



**Tıp Fakültesi**

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

**KOLON KANSERLERİNDE TÜMÖR DEPOZİTİ VARLIĞININ  
ONKOLOJİK SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ, TÜMÖR  
LOKALİZASYONU VE HİSTOPATOLOJİSİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. GÜNEL MAMMADOVA  
UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2022**



**Tıp Fakültesi**

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

**KOLON KANSERLERİNDE TÜMÖR DEPOZİTİ VARLIĞININ  
ONKOLOJİK SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ, TÜMÖR  
LOKALİZASYONU VE HİSTOPATOLOJİSİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. GÜNEL MAMMADOVA  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: Dr. Öğr. Üyesi ALİ EMRE ATICI**

**İSTANBUL 2022**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveri ile aktaran, bilimsel ufkumu genişleten, yoğun çaba ve emekleriyle bizleri bu günlere getiren, asistanı olmakla onurlandığım sayın Prof. Dr. Cumhuriyet Yeğen hocam başta olmakla, bütün hocalarıma, değerli abilerime, özellikle çok yoğun çalışmasına rağmen asla asistanlarını ihmal etmeyen, her zaman canı gönülden hepimize yardımcı olmaya çalışan Dr. Öğr. Üyesi Ali Emre Atıcı abime desteği ve emeği için sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunmak isterim.

Bütün varlığımı borçlu olduğum, şevkati, ilgisi, maddi, manevi desteğiyle her zaman yanımda olan canım babam Musaddig Mammadov'a, sonsuz sevgisi, yoğun emekleriyle beni bugünlere getiren canım annem Aynur Mammadovaya, başımın tacı olan kardeşlerim Vüsal Mammadov ve Ünal Mammadov'a, değerli eşim Op. Dr. Toğrul Cavadov ve ailesine, hayatımın en güzel hediyesi, varlığımın tezahürü, asistanlık eğitimim süresince en büyük motivasyon kaynağım ve manevi destekçim olan biricik kızım Belise sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Günel MAMMADOVA  
Nisan 2022, İstanbul

# İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vi
ÖZET .....	vii
ABSTRACT.....	viii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. Kolon Anatomisi .....	2
2.1.1. Kolonun arteriyel kanlanması ve venöz drenajı.....	2
2.1.2. Kolonun lenfatik drenajı ve sinir innervasyonu.....	5
2.2. Kolon Kanseri.....	5
2.2.1. Risk faktörleri .....	6
2.2.2. Kolon kanseri kliniği.....	7
2.2.3. Kolon kanseri tanısı .....	7
2.2.4. Kolon kanserinin evrelemesi.....	8
<b>3. KOLON KANSERİNDE TEDAVİ .....</b>	<b>10</b>
3.1. Kolon Kanserinde Cerrahi Tedavi.....	10
3.1.1. Sağ hemikolektomi ve genişletilmiş sağ hemikolektomi.....	10
3.1.2. Transvers kolektomi.....	11
3.1.3. Sol hemikolektomi ve genişletilmiş sol hemikolektomi .....	11
3.1.4. Sigmoid kolektomi .....	11
3.1.5. Anterior rezeksiyon.....	11
3.1.6. Total kolektomi ve subtotal kolektomi .....	12
3.2. Kolon Kanserinde Adjuvan Kemoterapi .....	12
<b>4. PROGNOZ .....</b>	<b>13</b>
4.1. Tümör Depozitleri ve Prognostik Önemi .....	13
4.2. Tümör Tomurcuklanması ve Prognostik Önemi .....	14
4.3. DNA Mismatch Repair Genleri ve Prognostik Önemi.....	14

4.4. Kolon Adenokarsinomlarının Histopatolojik Özellikleri .....	15
<b>5. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>16</b>
5.1. Çalışma Tasarımı.....	16
5.2. Hasta Seçimi.....	16
5.3. Hastaların Klinik Değerlendirilmesi.....	18
5.4. Hastaların Patolojik Değerlendirilmesi .....	18
5.5. Cerrahi Sonrası Takip.....	18
5.6. İstatistiksel Analiz .....	19
<b>6. BULGULAR.....</b>	<b>20</b>
<b>7. TARTIŞMA.....</b>	<b>27</b>
<b>8. SONUÇ .....</b>	<b>32</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>33</b>
<b>10. EKLER .....</b>	<b>38</b>

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<b>Sayfalar</b>
<b>Şekil 1.</b> Kolonun arteryel kanlanması (a) ve venöz drenajı.....	4
<b>Şekil 2.</b> Kolonun lenfatik drenajı .....	5
<b>Şekil 3.</b> Çalışma akış şeması .....	17
<b>Şekil 4.</b> Sağ kolon tümörlerinde tümör depoziti görülen ve görülmeyen gruplar arasında .....	25
<b>Şekil 5.</b> Sol kolon tümörlerinde tümör depoziti görülen ve görülmeyen gruplar arasında .....	26

## TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfalar</b>
<b>Tablo 1.</b> Kolorektal Kanselerde TNM Sınıflaması (AJCC 8. Edisyon). ....	9
<b>Tablo 2.</b> Kolorektal Kanselerde TNM Evreleme Sistemi (AJCC 8. Edisyon). ....	9
<b>Tablo 3.</b> Demografik veriler ve klinik özellikler.....	20
<b>Tablo 4.</b> Patoloji verileri.....	21
<b>Tablo 5.</b> Mikrosatellite instabilite durumunun patoloji verileriyle ilişkisi.....	22
<b>Tablo 6.</b> Sağ kolon tümör depoziti-lokal nüks, sistemik yayılım ilişkisi.....	23
<b>Tablo 7.</b> Sol kolon tümör depoziti-lokal nüks, sistemik yayılım ilişkisi.....	23
<b>Tablo 8.</b> Tümör depoziti-hastalıksız ve genel sağkalım (Kaplan- Meier analizi).....	23
<b>Tablo 9.</b> Sağ kolon- Tümör depoziti-hastalıksız ve genel sağkalım (Kaplan- Meier analizi) .....	24
<b>Tablo 10.</b> Sol kolon-Tümör depoziti-hastalıksız ve genel sağkalım (Kaplan- Meier analizi).....	24

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACS</b>	: American Cancer Society
<b>AJCC</b>	: American Joint Committee on Cancer
<b>ASA</b>	: American Society of Anesthesiologists
<b>ASCRS</b>	: American Society of Colon and Rectal Surgeons
<b>CAP</b>	: Collage of American Pathologists
<b>C- D</b>	: Clavien-Dindo
<b>ÇRS</b>	: Çevresel Rezeksiyon Sınırları
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ECOG</b>	: Eastern Cooperative Oncology Group
<b>FAP</b>	: Ailesel Adenomatöz Polipozis
<b>HNPCC</b>	: Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kanser
<b>ITBCC</b>	: International Tumor Budding Consensus Conference
<b>İMA</b>	: İnförior Mezenterik Arter
<b>İMV</b>	: İnförior Mezenterik Ven
<b>İUCC</b>	: Union for International Cancer Control
<b>KME</b>	: Komplet Mezokolik Eksizyon
<b>MSI</b>	: Mikro Satellit İnstabilite
<b>MÜTF</b>	: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>NCCN</b>	: National Comprehensive Cancer Network
<b>SMA</b>	: Superior Mezenterik Arter
<b>SMV</b>	: Superior Mezenterik Ven
<b>TNM</b>	: Tümör- Nod - Metastaz
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi

## ÖZET

**Amaç:** Kolon kanserlerinin prognozunu olumsuz yönde etkileyen faktörlerle ilgili yapılan çalışmaların bir bölümü tümör depozitleri üzerine yoğunlaşmıştır. Çalışmaların büyük bir bölümünü içeren küçük, tek merkezli retrospektif çalışmalarda tümör depozitinin varlığı tüm kolon bölgelerini kapsayacak şekilde genel olarak değerlendirilmiş ve tümör lokalizasyonu ile ilişkisi araştırılmamıştır. Biz de bu çalışmamızda sağ ve sol kolon kanserli hastalarda tümör depoziti insidansını, tümör lokalizasyonu ile ilişkisini ve eğer varsa onkolojik sonuçlar üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık

**Gereç ve Yöntem :** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulundan 14.09.2020 tarihli ve 14.09.2020-75 protokol numaralı etik kurulu onayı alındı. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında kolon kanseri sebebiyle ardışık olarak elektif ameliyat edilen hastalar retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 244 hastanın %43,4'ü kadın (n=106), % 56,6'sı erkek idi (n=138). Hastaların %51,63'ü sağ kolon kanseri (n=126), geri kalan % 48,37'si sol kolon kanseri (n=118) sebebiyle opere edildi. Sağ ve sol kolon kanseri nedeni ile opere edilen hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) sırasıyla ortalama  $25,93 \pm 2,95$  (kg/m<sup>2</sup>) ve  $27,47 \pm 5,73$  (kg/m<sup>2</sup>) olarak saptandı. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, BMI, ASA, ECOG, tümör evresi ve adjuvan kemoterapi kür sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p >0.05). Sol kolon tümörlerinde ise tümör depoziti bulunan ve bulunmayan hastaların hastalıksız sağkalım (DFS/ay) ve genel sağkalım (OS/ay) sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05)). Tümör depoziti olan hastalar daha kısa hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım sürelerine sahipti (47 ay (%95 CI 32-62, p=0.05), ve 49 ay (%95 CI 35-62, p=0.035)).

**Sonuç:** Özellikle sol kolona lokalize tümörlerde tümör depoziti varlığının hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süresini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olumsuz etkilediğini ve sol kolon tümörlerinin postoperatif adjuvan tedavi planlamasında bu sonucun göz önüne alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Kolon kanseri, tümör depoziti, prognoz, sağkalım

## ABSTRACT

**Purpose:** Some of the studies have focused on tumor deposits because the negatively affect the prognosis of colon cancers. In small, single-center retrospective studies that included most of the studies, the presence of tumor deposit was evaluated in a general way to cover all colon regions and its relationship with tumor localization was not investigated. In this study, we aimed to investigate the incidence of tumor deposit, its relationship with tumor localization, and its effects on oncological outcomes, if any, in patients with right and left colon cancer.

**Methods:** Ethics committee, protocol number 14.09.2020-75 and approval dated 14.09.2020 was obtained from the Ethics Committee of Marmara University Faculty of Medicine Health Sciences Institute. Patients who had consecutive operations for colon cancer at Marmara University Pendik Training and Research Hospital between January 2014 and December 2018 were retrospectively analyzed.

**Results:** 244 patients included in the study, 43.4% (n=106) were female and 56.6% were male (n=138). 51.63% of the patients were operated for right colon cancer (n=126), the remaining 48.37% for left colon cancer (n=118). The mean body mass index (BMI) of the patients who were operated for right and left colon cancer were found to be  $25.93 \pm 2.95$  and  $27.47 \pm 5.73$ , respectively. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age, gender, BMI, ASA, ECOG, tumor stage and number of adjuvant chemotherapy courses ( $p > 0.05$ ). A statistically significant difference was found in disease-free survival (DFS/month) and overall survival (OS/month) in patients with and without tumor deposits in left colon tumors ( $p < 0.05$ ). Patients with tumor deposit had shorter disease-free survival and overall survival times (47 months (95% CI 32-62,  $p = 0.05$ ), and 49 months (95% CI 35-62,  $p = 0.035$ )).

