalmasına rağmen bazı güncellemeler eklenmiştir. Diğer gastrointestinal organlarda bazal membranı geçen tümörler invaziv kanser olarak kabul edilir, fakat KRK’ de sadece submukozaya penetre olan kanserler invaziv kanser olarak kabul edilir. Olası müsküleris mukozaya invazyonu ile lamina propriayı infiltre eden Tis lezyonlarına intramukozal adenokarsinom denir. TNM sınıflamasında T kategorisi: tümörün bağırsak duvarına invazyonunu, N kategorisi; lenf nodu tutulumunu ve M kategorisi ise; metastazı göstermektedir (87).

Tablo 3. TNM sınıflaması.
Tümör (T) evresi

Tx	Belirlenmemiş
T0	Primer kanser bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör muskularis propriayı subserozaya ya da nonperitonealize perikolik dokuya kadar invaze oluyor
T4a	Tümör, visseral peritonu istila eder (bura perforasyon ve visseral periton yüzeyin invazyonu dahil)
T4b	Tümör doğrudan bitişik organlara veya yapılara invaze olur ya da Yapışır

Nodal (N) evresi

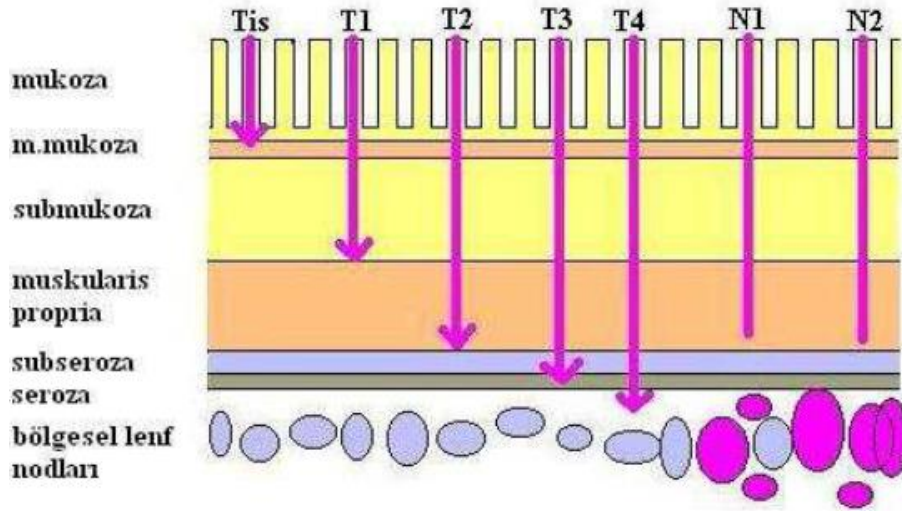
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilmemiş
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1a	1 regional lenf nodu metastazı
N1b	2 veya 3 regional lenf nodu metastazı
N1c	Pozitif lenf nodu yok fakat tümör depozitleri mevcut - subseroza

	- mezenter - peritonealize olmayan perikolik veya perirektal/mezorektal dokular
N2a	4 - 6 regional lenf nodu metastazı
N2b	7 veya daha fazla regional lenf nodu metastazı

Uzak metastaz (M) evresi

M0	Uzak organ metastazı yok
M1a	Peritoneal metastaz olmadan 1 organa ve ya 1 bölgeye metastaz
M1b	Peritoneal metastaz olmadan 2 ve daha fazla bölgeye veya 2 ve daha fazla organa metastaz
M1c	Peritoneal yüzeye metastaz tek başına veya diğer bölge ve organ ile beraber

EVRE	T	N	M
0	T0	N0	M0
I	T1-T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1 / N1c	M0
IIIA	T1	N2A	M0
IIIB	T3-T4a	N1 / N1c	M0
IIIB	T2-T3	N2a	M0
IIIB	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
IIIC	T3-T4a	N2b	M0
IIIC	T4b	N1 - N2	M0
IVA	Her hangi bir T	Her hangi bir N	M1a
IVB	Her hangi bir T	Her hangi bir N	M1b
IVC	Her hangi bir T	Her hangi bir N	M1c



Şekil 16. TNM evrelemenin şematik şekli

2.17. TEDAVİ

Kolon kanserinin küratif tedavisinin ana prensibi, primer tümör ve drene olduğu rejyonel lenf nodlarını temiz cerrahi sınırlar ile birlikte rezeke edilmesidir. Bu yüzden ilgili kolon segmentinin anatomisi ve uygun vasküler yapıları iyi bilinmelidir. Kolondaki kitlenin komşu organlara invazyonu mevcut ise, ilgili organ kolon segmenti ile birlikte olacak şekilde (enblok) rezeke edilip, çıkarılan spesmene dahil edilmelidir. Tümörlü alan rezeke edilemiyor durumda ise olası semptomları gidermek amaçlı kitlenin proksimalinden saptırıcı ostomiler (kolostomi, ileostomi) ya da bypass cerrahisi (köprüleme) gibi palyatif ameliyatlar yapılabilir. Rezeksiyonda ideal olarak tümörün ve lenfatik yayılımın ana bölgesinin çıkarılmasını sağlamak için embriyolojik anatomik planlar (avasküler planlar) takip edilmelidir.

KRK için yapılan cerrahi operasyonda en az 12 lenf nodu çıkarılması gerekmektedir, bu evreleme ve adjuvan tedavi açısından çok önemlidir (88). Yeni tanı almış KRK hastaların başvuru anında %20'sinde metastatik oluyor. Lokalize hastalık ile başvuran hastaların ise %25'inde daha sonradan metastaz gelişmektedir. Metastatik KRK teşhisi konan hastaların yaklaşık %70 - 75'i 1 yıldan fazla sağkalıma sahipken, 3 yıllık sağkalım %30 ila %35 arasındadır ve 5 yıllık sağkalım ise %20 'den azdır. Rezeke edilemeyen metastatik KRK için ilk basamak tedavi sistemik tedavidir (sitotoksik kemoterapi, hücresel büyüme faktörlerine karşı antikorlar gibi biyolojik tedavi, immünoterapi ve bunların kombinasyonları) (89). Erken evre rektum kanseri için (iyi

diferansiye T1N0) endoskopik cerrahi (EMR) gibi minimal invaziv teknikler geliştirilmiştir (90).

Rektum kanserinde lokal ileri evre vakalarda sfinkteri korumak, lokal ve uzak nüksü en aza indirmek, hastalıksız sağkalımı artırmak amacı ile neoadjuvan tedavi: kemoterpi ve radyoterapi önerilmektedir (91).

2.17.1 Cerrahi tedavi

a) KRK'de uygulanan cerrahi tedaviler:

Cerrahi ameliyatlara açık cerrahi ve kapalı yöntemlerle (laparoskopik, robotik, endoskopik) yapılmaktadır. Unrezektabl ve obstrüksiyon bulguları olmayan, ileri evre kolorektal hastalar hariç tüm hastalara öncelikle cerrahi tedavi yapılmaktadır. Elektif şartlarda cerrahilerde mortalite %5'in altında ve rezektabilite oranı %90 civarındadır. Primer kolon kanserlerinin rezeksiyonunda cerrahideki plan sağlam proksimal ve distal cerrahi sınır ile birlikte en blok olarak kolon ve mezenterini drene eden tüm lenf nodlarını içine alacak şekilde rezeksiyonun yapılmasıdır. Kolorektal tümörü besleyen arteriyel ve venöz sistemi çıktıkları köklerine kadar lenf nodları bulunduğu için, lenf nodları çıkarılan spesimene dahil edildikten sonra arter ve ven kök seviyesinden bağlanmalıdır.

Cerrahi rezeksiyon yapıldığında bu kolonu besleyen arteriyel sistemin bağlanmasından sonra demarkasyon hattı oluşuyor, sağlam proksimal ve distal cerrahi sınırlar demarkasyon hattından sonra belirlenir. Rektumun ise çoklu kanlanması olmasından dolayı demarkasyon hattı zayıf oluşmaktadır (53.59.64.92). KRK hastalarında çıkarılan minimum lenf nodu sayısı 12'dir. Bu kanserin evrelemesi, kemoterapi, radyoterapi ve prognozu için çok önemlidir (93).

Tanı anında hastaların %25'inde karaciğerde metastaz olduğu saptanır. 5 yıl içerisinde hastaların %50'sinde karaciğer metastazı görülebilmektedir. Kolorektal kanserli hastalarda karaciğerde metastaz olması operasyon için kontrendikasyon değildir. Bu hastalarda obstrüksiyon olsa da olmasa da öncelikle kalın bağırsağa müdahale edilir. Karaciğerdeki tümörüne kemoradyoterapi, gerekirse TARE ve ya Ablasyon tedavisi aldıktan sonra cerrahi için tekrar değerlendirilir. Kolorektal kanserli hastalarda akciğer ve karaciğer metastazlarının kesin küratif tedavisi cerrahidir ve bunun surveyi artırdığı gösterilmiştir (59,64). Kolorektal kanserlerin %15'lik bir kısmında acil olarak gelmektedir. Obstrüksiyona sekonder ileus bulguları, proksimal kolonda perforasyon, nekroza olmuş

tümör perforasyonu ile gele bilmekteler. Sağ kolon ve hepatik fleksura tümörlerinde ileokolik anastomoz ile sağ hemikolektomi (genişletilmiş sağ hemikolektomi), transvers kolon da ise transvers kolon rezeksiyonu, sol kolon tümörlerinde, splenik fleksura tümörlerinde sol hemikolektomi (genişletilmiş sol hemikolektomi), sigmoid kolon tümörlerinde anterior rezeksiyon, rektum tümörlerinde ise low anterior rezeksiyon veya Miles operasyonu (APR) yapılmaktadır (92).

b) Karaciğer Rezeksiyonu:

Karaciğer büyük boyutu, hepatik arter ve portal venden çift taraflı kanlanması ve kupffer hücrelerinin filtrasyon özellikleri nedeniyle kolorektal kanserler için en sık metastaz bölgesidir; primer tümörün rezeksiyonundan sonra rekürrenslerin %50'sinin karaciğerde sınırlı olduğu bildirilmektedir (94). Karaciğer metastazı primer tümörün yerleşim yerine ve venöz drenajına bağlıdır. 2 tip metastaz vardır; kava ve porta tipi. Kava tipinde metastaz yolu hepatik arterdir; tümör hücreleri direk tümörden veya akciğer filtresinde tutulduktan sonra gelebilirler. Bundan dolayı izole karaciğer metastazı daha azdır ve genelde terminal dönemde olan hastalarda ortaya çıkarlar. Akciğer, prostat, meme, kemik ve böbrek kanserleri bu yolla karaciğere metastaz yaparlar. Porta tip metastaz gastrointestinal sistemdeki kanserlerden karaciğere olan metastaz sözkonusudur ve çoğu izole metastazdır, ancak multipl de olabilirler (95). Kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarına yapılan metastazektomi, segmentektomi, hepatektomi sonuçları bakımından yüzgüldürücüdür; %37-50 oranında 5-yıllık sağkalım oranları sağlamaktadır (96).

Karaciğer rezeksiyonu endikasyon ve kontrendikasyonları değişkenlik taşımaktadır. En kesin kontrendikasyon, inoperabl ekstrahepatik organ metastazının olmasıdır. Eger rezeksiyon ile küratif sonuç sağlanabilecek ise her metastaz için uygulanabilir. Çöliak ve portal lenf nodlarında metastaz olması karaciğer rezeksiyonu relatif kontrendikasyonlar kapsamındadır(95).Yeterli karaciğer rezervinin olmadığı, sayı ve lokalizasyon açısından rezektabl olmayan yaygın metastazlarda palyatif tedavi yapılmalıdır. Yapılan cerrahi girişim şekli, tümörün histolojik yapısı, bilobar tutulum, kolondaki tümörün lokalizasyonu nihayi sonucu etkilememektedir. Prognoz ile hastanın cinsiyeti, tümörün lokalizasyonu, tümörün tek ya da iki lobu tutması arasında ilişki bulunmazken, metakron metastazlı, lezyon sayısı 4'den az olan hastalarda prognoz daha iyi olduğu bildirilmektedir(97). CEA'nın rekürrenssiz sağkalımla ilişkisi vardır. 1 cm'lik tümör negatif sınır, sağkalım

üzerinde olumlu etkiye sahiptir. Cerrahi olarak çıkarılamayacak ekstrahepatik yayılımı olmayan hastaların tüm tümör depozitleri, tümör negatif sınır olacak şekilde rezeke edilip, karaciğer yetmezliğini önlemek için yeterli karaciğer parankimi bırakılmalıdır (96).

Cerrahide standart karaciğer rezeksiyon tipleri kullanılmaktadır, Karaciğer rezeksiyon tipinin seçimi, metastazın çapına, sayısına, lokalizasyonuna, vasküler ve biliyer pedinkülle ilişkisine ve geride kalacak normal parankimin volümüne bağlıdır (98). Karaciğer rezeksiyonu sonrasında hepatosit sayısında azalma, otoregülatif olayları karaciğer rejenerasyonu yönünde aktive eder ve sonuçta karaciğer rejenerasyonu sağlanmış olur. Kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarında karaciğer rezeksiyonu sonrası prognozun kötü olduğu durumlar aşağıdakılardır (95);

- 1) Primer tümörün evresi (Dukes C)
- 2) Metastatik lezyon sayısının 4 veya daha fazla olması
- 3) Tümörün karaciğerin % 25'inden fazlasını kaplaması
- 4) Primer tümörün rezeksiyonundan sonra 1 yıldan az süre geçmesi
- 5) Tümörün rezeksiyonunda emniyet sınırının 1 cm veya altında olması

C)Akciğer metastazlarında rezeksiyon:

Kolorektal kanser cerrahisi sonrası hastaların yaklaşık %8-10'nunda akciğer metastazları gelişmektedir. Metastatik karaciğer kanserlerinde hepatik rezeksiyon ile başarılı sonuçlar elde edilmesi akciğer metastazlarının rezeksiyonu için çalışmalara hız kazandırmıştır. (99). Günümüzde soliter akciğer metastazlarının rezeksiyonu genel olarak kabul görmüş bir yaklaşım iken, multipl metastazlara yaklaşım ve tekrarlayan rezeksiyonların rolü hepatik metastazlar kadar tam olarak netleşmiş değildir. Thomford kriterlerine göre bilateral akciğer metastazı veya ekstratorasik metastaz varlığı akciğer metastazına yönelik cerrahi tedavi için kontrendikasyonu oluşturmaktadır (100). Metastazların yerleşimi ve ortaya çıkış zamanı başta olmak üzere bir çok faktör sağkalım sonuçlarını etkilemekle birlikte genel olarak akciğer metastazlarına yönelik cerrahi sonrası 5-yıllık sağkalım oranı %24-62 arasında bildirilmektedir (101,102).

2) Kemoterapi

KRK de prognozda önemli olan lenf nodu tutulumunun olmasıdır. Kanseri tedavi etmek ve cerrahi sonrası nüksü azaltmak için tedavi kombine şekilde yapılmalıdır. Cerrahi seçeneğe ek olarak kemoterapi, radyoterapi, embolizasyon ve ablasyon tedavileri uygulanabilmektedir (103). Tedavi seçeneğinin belirlenmesi kolorektal tümörün çevre dokulara yayılmasına, uzak organ metastazı olmasına, cerrahi sınırın pozitif gelmesi veya patolojik lenf nodu tutulumunun olmasına göre belirlenmektedir. Kemoterapide genellikle 5-fluorouracil (5-FU) verilmektedir. Buna ek olarak lökovorin, irinotekan, kapesitabinin, oksaliptatin verilebilmektedir. Evre 2 kolorektal kanserlerde adjuvan kemoterapinin başarısı kanıtlanmamıştır. Bu yüzden evre 2 hastalarda seçilmiş vakalarda adjuvan tedavi başarılıdır. Bu evrede 5-FU ile lökovorin kombinasyonuna oksaliptatin de eklenmesi tedavideki başarıyı arttırmaktadır. Evre 3 hastalarda adjuvan tedavi nüks gelişimini azaltmaktadır. 5-FU lökovorin kombinasyonu sonrası 3 yıllık hastalıksız sağ kalım %73 iken bu tedaviye oksaliptatin eklenmesi sonucunda hastalıksız sağkalım %78'lere çıktığı gösterilmiştir. Metastatik hastalarda irinotekan evre 3 hastalarda kombine kemoterapotik tedavide etkin olduğu gösterilememiş ve bu yüzden kullanılmamaktadır (93). Evre 4 hastaların tedavileri yayılan organlara ve tutulumlarına göre farklılık göstermektedir. Bu hastalarda öncelikle tedavi medikaldır. Bu hastalar cerrahi rezeksiyondan çok da fayda görmemektedirler. Metastazektomi sonrasında belli bir grupta 5 yıllık sağ kalım %24'tür. Evre 4 ve metastatik vakalarda kemoterapideki başarıyı 5-FU ile birlikte kullanılan diğer onkolojik ilaçlar belirlemektedir. Bunlar monoklonal antikor bevasizumab, setuksimab, panitumumabtır. Panitumumab ve setuksimab K-RAS mutasyonu olmayan tümörlerde etkindir. Bu monoklonal ilaçlar mevcut kombine kemoterapotiklere ek olarak kullanılır ve amaç tedavideki etkinliği artırır (93,104,105).

3) Radyoterapi

Kolorektal kanserli hastalarda cerrahiye ek olarak bazı hasta gruplarına tedavi başarısı ve nüksü azaltmak ve hastalığın ilerlemesini engellemek için radyoterapi de verilebilmektedir.

Kanserin tuttuğu bölgelere göre hastalığın nüks etme sıklığı da değişmektedir. Kolorektal kanserde adjuvan tedavi verilmesinde prognozu belirleyen kanserin evresidir.

Cerrahi tedavi yapılan hastalarda erken evre tümörlerde Dukes a-b1 evrelerinde vakalara lokal nüks ve yayılımı engellemek için ilave radyoterapi tedavinin verilmesine ihtiyaç yoktur. Dukes sınıflaması b2 ve üstü evrelerdeki hastalara adjuvan tedavi verilmektedir. Adjuvan tedavi nüksü azaltmak ve surveyi artırmak için tercih edilir (59,64). Opere edilen Dukes Ave B1 evresindeki olgularda lokal rekürrens ve uzak metastazı azaltmaya yönelik ek bir tedaviye gereksinim olmadığı bilinmektedir. A ve B1’de cerrahi tedavi sonrası nüks gelişmesi %0-3 iken B2 de %10, B3 ve daha ileri evrelerde %36-53’lerdedir. Bu nedenle adjuvan tedaviden fayda görecektir grup Dukes ya da MAC (modifiye astler-coller) evresine göre B2 ve daha ileri olgulardır. Bu grup olgularda özellikle cerrahi sınır pozitifliği lokal kontrol ve sağkalımı düşürmektedir. Bu da adjuvan tedavilerin yetersiz cerrahiye telafi edemeyeceğini göstermektedir (106).

Radyoterapi ameliyattan sonra pozitif cerrahi sınır veya yakın cerrahi sınır olması durumunda ve pelvik bölgedeki komşu organlara invazyon olduğunda tercih edilmektedir. Radyoterapi postoperatif dönemdeki nüksü, kanserin ilerlemesini ve tümör boyutunu azaltmaktadır (64). Aynı zamanda lenfatik yayılımı da kısıtlamaktadır. Cerrahi rezeksiyonu kolaylaştırabilmektedir. Gereksiz verilmesi halinde ise cerrahi prosedürde gecikme oluşur. Radyasyon enteriti ve batin içinde bağırsaklarda yapışıklıklar oluşabilmektedir.

Cerrahi ile çıkarılamayan alanlara klipsler ile işaretleme yapılarak daha sonra bu alana radyoterapi uygulanabilir bu daha etkili olur.

4) Lokal Ablatif Tedaviler:

Kolorektal kanserlere bağlı karaciğer metastazlarının büyük çoğunluğu tanı anında metastatik lezyonların sayısı, büyüklüğü, vasküler ve bilier yapılara olan invazyonu, kalan fonksiyonel karaciğer parankiminin yetersizliği ve ciddi tıbbi ko-morbid durumların varlığı gibi nedenlere bağlı rezektabl kabul edilmemektedir. Vakaların yaklaşık olarak % 10-20’si hepatik rezeksiyon için uygundur. Karaciğerdeki metastatik lezyonlara cerrahi işlem yapılamayan durumlarda direk intratümöral alkol ya da asetik asit veya hipertermik (radyofrekans dalgaları ya da mikro dalgalar kullanılarak) ablasyon ya da krioterapi uygulanarak tümörün yok edilmesi esasına dayanan lokal tümör ablasyon tedavileri geliştirilmiştir. Bu lokoregional tedavilerin klinik yararını tespit edebilmek, bu tedavilerle ilgili bir konsensüs olmaması nedeniyle oldukça zordur (107). Alkol enjeksiyonunun kolorektal kanserlerin karaciğer metastazları için uygun bir tedavi olmadığı belirtildiği

gibi, perkütan asetik asit enjeksiyonu ile ilgili de yeterli çalışma yoktur(108). Hipertermik koagülasyon nekrozu, mikro dalgalar veya radyofrekans dalgalar kullanılarak yapılabilmektedir. Mikrodalga hipertermi yöntemi kolorektal kanser karaciğer metastazlarında yeni uygulanmaya başlamıştır (109). Bu tedavi tekniği ile, az hasta popülasyonlu bir çalışmada cerrahi rezeksiyona eşit sağkalım oranları saptanmıştır. Radyofrekans ablasyon (RFA), BT veya USG eşliğinde peruktan olarak yapılabildiği gibi multipl, bilobar lezyonları olan vakalarda operasyon koşullarında, cerrahi rezeksiyona ek olarak da uygulanabilmektedir. Lezyon içine, yerleştirilen elektrodlar yoluyla radyofrekans dalgaları gönderilmekte ve koagülasyon nekrozu oluşturulmaktadır. Lezyonların büyük damarlara yakın lokalizasyonda bulunması, hızlı kan akımının etkisiyle ısıyı azaltması sonucunda lezyonu bu teknikle yetersiz olarak tedavi etmemize neden olabilir. 3 veya daha az sayıda, 5 cm ve daha küçük boyutlu ve büyük damarlara yakın yerleşmemiş olan lezyonlar RFA tekniği ile en iyi sonuçların alındığı tümör özellikleridir. RFA sonrası çekilen kontrastlı BT incelemesinde, tedavi edilen alanlar parankimal kontrast tutulumundan yoksun hipodens alanlar şeklinde izlenmektedir. Çerçeve tarzında ve ya nodüler kontrastlanma ile lezyon çapındaki belirgin artış rekürrensi belirtmektedir. RFA, relatif olarak iyi tolere edilebilen bir tekniktir; ortalama sağkalım 29 ay, genel mortalite % 0.3 olarak bildirilmektedir. Preoperatif CEA düzeyleri < 200 ng/ml altında olan, 3 cm'den küçük tümör boyutu varlığında ve 3'den fazla lezyonu olmayanlarda ortalama sağkalım daha iyi olarak saptanmıştır. Radyofrekans dalgaların oluşturduğu termal hasar sonucu kolon perforasyonu, tümör rüptürü nedeniyle hemoraji, peritonit, septik şok, karaciğer yetmezliği, portal ven trombozu gibi fatal seyirli komplikasyonların yanısıra karaciğer apsesi, plevral efüzyon, cilt yanıkları, pnömotoraks, subkapsüler hematoma gibi ciddi ama ölümcül olmayan komplikasyonlar da bildirilmiştir (109,110). Kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarının tedavisinde kriyoterapi kullanımı ile ilgili bildiriler küçük hasta gruplarını içermektedir. Bunun nedenleri, yeni tekniklerin gündeme gelmesi nedeniyle kullanımının az olması ve çoğu merkezde işlem sırasında laparotomiye ihtiyaç duyulmasıdır. Kriyoterapi genellikle 5 cm'den küçük lezyonların tedavisinde tercih edilir. 2 yıllık ortalama sağkalım oranı % 12 ile % 72 arasında değişmektedir (111).

5.) Hepatik Arter infüzyonu Yoluyla Kemoterapi Uygulaması:

Karaciğer kanlanımının 2/3'ü portal yoldan olmasına rağmen, karaciğer metastazları belli bir boyuttan sonra arter yoluyla beslenirler. Portal ven yoluyla gelen tümör hücreleri başlangıçta mikrometastazlar halinde portal venöz damarlarla beslenirler. Çapı 3 cm'i geçen tümör hücre grupları hepatik arterden beslenmeye başlarlar; bu durumda büyüme hızlanır ve makrometastaz halini alır. Tümör metastazının merkezi ve merkeze yakın alanları arterden, periferik bölgeler portal venöz damarlardan beslenirler. (95). Karaciğer tümörlerinde hepatik arter infüzyonu yoluyla kemoterapi uygulaması (HAİK), kolorektal kanser metastazlarının normal karaciğer parankiminden farklı olarak çoğunlukla hepatik arter yoluyla kanlanması esasına dayanmaktadır (112). Böylece karaciğer parankimi korunarak yüksek konsantrasyonda kemoterapötik ilacın tümöre ulaşması sağlanmaktadır. HAİK-in en yaygın kullanılan kemoterapötik ajanları fluorodeoksiuridin (FUDR) ve 5-FU'dur (113,114). Yapılan çalışmaların bir kısmında HAİK'in sağkalım avantajı sağlamadığı, hepatatoksitesinin de bir handikap olduğu belirtilmiştir (115).

Hepatik arter infüzyonu yoluyla kemoterapinin uygulama koşulları;

1. Nonrezektabl metastatik tümör varlığı,
2. Ekstrahepatik metastazın olmaması,
3. Kitlenin karaciğerin % 50'sinden fazla olmaması,
4. Hastanın performans durumunun % 60'ın üzerinde olması,
5. Karaciğer fonksiyonlarının kompanse durumda olması; massif asit, ensefalopati, yüksek bilirubin seviyeleri, hipoalbuminemi, V.porta trombozu ve trombositopeni olmaması,
6. Karaciğerin arter anatomisinin kateter uygulamasına uygun olması; mümkünse tek A. Hepatika propria olmalıdır.
7. Yaşam beklentisinin kısa olmaması.

3. MATERYAL METOD

Çalışmamız 3. basamak merkez olan Çukurova üniversitesi Tıp fakültesinde yapıldı.

Çalışmamızın verileri elektronik kaynaklardan, patoloji verilerinden ve nüfus kayıt örneklerinden hazırlanan veri setinden analiz edildi.

ETİK KURUL: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Başkanlığının 1 eylül 2023 tarihli Karar No 22 onayı ile bu çalışmaya başlanmıştır.(Ekler bölümünde etik kurul resmi onayı eklenmiştir)

Çalışmamıza mayıs 2012 ile ocak 2023 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi kliniğine başvuru yapan toplam 214 karaciğer metastazı olan KRK tanılı hastadan çalışma kriterlerine uyan 103 hasta dahil edildi. Hastaların tamamında KRK cerrahisi uygulanmış ve sadece 57 hastaya karaciğer cerrahisi yapılmıştır. 67 hastaya cerrahi tedaviye ek olarak diğer tedavi yöntemleri (TARE, TAKE, medikal onkoloji) uygulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar 5 gruba ayrıldılar;

I grup KRK ve karaciğer cerrahisi uygulanan hastalar

II grup KRK + Karaciğer cerrahisi+TARE/TAKE yapılan hastalar

III grup KRK+Karaciğer cerrahisi+TARE/TAKE+medikal onkoloji yapılan hastalar

IV grup KRK cerrahisi + medikal onkoloji yapılan hastalar

Vgrup KRK cerrahisi + TARE/TAKE yapılan hastalar

Bu gruplar içinde KRK + karaciğer cerrahisi yapılan hastalarla cerrahiye ek olarak TARE/TAKE ve medikal onkoloji uygulanan hastalar (grup I,II,III) kendi içlerinde kıyaslandı.KRK+ karaciğer cerrahisi uygulanan hastalar ve karaciğer cerrahisi yapılmadan sadece KRK cerrahisi+TARE/TAKE veya medikal onkoloji tedavisi alan hastalar (grup I,IV,V) kıyaslandı

3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 1.KRK nedeniyle opere edilen hastalar
- 2.Karaciğer metastazı olan KRK hastaları
- 3.Neoadjuvan veya adjuvan tedavi alan hastalar
- 4.TARE/TAKE yapılan hastalar

3.2. Dışlanma kriterleri

- 1.İnoperabl olan hastalar
- 2.Patoloji sonucu in situ gelen hastalar
- 3.Nüks KRK-lı hastalar
- 4.Tıbbi veri ve kayıtlara ulaşamayan hastalar
- 5.18 yaş altı hastalar

Bu çalışmada hastaların demografik ve klinik özellikleri (cinsiyet, yaş), başvuru ve ölüm tarihleri, sağkalım süresi, laboratuvar değerleri (WBC- $10^3/\mu\text{L}$, HGB-g/dl, HCT-%, PTZ-sn, İNR, Albumin-g/l, ALT -U/l, AST-U/l, T.Bilirubin-mg/dl, D.Bilirubin- mg/dl) tümör markırları (CEA ng/ml, CA19.9- U/ml), primer tümör lokalizasyonu, tümör grade, tümörün histopatolojik özellikleri, karaciğer tümör odak sayısı, karaciğer metastazı çapı ve lokalizasyonu, işlem sonrası karaciğerde nüks, ekstrahepatik metastaz varlığı, görüntüleme yöntemlerinde (BT, MR, Kolonoskopi) tümörün evresi ve metastatik LN sayısı, lenfovasküler ve perinöral invazyon, işlem sonrası 30,60,90 günlük mortalite, işlem sonrası oluşan komplikasyon, uygulanan cerrahi ve diğer tedavi yöntemleri retrospektif olarak incelendi.

3.3. Tanımlamalar:

Kolorektakanser cerrahisinden tanımımız proksimal ve distal cerrahi sınırlar intakt olacak şekilde tümörle beraber yeterli sayıda bölgesel lenf nodlarının çıkarılmasıdır.

Karaciğer cerrahisi tanımı metastazektomi, segmentektomi veya lobektomidir.

TARE (Transarteryel Radyoembolizasyon) karaciğer kanserlerini ve başka organ kanserlerinin karaciğere metastazlarını tedavi etmek için kullanılan bir tedavi yöntemidir.

İlk olarak anjiyografi zamanı femoral arterden hepatik artere ulaşılır, ardından içinde radyoaktif madde bulunan mikrokürelerin – itriyum -90 (Y90) direkt olarak kanser dokusu içine, kanser damarları yoluyla verilmesidir. Tedavi öncesi ilk anjiyografi işlemi girişimsel radyolog tarafından yapılır. Bu işlemde karaciğerdeki tümörün hangi damardan beslendiği, batın içi herhangi bir kaçak olup-olmadığı, akciğerde şantın varlığı ve hastaya verilecek Y90 mikroküre doze hesaplamaları yapılır. Bu işlemde kontrast adı verilen bir boya ve Nükleer Tıp Uzmanı tarafından Tc-99m MAA denilen bir madde verilir. Sonrasında Nükleer Tıp Bölümünde sintigrafi filmleri doz hesaplamaları için çekilir. Bu filmlerden ne kadar doz Y90 mikroküre verileceği hesaplanır. TARE uygulamasından 1 ay sonra BT, MR ve ya PET/CT ile tedaviye yanıt değerlendirilir

TAKE tanımı karaciğerdeki metastatik lezyona US eşliğinde 20sm şaf uzunluğunda 2sm aktif yakma ucuna sahip 1 adet MW probu ile 45 Watt enerji ile 10 dk süre ile ablasyon uygulanmasıdır.

Medikal onkoloji tanımı ise medikal onkologların kemoterapi çizelgesine uygun olacak şekilde düzenlenir. En sık FOLFOX (Folinik asit+Fluorourasil+Oxaliplatin) kullanılmaktadır. FOLFOX tedavisi genelde 6 kür uygulanmaktadır ve ilk kür i/v olarak serviste yatarak uygulanmaktadır.6 kür tedavi sonrası tedaviye yanıt değerlendiriliyor. Hasta remisyona girdiyse toplam 12 kür tedavi alıyor. Oxaliplatinin kardiyak yan etkilerinden dolayı hastalar EKO ile takibe alınır. Yaşlı ve kötü kapasiteli hastalarda ise daha düşük doz olan FOLFİRİNOX (Folinik asit+Fluorourasil+İrinotekan+Oxaliplatin) tedavisi uygulanmaktadır. Hasta remisyona girdiyse toplam 12 kür tedavi uygulanmaktadır.