**Conclusion:** We think that the presence of tumor deposit, especially in tumors localized to the left colon, has a statistically significant negative effect on disease-free survival and overall survival, and this result should be taken into account in the postoperative adjuvant treatment planning of left colon tumors.

**Key words:** Colon cancer, tumor deposit, prognosis, survival

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal sistemin en sık görülen malignitelerinden biri kolorektal kanserlerdir. 2017 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 95,520 yeni kolon kanseri vakası ve yine aynı yıl kolon kanseri sebebiyle 50,260 ölüm tespit edilmiştir [1]. İnsidansı ilerleyen yaşla birlikte, özellikle 50 yaş üstü artış gösterse de her yaş aralığında görülebilir [2]. Kolon kanserlerinin yaklaşık %80'i sporadik olarak ortaya çıkarken %20'sinde genetik faktörler ön plandadır.

Kolon tümörlerinin prognozunu başlıca tümörün evresi belirlerken, lenfovasküler ve perinöral invazyon, tümörün lokalizasyonu, mikrosatellit instabilite varlığı, tümör tomurcuklanması ve son zamanlarda özellikle patolojik spesmenlerde incelenen tümör depozitlerinin de prognozda önemli faktörlerden olduğu bildirilmektedir [3].

Tümör depoziti, kolon tümörü çevresinde perikolonik adipoz dokuda bulunabilen lenf düğümlerinden bağımsız küçük tümör parçacıklarıdır [4]. Tüm kolorektal kanserlerde görülme sıklığı %15 ila %17 arasındadır. Tümör depozitlerinin sağkalımla ilişkisini karşılaştıran birçok çalışmada tümör depoziti varlığının ileri evre hastalık ve kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur [5-7] Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC/TNM) yedinci edisyonunda bölgesel lenf nodu tutulumu olmayan, ancak izole tümör depoziti varlığı (pN1c), submukoza (T1) ve muskularis propria'ya invaze (T2) tümörler evre III olarak sınıflandırılmıştır.

Biz de bu çalışmamızda sağ ve sol kolon kanserli hastalarda tümör depoziti insidansını, tümör lokalizasyonu ve histopatolojisi ile ilişkisini ve eğer varsa onkolojik sonuçlar üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kolon Anatomisi

Anatomik olarak kolon, gastrointestinal sistemin ileoçekal bileşke ile rektum arasında uzanan ve yaklaşık 150 cm uzunluğundaki kısmını oluşturan tubuler, lümenli anatomik yapıya verilen isimdir. Çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon ve sigmoid kolon olarak adlandırılan segmentlerden oluşur. Çıkan kolon çekumdan karaciğer sağ alt lobunun alt yüzüne kadar uzanır ve burada hepatic fleksurayı oluşturur. Çıkan kolonun anterior ve her iki lateral yüzü çoğunlukla periton ile örtülüyken posterior yüzü periton ile kaplı değildir [8]. Transvers kolon, hepatic fleksuradan sol hipokondriyuma kadar uzanır ve burada splenik fleksurayı oluşturur. Transvers kolonun tamamı intraperitoneal yerleşimli olup mezenteri aracılığı ile pankreas ve böbrek ön yüzüne asılıdır. İnen kolon kısmı splenik fleksuradan sol iliak kreste kadar uzanmaktadır. İnen kolon en kalın kas tabakasına sahip kolon bölümü olup anterior ve her iki lateral yüzü peritonla örtülüdür [8]. Sigmoid kolon, iliak krest hizasından başlayarak üçüncü sakral vertebra seviyesinde rektum olarak devam eder. Histopatolojik olarak kolon yapısı mukoza, submukoza, muskularis propria (iç sirküler kas, dış longitudinal kas) ve seroza olarak 4 tabakadan meydana gelir. Dış longitudinal düz kas tabakası üç adet tenya yapısı oluşturur ve bunlar apendikte birleşerek sirküferansiyel bir hal alırlar. [8]. Hepatic fleksura ve splenik fleksura olarak iki anatomik köşesi bulunan kolonik yapıdan söz edilirken splenik fleksuranın proksimali sağ kolon, distali sol kolon olarak tanımlanır.

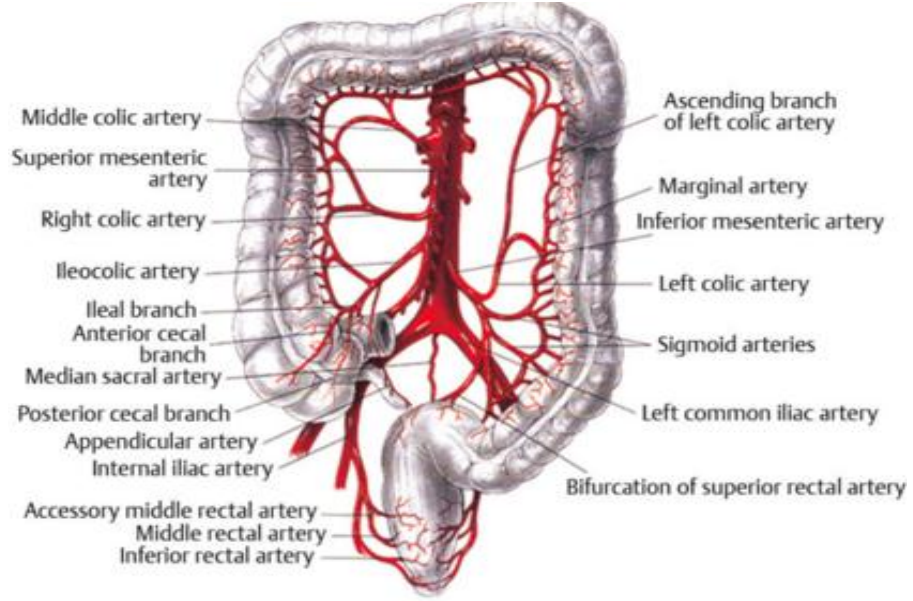
#### 2.1.1. Kolonun arteriyel kanlanması ve venöz drenajı

Kolon başlıca iki ana arterden beslenir. Bunlar sağ kolonu besleyen superior mesenterik arter (SMA) ve sol kolonu besleyen inferior mezenterik arterlerdir (İMA), (**Şekil 1**). Superior mezenterik arterin dalı olan ileokolik arter terminal ileum, çekum ve çıkan kolonu beslerken, ki insanların %20'sinde bulunmayabilir, sağ kolik arter çıkan kolonu, orta kolik arter ise transvers kolonu beslemektedir. İnfierior mezenterik arterin bir dalı olan sol kolik arter inen kolonu, sigmoidal arter dalları ise sigmoid kolonu kanlandırır (**Şekil 1a**). Superior ve inferior mezenterik arterin terminal dalları kolon mesenterik tarafında birbiriyle

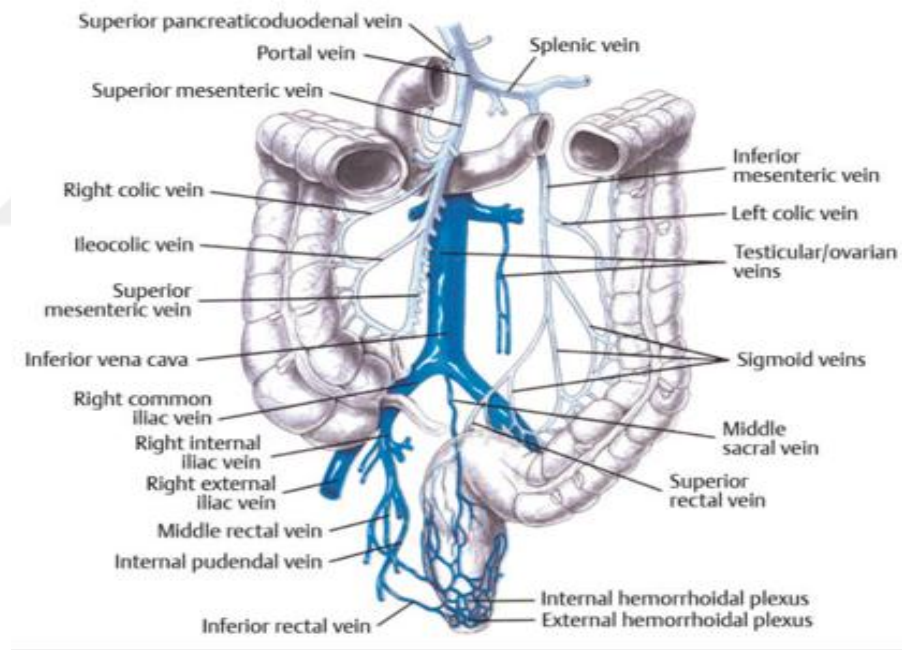
anastomoz yaparak Drummond'un marjinal arteri yada arkı adını alırlar. Bu ark, insanların sadece %15-20'sinde tam olarak mevcuttur.

Kolonun venöz drenajını ise proksimalde süperior mezenterik artere eşlik eden jejunal, ileal, ileokolik, sağ kolik ve orta kolik venlerin birleşmesinden oluşan süperior mezenterik ven sağlarken, distal kolon ise inferior mezenterik ven aracılığıyla sistemik dolaşıma drene olur. İ inferior mezenterik ven, süperior rektal ven olarak başlar, yukarı doğru sigmoidal venler ve sol kolik ven ile birleşir ve pankreasın posteriorundan ilerleyerek splenik vene açılır. Splenik ven, superior mezenterik venle birleşerek portal veni oluşturur. İ inferior mezenterik ven haricinde diğer venler arterlere paralel seyrederek ve arterler ile aynı isimleri taşırlar (**Şekil 1b**).





a)



b)

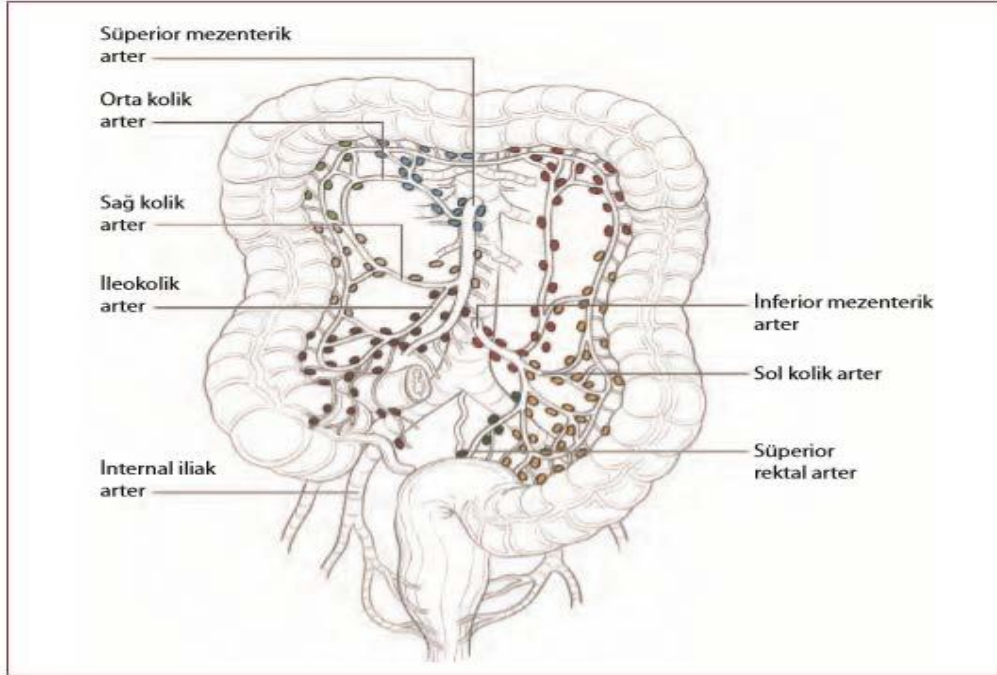
**Şekil 1.** Kolonun arteriyel kanlanması (a) ve venöz drenajı (b)

(Gordon and Nivatvongs' Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus, 4. baskı)

### 2.1.2. Kolonun lenfatik drenajı ve sinir innervasyonu

Kolonun lenfatik drenajı muskularis mukozada yer alan lenfatik ađ ile başlayarak lenfatik damarlar ve lenf nodları aracılığı ile bölgesel arterlerini takip eder. Barsak duvarında (epikolik), kolon sınırı boyunca uzanan arteryel arklarda (parakolik), kolonu besleyen intermediate ve ana arterler çevresinde bulunurlar (**şekil 2**).