Radyoterapi: Radyasyon onkolojisinin düzenlediği tedavidir: Preoperatif tedavi kapsamında 2 metod bulunmaktadır: kısa süreli ve uzun süreli. Kısa süreli tedavide 5 fraksiyonda 25 Gy RT, uzun sürelide ise 28 fraksiyonda 50,4 Gy RT ile eş zamanlı KT (kombine tedavi) uygulanmaktadır. Sağkalım tanımı hastanın klinik semptomlarla hastaneye başvuru yaptığı günden ölüm gününe kadar olan süredir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 103 hasta dahil edildi. Hastaların %67'si(n=69) erkek, %33'ü(n=34) kadındı. Dahil edilen hastaların ortalama yaşı $59,2 \pm 12,2$ olarak bulundu. Hastaların gruplara göre dağılımı tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Hastaların gruplara göre dağılımı

Grup	Yapılan İşlem	Yüzde(%)	Sayı(N)
Grup 1	Kolorektal kanser ve karaciğer cerrahisi	25.2	26
Grup 2	Kolorektal kanser ve karaciğer cerrahisi + TARE/TAKE	15.5	16
Grup 3	Kolorektal kanser ve karaciğer cerrahisi + TARE/TAKE + KT	14.6	15
Grup 4	Kolorektal kanser cerrahisi + KT	24.3	25
Grup 5	Kolorektal kanser cerrahisi + TARE/TAKE	20.4	21
Toplam			103

4.1. Grup 1,2 ve 3'ün karşılaştırılması

İlk aşamada kolorektal kanser ve karaciğer cerrahisi grubu (grup 1), Kolorektal kanser ve karaciğer cerrahisi ile birlikte TARE/TAKE yapılan grup (grup 2) ve Kolorektal kanser ve karaciğer cerrahisi + TARE/TAKE + KT alan grup (grup 3) karşılaştırılmıştır. Bu 3 grubun demografik veriler Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Grup 1,2 ve 3'ün demografik verileri

Grup	1	2	3	p değeri
Cinsiyet				0,240
Erkek	%73,1(19)	%62,5(10)	%46,7(7)	
Kadın	%26,9(7)	%37,5(6)	%53,3(8)	
Yaş	$61,2 \pm 14,6$	$60,4 \pm 9,6$	$55,8 \pm 11,5$	0,402
Kategorik veriler yüzde(sayı) olarak, sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.				
Gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, sayısal verilerin karşılaştırılmasında ise Tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.				

Hastaların laboratuvar verileri değerlendirildiğinde, gruplar arasında WBC, albumin, hemoglobin, hematokrit, PTZ, INR, ALT, AST, Total Bilirubin, Direk Bilirubin, CEA ve Ca-19.9 değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadığı görülmektedir. Grup 1,2 ve 3'ün laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması tablo 6'da yapılmıştır.

Tablo 6. Grup 1,2 ve 3'ün laboratuvar verileri

Grup	1	2	3	p değeri
WBC	8,6(5,1-14,8)	8,0(3,7-14,3)	7,6(5,3-17,4)	0,788
Hemoglobin	12,5±1,9	12,2±1,3	12,3±2,3	0,903
Hematokrit	37,5±36,9	5,1±36,9	36,6±4,2	0,804
PTZ	12,2(10,5-16,5)	12,2(10,9-13,9)	12,1(11,0-15,6)	0,915
INR	1,05(0,83-1,45)	1,05(0,91-1,23)	1,04(0,92-1,28)	0,756
Albumin	3,4±0,8	3,5±0,4	3,5±0,5	0,918
ALT	19(6-85)	23(11-176)	21(8-135)	0,531
AST	24(13-134)	29(17-342)	30(19-108)	0,187
Total Bilirubin	0,87(0,25-3,31)	0,69(0,03-2,97)	0,71(0,13-3,26)	0,536
Direk Bilirubin	0,15(0,05-1,28)	0,15(0,06-0,86)	0,13(0,01-0,41)	0,478
CEA	19,72(0,85-3828,42)	6,23(1,57-532,94)	16,43(1,76-6620,0)	0,787
Ca 19.9	25,0(0,8-19620,0)	25,0(0,8-2173,0)	33,0(0,8-479,0)	0,903
Normal dağılıma uyan sayısal veriler ortalama±standart sapma olarak, uymayan veriler ise median(minimum-maksimum) olarak verilmiştir.				
Normal dağılıma uyan sayısal verilerin karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA testi, uymayan sayısal verilerin karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.				

Gruplar arasında tümör lokalizasyonu, karaciğer tümörünün odak sayısı, karaciğer metastazının lobları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Grup 1,2 ve 3'ün tümör lokalizasyonunun karşılaştırılması ile ilişkili bilgiler tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Grup 1,2 ve 3'ün tümör lokalizasyon bilgileri

Grup	1	2	3	p değeri
Primer Tümörün Lokalizasyonu				0,962
Sol Kolon	%15,4(4)	%18,8(3)	%13,3(2)	
Sağ Kolon	%7,7(2)	%12,5(2)	%13,3(2)	
Rektum+Rektosigmoid	%76,9(20)	%68,8(11)	%73,3(11)	
Karaciğer Tümör Odak Sayısı				0,085
1-3	%11,5(3)	%6,3(1)	%33,3(5)	
3+	%88,5(23)	%93,8(15)	%66,7(10)	
Karaciğer Metastazının Yerleşimi				0,193
Sağ Lob	%11,5(3)	%6,3(1)	%26,7(4)	
Sol Lob	0	0	%6,7(1)	
Bilobar	%88,5(23)	%93,8(15)	%66,7(10)	
Değerler yüzde(sayı) olarak verilmiştir. Grupların istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır.				

Grup 1,2 ve 3'ün onkolojik verilerinin karşılaştırılması tablo 8'de yapılmıştır. Grup 1,2 ve 3 ve tanı yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. Neoadjuvan tedavi alan hastaların sayısı gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,001$). Grup 3'de neoadjuvan tedavi alan hasta sayısı grup 1 ve 2'ye göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Adjuvan tedavi alan hastaların sayısı gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,001$). Grup 3'de adjuvan tedavi alan hasta sayısı grup 1 ve 2'ye göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. TARE yapılan hastaların sayısı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı saptanmıştır. ($p<0,001$). Ablasyon yapılan hastaların sayısı gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda hiç ablasyon almayan hastalar grup 1'de grup 2 ve 3'e göre anlamlı olarak daha çok görülmektedir.

Tablo 8. Grup 1,2 ve 3'ün onkolojik verileri

Grup	1	2	3	p değeri
Tanı Yöntemi				0,122
Kolonoskopi	%69,2(18)	%87,5(14)	%93,3(14)	
Bilgisayarlı Tomografi	%30,8(8)	%12,5(2)	%6,7(1)	
Neoadjuvan Tedavi	0 ^b	0 ^b	%40(6)	<0,001*
Adjuvan KT	0 ^b	0 ^b	%100(15)	<0,001*
Tare Sayısı				<0,001*
0	%100 ^{a,b}	0	0	
1	0	%25(4)	%6,7(2)	
2	0	%31,3(5)	%13,3(3)	
3	%3,8(1)	%43,8(7)	%53,3(9)	
Ablasyon Sayısı				<0,001
0	%96,2(25) ^{a,b}	0	0	
1	0	%6,3(1)	%33,3(5)	
2	%3,8(1)	%25(4)	%20(3)	
3	0	%68,8(11)	%46,7(7)	
Değerler yüzde(sayı) olarak verilmiştir. Grupların istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. *p<0,05 ^a Grup 2 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur ^b Grup 3 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur				

Gruplar arasında karaciğerde metastatik tümörün çapı, primer tümörün T,N evreleri, metastatik lenf nodu sayısı, ekstrahepatik metastaz varlığı, müsinöz patoloji, patoloji grade'i, işlem sonrası karaciğerde nüks, bilgisayarlı tomografi ve MRG evrelemeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyon gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuştur (p<0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda, grup 3'ün perinöral invazyon oranı grup 1 ve grup 2'ye göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yapılan ikili karşılaştırmalarda, grup 3'ün lenfovasküler invazyon oranı grup 1 ve grup 2'ye göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Grup 1,2 ve 3'ün histopatolojik ve radyolojik verileri tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Grup 1,2 ve 3'ün histopatolojik ve radyolojik verileri

Grup	1	2	3	P değeri
Karaciğerde Metastatik Tümör Çapı				0,066
<10 cm	%46,2(12)	%25(4)	%66,7(10)	
>10 cm	%53,8(14)	%75(12)	%33,3(5)	
Primer Tümörün T Evresi				0,189
Veri yok	0	%12,5(2)	0	
T1-2	%26,9(7)	%25,0(4)	%40,0(6)	
T3-4	%73,1(19)	%62,5(10)	%60(9)	
Primer Tümörün N Evresi				0,881
Veri yok	%3,8(1)	%6,3(1)	%6,7(1)	
N0	%38,5(10)	%37,5(6)	%26,7(4)	
N1-2	%46,2(12)	%37,5(6)	%60(9)	
N2B-3	%11,5(3)	%18,8(3)	%6,7(1)	
Metastatik Lenf Nodu Sayısı				0,256
0	%19,2(5)	0	%26,7(4)	
1-4	%46,2(12)	%43,8(7)	%40(6)	
4+	%34,6(9)	%56,3(9)	%33,3(5)	
Ekstrahepatik Metastaz Varlığı	%23,1(6)	%56,3(9)	%46,7(7)	0,205
Müsinöz Patoloji	%7,7(2)	%6,3(1)	%13,3(2)	0,758
Patolojik Grade				0,408
İyi	%19,2(5)	%12,5(2)	%40(6)	
Orta	%65,4(17)	%75(12)	%53,3(8)	
Az	%15,4(4)	%12,5(2)	%6,7(1)	
İşlem Sonrası Karaciğerde Nüks	%46,2(12)	%75(12)	%53,3(8)	0,182
Perinöral İnvazyon	%30,8(8) ^b	%25(4) ^b	%86,7(13)	<0,001*
Lenfovasküler İnvazyon	%42,3(11) ^b	%18,6(3) ^b	%86,7(13)	<0,001*
Bilgisayarlı Tomografi Evrelemesi				0,629
Çevre Lenf Nodu Yayılımı	%11,5(3)	%6,3(1)	%20(3)	
Çevre Organ Yayılımı	%84,6(22)	%93,8(15)	%80(12)	
MRG Evrelemesi				0,158
Çevre Lenf Nodu Yayılımı	%26,9(7)	%6,3(1)	%33,3(5)	
Çevre Organ Yayılımı	%73,1(19)	%93,8(15)	%66,7(10)	
Değerler yüzde(sayı) olarak verilmiştir. Grupların istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. *p<0,05 ^b Grup 3 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur				

Gruplar arasında operasyon türü(laparoskopik-açık) ve operasyon zamanlaması (acil-elektif) açısından farklılık bulunmamıştır. Kolorektal cerrahi sonrası komplikasyon gelişim oranı gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Yapılan ikili karşılaştırmalarda grup 1'de komplikasyon gelişme oranı grup 3'e göre istatistiksel anlamlı

olarak daha yüksek bulunmuştur. Grup 1,2 ve 3'ün operasyon verileri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Grup 1,2 ve 3'ün operasyon verileri

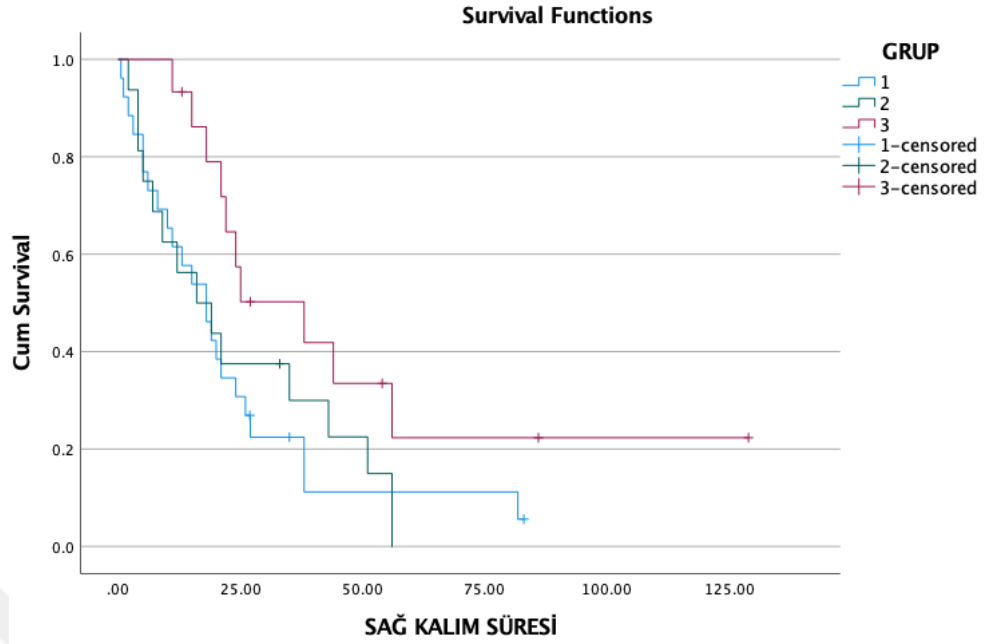
Grup	1	2	3	P değeri
Kolorektal Cerrahi Sonrası	%7,7(2) ^b	%18,8(3)	%40(6)	0,041*
Komplikasyon				
Operasyon Türü				0,403
Açık	%88,5(23)	%87,5(14)	%73,3(11)	
Laparoskopik	%11,5(3)	%12,5(2)	%26,7(4)	
Operasyon Zamanlaması				0,151
Elektif	%88,5(23)	%100(16)	%100(15)	
Acil	%11,5(3)	0	0	
Değerler yüzde(sayı) olarak verilmiştir. Grupların istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. *p<0,05 ^b Grup 3 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur				

İşlem sonrası 30,60,90. Günlerde mortalite açısından grup 1,2 ve 3 arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır. İşlem sonrası komplikasyon gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuştur (p<0,05). Grup 3'ün komplikasyon oranı grup 1'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Grup 1,2 ve 3 arasında işlem sonrası komplikasyon ve mortalite bilgileri tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11Grup 1,2 ve 3 hastalarının işlem sonrası komplikasyon ve mortalite verileri

Grup	1	2	3	P değeri
İşlem sonrası komplikasyon	%7,7(2) ^b	%12,5(2)	%40(6)	0,027*
İşlem sonrası ilk 30 gün mortalite	%3,8(1)	0	0	0,545
İşlem sonrası 30-60 gün arası mortalite	%3,8(1)	%6,3(1)	0	0,635
İşlem sonrası 60-90 gün arası mortalite	%3,8(1)	0	0	0,545
Değerler yüzde(sayı) olarak verilmiştir. Grupların istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. *p<0,05 ^b Grup 3 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur				

Grup 1,2 ve 3 arasında mortalite açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır. Grup 1'de ortalama sağkalım süresi 23,39 ay, grup 2'de 24,26 ay, grup 3'te 51,64 ay olarak bulunmuştur. Öte yandan gruplar arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05). Grup 1,2 ve 3'ün sağkalım grafiği şekil 17'de sunulmuştur.



Şekil 17. Grup 1,2 ve 3'ün Kaplan-Meier analizi.

4.2. Grup 1,4 ve 5'in karşılaştırılması

Çalışmanın ikinci aşamasında kolorektal kanser ve karaciğer cerrahisi grubu (grup 1), Kolorektal kanser cerrahisi ile birlikte KT alan grup (grup 4) ve kolorektal kanser cerrahisi + TARE/TAKE yapılan grup (grup 5) ile karşılaştırılmıştır. Bu 3 grubun demografik veriler Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. Grup 1,4 ve 5'in demografik verileri

Grup	1	4	5	p değeri
Cinsiyet				0,775
Erkek	%73,1(19)	%76(19)	%66,7(14)	
Kadın	%26,9(7)	%24(6)	%33,3(7)	
Yaş	61,2±14,6	60,4±10,7	57,2±13,1	0,557
Kategorik veriler yüzde(sayı) olarak, sayısal veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, sayısal verilerin karşılaştırılmasında ise Tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.				

Hastaların laboratuvar verileri değerlendirildiğinde, gruplar arasında hemoglobin, hematokrit, PTZ, INR, ALT, AST, Total Bilirubin, Direk Bilirubin, CEA ve Ca 19.9 değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur. WBC değeri gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı olup ($p<0,05$) yapılan ikili

karşılaştırmalarda Grup 4'ün WBC değeri grup 5'ten yüksek olarak bulunmuştur. Albumin değeri gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda grup 4'ün albumin değeri grup 5'e göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Grup 1,4 ve 5'in laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması tablo 13'te yapılmıştır.

Tablo 13. Grup 1,4 ve 5'in laboratuvar verileri

Grup	1	4	5	p değeri
WBC	8,6(5,1-14,8)	9,3(3,5-27,9) ^a	6,4(3,7-15,6)	0,004*(4-5)
Hemoglobin	12,5±1,9	11,6±2,6	11,7±1,9	0,307
Hematokrit	37,5±36,9	36,1±7,3	35,8±5,7	0,556
PTZ	12,2(10,5-16,5)	12,4(11,0-17,7)	12,1(10,8-17,7)	0,305
INR	1,05(0,83-1,45)	1,08(0,94-1,57)	1,06(0,94-2,12)	0,438
Albumin	3,4±0,8	3,1±0,5 ^a	3,7±0,6	0,02*(4-5)
ALT	19(6-85)	18(6-76)	16(9-84)	0,892
AST	24(13-134)	23(13-58)	24(11-69)	0,602
Total Bilirubin	0,87(0,25-3,31)	0,7(0,03-7,3)	0,5(0,3-1,7)	0,141
Direk Bilirubin	0,15(0,05-1,28)	0,1(0,03-4,00)	0,1(0,04-0,4)	0,258
CEA	19,72(0,85-3828,42)	29,0(1,4-4796,0)	21,16(1,15-1000,0)	0,828
Ca 19.9	25,0(0,8-19620,0)	27,8(0,8-9157,0)	27,6(0,6-2179,0)	0,729
Normal dağılıma uyan sayısal veriler ortalama±standart sapma olarak, uymayan veriler ise median(minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Normal dağılıma uyan sayısal verilerin karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA testi, uymayan sayısal verilerin karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. *$p<0,05$ ^aGrup 5'ile karşılaştırınca istatistiksel anlamlı farklılık mevcut.				

Grup 1,4 ve 5'in tümör lokalizasyonunun karşılaştırılması ile ilişkili bilgiler tablo 14'te verilmiştir. Gruplar arasında tümör lokalizasyonu, karaciğer tümörünün odak sayısı, karaciğer metastazının lobları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 14. Grup 1,4 ve 5'in tümör lokalizasyon bilgileri

Grup	1	4	5	p değeri
Primer Tümörün Lokalizasyonu				0,244
Sol Kolon	%15,4(4)	%8(2)	%19(4)	
Sağ Kolon	%7,7(2)	%28(7)	%9,5(2)	
Rektum+Rektosigmoid	%76,9(20)	%64(16)	%71,4(15)	
Karaciğer Tümör Odak Sayısı				0,303
1-3	%11,5(3)	%16(4)	%28,6(6)	
3+	%88,5(23)	%84(21)	%71,4(15)	
Karaciğer Metastazının Lobları				0,460
Sağ Lob	%11,5(3)	%20(5)	%28,6(6)	
Sol Lob	0	%4(1)	%4,8(1)	
Bilobar	%88,5(23)	%76(19)	%66,7(14)	
Değerler yüzde(sayı) olarak verilmiştir.				
Grupların istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır.				

Grup 1,4 ve 5 arasında tanı yöntemi ve neoadjuvan tedavi açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır. Adjuvan KT alan hastaların sayısı gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Grup 4'de adjuvan tedavi alan hasta sayısı grup 1 ve 2'ye göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. TARE yapılan hastaların sayısı gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Grup 4'de Tare yapılmayan hasta sayısı grup 1 ve 5'e göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ablasyon yapılan hastaların sayısı gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda hiç ablasyon yapılmayan hastalar grup 2'de grup 4 ve 5'e göre anlamlı olarak daha çok görülmektedir. Grup 1,4 ve 5'in onkolojik verilerinin karşılaştırılması tablo 15'te yapılmıştır.

Tablo 15. Grup 1,4 ve 5'in onkolojik verileri

Grup	1	4	5	p değeri
Tanı Yöntemi				0,277
Kolonoskopi	%69,2(18)	%76,0(19)	%90,5(19)	
Bilgisayarlı Tomografi	%30,8(8)	%20,0(5)	%9,5(2)	
BT+Kolonoskopi	0	%4(2)	0	
Neoadjuvan Tedavi	0 ^a	%28,0(7) ^b	0	<0,001*
Adjuvan KT	0 ^a	%72,0(18) ^b	0	<0,001*
Tare Sayısı				<0,001*
0	%100(26) ^b	%100(25) ^b	0	
1	0	0	%9,5(3)	
2	0	0	%42,9(10)	
3	0	0	%33,3(8)	
Ablasyon Sayısı				<0,001*
0	%100(26) ^b	%100(25) ^b	%9,5(2)	
1	0	0	%9,5(2)	
2	0	0	%33,3(7)	
3	0	0	%47,6(10)	
Değerler yüzde(sayı) olarak verilmiştir. Grupların istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. *p<0,05 ^a Grup 4 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur ^b Grup 5 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur				

Gruplar arasında karaciğerde metastatik tümörün çapı, primer tümörün T,N evreleri, metastatik lenf nodu sayısı, ekstrahepatik metastaz varlığı, müsinöz patoloji, patoloji grade'i, işlem sonrası karaciğerde nüks, bilgisayarlı tomografi ve MRG evrelemeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyon gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuştur (p<0,05). Yapılan ikili karşılaştırmalarda, grup 4'ün perinöral invazyon oranı grup 1'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yapılan ikili karşılaştırmalarda, grup 4'ün lenfovasküler invazyon oranı grup 1'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Grup 1,4 ve 5'in histopatolojik ve radyolojik verileri tablo 16'da verilmiştir

Tablo 16. Grup 1,4 ve 5'in histopatolojik ve radyolojik verileri

Grup	1	4	5	P değeri
Karaciğerde Metastatik Tümör Çapı				
<10 cm	%46,2(12)	%72(18)	%38,1(8)	0,051
>10 cm	%53,8(14)	%28(8)	%62(13)	
Primer Tümörün T Evresi				
Veri yok	0	%4(1)	0	0,282
T1-2	%26,9(7)	%48(12)	%43(9)	
T3-4	%73,1(19)	%48(12)	%52,4(11))	
Primer Tümörün N Evresi				
Veri yok	%3,8(1)	%8(2)	%4,8(1)	0,928
N0	%38,5(10)	%24(6)	%33,3(7)	
N1-2	%46,2(12)	%48(12)	%47,6(10))	
N2B-3	%11,5(3)	%20(5)	%14,3(3)	
Metastatik Lenf Nodu Sayısı				
0	%19,2(5)	%16(4)	%19(4)	0,983
1-4	%46,2(12)	%48(12)	%52,4(11))	
4+	%34,6(9)	%36(9)	%28,6(6)	
Ekstrahepatik Metastaz Varlığı	%23,1(6)	%32,0(8)	%28,6(6)	0,921
Müsinöz Patoloji	%7,7(2)	%28(7)	%9,5(2)	0,09
Patolojik Grade				
İyi	%19,2(5)	%24(6)	%14,3(3)	0,533
Orta	%65,4(17)	%48(12)	%71,4(15))	
Az	%15,4(4)	%28(7)	%14,3(3)	
İşlem Sonrası Karaciğerde Nüks	%46,2(12)	%24(6)	%52,4(11))	0,065
Perinöral İnvazyon	%30,8(8) ^a	%68(17)	%52,4(11))	0,028*
Lenfovasküler İnvazyon	%42,3(11) ^a	%76(19)	%52,4(11))	0,046*
Bilgisayarlı Tomografi Evrelemesi				
Çevre Lenf Nodu Yayılımı	%11,5(3)	%12(3)	%9,5(2)	0,757
Çevre Organ Yayılımı	%84,6(22)	%88(22)	%90,5(19))	
MRG Evrelemesi				
Çevre Lenf Nodu Yayılımı	%26,9(7)	%44(11)	%14,3(3)	0,118
Çevre Organ Yayılımı	%73,1(19)	%52(13)	%85,7(18))	
Değerler yüzde(sayı) olarak verilmiştir. Grupların istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. *p<0,05 ^a Grup 4 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur				

Grup 1,4 ve 5'in operasyon verileri Tablo 17'de verilmiştir. Gruplar arasında postoperatif komplikasyon gelişimi, operasyon türü(laparoskopik-açık) ve operasyon zamanlaması (acil-elektif) açısından farklılık bulunmamıştır.

Tablo 17. Grup 1,4 ve 5'in operasyon verileri

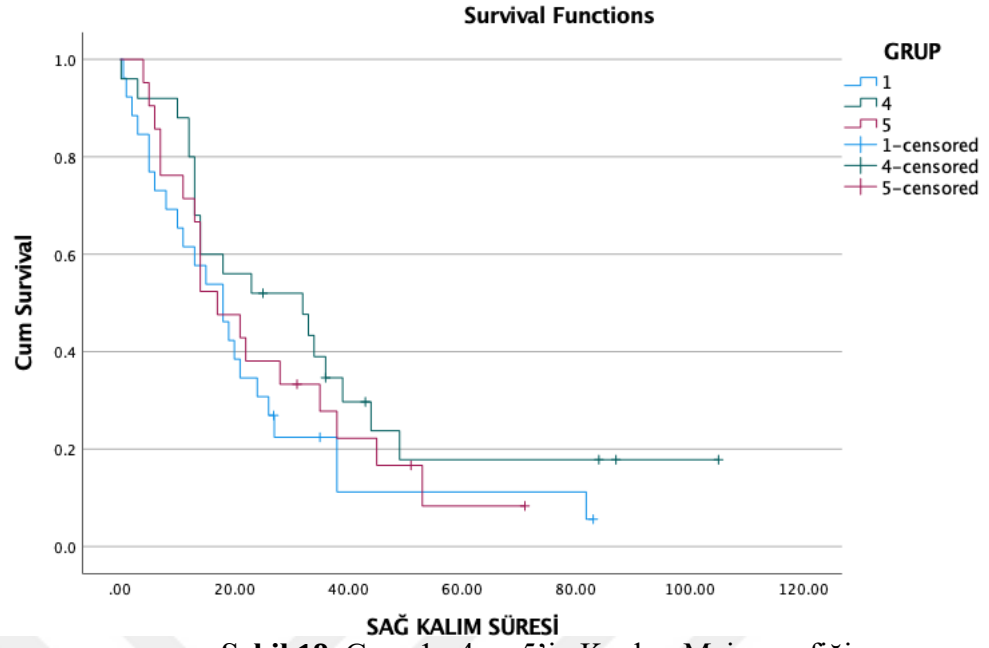
Grup	1	4	5	P değeri
Kolorektal Cerrahi Sonrası Komplikasyon	%7,7(2)	%4(1)	%9,5(2)	0,750
Operasyon Türü				0,156
Açık	%88,5(23)	%76(19)	%95,2(20)	
Laparoskopik	%11,5(3)	%24(6)	%4,8(1)	
Operasyon Zamanlaması				0,063
Elektif	%88,5(23)	%60(15)	%76,2(16)	
Acil	%11,5(3)	%40(10)	%23,8(5)	
Değerler yüzde(sayı) olarak verilmiştir. Grupların istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır.				

İşlem sonrası 30,60,90. Günlerde mortalite açısından grup 1,2 ve 3 arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. İşlem sonrası komplikasyon gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Grup 4'ün komplikasyon oranı grup 1'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Grup 1,4 ve 5 arasında işlem sonrası komplikasyon ve mortalite bilgileri tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. Grup 1,4 ve 5 hastalarının işlem sonrası komplikasyon ve mortalite verileri

Grup	1	4	5	P değeri
İşlem sonrası komplikasyon	%7,7(2) ^b	%40(10)	%14,3(3)	0,012*
İşlem sonrası ilk 30 gün mortalite	%3,8(1)	%4(1)	0	0,654
İşlem sonrası 30-60 gün arası mortalite	%3,8(1)	0	0	0,408
İşlem sonrası 60-90 gün arası mortalite	%3,8(1)	%4,2(1)	%4,8(1)	0,988
Değerler yüzde(sayı) olarak verilmiştir. Grupların istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. * $p<0,05$ ^b Grup 4 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur				

Grupların ortalama sağkalım süreleri grup 1'de 23,38 ay, grup 4'te 37,83 ay, grup 5'te ise 25,60 ay olarak bulunmuştur. Gruplar arasında ortalama sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Grup 1,4 ve 5'in sağkalım grafiği şekil 18'de gösterilmiştir.



Şekil 18. Grup 1, 4 ve 5'in Kaplan-Meier grafiği

5.TARTIŞMA

Dünyada önlenebilir ölüm nedenleri arasında kardiyak nedenli patolojilerden sonra kanserler hale etginliğini ve sıklığını korumaktadır. KRK’de sık görülen kanserler arasında olup, tüm dünyada kanser nedenli morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir(116). Toplumda KRK’ nın sık görülmesi, mortalitenin yüksek olması, insidansının giderek artması ve aynı zamanda erken tanı ve uygun tedavi ile büyük oranda tedavi edilebilir olması ve gereğinde minimal invaziv yöntemlerle gereksiz cerrahiden kaçınılması nedeniyle KRK üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar hastalığın seyrini daha iyi tanımlayabilmek, uygun tedavi ve takip stratejilerini belirlemek amacıyla yapılmaktadır. KRK’ ın karaciğer metastazına yönelik uygulanan tedavi yöntemlerinin sağkalıma olan etkisini araştırmayı amaçladığımız bu çalışmamızda diğer tedaviler ile birlikte özellikle karaciğer cerrahisinin önemini saptadık. Kolorektal kanserlere bağlı karaciğer metastazlarında hepatik rezeksiyon tek küratif tedavi seçeneği olup, 5-yıllık sağkalımı %25-40 oranında artırmak ve mortalite oranını %5’in altına düşürmektedir. Aynı zamanda biz çalışmamızda kolorektal kanserin karaciğer metastazının tedavisinde sadece cerrahi yapılan hastalar ile cerrahi tedavi + take/ tare yapılanlar ve ek olarak medikal onkoloji tedavisi uygulanan hastaların sonucunun daha iyi olduğunu saptadık.

Kolorektal kanserli hastalarda metastaz gelişimi başlıca ölüm nedeni olup, en sık metastaz bölgeleri karaciğer, akciğer, periton ve çevresel lenf nodlarıdır. Tanı anında hastaların yaklaşık %20-25’inde uzak metastaz (senkron metastaz) mevcuttur (1). Kolorektal kanserin karaciğer metastazı tedavi edilmezse ortalama sağkalım 6-12 aydır. Sadece kemoterapi uygulanan hastalarda kür sağlanamaz ve çok nadir vakada 5 yıl sağkalım sağlanabilir. KRK’nın karaciğer metastazlarına yönelik tedavisi son yıllarda belirgin olarak artmıştır. Önceleri kür şansı yokken ve destekleyici tedavilere rağmen 5 yıllık sağkalım % 1’in altında iken 1980’li yıllarda kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarının rezeksiyonunun başlaması ile sağkalım oranları belirgin olarak artmıştır(2,3). Kemoteropötik ilaçların kullanım sonucu bu oranlar daha iyi seviyelere ulaşmıştır. Rezeke edilemeyen hastalığı bulunan kolorektal karaciğer metastazlarında dahi irinotekan ve oksaliptatin içeren kemoterapi ilaçları ile ortalama sağkalım oranları 2 yıldan fazla olmuştur. Günümüzde aşamalı karaciğer rezeksiyonları, TARE ve ablasyon

yöntemleri, diğer izole organ metastazlarının rezeksiyonu ve neoadjuvan tedavi ile KRK'nın karaciğer metastazlarında cerrahi rezeksiyon daha yüksek oranlarda uygulanabilmektedir(5,9)

Çalışmamıza dahil edilen hastalar gruplar 1) Kolorektal kanser ve karaciğer cerrahisi, 2) Kolorektal kanser ve karaciğer cerrahisi + TARE/TAKE, 3) Kolorektal kanser ve karaciğer cerrahisi + TARE/TAKE + KT ve subgruplar 1) Kolorektal kanser ve karaciğer cerrahisi, 4) Kolorektal kanser cerrahisi + KT, 5) Kolorektal kanser cerrahisi + TARE/TAKE şeklinde değerlendirildi. Hastaların cinsiyet, yaş, laboratuvar değerleri, primer tümör lokalizasyonu, tümör grade, tümörün histopatolojik özellikleri, karaciğer tümör odak sayısı, karaciğer metastazı çapı ve lokalizasyonu, görüntüleme yöntemlerinde (BT, MR, Kolonoskopi) tümörün evresi ve metastatik LN sayısı, lenfovasküler ve perinöral invazyon, işlem sonrası 30,60,90 günlük mortalite, işlem sonrası oluşan komplikasyon, uygulanan cerrahi ve diğer tedavi yöntemleri belirlenen grup ve subgruplara göre kıyaslandı.

Kolorektal kanserde ileri yaş kötü prognozla ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda KRK'nin 40 yaş üzerinde görülme sıklığında artış saptanmış, 60-70 yaş arası hasta grubunda insidansın tepe noktaya ulaştığı gösterilmiştir (74). Di Giorgio ve ark. 369 kolorektal kanserli hasta üzerinde yaptığı çalışmada 65 yaşın üzerindeki hastalarda sağkalımın daha kötü olduğunu göstermiştir(117). Literatürdeki bazı çalışmalarda ise hastanın yaşı prognoz ile ilişkili bulunmamıştır(12,118-124.).Bizim çalışmamızda da grup ($p<0,402$) ve subgruplarda($p< 0,557$) olan hastalar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durumu tedavi metodu seçerken yaşa bağımlı olarak karar vermemize bağladık. Yaş bizim için tedavi seçiminde önemli bir faktör değildi.

Kolorektal kanserlerin görülme sıklığı kadın ve erkekler arasında eşittir(37).Yapılan çalışmalarda cinsiyetin hastalığın prognozu üzerine etkisi görülmemiştir(12,125). Çalışmamızda grup ve subgruplar cinsiyet açısından kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı, literatürdeki bilgileri destekler şekilde cinsiyet önemli bir yol gösterici faktör değildi.

Kolorektal kanserlerde tümörün yerleşimi tümörün invazyon derinliğinin(T) ve lenf nodu metastazının (N) önemli bir belirleyicisidir ama metastaz(M) için önemli bir belirleyici değildir. Katsoulis ve ark, Newland ve ark ve Kalantzis ve ark yaptığı çalışmalarda KRK' nin en sık yerleşim yeri sol kolon olarak bildirilmiştir (126-128).