Kolonun sinir innervasyonunda ise sempatik ve parasempatik sinir sistemi rol oynar. Sempatik sinirler altıncı torakal ve onikinci torakal vertebra ile birinci ve nc lomber vertebra düzeylerinden köken alırken, parasempatik innervasyon sağ kolon ve transvers kolon için vagus siniri ile, sol kolon için ise sakral ikinci ve dördüncü sinirlerden oluşan nervi erigentes ile sağlanır.



**şekil 2.** Kolonun lenfatik drenajı

(Sabiston 20.Baskı )

### 2.2. Kolon Kanseri

Dünya genelinde kolorektal kanserler görülme sıklığı açısından nc kanser türü olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kansere bağlı ölümlerin en sık nc nedenidir. Amerikan Kanser Topluluğu (American Cancer Society-ACS) verilerine göre 2022 senesinde ABD de 106,180 yeni tanı alacak kolon kanseri vakası olacağı tahmin

edilmektedir. Kolon kanserlerinin %70-%75 sporadik, %20-%25 kalıtsal ve %5-7 herediter olarak gelişmektedir. Sporadik kolon kanserleri aile öyküsü olmadan ortaya çıkar ve genel olarak yaşlı popülasyonda (60-80 yaş) görülür. Fenotipi genellikle izole bir kolon lezyonu şeklindedir. Ailesel kolon kanserleri ise daha genç yaşlarda ortaya çıkar ve ilk vakanın 50 yaşından daha genç yaşta görülmesi, birinci derece yakın akrabada ortaya çıkması diğer bireylerde kolorektal kanser riskini daha fazla artırır. Kolon kanserleri, primer tümörün lokalizasyonuna göre sağ veya sol taraflı kolon kanseri olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenebilir. Yapılan çalışmalarda sağ ve sol kolon kanserlerinin farklı embriyolojik, fizyolojik, genetik ve klinik özelliklere sahip olmaları hastalığın prognozunda primer tümör yerleşim yerinin önemli olabileceğini düşündürmüştür [9]. Yine tümör supresör genler, DNA yanlış eşleşme (mismatch) tamir genleri ve proto-onkogenler ve promotor hipermetilasyon olaylarının hepsi hem sporadik hem de kalıtsal kolon neoplazilerinin oluşmasına katkıda bulunur.

Kolon kanserlerinin halen tek küratif tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi rezeksiyonun hedefi primer tümörün cerrahi temiz sınırlar ve bölgesel lenf nodları ile çıkarılması ve daha sonra gastrointestinal devamlılığın yeniden sağlanmasıdır. Rezeksiyon genişliği kanserin yerleşimi, lenfatik drenajı ve komşu organlar ile ilişkisine göre belirlenir. Yeterli bir lenf disseksiyonu için kolon mezosunun tamamen çıkarılması, ki bu sağ kolon tümörleri için komplet mezokolik eksizyon olarak tanımlanmıştır, son derece önemlidir [10]. Komplet mezokolik eksizyon hem sağ kolon hemde sol kolon tümörlerinde doğru evreleme, onkolojik sonuçlar, prognoz ve sağkalıma etki eden önemli faktörlerden biridir. Sağ kolon tümörleri için duodenumun retroperitondan tam disseke edilerek (Kocher manevrası) sağ kolona ait vasküler yapıların superior mezenterik arter ve ven'in bağlandıkları noktadan kesilmeleri, aynı şekilde sol kolon tümörleri için splenik fleksuranın tam mobilizasyonu, inferior mezenterik venin pankreas inferior sınırında ve inferior mezenterik arterin aorta'dan çıktığı yerden bağlanması için komplet mezokolik eksizyon sağlanması adına gerekli olduğu bildirilmiştir [10].

### **2.2.1. Risk faktörleri**

Hayvansal yağ tüketiminin fazla olması, liften fakir beslenme, doymuş veya doymamış yağdan zengin diyetlerin kolorektal kanser riskini artırdığı bilinmektedir. Buna karşın

kalsiyum, selenyum, vitamin A, C, E ve karotenoidlerden zengin diyet, bitki fenolü tüketilmesinin kolorektal kanser riskini azalttığı bildirilmiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ve kolon poliplerinde kolorektal kanser riskini arttırdığı, prekanseröz lezyonlara zemin hazırladığı özellikle uzun süren kronik inflamasyonun mukozada malign değişikliklere sebep olduğu bilinmektedir. Sigara içen kişilerde kolon adenomları ve kanser insidansında artış bildirilmiştir. Herhangi bir nedenle üreterosigmoidostomi yapılmış hastalar, akromegali gibi anabolik hormon bozukluklarının da kolon kanser riski taşıdığı bilinmektedir.

### **2.2.2. Kolon kanseri kliniği**

Erken evre kolon kanserleri genellikle semptomsuz seyrederken, daha ileri evrelerde sağ ve sol kolon kanserlerinin semptomları kısmen farklılık gösterebilir. Sağ kolonda yer alan tümörler daha çok polipoid ve lümeneye doğru büyümeye eğilimlidirler ve genellikle anemi kliniği ile başvururlar, obstrüksiyon kliniğine nadiren rastlanır. Sol kolon yerleşimli kanserler ise daha çok anüler bir infiltrasyon göstermeleri ve lümen çapının darlığı nedeni ile obstrüksiyon bulguları daha sık karşımıza çıkarlar. Bunların dışında kanama, bağırsak alışkanlığında değişiklikleri, kilo kaybı, ağrı, halsizlik gibi yakınmalar kolon tümörlerinde görülebilmektedir.

### **2.2.3. Kolon kanseri tanısı**

Kolonoskopi, kolon kanserinin tanısında en kesin ve en önemli muayene yöntemidir. Yine gaitada gizli kan testinin (GGK) kolorektal kanser mortalitesinde %33, metastatik hastalığı %50 oranında azalttığı bilinmekle birlikte pozitif GGK testini mutlaka kolonoskopi izlemelidir.

Bağırsak alışkanlığında değişiklik, kilo kaybı, halsizlik, anemi, melena, hematokezya gibi semptomların varlığı kolonoskopik inceleme için endikasyondur. Son yıllarda kolorektal kanserler genç nüfusta artış gösterse de tarama kolonoskopisi için genel görüş 50 yaş üzeri popülasyonda başlanması gerektiği yönündedir. Genetik yatkınlığı olan yada ailesel risk faktörüne sahip yada inflamatuvar barsak hastalığı gibi prekanseröz hastalıklara sahip bireyler için ise tarama kolonoskopisi daha erken yaşlarda önerilir. Kolon kanserlerin %95'i polip zemininden kaynaklanması nedeni ile işlem sırasında saptanan polipler

mutlaka eksize edilmelidir. Ayrıca kolon kanseri için ailesel risk faktörü taşıyan hastalara genetik danışmanlık konsültasyon yapılmasında önerilmektedir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) karın ağrısı olan hastaların değerlendirilmesinde sıklıkla başvuru olan yöntemdir. Standart BT intralüminal lezyonların saptanmasında göreceli olarak duyarsız olsa da, özellikle oral, intravasküler ve rektal kontrast verilerek yapılan BT çekimleri kolon tümörlerinin tanısında ve özellikle klinik evrelemede son derece önemli bir yer tutar.

#### **2.2.4. Kolon kanserinin evrelemesi**

Kolon kanserlerinin evrelemede Amerika Birleşik Kanseri Komitesi (AJCC)'nin tümör derinliği (T), bölgesel lenf nodu (N) ya da uzak organ metastazı (M)'nin değerlendirildiği TNM sınıflaması kullanılır. Evre I hastalıkta, tümöral lezyon submukoza (T1) veya muskularis propria'ya (T2) sınırlı olup, lenf nodu tutulumu izlenmez. Evre II hastalıkta tümör bağırsak duvarını tamamen tutup subserozaya, nonperitonealize perikolik ve perirektal dokulara (T3) kadar ilerlemiş ya da bitişik doku ve organlara, visseral peritona (T4) invaze görünümündedir fakat lenf nodu tutulumu izlenmez. Evre III hastalık ise herhangi bir T evresi ile bölgesel lenf nodu metastazı birlikteliğini tanımlarken, sistemik yayılımın saptanması evre IV kolon kanserini belirtmektedir (**Tablo 1-2**).

**Tablo 1. Kolorektal Kanselerde TNM Sınıflaması (AJCC 8. Edisyon).**

<b>Primer tümör (pT)</b>
<b>TX</b> Primer tümör değerlendirilemedi
<b>T0</b> Primer tümör saptanmadı
<b>Tis</b> Karsinoma-in situ, intramukozal karsinom (tümör lamina propria'da, muskularis mukozaya uzanım yok)
<b>T1</b> Tümör submukozaya invaze
<b>T2</b> Tümör muskularis propriaya invaze
<b>T3</b> Tümör muskularis propriayı geçerek subserozal/perikolorektal dokulara invaze
<b>T4</b> Tümör diğer organ ve yapılara direkt invazyon gösteriyor ve/veya visseral peritona penetre
<b>T4a</b> Tümör visseral peritona (seroza) penetre
<b>T4b</b> Tümör diğer organ ve yapılara direk invazyon gösterir
<b>Bölgesel lenf nodları (N)</b>
<b>NX</b> Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
<b>N0</b> Bölgesel lenf nodu metastazı yok
<b>N1</b> 1-3 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
<b>N1a</b> 1 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
<b>N1b</b> 2-3 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
<b>N1c</b> Subseroza veya peritonize olmayan perikolik ya da perirektal yumuşak dokuda lenf nodu metastazı olmaksızın satellit tümör depozitleri
<b>N2</b> 4 adet ya da üzeri bölgesel lenf nodunda metastaz
<b>N2a</b> 4-6 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
<b>N2b</b> 7 adet ya da üzeri bölgesel lenf nodunda metastaz
<b>Uzak metastaz (M)</b>
<b>M0</b> Uzak metastaz yok
<b>M1</b> Uzak metastaz var
<b>M1a</b> Peritoneal metastaz olmaksızın bir organda sınırlı metastaz (karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan lenf nodları)
<b>M1b</b> Birden fazla organda metastaz
<b>M1c</b> Organ tutulumu olan ya da olmayan peritoneal metastaz