Rektum ve sol kolonda yerleşen tümörler daha iyi sağkalıma sahiptir. Sağ kolonda yerleşen tümörler sol kolonda yerleşen tümörlere göre daha ileri evrede tanı konulduğu için sağ kolon tümörleri daha kötü prognoza sahiptir. Aynı evredeki sağ ve sol kolon tümörleri arasında sağkalım açısından fark yoktur (129,130). Daha önceki çalışmalarda kolorektal kanserlerin karaciğer metastazında primer tümör lokalizasyonunun sağkalım üzerine etkisi görülmemiştir(12,121,123).Bizim çalışmamızda da grup ve subgruplar arasında değerlendirme yapıldığında primer tümör lokalizasyonunun sol kolon ve rektumda daha sık olduğu görülmüştür. Aynı zamanda çalışmamızda primer tümör lokalizasyonunun uygulanan tedavi yöntemlerine etki etmediği ve gruplarla subgruplar kendi içinde kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır.(grup1,2,3 $p<0,962$. subgrup 1,4,5 $p<0,244$) Kolorektal kanserin bölgesel yaygınlığı göz önüne alındığında tümör yerleşim lokalizasyonu uyumluydu. Tedavi yöntemleri ile tümör lokalizasyonu arasında ilişki olmamasını farklı lokalizasyona sahip tümörlerin biz karaciğer metastaz kaskadı olabileceği gerçeği ile ilişkilendirdik.

Nordlinger metastaz çapının 5 cm'den büyük olmasını ve 4'ten fazla metastaz olmasını; Fong metastaz çapının 5 cm'den büyük olmasını ve 1'den fazla metastaz olmasını; Schindl metastaz sayısının 3'ten fazla olmasını; Zakaria metastaz çapının 8 cm'den büyük olmasını; Rees metastaz çapının 5 cm'den büyük olmasını ve metastaz sayısının 1'den fazla olmasını; Iwatsuki metastaz çapının 8 cm'den büyük olmasını, 2'den fazla metastaz olmasını ve bilobar metastaz olmasını kötü prognostik faktör olarak saptamışlardır(11,119,120,131,132,133).

Bizim çalışmamızda grup ve subgruplarda karaciğer tümör odak sayısı 3 ten fazla olan hastalar daha fazla bulundu. Çalışmamızda gruplar arasında değerlendirme yapıldığında karaciğerdeki tümör çapı <10cm olan hastaların grup 3 te, >10cm olan hastaların ise grup 2-de daha fazla olduğu görüldü. Subgruplar arasında değerlendirme yapıldığında ise tümör çapı <10 cm olan hastalar grup 4-te, >10cm olan hastalar ise grup 5-te daha fazla görüldü. Ancak karaciğerdeki hem tümör odak sayısı hem de tümör çapı ile uygulanan tedavi yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Buna rağmen tümör çapı ile tedavi yöntemleri arasında ilişki olmadığını söylemek güçtür. Daha fazla sayıda hasta olsaydı gruplarda bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı çıkabilirdi. Grup ve subgruplar üzere hastalarımızda bilobar metastaz dağılımı daha fazla saptanmıştır .

Çalışmamızda hastaların laboratuvar değerlerine de bakıldı. Gruplar arasında kıyaslama yapıldığında hematolojik değerlerle uygulanan tedavi yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak subgruplar arasında değerlendirme yapıldığında sadece wbc ve albüminle subgruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (WBC $p<0,004$ Albümin $p<0,02$). Ancak literatürde bununla ilgili veriler bulunmamaktadır.

Kemoterapiye yönlendirilen hasta grubunda albüminin düşük olması bu hastaların kanser kaşeksisinden daha çok etkilenmesi ile ilişkilendirdik. Yine bu hastalarda tümör yüküne bağlı olarak inflamatuvar cevabın daha şiddetli olması ile WBC yüksekliğini ilişkilendirdik.

Serum CEA, immunoglobulin hücresinin bir adezyon molekülü olarak bilinmekte ve KRK dahil birçok kanserde arttığı bilinmektedir (134). Kolorektal kanserin karaciğer metastazında rezeksiyon öncesi serum tümör belirteçlerinin özellikle CEA düzeyinin prognostik bir faktör olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca CEA, KRK' de hem nüks hem de takipte tedaviye yanıtın izlenmesi için klinik olarak anlamlı bir prognostik gösterge olup altın standart olarak kullanılmaktadır (135). Pakdel ve ark. çalışmalarında CEA' nin daha çok karaciğer metastazı ile ilişkili olduğunu, nonmetastatik KRK ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir (136). Hua Ye ve ark. Çalışmalarında, CEA düzeyi normal değerlerde olan hastalardaki LNM riskinin, CEA düzeyi yüksek bulunan hastalara göre daha düşük olduğunu saptanmıştır (137) Çoğu çalışmada prognostik faktör olarak CEA kritik düzeyi için laboratuvarın üst sınırı olan 5 ng/ml'den daha yüksek bir eşik değeri(60ng/ml, 100ng/ml, 200ng/ml)kullanmışlardır(120-123,138). ASCO kılavuzları CA 19-9'un kolorektal kanser takibinde yetersiz bir belirteç olduğunu belirtmesine rağmen CA 19-9 yüksekliği tek başına bağımsız prognostik faktör olarak birçok çalışmada bildirilmiştir.(139)Bizim çalışmamızda gruplar arasında en yüksek ortalama CEA değeri 19,72 (I grup),subgruplar arasında ise en yüksek ortalama değer 29 (II grup) kaydedildi. Gruplar arasında en yüksek ortalama CA19-9 düzeyi 33,subgruplar arasında ise en yüksek ortalama CA19-9 düzeyi 27,8 (IIgrup olarak kaydedildi. Ancak gruplar ve subgruplar arasında kıyaslama yapıldığında CEA ve Ca 19-9 ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada CEA ve CA 19-9 yüksekliğinin prognoz ile ilişkisi gözlenmemiştir ve bu sonuç literatür ile uyumlu değildir. Bu durumu tümör yükünden bağımsız olarak tedavi planlamamıza ve kısıtlı hasta sayımız ile ilişkilendirdik. Chen ve

ark. CEA ve CA19-9' un kombine kullanımı prognozun belirlenmesinde tek başına CEA ve tek başına CA19-9 kullanmasından daha değerli olduğunu saptamışlardır (140). Bundan dolayı CA19-9 belirteci CEA ile beraberbakılmasını öneriyoruz. Fakat unutmamak gerekiyor ki CEA ve CA19-9 gibi tümör belirteçler karaciğer durumuna göre, inflamasyonda, kemoterapi alan hastalarda ve özellikle ileri evre kanserlerde bozulabilir ve güvenliği sınırlıdır (141,142).

Metastatik kolorektal kanserli hastaların özellikle rektum kanseri olan hastaların büyük bir kısmının, başlangıçta unrezektabl olması nedeniyle bu hastalarda metastazektomi öncesi uygulanan neoadjuvan tedaviler önem taşımaktadır. Bu yaklaşım aynı zamanda hastalığın biyolojisinin de daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayarak sonraki tedavi yaklaşımlarına (postoperatif adjuvan kemoterapi gibi) yol gösterici olabilmektedir (143). Eski jenerasyon tedavilerle elde edilen sınırlı sonuçlar, irinotekan (144)ve oksaliplatin (145) gibi yeni jenerasyon kemoterapötik ajanlarla, bevasizumab (146) ve setuksimab (147) gibi hedefe yönelik ajanların eklenmesinden sonra belirgin iyileşme göstermiştir. Seksen iki metastatik kolorektal kanserli olgunun retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada olgulardan 39'unda izole karaciğer metastazı olduğu ve sistemik 3 haftalık 5-FU/LV/oksaliplatin kemoterapisi sonrası 11'inin rezektabl hale geldiği bildirilmiştir. Karaciğer rezeksiyonu sonrası bu olguların PSK ve median SK sürelerinin rezeksiyon uygulanmayan olgulara göre anlamlı olarak daha iyi olduğu rapor edilmiştir (sırasıyla 14 ay vs 6 ay ve 60 ay vs 18,5 ay) (148). Preoperatif kemoterapiye ilişkin çalışmaların çoğunluğu retrospektif olmasına karşın, son dönemde yapılan prosepektif bir çalışmada izole karaciğer metastazı olan 150 olgunun 116'sına doğrudan hepatik rezeksiyon uygulanırken, 34'üne oksaliplatin-temelli neoadjuvan kemoterapiyi takiben hepatik rezeksiyon uygulanmıştır. Üç yıllık hastalıksız sağkalım oranı neoadjuvan kemoterapi kolunda daha iyi bulunmuştur (%21 vs %50.5). Benzer şekilde rekürrens oranı da birinci grupta daha yüksek bulunmuştur (%94 vs %66,4) (149). Adam ve ark

(150). başlangıçta unrezektabl karaciğer metastazı olan 701 olguda neoadjuvan kemoterapi ile %13.5 oranında olgunun rezektabl hale geldiğini ve bu olgularda 5-yıllıksağkalımın %39 oranında olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca neoadjuvan kemoterapiye yanıtın önemini vurgulamışlar ve neoadjuvan kemoterapiye yanıt elde edilmeyenlerde potansiyel olarak küratif cerrahi uygulansa bile prognoz daha kötü olduğunu belirtmişlerdir (151).Bizim çalışmamızda gruplar arası değerlendirme yapıldığında sadece

grup III-te %40 hastanın neoadjuvan tedavi aldığı kaydedilmiştir. KRK+karaciğer cerrahisi ve KRK+karaciğer cerrahisi+TARE/TAKE uygulanan diğer iki grupta neoadjuvan tedavi olmadığından grup III le kıyaslama yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$) Subgruplar arası değerlendirme yapıldığında ise sadece grup 4-te %28 hastanın neoadjuvan tedavi aldığı kaydedilmiştir. Subgruplar arası kıyaslama yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. ($p<0,001$) Bu durumun primer tümöre bağlı olduğunu düşündük ve özellikle kolon kanserinde eş zamanlı karaciğer cerrahisi planlacak hastalar ameliyat öncesi kemoterapi almamıştı.

Hepatik rezeksiyon uygulanan kolorektal kanserli olguların büyük bir kısmında subklinik mikroskopik hastalık olması ve unrezektabl olgularda yeni jenerasyon kemoterapötik ajanların sağkalımı uzattığının bilinmesi nedeniyle bugün için hepatik rezeksiyon sonrası yeni jenerasyon kemoterapötik ajanları içeren 5-FU temellikombinasyon rejimlerinden 4-6 ay kadar kullanılması önerilmektedir (152). Hepatik rezeksiyon uygulanan olgularda 5-yıllık sağkalım oranları %25-44 arasında değişmesine karşın bu olguların %50'sinde yine karaciğerde nüksler meydana gelmektedir (143). Adjuvan tedavi sistemik, intra-arteriyel veya her iki yoldan birlikte uygulanabilmektedir. Ancak hepatik arter infüzyonu (HAI)'nın sistemik uygulamaya üstün olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. FFCD adjuvan çalışmasında 167 olgu cerrahiye takiben adjuvan 5-FU/LV ya da gözlem koluna randomize edilmiştir. Adjuvan tedavi olarak uygulanan kemoterapi rejimi suboptimal bir rejim olmasına karşın hem 5-yıllık hastalıksız sağkalım hem de 5-yıllık genel sağkalım bakımından adjuvan kemoterapi uygulanan kol daha iyi bulunmuştur (sırasıyla %33.5 vs %26.7 ve %51.1 vs %41.1) (153) Bizim çalışmamızda %100 hastanın grup III-te adjuvan tedavi aldığı görülmüştür. Grup I ve II ile grup III arasında kıyaslama yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. ($p<0,001$) Subgruplar arasında ise sadece grup IV-te %80 hastanın adjuvan tedavi aldığı görülmüştür. Subgruplar arası kıyaslama yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Bazı çalışmalarda hepatik rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi uygulamasının katkısının sınırlı olduğu ve potansiyel rezektabl hastalarda uygulanan neoadjuvan kemoterapi kadar büyük yarar sağlamadığı belirtilmektedir (154). Bizim çalışmamızda hastaların sağkalım açısından değerlendirmesi yapıldığında grup III ve subgrup IV-te sağkalımın nisbeten fazla olduğu ve dolayısıyla bizim çalışmamızın da literatüre uyumlu

olduğu saptanmıştır. Uygulanan neoadjuvan ve adjuvan tedavinin sağkalımı arttırdığı görülmüştür.

Güncel yaklaşımlarda kolorektal kanser tedavisinde, görüntüleme eşliğinde tedavi yöntemleri, özellikle rezeke edilemeyecek kitleleri olan hastalarda, önemli yer almaktadır (155). Petre ve arkadaşlarının çalışmasında, 3 cm çapa kadar boyutları olan, cerrahi olarak rezeke edilemeyecek soliter tümörlerde %70'e varan 5 yıllık genel sağkalım saptanmıştır (156). Termal ablasyonun başarısını etkileyen en önemli faktörlerden birisi tümör boyutudur. Herhangi bir boyutu 3 cm'den büyük olan metastazlarda inkomplet ablasyon görülme sıklığı artmaktadır. Üç santimetre üzerinde, her 5 mm'de, inkomplet ablasyon riski %22 artarken; 3 cm altında ise her 5 mm'de bu risk %46 azalmaktadır (157). İkinci en önemli faktör ise tümörün vasküler yapıya olan mesafesidir. En yakın vasküler yapıya dik uzaklığı 3 mm ve altında olan tümörlerde inkomplet ablasyon riski, "heat-sink" etkisinden ötürü artmaktadır (158). Termal ablasyonun küçük metastazlarda, küratif özelliği açısından, cerrahi rezeksiyonun alternatifi olduğu bildirilmektedir. Bir çalışmada çapları $1,4 \pm 1,2$ cm arası değişen 99 adet metastaza uygulanan cerrahi rezeksiyon sonrası lokal tümör progresyonu %7.1 iken, aynı çalışmada boyutları $1,5 \pm 1,1$ cm arası değişen 227 metastaza RFA uygulanmış ve LTP %5.7'sinde görülmüştür (159).

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonunun (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC)EPOC çalışmasında ise çapları 4 cm ve altında olup, sistemik kemoterapi uygulanan hastalarda tümöre yönelik girişim eklenen hastalar ve eklenmeyenler karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ayrıca cerrahi rezeksiyon ile de karşılaştırma yapılmıştır. EPOC çalışmasında cerrahi sonrası LTP %7,4 saptanırken, termal ablasyon sonrası ise %14,5 bulunmuştur. Ayrıca raporda, termal ablasyon uygulanan hastaların hastalıklarının daha ilerlemiş dönemde oldukları da belirtilmiştir (160, 161). İnkomplet girişimsel tedavi açısından, boyutu 2 cm'den küçük tümörlerde, cerrahi rezeksiyon ve termal ablasyon arasında belirgin fark saptanmamıştır (162, 163). 2017 yılında yayınlanan bir meta-analizde (164), boyutu 3 cm ve altı olan tümörlerde rezeksiyon açısından bir farklılık olmasa da; 3 cm ve üzeri tümörler açısından incelendiğinde cerrahi rezeksiyon hem LTP gelişimi açısından ve artmış genel – hastalıksız sağkalım açısından daha güvenilir bulunmuştur. Termal ablasyon ve cerrahi sonuçları "sağkalım" açısından karşılaştıran çok merkezli randomize prospektif bir çalışma henüz yapılmamıştır. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology – ASCO),

2015 yılında RFA uygulanan deneysel grup ile uygulanmayan grubu karşılaştırmış ve 5 yıllık sağkalımda %30'a %40'lık bir fark saptamıştır. Farkın bu kadar belirgin olmamasının nedeni olarak, uzun dönem çalışmalarında genel sağkalım dikkate alındığında, çok fazla değişkenin sonuca etki edebileceği belirtilmiştir(165).Bizim çalışmamızda ablasyon yapılan hastaların sayısı gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda hiç ablasyon almayan hastalar grup 1'de grup 2 ve 3'e göre anlamlı olarak daha çok görülmektedir. Subgruplar arası değerlendirme yapıldığında ise hiç ablasyon yapılmayan hastalar grup 1 ve 4'te grup 5'e göre anlamlı olarak daha çok görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.($p<0,001$)

Tümörün evresi çoğu çalışmada en önemli bağımsız prognostik faktör olarak belirtilmiştir. Tümör evresi arttıkça sağkalım kötüleşmektedir. Erken evre tümörlerde 5 yıllık sağkalım % 90'ın üzerinde iken ileri evrelerde % 10'un altına düştüğü bilinmektedir.(29,166-169) TNM evreleme sisteminde üç temel unsur olan bağırsak duvarı penetrasyonunun derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazının her biri başlı başına bağımsız birer prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. Hermanek ve ark. tümörün bağırsak duvarı penetrasyonunun derinliğinin bağımsız bir prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir.(169) Buna göre T evresi arttıkça sağkalım kötüleşmektedir. Gill ve ark. tarafından, fluorourasil bazlı KT alan 3302 evre II ve evre III kolon kanserli hastada yapılan çalışmada, tümörün bağırsak duvarı penetrasyonunun derinliği, HSK ve GSK ile ilişkili prognostik faktör olarak bulunmuştur.(170) Bizim çalışmamızda gruplar arası değerlendirme yapıldığında grup I-de %26,9 hastada evre T1-T2, %73,1 hastada evre T3-T4, grup II-de %25 hastada evre T1-T2, %60,5 hastada T3- T4, grup III-te ise %40 hastada evre T1- T2, %60 hastada evre T3-T4 saptanmıştır. Subgruplar arasında kıyaslama yapıldığında da grup V-te %43 hastada evre T1-T2, %52,4 hastada ise evre T3-T4 saptanmıştır. Subgrup 4-te ise hem evre T1-T2 hem de T3-T4 %48 hastada görülmüştür. Çalışmamızda ileri evre kanserli hastaların daha fazla olmasına rağmen grup ve subgruplara arası kıyaslama yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu da hasta sayının kısıtlı ve verilerin bazılarının eksik olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Lenf nodu tutulumu da kolorektal kanserlerde sağkalımla yakın ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Chang ve ark. 61371 hastayı içeren bir sistematik incelemede lenf nodu

tutulunun kötü bir prognostik faktör olduğunu ve tutulan lenf nodu sayısının da sağkalımda önemli olduğunu belirtmişlerdir(171). Lenf nodu metastazı olan tümörde adjuvan kemoterapi eklenmesi %10 gibi bir sağkalım avantajı sağlarken lenf nodu metastazı olmayan tümörlerde verilen kemoterapi anlamlı bir sağkalım avantajı sağlamamaktadır. Lenf nodu metastazı varlığı prognozunu yanı sıra ameliyat sonrası tedavi düzenini de belirlemektedir. AJC (American Joint Committee)'ye göre ameliyat yapılan hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısının fazla olması survival üzerinde pozitif etkilidir ve cerrahinin başarılı yapıldığını göstermektedir (168).Bizim çalışmamızda grup 1'de %38,5 hastada N0, %46,2 hastada N1- N2, %11,5 hastada N2B-N3, grup 2de %37,5 hastada N0, %37,5 hastada N1-N2, %18,8 hastada N2B-N3 saptanmıştır, grup 3 de %26,7 hastada N0, %60 hastada N1-N2, %6,7 hastada N2B-N3 saptanmıştır.($p<0,928$) Subgruplar arası dağılım ise grup 4'de N0-%24, N1-N2 -%48, N2B-N3 %20, grup 5 de N0% -33.3, N1-N2%47,6, N2B-N3%14,3 saptanmıştır. $p<0,928$ grup ve subgruplar üzre değerlendirilme yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durumu primer tümör evresinde bağımsız olarak karaciğer metastazı oluşabilmesi ile ilişkilendirdik.

Grup 1 de metastatik lenf nodu sayısı 0 olanlar %19,2, 1-4 olanlar %46,2, 4 ve üzeri metastatik lenf nodu sayısı olanlar %34,6, grup 2 de metastatik lenf nodu sayısı 0 olan hasta sayısı 0'dır, 1-4 olan %43,8 hasta, 4 ve üzeri olan %56,3 dür. grup 3 de ise metastatik lenf nodu sayısı 0 olan %26,7, 1-4 % lenf nodu sayısı olan %33,3 tür.($p<0,256$)

Subgruplarda ise metastatik lenf nodu sayısı 0 olan hasta sayısı %16, metastatik lenf nodu sayısı 1-4 olan hasta %48, 4 ve üzeri olanlar ise %36'dır. Grup 5 de ise %19 hstada 0 lenf ndou pozitifliği, %52,4 hastada 1-4 lenf nodu pozitifliği ve %28,6 hastada 4 ve üzeri metastatik lenf nodu pozitifliği saptanmıştır($p<0,983$). Grup ve subgruplarda istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

Uzak organ metastazı sağkalımı kötüleştiren en önemli faktörlerdendir(168). Ruo ve ark tarafından yapılan çalışmada metastatik kolorektal kanserlerde bağırsak rezeksiyonunun sağkalımı iyileştirdiğini belirtmişlerdir. Karaciğer metastazı varlığında primer tümörün rezeksiyonuna ek olarak metastazların da rezeksiyonunun sağkalımı iyileştirdiği bildirilmiştir.(170)

Lenfovasküler invazyon varlığı önemli bir prognostik faktördür ve patoloji raporunda mutlaka belirtilmelidir Jung Wook ve ark ile ve Maziar Nikberg ve ark yaptıkları çalışmalarda LVI' nun KRK' li hastalarda nüks ve sağkalım için kötü bir

prognostik belirteç olduğunu göstermişlerdir (172,173). Guo Wu ve ark. LVI' nun KRK' li hastalarda ameliyat sonrası kemoterapi uygulanmadığında çok daha kötü bir prognoza sahip olduğunu vurgulamıştır (174). Ken Kawaura ve ark. LVI' nu, kanserin önemli bir yayılma yolu olup LNM için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (175).Bizim çalışmamızda gruplar arası değerlendirme yapıldığında en fazla III grupta %86,7 hastada lenfovasküler invazyon olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001). Bu gruptaki hastalara da cerrahi sonrası kemoterapi ve TARE/TAKE uygulanmıştır. Bu nedenle de sağkalım açısından değerlendirme yapıldığında bizim çalışmamızda da literatüre uyumla şekilde grup III-te diğer gruplarla kıyaslandığında sağkalım daha yüksek (51,64 ay) saptanmıştır. Subgruplar arası değerlendirme yapıldığında ise en fazla IV grup-te %76 hastada lenfovasküler invazyon olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,046).Bu gruptaki hastalara cerrahi sonrası KT uygulanmış ve sağkalım oranı da diğer subgruplarla kıyaslandığında daha yüksek (37,83 ay) bulunmuştur. Bu durumu Lenfovasküler invazyona sahip hastaların daha agresif seyrettiği ve metastaz paternelerinin bilobar olması nedeniyle cerrahi tedaviden uzaklaşılmasına bağladık.

PNİ, özellikle baş/boyun kanserlerinde, prostat ve pankreas kanserinde iyi bilinen bir kanser yayılma yoludur (176). Fakat KRK' de çok az dikkate alınan bir histopatolojik özelliktir (177). Liebig ve ark, Onate-Ocana ve ark, Fujita ve ark. yaptıkları birçok çalışma gibi başka çalışmalarda da PNİ' nun, KRK' de prognostik bir faktör olduğunu gösterebilirler de (178,179,180), bunun aksini gösteren araştırmalar da mevcuttur (177).Bizim çalışmamızda gruplar arası kıyaslama yapıldığında en fazla grup III-te %86 hastada perinöral invazyon olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır Bizim çalışmamızda PNİ en fazla olan grup III teki hastalardaki N0 evresinde olan hasta oranı % 26,7, PNİ az olan grup II-deki hastalarda ise N0 evresindeki hasta oranı %37,5 olarak bulunmuştur. Subgruplar arası kıyaslama yapıldığında ise PNİ en fazla olan grup IV-teki hastalardaki N0 evresinde hasta oranı %24, PNİ az olan grup I-deki N0 evresinde olan hasta oranı %38 saptanmıştır. Bu da PNİ bulunan hastalardaki LNM riskinin istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek bulunduğunu göstermektedir.

Laparoskopik ve açık cerrahiye karşılaştırdıkda sağkalım açısından çalışmalar değerlendirildiğinde Kang ve arkadaşlarının çalışmasına göre laparoskopik kolorektal cerrahi uygulanan olgular ile açık kolorektal cerrahi uygulanan olgularda 5 yıllık sağkalım

açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (181). Takahashi ve arkadaşlarının çalışmasına göre de benzer sonuçlara ulaşılmıştır (182). Bizim çalışmamızda ise gruplar ($p<0,403$) ve subgruplar ($p<0,156$) kendi içlerinde kıyaslandıkta anlamlılık saptanmamıştır, bunun sebebi ise kliniğimizde kolorektal kanser cerrahisinde uygulanan açık cerrahinin laparoskopik cerrahiye kıyasla daha fazla yapıldığı düşünüldü.

KRK' de ameliyat öncesi lokal ve uzak metastaz varlığını değerlendirmek ve tedavi şeklini düzenlemek amaçlı BT rutin kullanıma girmiştir. Son yıllarda, bazı çalışmalar, BT 'nin kolon kanserinin evrelemesi ile tedavi planlanmasının yanında neoadjuvan tedavi için de hasta seçiminde kullanımını savunmakta ve desteklemektedir (183). Brown ve ark tomografinin duyarlılığı %85 özgüllüğü %97 olduğunu saptarken (184), Nerad ve ark. bu değerlerin sırası ile %71 ve % 67 olduğunu saptamıştır (185). Genel olarak, yayınlanmış seriler, standart kriterler kullanılarak BT' de LNM' ı teşhisinde %70 doğruluk bildirmişlerdir (186). Kijima ve Choi araştırmalarında BT' nin %78,6 duyarlılık ve %75 özgüllük ile KRK için nispeten doğru ve güvenilir bir saptama ve tanı yöntemi olduğunu söylemişlerdir(187,188). Literatür verileri merkezden merkeze değişkenlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda BT' de çevre lenf nodu yayılımı grup 1 de %11,5, grup 2 de %6,3, grup 3 de %20 dir, çevre organ yayılımı ise grup 1 de %84,6, grup 2 de %93,8, grup 3 de ise %80 olmuştur. ($p<0,629$) subgruplara bakıldığında ise çevre lenf nodu yayılımı grup 4 ve grup 5 de sırasıyla %12 ve %9,5 dir, çevre organ yayılımı ise grup 4 %88 ve grup 5 de ise %90,5 dir($p<0,757$) anlamlı saptanmamıştır. BT evreleme kolorektal kanser karaciğer metataz taramasında ve yönetiminde önemini korumaktadır

Kolorektal karsinomların % 20'si acil koşullarda opere edilmektedir ve bunların %80'i obstrüksiyon nedeniyledir (189) Bu duruma neden olarak acil koşullarda opere edilen tümörlerin daha agresif biyolojide olmaları kabul edilmektedir (190). Ayrıca acil koşullarda yapılan ameliyatlarda onkolojik prensiplerden uzaklaşarak hastanın hayatını tehdit eden obstrüksiyona daha çok odaklanarak ameliyat yapılması tümöre bağlı prognozu kötüleştiren faktörlerden biri olarak gösterilmiştir (191). Bu nedenle mekanik obstrüksiyon, bu grup hastalara adjuvan tedavi verilmesini gerektiren bir faktör olarak kılavuzlara yerleşmiştir. Acil ameliyat tümöre bağlı mortalite riskini 2,6 kat arttırmaktadır. Acil ameliyatlarda perioperatif morbitite ve mortalite literatürde yüksek bulunmuştur (191).

Bizim çalışmamızda gruplar üze bakıldığında sadece 1 gruba hastaların %11,5' ine acil cerrahi uygulanmış. Grup 2 ve 3 deki hastaların %100 ' üne elektif cerrahi yapılmıştır. Grup 1 de ise hastaların %88,5'ine elektif cerrahi uygulanmıştır (p<0,151). Subgruplar üze değerlendirilme yapıldığında ise grup 4 de hastaların %40'ına, 5'inci grupta ise hastaların %23,8'ine acil cerrahi uygulanmıştır. Elektif cerahi grup 4 ve 5 de ardıcıl olarak %60 ve %76,2 dir. (p<0,063) ve literatürle uyumlu çıkmamış Acil cerrahi uygulanan hastalarda saptanan senkron tümörler çıkarılırken diğer gruplarda ise elektif cerrahi uygulanmıştır

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ve ASCO (American Society of Clinical Oncology) kılavuzları kötü tümör diferansiyasyonunu bağımsız bir risk faktörü olarak görmüşler ve kötü bir prognostik faktör olarak belirtmişlerdir (168). Bizim çalışmamızda orta diferansiyasyon grup ve subgruplarda daha fazla karşılanmaktadır. Gruplar üze p<0,408, subgrupa göre ise p-<0,533 sonuçlanmıştır. Bizim çalışmamızda sonuçlar literatürle uymamaktadır.

Kısıtlılıklar: Bu çalışmanın çeşitli kısıtlı yönleri bulunmaktadır. Araştırma tek merkezde belirli bir zaman aralığında takip edilen hastaların katılımıyla gerçekleştirildiği için genellenebilirliği sınırlıdır. Beklenen sonuçların elde edilememesi retrospektif çalışma olarak hasta sayının kısıtlı olmasına bağlanabilir. Ayrıca verilerde eksiklik, hasta yönetiminde bireysel farklılıklar olması da diğer nedenlerdir.

Sonuç: KRK' ın karaciğer metastazına yönelik uygulanan tedavi yöntemlerinin sağkalıma olan etkisini araştırmayı amaçladığımız bu çalışmamızda diğer tedaviler ile birlikte özellikle karaciğer cerrahisinin önemini saptadık. Aynı zamanda biz çalışmamızda kolorektal kanserin karaciğer metastazının tedavisinde sadece cerrahi yapılan hastalar ile cerrahi tedavi + take/ tare yapılanlar ve ek olarak medikal onkoloji tedavisi uygulanan hastaların sonucunun daha iyi olduğunu saptadık.

Bizim çalışmamızda tedavi seçiminde hasta ve hastalık ile ilgili parametrelerin çok rol oynamadığı görüldü ve bu yüzden de tedavi planı yaparken kurum özellikleri, hasta ve bireysel tercihlere de yön verilmesi daha uygundur. Tedavi seçiminde bireysel planlar yapmak için hastalık ile ilgili biyolojik ve patolojik özellikleri göz önünde bulundurmak gerekiyor . Bu konuda çok merkezli retrospektif çalışmalar yapmak bilimsel literatürdeki eksikleri tamamlamak için gereklidir.

KAYNAKLAR

1. **Kemeny N, Fata F.** Arterial, portal, or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **1999**; 6: 39-49.
2. **Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A.** Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg.* **1990**; 77:1241-6.
3. **Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, et al.** The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg.* **1984**; 199:502-8.
4. **Goldberg RM.** Advances in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* **2005**; 10(3):40-8.
5. **Khatri VP, Chee KG, Petrelli NJ.** Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: solutions and controversies. *Surg Oncol.* **2007**;16:71-83.
6. **Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al.** A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* **2004**;22:23-30.
7. **Maindrault-Goebel F, Tournigand C, Andre T, et al.** Oxaliplatin reintroduction in patients previously treated with leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* **2004**;15: 1210-4.
8. **Kabbinnar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al.** Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **2003**; 21: 60-5.
9. **Kemeny N.** Presurgical chemotherapy in patients being considered for liver resection. *Oncologist.* **2007**; 12:825-39.
10. **Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schuliel RD, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL.** Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* **2002**; 235:759-766.
11. **Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH:** Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* **1999**, 230:309-318.
12. **Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, Shimizu T, Asakuma M, Hirokawa F, Yoshihura M, Okuda J, Takeshita A, Shibamaya Y, Tanigawa N.** Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *BMC Surgery* **2010** 10 : 27
13. **Skandalakis JE** Cerrahi Anatomi, modern cerrahinin embriyolojik ve anatomik temelleri **2008**.
14. **Zinner MJ, Ashley SW.** Maingot Abdominal Operasyonlar 11.Baskı **2007**.
15. **Skandalakis JE.** Cerrahi Anatomi ve Teknik 3.Baskı, **2010**.
16. **Brunicaardi FC, Andersen DK, et al.** (Eds.) Schwartz's Principles of Surgery. 9th Ed. The McGraw-Hill Companies Inc., New York, **2010**.
17. **Romolo JL.** Embriology and anatomy of the colon. Shackelford s Surgery of theAlimentary Tract. **1996**; 4:3 16.