**Tablo 2. Kolorektal Kanselerde TNM Evreleme Sistemi (AJCC 8. Edisyon).**

EVRE	T	N	M	Klinik Tanım	5 yıllık Genel Sağkalım Oranları (%)
<b>0</b>	Tis	N0	M0	Çok erken evre	%95
<b>I</b>	T1-2	N0	M0	Erken evre	%91
<b>IIA</b>	T3	N0	M0	Lokal İleri Evre	%70-72
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0		
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0		
<b>IIIA</b>	T1-2	N1-N1c	M0		
	T1	N2a	M0		
<b>IIIB</b>	T3-T4a	N1-N1c	M0		
	T2-T3	N2a	M0		
	T1-T2	N2b	M0		
<b>IIIC</b>	T4a	N2a	M0		
	T3-T4a	N2b	M0		
	T4b	N1-N2	M0		
<b>IVA</b>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a	Uzak metastaz - Sistemik Hastalık	%14-16
<b>IVB</b>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b		
<b>IVC</b>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c		

### **3. KOLON KANSERİNDE TEDAVİ**

#### **3.1. Kolon Kanserinde Cerrahi Tedavi**

Cerrahi rezeksiyonun hedefi primer tümörün cerrahi temiz sınırlar ve bölgesel lenf nodları ile çıkarılması ve daha sonra gastrointestinal devamlılığın yeniden sağlanmasıdır. Rezeksiyon genişliği kanserin yerleşimi, lenfatik drenajı ve komşu organlar ile ilişkisine göre belirlenir. Küratif rezeksiyon için vasküler yapıların radikalsinden bağlanması yeterli lenf nodu çıkarılması ve onkolojik cerrahi için vazgeçilmezdir. Primer tümörün yapışıklık gösterdiği komşu dokular da yeterli çevresel sınır elde edilecek şekilde tümüyle ya da kısmi organ rezeksiyonları ile çıkarılmalıdır. Lenf nodu invazyon durumunun uygun şekilde değerlendirilerek doğru evreleme yapılabilmesi için en az 12 adet bölgesel lenf nodu çıkarılması ve patolojik olarak incelenmesi gereklidir.

##### **3.1.1. Sağ hemikolektomi ve genişletilmiş sağ hemikolektomi**

Çekum ve çıkan kolona yerleşmiş tümörleri için uygulanan sağ hemikolektomi ameliyatında piyes ileumun son 10-15 cm ile transvers kolonun proksimal kısmını kapsar. İleokolik arter, sağ kolik arter ve orta kolik arterin sağ dalı boyunca uzanan lenfatikleri içine alacak bir şekilde rezeksiyon yapılır. Sağ hemikolektomide nihai hedef komplet mezokolik eksizyondur. Hohenberger ve arkadaşları tarafından 2010 yılında tanımlanan komplet mezokolik eksizyon tekniği, mezokolonun etrafındaki visseral fasya intakt kalacak şekilde, tümörü barındıran kolon segmentini besleyen arterlerin orijin aldıkları noktadan bağlanması esasına dayanır. Bu tekniğin amacı mezenter kökünü en yüksek noktadan bağlamaktır [10]. Komplet mezokolik ekizyon yapılmadığı takdirde lokorejyonel nükslerin daha sık olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan komplet lenfatik diseksiyon kolon kanserinin en doğru şekilde evrenmesini sağlayacaktır.

Genişletilmiş sağ hemikolektomi, hepatik fleksura ve proksimal transvers kolona yerleşik lezyonların küratif amaçlı rezeksiyonlarında uygulanabilir. Standart sağ hemikolektomiden farkı kolika media damarlarının köküne yakın bağlanmasıdır.

### **3.1.2. Transvers kolektomi**

Orta ve distal transvers kolon tümörlerinde nadiren uygulanır, bazı otörlere göre onkolojik cerrahi tanımlamasını karşılamaz. Komorbiditesi olan, yaşlı, uzun cerrahi süresi ve radikal rezeksiyonu kaldırmayacak hastalar gibi seçilmiş vakalarda uygulanabilir. Transvers kolon tümörlerinde daha çok genişletilmiş sağ veya sol hemikolektomi uygulanması önerilir. Arter-ven kolika media bağlanarak transvers kolon rezeke edilir ve ardından gastrointestinal devamlılık sağlanır.

### **3.1.3. Sol hemikolektomi ve genişletilmiş sol hemikolektomi**

Distal transvers kolon, splenik fleksura ve inen kolona ait lezyonların varlığında sol hemikolektomi seçilecek cerrahi tekniktir. Arter-ven kolika medianın sol dalı, sol kolik damarlar ve sigmoid damarlar çıkış yerlerinden bağlanarak mezokolon geniş olarak piyese dahil edilir ve ardından rekonstrüksiyon ile gastrointestinal devamlılık sağlanır.

Genişletilmiş sol hemikolektomi distal transvers kolondaki lezyonlar için tercih edilen yaklaşımdır. Bu ameliyat tekniğinde sol hemikolektomi arter-ven kolik media'nın sağ dalını içine alacak şekilde rezeksiyon sınırlarının proksimale doğru genişletilmesiyle tamamlanır.

### **3.1.4. Sigmoid kolektomi**

Sigmoid kolondaki lezyonlar için uygulanır, inferior mezenterik arter'den köken alan sigmoid arter dallarının ve sigmoid ven'lerin bağlanıp kesilmesini gerektirir. Genelde rezeksiyon sınırlarını peritoneal refleksiyon düzeyi ile inen kolon distali oluşturur ve distal inen kolon ile üst rektum arasında anastomoz oluşturularak operasyon tamamlanır. Splenik fleksuranın tam serbestleştirilmesi gerginiksiz bir anastomoz için önemlidir.

### **3.1.5. Anterior rezeksiyon**

Distal sigmoid kolon ve üst rektumun rezeksiyonu olarak tanımlanır. Üst rektum serbestleştirilir ancak rektum sakral konkaviteden tamamen serbestleştirilmez. Primer anastomoz kolon ve rektal güdük arasında yapılır.

### **3.1.6. Total kolektomi ve subtotal kolektomi**

Akut fulminan kolit, ailesel adenomatöz polipozis (FAP) ve senkron kolon kanserleri gibi bazı özel klinik durumlarda seçilecek cerrahi yaklaşımdır. Üst rektum vasküler yapıları hariç kolona ait tüm damarsal yapılar orjin aldıkları yerden bağlanarak abdominal kolon tüm mezosu ile birlikte eksize edilir. Anastomozun kontrendike olduğu durumlarda cerrahi uç ileostomi-distal müköz fistül yada uç ileostomi-Hartman prosedürü cerrahi tamamlanır.

### **3.2. Kolon Kanserinde Adjuvan Kemoterapi**

Kolon kanserinin adjuvan tedavisinde en önemli kriterlerin başında cerrahi tedavi sonrası adjuvan tedavinin başlama süresi ve seçilecek tedavi rejimi gelir. Genel kabul postoperatif dönem altı ve sekizinci haftalarda başlanması yönündedir. Prospektif randomize çalışma olmamasına rağmen 51,331 hasta arasında yapılan bir cohort çalışmasında postoperatif dönemde iki ay içinde adjuvan tedavi başlanan tedavi grubu ile ikinci ve dördüncü aylarda başlanan tedavi grubu ve dördüncü aydan sonra başlanan tedavi grupları karşılaştırılmış, ilk iki ay içinde başlanan grupta prognozun daha iyi olduğu bildirilmiştir [11]. Dördüncü aydan sonra başlanan tedavi grubunda ise sağkalım oranları yalnız cerrahi tedavi yapılan gruba çok yakın saptanmıştır (beş yıllık sağkalım ilk iki ay içinde başlanan grupta %69.8, ikinci ve dördüncü aylarda tedavi başlanan grupta %62.0, dördüncü ay sonrası tedavi grubunda %51.4, sadece cerrahi yapılan grupta %51.1 saptanmıştır) [11].

Postoperatif adjuvan kemoterapi için 5-florourasil bazlı tedavi rejimleri temel teşkil eder. İnfüzyonel 5-FU tedavisinin bolus 5-FU tedavisine göre daha iyi tolere edildiği bilinmektedir. Oral floropirimidin, özellikle kapesitabin kullanım kolaylığı açısından diğer bir tedavi alternatifidir. Çalışmalarda oral floropiramidin tedavisinin 5-FU kadar etkili olduğu gösterilmiştir [12,13]. Metastatik yada ileri evre kolon kanserlerinin tedavisi için daha çok FOLFOX (5-FU/folinik asit ve oksaliptatin) yada FOLFIRI (5-FU/folinik asit ve irinotekan) rejimleri tercih edilir. Diğer yandan kolon kanserlerinin adjuvan tedavisinde moleküler hedef tedavileri de son zamanlarda tercih edilen tedavi rejimleri olmuştur. Yapılan bir çalışmada (NSABP C-08) evre II ve evre III kolon kanserli hastalarda FOLFOX ve Bevacizumab tedavileri karşılaştırılmış, Bevacizumab molekülünün kolon kanserinin adjuvan tedavisinde tek başına etkili olmadığı bildirilmiştir [14,15]. Palyatif amaçlı tedavi rejimlerinde 5 florourasil yada kapesitabin ile kombine olarak kullanılması önerilmiştir.

## 4. PROGNOZ

Hastaların yaşam sürelerini etkileyen pek çok bağımsız faktör olduğu kabul edilse de kolorektal kanserli hastalarda prognozu etkileyen en önemli faktör şüphesiz tümörün evresi ve cerrahın tecrübesidir [16-18].

Amerikan Kanser Cemiyeti (AJCC) verilerindeki 5 yıllık sağ kalım oranları TNM sınıflandırmasına göre evre 1 hastada %74 iken, evre 4 hastada % 6 olarak bildirilmiştir. Evreleme kriterleri olarak tümörün barsak duvarı invazyonunun derinliği (T), lenf nodu tutulumu (N) ve uzak organ metastazı (M) belirlenmiş ve bunların herbiri kendi başına prognoz için bağımsız prediktör faktör olarak bildirilmiştir.

Bunların dışında tümör lokalizasyonu, genç yaş, erkek cinsiyet yüksek karsinoembriyjenik antijen (CEA) değeri, obstrükte yada perfore tümörler, cerrahi sınır pozitifliği yapılan çeşitli çalışmalarda kötü prognostik faktörler olarak bildirilmiştir [19-23].

Amerikan Kanser Cemiyeti (AJCC)'nin TNM evreleme sistemi yedinci edisyonunda tümör depozitleri, tümör tomurcuklanması (budding), lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, mikrosatellit instabilite, KRAS gen analizi gibi yeni prognostik faktörler dahil etmiştir.

### 4.1. Tümör Depozitleri ve Prognostik Önemi

Tümör depozitleri, kolorektal kanser dokusunun etrafında perikolonik ve rektal mezenterik adipoz dokuda bulunabilen lenf düğümlerinden bağımsız küçük tümör parçacıklarıdır [4]. Görülme sıklığı %15-%17 arasında değişmektedir. Bazı çalışmalar tümör depozitlerinin lenf nodu metastazları olarak kabul edilebileceğini öne sürerken, diğerleri metastatik hastalık olarak kabul edilmesi gerektiğini öne sürmektedir [24-26]. Her iki durumda da tümör depozitleri varlığının ileri evre ve kötü prognozu işaret ettiği açıktır [5-7]. Yine lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım oranları ile tümör depoziti varlığının negatif korelasyon içinde olduğu yapılan çalışmalar ile bildirilmiştir [27-28].

Son olarak Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC/TNM) yedinci edisyonunda T1 ve T2 tümörler için tümör depozitinin varlığı durumunda, bölgesel pozitif lenf tutulumu olmasa bile, N evresini pN1c olarak tanımlayarak klinik evre III olarak sınıflandırmıştır.

#### **4.2. Tümör Tomurcuklanması ve Prognostik Önemi**

Tümör tomurcuklanması yada budding kavramı, invaziv tümör komşuluğundaki stromada bulunan izole tümör hücreleri ya da küçük tümöral hücre kümeleri olarak tanımlanmaktadır. İlk defa İmai tarafından tümörün invaziv kenarında morfolojik bir özellik olarak rapor edilmiş olsa da, günümüzde yaygın kullanılan şekliyle izole tümör hücreleri veya beş hücreyi geçmeyen tümör hücre kümeleri olarak Ueno ve arkadaşları tarafından 2002 yılında tanımlanmıştır. En son olarak 2016 yılında gerçekleştirilen Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensus Konferansı (ITBCC-International Tumor Budding Consensus Conference)'nda tümör tomurcuklanması izole tümör hücreleri veya 4 hücreyi geçmeyen tümör hücre kümeleri olarak kabul edilmiştir. Bu tomurcuklanan hücreler, metastaza yönelik ilk adımları temsil eder, çünkü tomurcuklanan hücreler, hücre dışı matris boyunca göç etme, lenfatik ve vasküler yapılara yayılma ve bölgesel lenf düğümleri ve uzak organlara metastaz yapma kapasitesine sahiptir. Tümör tomurcuklanması epitelyal-mezenkimal geçişin (EMT) histolojik yansıması olarak kabul edilir [29-31].

Diğer yandan mikrosatellit instabilitesi (MSI) olmayan kolon tümörlerinde tümör tomurcuklanması ve kötü prognosis ile ilişkisi saptanmıştır. Mikrosatellit instabilitesi olan kolon tümörleri ise oldukça aktif bir immün mikroçevreye sahip olmasından dolayı tümör tomurcuklanmasının ve metastatik eğilimin daha az görüldüğü ileri sürülmektedir [32,33].

#### **4.3. DNA Mismatch Repair Genleri ve Prognostik Önemi**

Sporadik kolorektal kanserlerin yaklaşık %15-%20'sinde mikrosatellit instabilite (MSI) gözlenmektedir [34]. Hücre nükleusunda DNA onarım genlerinin yanlış eşleşmesi sonucunda ortaya çıkan ve genetik kararsızlık durumuna yol açan olaylar zinciridir. Herediter non polipozis koli (HNPCC) ve Lynch's sendromu gibi bir takım genetik geçişli kolon kanseri vakaları ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (35). Sıklıkla evre II ve III kolon

kanserli hastalarda saptanır, daha iyi prognoza ve sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmektedir. sahip olduğu bilinmektedir (34, 36,37).

#### **4.4. Kolon Adenokarsinomlarının Histopatolojik Özellikleri**

Kolon kanserlerinin %95'i adenokarsinom yapısında olup bunların büyük bir kısmını müsinöz alt tipi oluşturur [38]. Diğer bir sık görülen alt tipini oluşturan taşlı yüzük hücreli karsinomlar ise barsak duvarında diffüz gelişim paternine sahip olup mikroskopik olarak çok az yada sıfır gland yapısına sahiptir [39]. Diğer adenokarsinomlardan farklı olarak lenf nodları, peritoneal yüzey ve karaciğerin yanısıra overlere metastaz yapabilmektedir [39]. Bazı kolon tümörlerinde nöroendokrin diferansiyasyona da rastlanabilir. Mezenkim kaynaklı diğer tümörler daha nadir görülen alt tipleri oluşturmaktadır.

Kolon kanserlerinin histopatolojik differansiyasyon derecesi grade I (iyi diferansiye), grade II (orta diferansiye), grade III (kötü diferansiye ), grade IV (indiferansiye) olarak ifade edilir. Histolojik derecenin T evresi ve lenf nodu metastaz riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğu ifade edilmektedir. Yüksek grade'li kolon kanserlerinin %44'ünde lenf nodu metastazı saptanırken, diğer grupta %17 lenf nodu metastazı saptandığı bildirilmektedir [40]. Yine grade I'de tanı sırasında metastaz oranı %20 iken, grade III-IV'de metastaz oranı %80'e ulaşabilir. Ayrıca tümörün histolojik alt tipi sağkalım için prediktif bir faktör olarak rol oynayabilir, müsinöz adenokarsinom, küçük hücreli karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinomun klasik adenokarsinomdan daha kötü prognoza sahip olduğu ifade edilmektedir [41-42].

## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

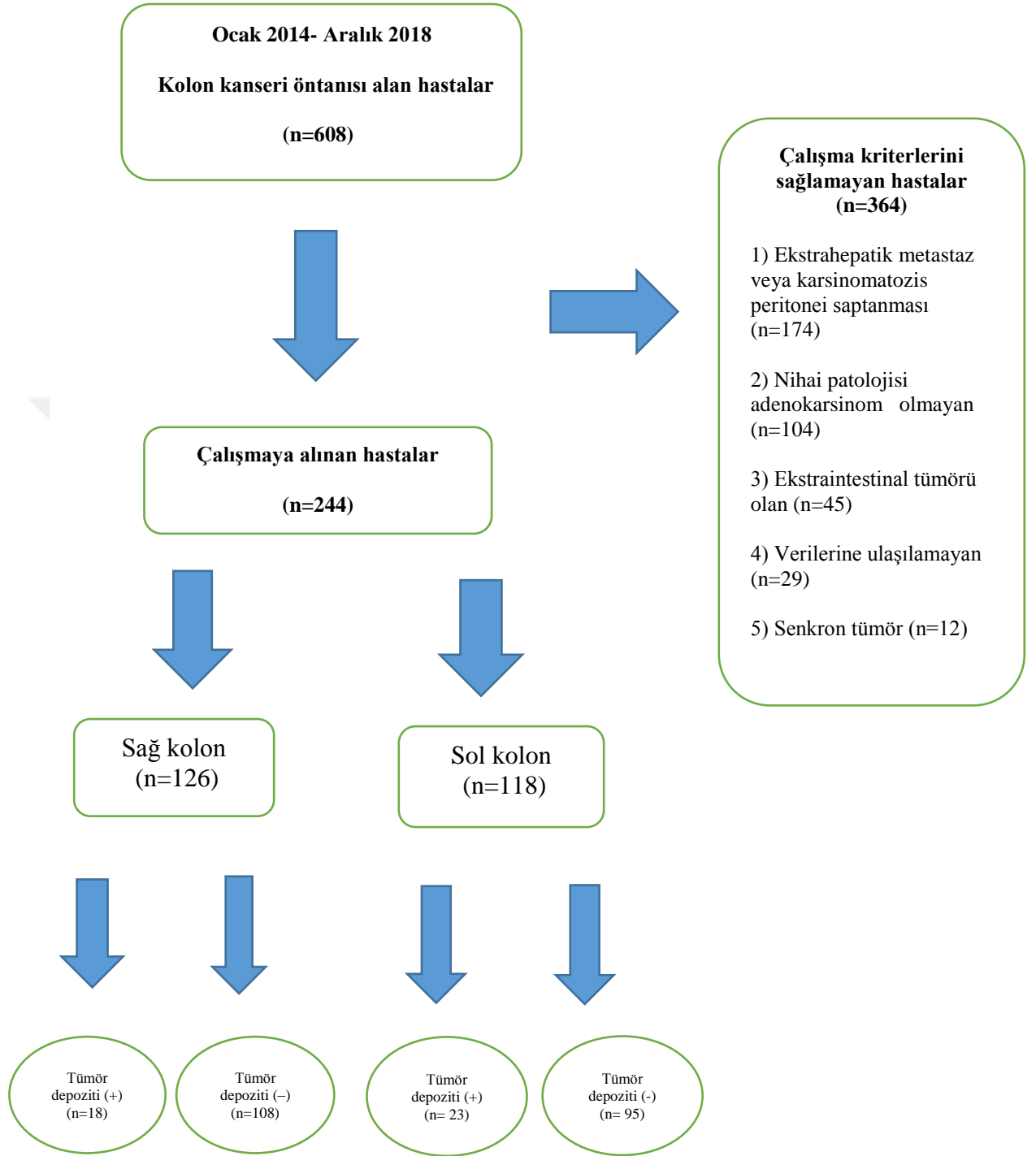
### 5.1. Çalışma Tasarımı

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulundan 14.09.2020 tarihli ve 14.09.2020-75 protokol numaralı etik kurulu onayı alındı. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında kolon kanseri sebebiyle elektif olarak ardışık ameliyat olan hastalar retrospektif olarak incelendi.

### 5.2. Hasta Seçimi

Preoperatif dönemde patolojik ön tanısı adenokarsinom olan sağ ve sol kolon yerleşimli tümöre sahip 608 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. 608 hastanın 426'sı (%70,07) açık cerrahi, 182'si (%29,93) laparoskopik teknikle yapılmıştı. İntraoperatif olarak unrezektabl metastaz saptanan veya karsinomatozis peritonei bulguları olan 174 hasta, nihai patolojisi adenokarsinomla uyumlu olmayan 104 hasta, senkron tümörü olan 12 hasta, ekstraintestinal tümörü olan 45 hasta ve verilerine ulaşılamayan 29 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma kriterleri kapsamında, nihai patolojisi adenokarsinom olan, 18 yaşın üzerinde (yaş  $\geq$  18), sistemik tedavi almayan, senkron ve ekstraintestinal tümörü olmayan, rezektabl hepatik metastazı olan ve küratif rezeksiyon yapılan toplam 244 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 126'sı sağ kolon kanseri geri kalan 118 hasta sol kolon kanseri nedeniyle opere edilmişti. Sağ kolon kanseri sebebiyle opere edilen hastaların 18'inde, sol kolon kanserli 23'ünde tümör depoziti saptandı (**Şekil 3**).



**Şekil 3.** Çalışma akış şeması

### **5.3. Hastaların Klinik Değerlendirilmesi**

Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) karşılaştırıldı. Yandaş hastalıkları ve performans durumları ASA (American Society of Anesthesiologists) sınıflması ve ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skalasına göre yapıldı.

### **5.4. Hastaların Patolojik Değerlendirilmesi**

Hastaların postoperatif tümöral doku patolojileri retrospektif olarak tarandı. Amerikan üniversiteleri patologlar birliği (Collage of American Pathologists-CAP) kılavuzlarına göre raporlanan patoloji sonuçlarından tümörün lokalizasyonu, boyutu, evresi, histolojik tipi, histopatolojik derecelendirmesi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, çevresel cerrahi sınır, tümör depoziti, tümör tomurcuklanması, MSI durumu kayıt edildi. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 yanlış eşleşme onarım genlerinden en az iki tanesinin kaybolduğu hastalar mikro satellite instabilite yüksek risk grubu (MSI-Y), kayıp görülmeyenler ise mikro satellite instabilite düşük (MSI-D) risk grubu olarak raporlandı. Fakat gen analizi yapılmaması nedeni ile mikro satellite stabil (MSS) grup tespit edilemedi.