18. Akın T. Rektum ve Rektosigmoid Kanserlerin Tedavisinde Laparoskopik Cerrahinin Perioperatif ve Erken Dönem Onkolojik Sonuçları ile Yaşam Kalitesine Etkisi, **2009**, İstanbul.
19. F.Charles BRUNICARDI Çeviri Editörü: **M. Mahir ÖZMEN** Schwartz Cerrahinin İlkeleri onuncu baskı
20. Skandalakis W, Wood C, John E. Surgical anatomy and technique. *Skandalakis Quality Medical Publishing*, **1995**;409.
21. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Wang H, Mayer RJ, Mac-Donald JS. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 213-8.
22. Wexner, S. D. & Fleshman, J. W. Colon and rectal surgery: abdominal operations. Lippincott Williams & Wilkins., **2008**.
23. Zollinger, R. M. Zollinger'in Cerrahi Atlası, Sekizinci Baskı.
24. Sabiston Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practice 17th Ed. **2004**. p.1412) (Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL(eds)
25. Nakamura S, Suzuki S, Konno H: Resection of hepatic metastases of colorectal carcinoma: 20 year' experience. *J Hep Bil Pancr Surg* **1999**; 1: 16-22
26. Wong JH, Bowles BJ, Bueno R, Shimizu D. Impact of the number of negative nodes on disease-free survival in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* **2002**; 45:1341-8.
27. Maurer C. A. Colon cancer: resection standards. *Techniques in coloproctology*, **2004**;8 Suppl 1, s29–s32.
28. Skandalakis JE Cerrahi Anatomi, modern cerrahinin embriyolojik ve anatomik temelleri **2008**.
29. Welton ML, Varma MG, Amerhauser A. *Colon, rectum and anus*. Norton JA, Barie PS, Bollinger RR, Chang AE, Lowry S, Mulvihill SJ (Editors). Surgery: Basic science and clinical evidence. 1. Baskı, New York: Springer, **2001**:667-762.
30. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. Histology: A Text and Atlas. 3. Baskı, Baltimore. Williams&Wilkins, **1995**.
31. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* **2005**; 23: 8706-12.
32. Crawford JM, Kumar V: Robbins Temel Patoloji. In Çevikbaş U. Ağız Boşluğu ve Gastrointestinal Sistem. 7. ed, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, **2003**.
33. Harpaz N, Saxena R: Modern Surgical Pathology. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM. Gastrointestinal Tract, Large Intestine. Vol 1, 1st ed: Saunders, **2003**.
34. Jemal A, Siegel R, Xu J and Ward E CA. Cancer Statistics. *Cancer J Clin* **2010**;60;277-300;
35. Steele G Jr, Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. *Ann Surg* **1989**; 210:127–38.
36. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* **2003**;12:165– 92, xi.

37. Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C, Kolon ve rektum kanserleri, İstanbul 2010
38. Thanikachalam K, Khan G.(2019) Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients*. Jan 14;11(1):164.
39. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Kanser İstatistikleri, 2017. *CA Cancer J. Clin.* 2017; 67 :7–30.
40. Bailey CE, Hu CY, You YN, Bednarski BK, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Cantor SB, Chang GJ. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşa bağlı kolon ve rektal kanser vakalarında artan eşitsizlikler, *JAMA Surgery*. 1975;50 :17–22.
41. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterology Review* 2018; 81072
42. Steven K. Libutti, Leonard B. Saltz, Anil K. Rustgi, Joel E. Tepper Cancers of the Gastrointestinal Tract: Section 8: Cancer of the Colon. In Devita (eds). Principles and Practice of Oncology. 7 th edition, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005;1061-1109.
43. Joshua D. I. Ellenhorn, MD, Carey A. Cullinane, MD, Lawrence R. Coia, MD, Steven R. Alberts, MD. Colon, Rectal, and Anal Cancers. In Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 10 th Edition, 2008; 339-371.
44. Fenoglio- Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. Carcinomas and other epithelial and neuroendocrine tumors of the large intestine. In: Gastrointestinal pathology an atlas and text. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999: 909-1068.
45. Christine A. Iacobuzio-D, Elizabeth M. Epithelial neoplasms of the colorectum. In: Gastrointestinal and Liver Pathology. Churchill Livingstone Elsevier, 2005:367-394.
46. Ströhle A, Maike W, Hahn A. Nutrition and colorectal cancer. *Med Monatsschr Pharm*, 2007; 30: 25-32.
47. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. The gastrointestinal tract. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company, 2005: 857-869.
48. Elkablawy AM, Maxwell P, Williamson K, Anderson N, Hamilton PW. Apoptosis and cell-cycle regulatory proteins in colorectal carcinoma: Relationship to tumour stage and patient survival. *Journal of Pathology* 2001; 194:436-443.
49. Lisa Y. Pre-cancerous lesions of the colon: Problems in the diagnosis of dysplasia June, 2007. 21st European Congress of Pathology, Istanbul. 2007: 346-348.
50. Anne B B, Clive A. Colorectal cancer. Clinical review. *BMJ*, 2007; 335: 76-8.
51. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer statistics, 2002. *CA J Clin* 2005; 55: 74-108.
52. Pedro LP, Efrain BC, Isabel A, Antonio M. Prognostic significance of circumferential margin involvement in Rectal Adenocarcinoma Treated With preoperative Chemoradiotherapy and Low Anterior Resection *Journal of Surgical Oncology* 2005;90:20-25
53. Jass JR. Diagnostic Histopathology of Tumours. In Fletcher CDM, Livingstone C. Tumours of the Small and Large Intestines (Including the Anal region). Vol 1, second ed: 2000:369-409.
54. Watson NF, Madjd Z, Scrimgeour D, Spendlove Ian, Ellis I, Scholefield JJ, Durrant LG. Evidence that the p53 negative / Bcl-2 positive phenotype is an independent indicator of good prognosis in colorectal cancer: A tissue microarray study of 460 patients. *World J Surg Oncol*, 2005; 3: 47.

55. **JF. Holland and E. Frei, R. Labianca** Critical Reviews. *Oncology / Hematology* **2010**; 106–133
56. **Belluco C, Esposito G, Bertorelle R, Alaggio R, Giacomelli L, Bianchi LC, Nitti D, Lise M.** Fas ligand is up-regulated during the colorectal Adenoma-carcinoma sequence. *EJSO* **2002**; 28: 120-125.
57. **Thomas K.** Molecular pathology and morphogenesis of colorectal cancer. Türk Patoloji Derneği Mezuniyet Sonrası Eğitim Toplantısı Gastrointestinal Sistem Patolojisi Günleri, İstanbul. **2005**; 38- 46.
58. **Shin S, Tadahiko M, Naoyuki U, Noriaki F, Hidehiko Ando, TetsuichiroM.** Characteristics in primary signet-ring cell carcinoma of the colorectum from clinicopathological observations. *Jpn J Clin Oncol*, **1998**; 28: 202-206.
59. Association of Coloprociology of Great Britain and Ireland. Referral Guidelines for Bowel Cancer. *Department of Health*. **2002**.
60. **Robertson R, Campbell C, Weller DP, Elton R, Mant D, Primrose J, Nugent K, Macleod U, Sharma R.** Predicting colorectal cancer risk in patients with rectal bleeding. *Br J Gen Pract* **2006** 56: 763–7
61. **Rosai J.** Gastrointestinal tract. In: **Rosai and Ackerman's** Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Mosby, **2004**: 776-855.
62. **Cooper HS:** Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. In: Mills SE. Intestinal Neoplasms. Vol 2, 4 th ed: Lippincott Williams &Wilkins, **2004**:1543-1601.
63. **Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK, Op. Dr. H. Erhan GÜVEN.** Sabiston Cerrahi Modern Cerrahi Pratigin Biyolojik Temeli, Edition: 20. Edisyon Editors
64. **O'Connell J, Bennett MW, O'Sullivan GC, Roche D, Kelly J, Collins JKShanahan F.** Fas ligand expression in primary colon adenocarcinomas: Evidence that the Fas counterattack is prevalent mechanism of immuneEvasion in human colon cancer. *Journal of Pathology* **1998**;186:240-246.
65. **Yavuz Ozdemir, Sevim Ozdemir, Ali İlker Filiz, İlker Sucullu, Yavuz Kurt, Mehmet Yıldız.** Kolorektal Kanserlerde Lenf Nodu Oranının Prognostik Önemi. Trakya University Faculty of Medicine *Balkan Med J*, **2011**; 28: 86-90
66. **Wistuba II, Behrens C, Albores- Saavedra J, Delgado R, Lopez F, Gazdar AF.** Distinc K-ras mutation pattern characterizes signet ring cell colorectalcarcinoma. *Clin Cancer Res*, **2003**; 9: 3615-3619.
67. **Figen D.** Kolorektal karsinomda sınıflama ve prognostik faktörler. Türk Patoloji Derneği Mezuniyet sonrası Eğitim Toplantısı Gastrointestinal Sistem Patolojisi Günleri, İstanbul. **2005**: 47- 56.
68. **Mills SE, Carter D, Reuter V, Greenson JK, Stoler MH, Oberman HA.** Intestinal neoplasms. In: Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology, Volume 2. 4th ed. Philadelphia: *Lippincott Williams & Wilkins*, **2004**: 1543- 1601.
69. **Silverberg SG, De Lellis RA, Frable WJ, Li Volsi VA, Wick MR.** Neoplasticediseases of the small and large intestines. In: Silverberg's Principles andPractice of Surgical Pathology and Cytopathology, Volume 2. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, **2006**: 1419- 1464. 60
70. **Zhao P, Hu YC, Talbot I C.** Expressing patterns of p16 and CDK4 correlatedto prognosis in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* **2003**;9: 2202-2206

71. **Bozfakioğlu Y, Müslümanoğlu M:** Cerrahi Gastroenteroloji. Edit. : **Değerli Ü, Bozfakioğlu Y. Kolon Hastalıkları.** 4. baskı, İstanbul: Nobel tıpKitabevi, **1997**.
72. **Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M.** Cancerstatistics **2001**, *CA Cancer J Clin* **2001**, 51(1):15-36
73. **Pirinççi, S. Benli, C. & Okay, P.** Üçüncü basamak sağlık merkezine başvuranlarda kolorektal kanser tarama programı farkındalık çalışması. *TAF Prev Med Bull*, **(2015).** 14(3), 209-214
74. **Kalaycı G.** *Kolon Kanseri*, Genel Cerrahi, Nobel Tıp Kitabevi İstanbul **2002**:2:1343-59
75. **Malazgirt Z.** *Kolon Kanseri Etyolojisi*, Genel Cerrahi Nobel Tıp Kitabevi İstanbul, **1996**:1:371-72
76. **Keighley MRB, Williams NS.** Colorectal Cancer: Epidemiology, Aetiology, Pathology, Staging, Clinical Features, Diagnosis and Screening. In: Keighley MRB, Williams NS (Eds.) *Surgery of the Anus, Rectum & Colon.* 2nd Ed. WB Saunders Company, London **(1999).** 998-1061
77. **Sonnenberg A, Delco F, Inadomi JM.** Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med*, **2000**; 133:573-84.
78. **Tomasz Sawicki; Monika Ruskowska; Anna Danielewicz; Ewa Niedźwiedzka; Tomasz Arlukowicz; Katarzyna E. Przybyłowicz;** A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers (Basel)* **2021 Apr 22**:13(9):2025.
79. **Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, et al.** A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med*, **2000**; 342:1766-72.
80. **Dykes CM.** Virtual colonoscopy: a new approach for colorectal cancer screening. *Gastroenterol Nurs*; **(2001).** 24:5-11
81. **Nasseri, Yosef; Langenfeld, Sean J.** Imaging for Colorectal Cancer. *Surgical Clinics of North America*, **2017**; 97(3), 503–513
82. **S. Dighe; S. Purkayastha; I. Swift; P.P. Tekkis; A. Darzi; R. A'Hern; G. Brown.** Diagnostic precision of CT in local staging of colon cancers: a metaanalysis, **2010**; 65(9), 0–719.
83. **Wang, X. Gao, Y. Li, J. Wu, J. Wang, B. Ma, X. Tian, J. Shen, M, & Wang, J.** Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging, and endorectal ultrasonography for detecting lymph node involvement in patients with rectal cancer: A protocol for an overview of systematic reviews. *Medicine*, **2018**; 97(43), e12899.
84. **Goiffon, R. J, O'Shea, A. & Harisinghani, M. G.** Advances in radiological staging of colorectal cancer. *Clinical Radiology*, 2021; 76(12), 879-888.
85. **American College of Surgeons. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. (Eds.)** AJCC Cancer Staging Manual, 8th Ed. Springer New York, **2017**.
86. **Weiser, Martin R.** AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, (5), **2018**; s10434-018-6462-1–.
87. **Selçuk, N. A. Demirci, E. & Kabasakal, L. (2021).** Kolorektal Kanserlerde Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET/BT.
88. **Biller, L. H,& Schrag, D.** Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA*, **2021**; 325(7), 669–685.

89. Lezoche, E. Baldarelli, M. Lezoche, G. Paganini, A. M, Gesuita, R. & Guerrieri, M Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *The British journal of surgery*, **2012**;99(9), 1211–1218.
90. Kuipers, E. J. Grady, W. M, Lieberman, D, Seufferlein, T, Sung, J. J. Boelens, P. G. van de Velde, C. J, & Watanabe, T. Colorectal cancer. *Nature reviews. Disease primers*, **2015**; 1, 15065.
91. Gordon PH. Malignant Neoplasms of the Colon. In: **Gordon PH, Nivatvongs S**(Eds.). Neoplasms of the Colon, Rectum and Anus. 2nd Ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc; **2006**.p.52-3.
92. Ishiguro A, Takahata T, Saito M, Yoshiya G, Tamura Y, Sasaki M. Influence of methylated p15INK4b and p16INK4a genes on clinicopathological features in colorectal cancer. *J Gastroenterol and Hepatol* **2006**; 21:1334-1339.
93. O J Garden, M Rees, G J Poston, D Mirza, M Saunders, J Ledermann, J N Primrose, R W Parks. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut* **2006**; 55(Suppl III):iii1-iii8.
94. Göksoy E, Kapan M. Karaciğerin metastatik tümörleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hepatobilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No:28 Ocak **2002**;s.183-190.
95. Nakamura S, Suzuki S. Treatment strategy for hepatic metastases of colorectal cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* **2003**;104;701-706.
96. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, Imamura H. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long term results. *Ann Surg* **2000**;231:487-499.
97. Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H: Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* **1999**, 86: 332-337.
98. Shimul A Shah, MD, Riad Haddad, MD, Wigdan Al-Sukhni, MD, Robin D Kim, MD, Paul D Greig, MD, FASC, David R Grant, MD, Bryce R Taylor, MD, FASC, Bernard Langer, MD, FASC, Steven Gallinger, MD, Alice C Wei, MD, MSc. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* **2006**; 202:468-475.
99. Thomford NR, Woolner LB, Clagett T. The surgical treatment of metastatic tumors in the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1965**; 49:357–363.
100. McCormack PM, Burt ME, Bains MS, Martini N, Rusch VW, Ginsberg RJ. Lung resection for colorectal metastases. 10-year results. *Arch Surg* **1992**; 127:1403–1406.
101. Okumura S, Kondo H, Tsuboi M, et al. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1996**; 112:867–874.
102. Tada T, Watanabe T, Kazama S, Kanazawa T, Hata K, Komuro Y. Reduced p16 expression correlates with lymphatic invasion in colorectal cancers. *Hepatogastroenterology* **2003**; 50: 1756- 1760.
103. Resnick MB, Routhier J, Konkin T, Sabo E, Pricolo VE. Epidermal growth factor receptor, c-MET, beta-Catenin, and p53 expression as prognostic indicators in stage II colon cancer: a tissue microarray study. *Clinical Cancer Research* **2004**; 10: 3069-3075.
104. Hamilton Sr, Vogelstein B, Aaltonen LA. Tumours of Colon and Rectum. 1st ed, Lyon, France: IARC Press; **2000**:103-143.