### **5.5. Cerrahi Sonrası Takip**

Postoperatif takip protokolu operasyon sonrası ilk yıl 3 ay, ikinci yıl 6 ayda bir yapılan fizik muayene, hemogram ve kan biyokimyasal testlerini (karaciğer fonksiyon testleri ve CEA, CA 19-9 gibi gastrointestinal tümör belirteçleri) kapsamaktaydı. Herhangi bir normalin üstü değer olduğunda yada tümör belirteçleri yüksek saptandığında torakal ve abdominal bilgisayarlı tomografi görüntülemesi ile lokal nüks ve uzak metastaz taraması, yine kolonoskopi ile olası anastomoz nüksü değerlendirmesi yapıldı. Tümör belirteçleri veya kan tetkiklerinde anormal bir bulgu saptanmadığında ise kolonoskopi ve görüntüleme tetkikleri yılda bir kez yapıldı. Hastaların genel sağkalımı, hastaliksız sağkalımı, lokal rekürrens ve sistemik hastalık (uzak metastaz) durumları incelendi. Genel sağkalım hastanın operasyon gününden öldüğü güne veya en son takip tarihine kadar, hastaliksız sağkalım ise operasyon günü ile nüks tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi.

## 5.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, medyan değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Verilerin normal dağılım göstermediği durumlarda 2'li gruplar Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Sağkalım analizi ve buna etki eden faktörler Kaplan Meier analizi ile incelendi. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuç şeklinde değerlendirildi.



## 6. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 244 hastanın %43,4'ü kadın (n=106), % 56,6'sı erkek idi (n=138). Hastaların %51,63'ü sağ kolon kanseri (n=126), geri kalan % 48,37'si sol kolon kanseri (n=118) sebebiyle opere edildi. Sağ kolon kanseri sebebiyle opere edilen hastaların ortalama yaşı  $67,64 \pm 12,45$ , sol kolon kanserli hastaların  $67,55 \pm 12,77$  olarak bulundu. Sağ ve sol kanseri nedeni ile opere edilen hastaların vücut kitle indekleri (VKİ) sırasıyla ortalama  $25,93 \pm 2,95$  (kg/m<sup>2</sup>) ve  $27,47 \pm 5,73$  (kg/m<sup>2</sup>) olarak saptandı. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, BMİ, ASA, ECOG, tümör evresi ve adjuvan kemoterapi kür sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p >0.05) (**Tablo 3**).

**Tablo 3.** Demografik veriler ve klinik özellikler

		Tümör Lokalizasyonu				P değeri
		Sağ kolon		Sol kolon		
		n=126	%	n=118	%	
Yaş		$67,64 \pm 12,45$		$67,55 \pm 12,77$		0,859 <sup>2</sup>
Cinsiyet	Erkek	67	(53,17)	71	(60,17)	0,271
	Kadın	59	(46,83)	47	(39,83)	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )		$25,93 \pm 2,95$		$27,47 \pm 5,73$		0,485 <sup>2</sup>
ASA	1	64	(50,79)	61	(51,69)	0,935
	2	41	(32,54)	36	(30,51)	
	3	21	(16,67)	21	(17,80)	
ECOG	0	64	(50,79)	61	(51,69)	0,935
	1	41	(32,54)	36	(30,51)	
	2	21	(16,67)	21	(17,80)	
Evre	IA	7	(5,56)	7	(5,93)	0,843
	IC	6	(4,76)	6	(5,08)	
	IIA	38	(30,16)	31	(26,27)	
	IIB	10	(7,94)	6	(5,08)	
	IIC	3	(2,38)	3	(2,54)	
	IIIA	3	(2,38)	2	(1,69)	
	IIIB	44	(34,92)	38	(32,21)	
	IIIC	12	(9,52)	18	(15,25)	
IVA	3	(2,38)	7	(5,93)		
Adj. kemoterapi kür sayısı		$7,16 \pm 2,22$		$7,55 \pm 2,34$		0,315 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ki-Kare Testi <sup>2</sup>Mann Whitney U Testi

Sağ ve sol kolon tümörleri histopatolojik tipleri açısından incelendiğinde müsinöz tümörlerin sağ kolonda daha fazla (%31'e karşın %16), düşük grade tübüloglandüler tipin ise sol kolonda daha fazla olduğu (%54'e karşın %36) saptandı (p<0.05). Yine medüller ve taşlı yüzük hücreli histolojik alt tipler sağ kolonda daha fazla görülmesine rağmen istatistiksel karşılaştırmaya izin verecek kadar yeterli hasta sayısı yoktu. Histolojik grade, proksimal, distal ve çevresel cerrahi sınır, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon

açısından sağ ve sol kolon tümörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 4**). Tümör depositi ve tümör tomurcuklanması (budding) açısından incelendiğinde, her iki patolojik bulgunun sol kolon tümörlerinde sağ kolon tümörlerine kıyasla daha fazla oranda saptanmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak fark gözlenmedi (sırasıyla %19'a karşı %14 ve %6'ya karşı %4,  $p>0.05$ ). MSI risk oranları karşılaştırıldığında, sağ kolon tümörlerinde mikrosatellit instabilite riskinin (MSI-Y) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla %13'e karşı %2,  $p<0.05$ ) (**Tablo 4**). Yine çıkarılan toplam lenf nodu sayısı sağ kolon tümörlerinde anlamlı derecede yüksek bulunurken (sırasıyla %25'e karşı %17,  $p<0.05$ ), lenf nodu tutulumu (pozitif lenf nodu sayısı) açısından her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4**).

**Tablo 4.** Patoloji verileri

		Tümör Lokalizasyonu				P değeri
		Sağ kolon		Sol kolon		
		n=126	%	n=118	%	
Histolojik tip	Kribriform-Komodo	30	(23,81)	32	(27,12)	0,007
	Düşük grade tubuloglandüler	46	(36,51)	64	(54,24)	
	Medüller	5	(3,97)	0	(,00)	
	Mikropapiller	1	(,79)	1	(,85)	
	Müsinöz	40	(31,75)	19	(16,10)	
	Taşlı yüzük	4	(3,17)	2	(1,69)	
Histolojik grade	İyi	3	(2,38)	4	(3,39)	0,542
	Orta	101	(80,16)	99	(83,90)	
	Kötü	22	(17,46)	15	(12,71)	
Çevresel cerrahi sınır	Temiz	125	(99,21)	117	(99,15)	0,963
	Pozitif	1	(,79)	1	(,85)	
Tümör depositi	Yok	108	(85,71)	95	(80,51)	0,277
	Var	18	(14,29)	23	(19,49)	
Tümör tomurcuklanması	Yok	121	(96,03)	111	(94,07)	0,478
	Var	5	(3,97)	7	(5,93)	
Lenfovasküler invazyon	Yok	45	(35,71)	46	(38,98)	0,598
	Var	81	(64,29)	72	(61,02)	
Perinöral invazyon	Yok	84	(67,20)	72	(61,02)	0,315
	Var	41	(32,80)	46	(38,98)	
MSI	MSI-D	110	(87,30)	116	(98,31)	0,001
	MSI-Y	16	(12,70)	2	(1,69)	
Total lenf nodu sayısı		24,99±12,16		17,29±9,00		<0,001 <sup>2</sup>
Pozitif lenf nodu sayısı		1,67±2,43		2,19±4,55		0,669 <sup>2</sup>
Negatif lenf nodu sayısı		23,32±12,45		15,11±8,77		<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ki-Kare Testi<sup>2</sup>Mann Whitney U Testi

Tümör yerleşim yerinden bağımsız olarak mikrosatellite instabilite riski ile tümör depositi ve tümör tomurcuklanması varlığı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör, histolojik grade, histolojik tip, patolojik evre, lenf nodu durumu gibi diğer risk faktörleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında sadece histopatolojik tip ve negatif lenf nodu oranları arasında anlamlı fark saptandı. MSI riski yüksek olan grupta müsinöz tip daha

yüksek bulunurken (%33.33), MSI riski düşük olanlarda ise kribriform-komedo (%26.99) ve düşük grade tubuloglandüler tip (%45.13) oranları daha fazla saptanmıştır (p<0,05). MSI riski yüksek olanlarda negatif lenf nodu sayısı, MSI riski düşük olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (p< 0.05) (**Tablo 5**).

**Tablo 5.** Mikrosatellite instabilite durumunun patoloji verileriyle ilişkisi

		MSI-D		MSI-Y		P değeri
		n=226	%	n=18	%	
Tümör depoziti	Yok	188	(83,19)	15	(83,33)	0,987
	Var	38	(16,81)	3	(16,67)	
Lenfovasküler invazyon	Yok	86	(38,05)	5	(27,78)	0,386
	Var	140	(61,95)	13	(72,22)	
Perinöral invazyon	Yok	143	(63,56)	13	(72,22)	0,461
	Var	82	(36,44)	5	(27,78)	
Tümör budding	Yok	214	(94,69)	18	(100,00)	0,316
	Var	12	(5,31)	0	(,00)	
Histolojik grade	İyi	6	(2,65)	1	(5,56)	0,214
	Orta	188	(83,19)	12	(66,67)	
	Kötü	32	(14,16)	5	(27,78)	
Histolojik tip	Kribriform-Komedo	61	(26,99)	1	(5,56)	0,030
	Düşük grade tubuloglandüler	102	(45,13)	8	(44,44)	
	Medüller	3	(1,33)	2	(11,11)	
	Mikropapiller	2	(,88)	0	(,00)	
	Müsinöz	53	(23,45)	6	(33,33)	
	Taşlı yüzük	5	(2,21)	1	(5,56)	
Evre	IA	14	(6,19)	0	(,00)	0,186
	IC	12	(5,31)	0	(,00)	
	IIA	60	(26,55)	9	(50,00)	
	IIB	13	(5,75)	3	(16,67)	
	IIC	6	(2,65)	0	(,00)	
	IIIA	4	(1,77)	1	(5,56)	
	IIIB	79	(34,95)	3	(16,67)	
	IIIC	28	(12,39)	2	(11,11)	
IVA	10	(4,42)	0	(,00)		
Total lenf nodu sayısı		20,76±10,83		27,67±16,03		0,110 <sup>2</sup>
Pozitif lenf nodu sayısı		1,98±3,69		1,22±2,34		0,175 <sup>2</sup>
Negatif lenf nodu sayısı		18,78±11,01		26,44±15,79		0,049 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ki-Kare Testi<sup>2</sup>Mann Whitney U Testi

Tümör depoziti varlığı ile lokal nüks ve sistemik yayılım ilişkisi incelendiğinde, sağ kolon tümörüne sahip hastalarda lokal nüks ve sistemik yayılım açısından anlamlı fark izlenmedi (p>0.05) (**Tablo 6**). Sol kolon tümörüne sahip hastalarda ise tümör depoziti varlığında lokal nüks oranlarında anlamlı fark izlenmezken (p>0.05), sistemik yayılım açısından anlamlı fark izlendi (p<0.05) (**Tablo 7**).

**Tablo 6.** Sağ kolon tümör depoziti-lokal nüks, sistemik yayılım ilişkisi

Sağ kolon (n=126)		Tümör depoziti				P değeri
		Yok		Var		
		n=108	%	n=18	%	
Lokal nüks	Yok	106	(98,15)	18	(100,00)	0,561
	Var	2	(1,85)	0	(,00)	
Sistemik hastalık	Yok	76	(70,37)	12	(66,67)	0,751
	Var	32	(29,63)	6	(33,33)	

<sup>1</sup>Ki-Kare Testi**Tablo 7.** Sol kolon tümör depoziti-lokal nüks, sistemik yayılım ilişkisi

Sol kolon (n=118)		Tümör depoziti				P değeri
		Yok		Var		
		n=95	%	n=23	%	
Lokal nüks	Yok	91	(95,79)	23	(100,00)	0,371
	Var	4	(4,21)	0	(,00)	
Sistemik hastalık	Yok	62	(65,26)	10	(43,48)	0,05
	Var	33	(34,74)	13	(56,52)	

<sup>1</sup>Ki-Kare Testi

Tümör depoziti bulunan ve bulunmayan hastaların sağkalım analizlerinde hastalıksız sağkalım (DFS/ay) ve genel sağkalım (OS/ay) süreleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 8**)

**Tablo 8.** Tümör depoziti-hastalıksız ve genel sağkalım (Kaplan- Meier analizi)

	Tümör depoziti	Tahmin	Standt. hata	%95 güven aralığı		P değeri
				Alt sınır	Üst sınır	
Hastalıksız sağkalım (DFS)	Yok	65,456	2,523	60,511	70,401	0.089
	Var	53,177	6,095	41,230	65,124	
	Toplam	63,760	2,351	59,152	68,369	
Genel sağkalım (OS)	Yok	67,405	2,478	62,549	72,261	0.067
	Var	54,362	5,654	43,279	65,444	
	Toplam	65,627	2,309	61,101	70,153	

Tümörün yerleşim yerine göre yapılan subgrup sağkalım analizinde, sağ kolon tümörlerinde tümör depoziti bulunan ve bulunmayan hastaların hastalıksız sağkalım (DFS/ay) ve genel sağkalım (OS/ay) sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 9**) (**Şekil 6**).

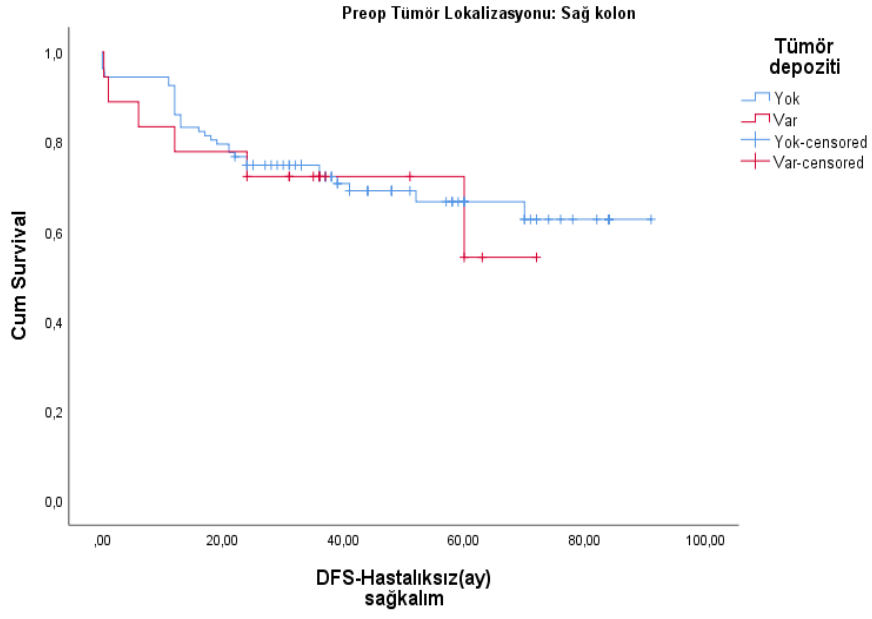
**Tablo 9.** Sağ kolon- Tümör depoziti-hastalüksız ve genel sağkalım (Kaplan- Meier analizi)

SAĞ KOLON	Tümör depoziti	Tahmin	Standt. hata	%95 güven aralığı		P değeri
				Alt sınır	Üst sınır	
Hastalüksız sağkalım (DFS)	Yok	66,282	3,576	59,273	73,290	0.711
	Var	52,236	6,730	39,044	65,427	
	Toplam	65,591	3,368	58,989	72,193	
Genel sağkalım (OS)	Yok	68,606	3,501	61,744	75,468	0.694
	Var	53,565	6,305	41,208	65,923	
	Toplam	67,799	3,310	61,311	74,287	

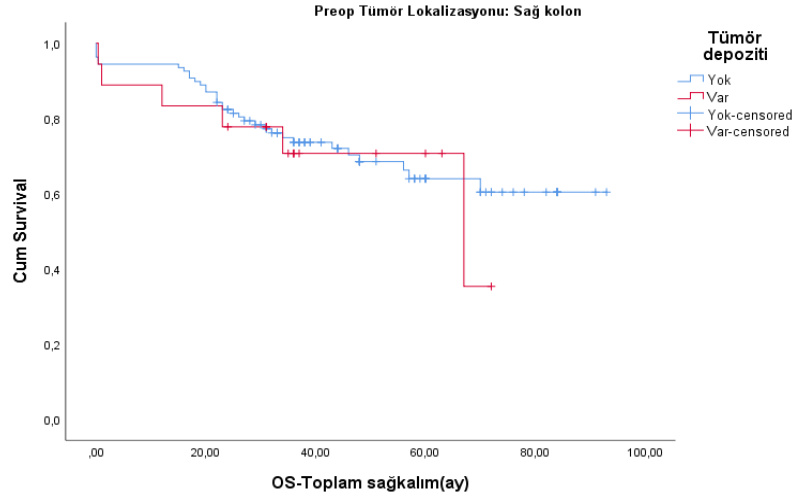
Sol kolon tümörlerinde ise tümör depoziti bulunan ve bulunmayan hastaların hastalüksız sağkalım (DFS/ay) ve genel sağkalım (OS/ay) sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ) (**Tablo 10**) (**Şekil 7**). Tümör depoziti olan hastalar daha kısa hastalüksız sağkalım ve daha kısa genel sağkalım sürelerine sahipti (47 ay (%95 CI 32-62,  $p=0.05$ ), ve 49 ay (%95 CI 35-62,  $p=0.035$ )) (**Tablo 10**) (**Şekil 7**).

**Tablo 10.** Sol kolon-Tümör depoziti-hastalüksız ve genel sağkalım (Kaplan- Meier analizi)

SOL KOLON	Tümör depoziti	Tahmin	Standt. hata	%95 güven aralığı		P değeri
				Alt sınır	Üst sınır	
Hastalüksız sağkalım (DFS)	Yok	61,917	3,147	55,749	68,084	<b>0.05</b>
	Var	47,714	7,753	32,517	62,911	
	Toplam	61,407	3,117	55,298	67,517	
Genel sağkalım (OS)	Yok	66,224	3,418	59,525	72,923	<b>0.035</b>
	Var	49,245	6,905	35,710	62,780	
	Toplam	63,675	3,108	57,582	69,767	

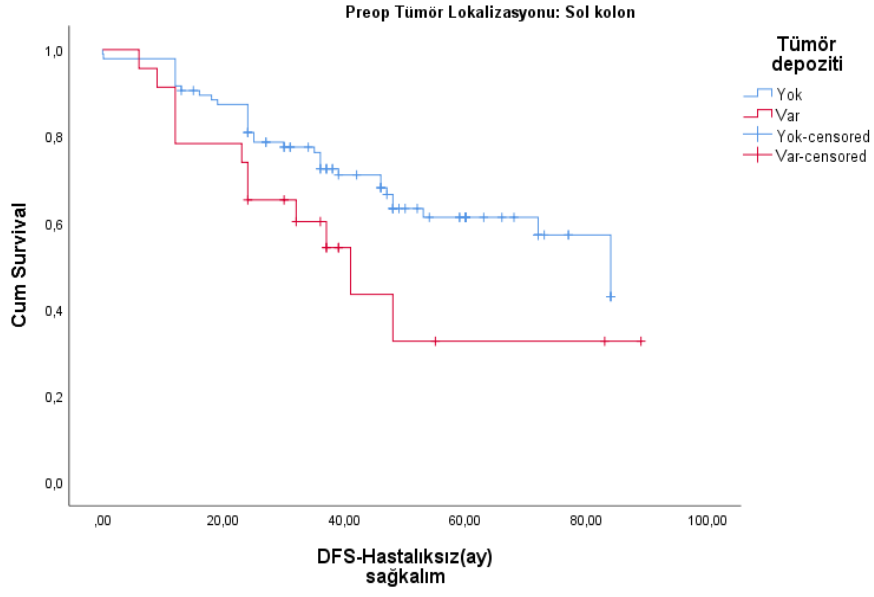


a)

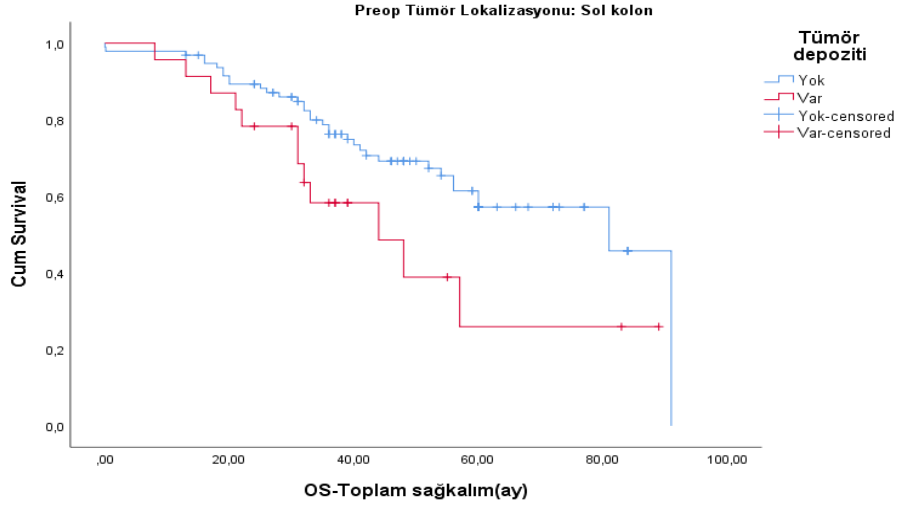


b)

**Şekil 4.** Sağ kolon tümörlerinde tümör depositi görülen ve görülmeyen gruplar arasında a) Hastaliksiz sağkalım (DFS) ve b) Genel sağkalım eğrisi (OS)



a)



b)

**Şekil 5.** Sol kolon tümörlerinde tümör depoziti görülen ve görülmeyen gruplar arasında a) Hastaliksiz sağkalım (DFS) ve b) Genel sağkalım eğrisi (OS)

## 7. TARTIŞMA

Gastrointestinal sistemin en sık görülen malignitelerinden biri kolon kanseri olup halen küratif tek tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi rezeksiyonun hedefi primer tümörün cerrahi temiz sınırlar ve bölgesel lenf nodları ile çıkarılması ve daha sonra gastrointestinal devamlılığın yeniden oluşturulmasıdır.