105. Pollock R.E, Doroshow J.H, Nakao A. Et al: UICC Manual of clinical oncology Eighth Edition **2007**; 22:487-505.
106. Ruan, Dt, Warren, RS. Liver-directed therapies in colorectal cancer. *Semin Oncol* **2005**;32;85.
107. Giovannini, M, Seitz, JF. Ultrasound-guided percutaneous alcohol injection of small liver metastases. Results in 40 patients. *Cancer* **1994**; 73:294.
108. R.C. Martin, S. Casas, C. Chao, S. L. Wong and K. M. McMasters. Prolonged survival after radiofrequency ablation of synchronous colorectal liver metastases. *Journal of Clinical Oncology*, **2004** ASCO Annual Meeting Proceedings (Postmeeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), **2004**:Abstract 3763).
109. Geyik S, Akhan O, Abbasoğlu O, Akıncı Devrim, Özkan O.Ş, Hamaloğlu E, Özmen M. Rezektabl olmayan hepatic tümörlerin radyofrekans ablasyonu. *Diagn Interv Radiol* **2006**;12;195-200.
110. Wallace, JR, Christians, KK, Pitt, HA, Quebbeman, EJ. Cryotherapy extends the indications for treatment of colorectal liver metastases. *Surgery* **1999**; 126:766.
111. Sigurdson ER, Ridge JA, Kemeny N, Daly JM. Tumor and liver drug uptake following hepatic artery and portal vein infusion. *J Clin Oncol* **1987**; 5: 1836–1840.
112. Vahrmeijer AL, van Dierendonck JH, van de Velde CJ. Treatment of colorectal cancer metastases confined to the liver. *Eur J Cancer* **1995**; 31A: 1238–1242.
113. Rougier P, Laplanche A, Huguier M et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* **1992**; 10: 1112–1118.
114. P Piedbois, M Buyse, N Kemeny, P Rougier, R Carlson, T Allen-Mersh, M O’Connell, A Chang, V Sondak, M Kemeny, E Levy. Meta-Analysis Group in Cancer. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* **1996**; 88: 252–258.
115. W De Roock, H Piessevaux, J De Schutter, M Janssens, G De Hertogh, N Personeni, B Biesmans, J-L Van Laethem, M Peeters, Y Humblet, E Van Cutsem, S Tejpar. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* **2008 Mar**;19(3):508-15
116. Di Giorgio A, Tocchi A, Puntillo G, Botti C, Derme G, Basso L, al-Mansour M, Diegoli L, Flammia M Age as a prognostic factor following excisional surgery for colorectal cancer. *Ann Ital Chir.* **1990** Nov-Dec;61(6):647-50.
117. Malik HZ, Prasad KR, Halazun KJ, Aldoori A, Al-Mukhtar A, Gomez D et al. Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg* **2007** 246:806–814.
118. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM et al. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? *Ann Surg* **2007** 246:183–191.
119. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O’Rourke T, John TG. Evaluation of longterm survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* **2008** 247:125–135.
120. Nikfarjam M, Shereef S, Kimchi ET, Gusani NJ, Jiang Y, MD, Avella D, Mahraj RP, O’Carroll KFS Survival Outcomes of Patients with Colorectal Liver Metastases Following Hepatic Resection or Ablation in the Era of Effective Chemotherapy *Ann Surg Oncol* **2009** 16: 1860–1867

121. Konopke R, Kersting S, Distler M, Dietrich J, Gastmeier J, Heller A, Kulisch E and Saeger HD Prognostic factors and evaluation of a clinical score for predicting survival after resection of colorectal livermetastases *Liver International* ISSN 2009 1478-3223
122. 123) Wang Y, Y.F. Liu, Y. Cheng, D.H. Yi, P. Li, W.Q. Song, D.Z. Fu and X. Wang Prognosis of colorectal cancer with liver metastasis: value of a prognostic index *Braz J Med Biol Res*, Volume 43 2010, (11) 1116-1122
123. Kavlakoglu B, Ustun I, Oksuz O, Pekcici R, Ergocen S, Oral S Surgical Treatment of Liver Metastases from Colorectal Cancer: Experience of a Single Institution *Archives of Iranian Medicine* 2011; 14 (2), 120-125
124. Gomez D, Cameron I.C. Prognostic scores for colorectal liver metastasis: clinically important or an academic exercise? *HPB* 2010;12:227-238 (126) Katsoulis, I. E., Tzelves, L., Lysikatos, J., & Karaitianos, I. G. (2020). Factors associated with lymph node retrieval in surgery for colorectal cancer. *Journal of BU ON. official journal of the Balkan Union of Oncology*, 25(4), 1854- 1859.
125. Newland, R. C. Chan, C, Chapuis, P. H, Keshava, A, Rickard, M. J. F. X. Stewart, P. (2020). Relative effects of direct spread, lymph node metastasis and venous invasion in relation to blood borne distant metastasis present at the time of resection of colorectal cancer. *Pathology*, 52(6), 649-656
126. Kalantzis, I, Nonni, A. Pavlakis, K. Delicha, E. M., Miltiadou, K., Kosmas, C., Ziras, N., Gkoumas, K., & Gakiopoulou, H. Clinicopathological differences and correlations between right and left colon cancer. *World journal of clinical cases*, 2020; 8(8), 1424–1443.
127. Hemminki K, Santi I, Weires M, Thomsen H, Sundquist J, Bermejo J L Tumor location and patient characteristics of colon and rectal adenocarcinomas in relation to survival and TNM classes *BMC Cancer* 2010, 10: 688
128. Suttie S A, Shaikh I, Mullen R, Amin A I, Daniel T, Yalamarthi S Outcome of right and left sided colonic and rectal cancer following surgical resection *Colorectal Disease*, Online, Accepted Date: 26-Apr-2010
129. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer* 1996 77: 1254–1262.
130. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F, Bonham AC et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg* 1999 189:291–299.
131. Schindl M, Wigmore SJ, Currie EJ, Laengle F, Garden OJ. Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: development and validation. *Arch Surg* 2005; 140:183–189.
132. Bukowski J, Gozdz S, Slusznia J, Kowalski D, Zagala A, Korejba W, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) in the serum of patients with cancer of the colon and rectum. *Nowotwory*, 1986; 36:181–186.
133. Albanopoulos K, Armakolas A, Konstadoulakis MM, Leandros E, Tsiompanou E, Katsaragakis S, et al. Prognostic significance of circulating antibodies against carcinoembryonic antigen (anti-CEA) in patients with colon cancer. *Am J Gastroenterol*. 2000 Apr; 95(4):1056–1061. Erratum in: *Am J Gastroenterol* 2009;104:2128.
134. Pakdel A, Malekzadeh M, Naghibalhossaini F. Kolorektal kanser hastalarında ameliyat öncesi serum CEA konsantrasyonları ile senkron karaciğer metastazı arasındaki ilişki. *Kanser Biyolojik İşareti*; (2016). 16 : 245–252.

135. Ye, H. Zheng, B. Zheng, Q. & Chen, P. Influence of Old Age on Risk of Lymph Node Metastasis and Survival in Patients With T1 Colorectal Cancer: A Population-Based Analysis. *Frontiers in oncology*, 2021; 11, 706488.
136. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999, 230:309-318.
137. Hyeon Yu, Gyung-Mo Son, Yong-Geul Joh, The clinical significance of preoperative serum levels of carbohydrate antigen 19-9 in colorectal cancer, 2013
138. Chen, C. C. Yang, S. H., Lin, J. K., Lin, T. C., Chen, W. S., Jiang, J. K., Wang, H. S., & Chang, S. C. Is it reasonable to add preoperative serum level of CEA and CA19-9 to staging for colorectal cancer? *The Journal of surgical research*, 2005; 124(2), 169–174.
139. Duffy M. J. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clinical chemistry*, 2001; 47(4), 624–630.
140. Fakih, M. G. & Padmanabhan, A. CEA monitoring in colorectal cancer. What you should know. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 2006; 20(6).
141. Monga DK, O'Connell MJ. Surgical adjuvant therapy for colorectal cancer: current approaches and future directions. *Ann Surg Oncol* 2006, 13: 1021-1034.
142. Souglakos J, Ziras N, Polyzos A, et al. Oxaliplatin combined with irinotecan, leucovorin and fluorouracil as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: preliminary results of a randomized phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004, 23 (abstr. 3532).
143. Falcone A, Masi G, Murr R, et al. Biweekly irinotecan, oxaliplatin and infusional 5-FU/LV (FOLFIRI) versus FOLFIRI as first-line treatment of metastatic CRC (MCRC). ASCO Gastrointestinal Symposium. Available from: www.asco.org; 2006 (abstr. 227).
144. Arnold D, Siewczynski R, Schmoll HJ. The integration of targeted agents into systemic therapy of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2006, 17 (Suppl 10): 122-128.
145. Folprecht G, Lutz MP, Schoffski P, et al. Cetuximab and irinotecan(5- fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2006, 17: 450-456.
146. Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905–914.
147. Capussetti L, Muratore A, Mulas MM, Massucco P, Aglietta M. Neoadjuvant chemotherapy and resection for initially irresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2006, 93: 1001-1006.
148. Adam R, Avisar E, Ariche A et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 347-353.
149. Rene' Adam, MD, PhD, Gerard Pascal, MD, Denis Castaing, MD, Daniel Azoulay, MD, PhD, Valerie Delvart, Biostatistician, Bernard Paule, MD, Francis Levi, MD, PhD, and Henri Bismuth, MD, FACS Hon Tumor Progression While on Chemotherapy A Contraindication to Liver Resection for Multiple Colorectal Metastases? (*Ann Surg* 2004; 240: 1052–1064).
150. Chari RS, Helton WS, Marsh RD. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: Expert Consensus Statement by Bartlett et al. *Ann Surg Oncol* 2006, 13: 1293-1295.

151. Portier G, Elias D, Bouche O, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* **2006**; 24: 4976-4982.
152. Peng Wang, Zhen Chen, Wen-Xia Huang, Lu-Ming Liu. Current preventive treatment for recurrence after curative hepatectomy for liver metastases of colorectal carcinoma: A literature review of randomized control trials. *World J Gastroenterol* **2005**;11(25): 3817-3822.
153. De Baere T, Tselikas L, Yevich S, Boige V, Deschamps F, Ducreux M, et al. The role of image-guided therapy in the management of colorectal cancer metastatic disease. *European Journal of Cancer*. **2017**;75: 231-42.
154. Petre EN, Sofocleous C. Thermal ablation in the management of colorectal cancer patients with oligometastatic liver disease. *Visceral medicine*. **2017**;33(1):62-8.
155. Wang X, Sofocleous CT, Erinjeri JP, Petre EN, Gonen M, Do KG, et al. Margin size is an independent predictor of local tumor progression after ablation of colon,
156. Denys AL, De Baere T, Kuoch V, Dupas B, Chevallier P, Madoff DC, et al. Radio-frequency tissue ablation of the liver: in vivo and ex vivo experiments with four different systems. *European radiology*. **2003**;13(10):2346-52.
157. Elias D, Baton O, Sideris L, Matsuhisa T, Pocard M, Lasser P. Local recurrences after intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases: a comparative study with anatomic and wedge resections. *Annals of Surgical Oncology*. **2004**;11(5):500-5.
158. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, Pierie J, Borel-Rinkes I, Ledermann J, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Annals of Oncology*. **2012**;23(10):2619-26.
159. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *The lancet oncology*. **2014**;15(6):601-11.
160. Nishiwada S, Ko S, Mukogawa T, Ishikawa H, Matsusaka M, Nakatani T, et al. Comparison between percutaneous radiofrequency ablation and surgical hepatectomy focusing on local disease control rate for colorectal liver metastases. *Hepato-gastroenterology*. **2014**;61(130):436-41.
161. Viganò L, Capussotti L, Lapointe R, Barroso E, Hubert C, Giuliente F, et al. Early recurrence after liver resection for colorectal metastases: risk factors, prognosis, and treatment. A LiverMetSurvey-based study of 6,025 patients. *Annals of surgical oncology*. **2014**;21(4):1276-86.
162. Van Amerongen MJ, Jenniskens SF, van den Boezem PB, Fütterer JJ, de Wilt JH. Radiofrequency ablation compared to surgical resection for curative treatment of patients with colorectal liver metastases—a meta-analysis. *Hpb*. **2017**;19(9):749- 56. 116.
163. Ruers T, Punt CJ, van Coevorden F, Pierie J-P, Borel Rinkes I, Ledermann JA, et al. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): Long-term survival results of a 149 randomized phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). *American Society of Clinical Oncology*; **2015**.
164. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Modern Cerrahi Pratiğin Biyolojik Temeli*. İlhan YS, Bülbüller N (Çeviren), İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, **2010**:1401-1481.

165. Newland RC, Chapuis PH, Pheils MT, MacPherson JG. The relationship of survival to staging and grading of colorectal carcinoma: A prospective study of 503 cases. *Cancer* **1981**; 47: 1424-1429.
166. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, Chapuis PH, Bokey EL. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer* **1994**; 73:2076-2082.
167. Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH. International Union Against Cancer (IUCC): Prognostic factors in cancer. Berlin. Springer New York, **1995**.
168. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* **2004**; 22: 1773-1775.
169. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* **2007**; 99: 433-441.
170. Huh JW, Lee JH, Kim HR, et al. Lokal ileri kolorektal kanserli hastalarda lenfovasküler veya perinöral invazyonun prognostik önemi *Ben J Surg*; (**2013**). 206 : 758–63.
171. Nikberg M, Chabok A, Letocha H, et al. Evre II rektal kanserde lenfovasküler ve perinöral invazyon: İnce kolorektal kanser sicilinden bir rapor *Açta Oncol*; (**2016**). 55 : 1418–24.
172. Wu, G. Liu, J. G., Huang, X. L., Wei, C. Y., Jeen Pc, F., Xie, W. S., Chen, S. M., Zhang, C. Q., & Tang, W. Z. A nomogram for preoperative prediction of lymphatic infiltration in colorectal cancer: A personalized approach to clinical decision making. *Medicine*, (**2019**). 98(52), e18498.
173. Kawaura K, Fujii S, Murata Y, D2-40 monoklonal antikoru tarafından tanımlanan lenfatik infiltrasyon, submukozal invaziv kolorektal kanserde lenf nodu metastazını tahmin eder. *Patobiyoloji*; **2007**; 74 : 328–35.
174. Ceyhan GİT, Bergmann F, Kadıhasanoğlu M, Altıntaş B, Demir IE, Hinz sen ve diğerleri. Pankreatik nöropati ve nöropatik ağrı – 546 vakanın kapsamlı bir patomorfolojik çalışması *gastroenteroloji* ; **2009**; 136: 177-86e1.
175. Liebl, F.; Demir, I. E.; Rosenberg, R.; Boldis, A.; Yildiz, E.; Kujundzic, K.; Kehl, T.; Dischl, D.; Schuster, T.; Maak, M.; Becker, K.; Langer, R.; Laschinger, M.; Friess, H.; Ceyhan, G. O. The Severity of Neural Invasion Is Associated 82 with Shortened Survival in Colon Cancer. *Clinical Cancer Research*, **2013**; 19(1), 50–61.
176. Liebig, C., Ayala, G., Wilks, J., Verstovsek, G., Liu, H., Agarwal, N., Berger, D. H., & Albo, D. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, **2009**; 27(31), 5131–5137
177. Onate-Ocana, L. F.; Montesdeoca, R.; Lopez-Graniel, C. M.; Aiello- Crocifoglio, V.; Mondragon-Sanchez, R.; Cortina-Borja, M.; Herrera-Goepfert, R.; Oros-Ovalle, C.; Gallardo-Rincon, D. Identification of Patients with Highrisk Lymph Node-negative Colorectal Cancer and Potential Benefit from Adjuvant Chemotherapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **2004**;34(6), 323–328.
178. Fujita S, Nakanisi Y, Taniguchi H, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Cancer invasion to Auerbach's plexus is an important prognostic factor in patients with pT3-pT4 colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*; **2007**;50:1860–6
179. Kang J, Baik SH, Lee KY, Sohn SK. Outcomes of laparoscopic surgery in pathologic T4 colon cancers compared to those of open surgery. *Int J Colorectal Dis*. **2017**; Apr;32(4):531-538.

- 180.** 182) **Takahashi R, Hasegawa S, Hirai K, Hisamori S, Hida K, Kawada K, Sakai Y.** Safety and feasibility of laparoscopic multivisceral resection for surgical T4b colon cancers: Retrospective analyses. *Asian J Endosc Surg.* **2017**; ,May;10(2):154-161.
- 181.** **Rollven, E., Blomqvist, L., Öistämö, E., Hjern, F., Csanaky, G., & Abraham-Nordling, M.** Morphological predictors for lymph node metastases on computed tomography in colon cancer. *Abdominal radiology (New York)*,**2019**; 44(5), 1712–1721.
- 182.** **Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al.**Histopatolojik karşılaştırma ile yüksek uzaysal çözünürlüklü MR görüntüleme kullanımı ile rektum kanserinde lenf nodu durumunun morfolojik belirleyicileri. *Radyoloji.* **2003**;227(2):371-7.
- 183.** **Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, Nelemans P, Bakers FC, Beets GL, et al.** Kolon Kanserinin Lokal Evrelemesi için BT'nin Tanısal Doğruluğu: Sistematik Bir Gözden Geçirme ve Meta-Analiz. *AJR Am J Röntgenol.* **2016**; 207(5):984-95
- 184.** **Bedrikovetski, S., Dudi-Venkata, N. N., Kroon, H. M., Seow, W., Vather, R., Carneiro, G., Moore, J. W., & Sammour, T.** Artificial intelligence for pre-operative lymph node staging in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*, **2021**;21(1), 1058.
- 185.** **Kijima S, Sasaki T, Nagata K, et al.** BT kolonografi, MRI ve PET/CT kullanılarak kolorektal kanserin preoperatif değerlendirilmesi *World J Gastroentero*; **2014**;16964–75.
- 186.** **Choi, J., Oh, S. N., Yeo, D. M., Kang, W. K., Jung, C. K., Kim, S. W., & Park, M. Y.** Computed tomography and magnetic resonance imaging evaluation of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*, 21(2), **2015**; 556–562.
- 187.** **Lohsiriwat V.** Enhanced recovery after surgery vs conventional care in emergency colorectal surgery. *World Journal Gastroenterology* **2014**, s:13950-13955.
- 188.** **Ghazi et al.** *World Journal of Surgical Oncology*, **2013**, s:133
- 189.** **Anderson JH,** Elective versus emergency surgery for patients with colorectal cancer. *Britain Journal Surgical*, **1992**, s:706-709
- 190.** **Tekkis PP, insman R, Thompson MR, Stamatakis JD.** Study of large bowel obstruction caused by colorectal cancer, The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, **2004**, s: 76-81
- 191.** **Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, 3rd et al. :** Colon Cancer. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology* **2009**, s:7: 778-831.)