Kolon tümörlerinin prognozunu başlıca tümörün evresi belirlerken tümörün lokalizasyonu, mikrosatellit instabilite varlığı, tümör tomurcuklanması ve son zamanlarda özellikle patolojik spesmenlerde incelenen tümör depozitleri gibi bazı faktörlerinde prognozda etkili rol oynadığına dair raporlar bildirilmiştir. Tümör depozitleri, kolon tümörü çevresinde perikolonik adipoz dokuda bulunabilen lenf düğümlerinden bağımsız küçük tümör parçacıklarıdır [4]. Kolorektal kanserlerde görülme sıklığı %15 ila %17 arasında değişmektedir. Sağkalımla ilişkisini karşılaştıran birçok çalışmada tümör depoziti varlığının ileri evre hastalık ve kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuş olsa da [5-7] bu çalışmalarda tümör lokalizasyonu ilişkileri değerlendirilmemiştir. Sağ kolon ve sol kolon kanserlerinin farklı embriyolojik, fizyolojik, genetik ve klinik özelliklere sahip olmaları nedeniyle prognozlarında farklı seyrediyor olması tümör depoziti varlığının bunda etkin bir faktör olabileceğini düşündürdü. Biz de çalışmamızda sağ ve sol kolon kanserli hastalarda tümör depoziti insidansını, tümör lokalizasyonu ile ilişkisini ve eğer varsa onkolojik sonuçlar üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Sağ ve sol kolon kanseri sebebiyle opere edilen toplam 244 hastanın demografik verileri arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, ASA, ECOG skoru, tümör evresi, lokalizasyonu ve adjuvan kemoterapi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kadın hastalarda sağ kolon tümörü biraz daha fazla görülürken erkeklerde sol kolon tümörü fazla izlendi. Literatürde de iki farklı tümör lokalizasyonunun karşılaştırıldığında, sağ kolon tümörlü hastaların çoğunluğunu kadın hastaların oluşturduğu, klinik olarak daha sessiz ve daha ileri T evresine sahip olduğu, müsinöz adenokarsinom oranının fazla ve differansiyasyon derecesinin kötü olduğu bildirilmiştir [43,44]. Bunun yanı sıra sol kolon tümörleri daha semptomatik seyrettiği için genelde daha düşük evrede saptanmaktadır. Diğer yandan bazı çalışmalar sağ kolon kanserlerinin daha iyi prognoza sahip olduğu bildirmektedir [45,46]. Weiss ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tümör lokalizasyonuna

bağlı anlamlı fark saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada evre II hasta grubunda sağ kolon kanserli hastalar sol kolon kanserli hastalara göre daha iyi prognoza sahip oldukları, ( $p=0.001$ ), fakat evre III hasta grubunda ise sağ kolon yerleşimli kolon kanserli hastaların diğer gruba göre daha kötü prognoza sahip olduğu bildirilmiştir ( $p=0.001$ ) [46].

Çalışmamızda yine literatürle uyumlu olarak sağ kolona lokalize tümörlerde müsinöz tümör histopatolojik alt tipini sol kolon tümörlerine kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla oranda olduğunu tespit ettik (%31,74'e karşı %16,10,  $p<0.05$ ). Sol kolon tümörlerinde ise düşük grade tubuloglandüler tip daha fazla orandaydı (%54,24'e karşı %36,51,  $p<0.05$ ).

Tümör tomurcuklanması kolorektal kanserlerde iyi bilinen, bağımsız bir prognostik faktördür. Ueno ve arkadaşları tarafından 2002 yılında tanımlanan bu histopatolojik bulgular metastaza yönelik ilk adımları temsil ettiği düşünülmekte ve tomurcuklanan hücrelerin göç etme, lenfatik ve vasküler yapılara yayılma, bölgesel lenf düğümlerine ve uzak organlara metastaz yapma kabiliyetine sahip olduğu inanılmaktadır [47]. Çalışmamızdaki tümör tomurcuklanması oranlarına baktığımızda sağ kolonda %3.97 olarak saptanırken sol kolonda %5.93 oranında izlendi. Sol kolon tümörlerinde biraz daha fazla oranda tümör tomurcuklanması olmasına rağmen sağ kolonda bulunma oranları ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). İstatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da sağ kolonda az görülme sebebi mikrosatellit instabilite yüksek tümörlerin hem bizim çalışmamızda hem de literatür genelinde sağ kolonda daha fazla görülmesi ile ilişkili olabilir. Çünkü mikrosatellit instabilitesi olan sağ kolon tümörlerinin daha iyi prognoza sahip olduğu bilinmektedir. Literatürde bu konu MSI riski yüksek olan kolon kanserlerinde tomurcuklanma ve metastatik eğilimi baskılayabilecek oldukça aktif bir immün mikroçevreye sahip olması ile açıklanmaktadır [32,33].

Kolon tümörlerinde lenfovasküler ve perinöral invazyon bulguları kötü prognostik faktörler olarak bilinen iki histopatolojik parametredir. Çoğunlukla ileri evre kolon tümörlerin varlığında daha yaygın olarak gözlenmektedir ve hastanın postoperatif adjuvan tedavisinin düzenlenmesinde temel belirleyici faktörlerdendir. Çalışmamızın verilerinde sağ kolon ve sol kolon tümörleri için lenfovasküler invazyon varlığı sırasıyla %64 ve %61 olarak bulundu. İstatistiksel olarak aralarında anlamlı fark saptanmadı. Perinöral invazyon varlığı ise sırasıyla %32 ve %38 olarak bulundu, sol kolon tümörlerinde perinöral invazyon istatistiksel olarak anlamlı olmasa da biraz daha fazla oranda izlendi.

Kolon tümörlerinin yaklaşık %15-20'sinde bulunan mikrosatellit instabilite durumu, hücre nükleusunda bulunan ve DNA tamir genlerinin fonksiyonlarını sağlayan nükleotid dizinlerinin boyutlarındaki değişime bağlı DNA tamir genlerinin yanlış eşleşmesi ve sonucunda fonksiyon görememe olarak tanımlanmıştır. MSI durumu polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yada immunhistokimya yöntemi ile tespit edilmektedir. PCR tekniği pahalı ve kompleks bir yöntem iken, immunhistokimya ucuz, pratik ve sonuçları güvenilir olması nedeniyle daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Genellikle hastalar MSI riski yüksek yada MSI riski düşük (mikrosatellit stabil-MSS) olarak değerlendirilmektedir. NCCN rehberinde MSI yada MSI yüksek risk evre II tümörler için adjuvan tedavi (5-FU) gerekmeksizin daha iyi prognoza sahip olduklarını fakat evre III ve IV tümörler için sonuçların tartışmalı olduğu bildirilmekte ise de genel kabul MSI tümörlerin daha iyi prognoza sahip olduğu ve özellikle sağ kolon tümörlerinde daha fazla oranda görüldüğü yönündedir [36,37,48,49]. Çalışmamıza dahil ettiğimiz sağ kolon tümürlü hasta grubunun yaklaşık %13'ünde MSI riskini yüksek olarak saptadık, bu literatür değerlerinden biraz daha düşük olsada kısmen uyumlu kabul edilebilir orandaydı. Sol kolon tümürlü hasta grubunda ise MSI riski yüksek hasta oranı oldukça düşük (%2) olarak bulundu ve sağ kolon ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.01$ ). Fakat sağ kolon tümürlü hasta grubunda MSI yüksek risk saptanması literatür verileri ile uyumlu idi. MSI durumu yüksek ve düşük hasta gruplarının tümör tomurcuklanması, lenfovasküler ve perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu, histolojik grade, histolojik tip, tümör depozitleri gibi diğer prognostik faktörler ile ilişkisine bakıldığında, sadece histopatolojik tip ve negatif lenf nodu sayısı ile arasında anlamlı ilişki saptandı. Kötü histopatolojik tip, örneğin taşlı yüzük hücreli tümörler ve müsinöz tümörler gibi, MSI riski düşük grupta izlenirken, lenf nodu negatifliği MSI riski yüksek grupta daha fazla bulundu. Bu bulgularımız MSI yüksek riskli hastaların neden daha iyi prognoza sahip olduğunu destekler nitelikteydi.

Diğer bir prognostik faktör olan tümör depozitleri kolon kanserlerinin yaklaşık %20'sinde bulunur. TNM evreleme sisteminin son edisyonunda tümör depozitleri, subserozal, mezenter ve perikolik dokularda bulunan kanser hücrelerinin oluşturduğu lokal agregatlar olarak tanımlanmış ve lenf nodu evreleme kısmına eklenmiştir. Böylece lenf nodu tutulumu olmasa dahi tümör depozitlerinin varlığı N1c olarak tanımlanarak evre III kolon tümörü olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Bunun tedavi planını değiştirmesi ve lenf nodu tutulumu olmayan hastaların evre III kabul edilerek adjuvan kemoterapi tedavi

almalarını sağlamıştır [50,51]. Literatürde tümör depozitleri ile ilgili çalışmalar tek merkezli, az sayıda hasta içeren retrospektif çalışmalar olmasına karşın kötü prognostik faktör olduğu genel kabul görmüştür. Harrison ve arkadaşları, çekum ve sağ kolon adenokarsinomlu hastalarda yaptıkları çalışmada tümör depoziti varlığının sağkalım için bağımsız bir prediktör faktör olduğunu bildirmişlerdir [52]. Farklı çalışmalarda da tümör depoziti varlığı ve sayısı ile tümörün lenfovasküler ve perinöral invazyonu ve lenf nodu metastazları arasında güçlü korelasyon olduğu gösterilmiştir [27]. Bizim çalışmamızda kolon tümörlü toplam 244 hastanın 41'inde (%17) tümör depoziti rapor edildi. Bu oran literatür sonuçları ile uyumlu idi. Daha önceki çalışmalarda tümör depozitinin varlığı genel olarak değerlendirilmiş tümör lokalizasyonu ile ilişkisi araştırılmamıştı. Bizde bu çalışmamızda tümör depozitlerinin varlığı ile tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Buna göre vaka serimizde sağ kolon ve sol kolon tümörlerinde depozit varlığı ayrı ayrı değerlendirildiğinde görülme oranı sırasıyla %14 ve %19 olarak tespit edildi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olsada sol kolon tümörlerinde tümör depoziti görülme oranı daha fazlaydı ( $p>0.05$ ). Kemer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tümör depozitlerine bağlı hastalık nüksünün yüksek olması sebebiyle izole tümör depozitleri görülen tüm lenf nodu negatif evre II hastaların adjuvan kemoterapiye yönlendirilmesi ve evre III olarak sınıflandırılması gerektiğini bildirmiştir [50]. Kendi çalışmamızda sağ kolon tümörlerinde lokal nüks ve sistemik yayılım oranları incelendiğinde için tümör depoziti olan grup ile olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 6**,  $p>0.05$ ). Sol kolon tümörleri için nüks ve sistemik yayılım oranları incelendiğinde lokal nüks açısından tümör depoziti olan grup ile olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaz iken, sistemik yayılım açısından tümör depoziti olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla %57'ye karşın %35,  $p=0,05$ , **Tablo 7**). Bu sonucun tümör depozitine sahip sol kolon tümörlerinde tedavi planlamasında göz önüne alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Tüm hastalar tümör lokalizasyonu dikkate alınmaksızın tümör depoziti bulunan ve bulunmayan olarak iki gruba ayrılıp sağkalım analizleri incelendiğinde hastalıksız sağkalım (DFS/ay) ve genel sağkalım (OS/ay) süreleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 8**). Hastalar tümör lokalizasyonuna göre alt iki gruba ayrılarak tümör depoziti bulunan ve bulunmayan sağ ve sol kolon tümörlü hastalar

olarak hastaliksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) analizleri incelendiğinde, sağ kolon tümörlü hastalarda tümör depoziti olmayan grupta ortalama hastaliksız sağkalım 66 ay iken, tümör depoziti olan grupta 52 ay idi. Tümör depoziti olan grubun ortalama hastaliksız sağkalım süresi daha az olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ , **Tablo 9, Şekil 4**). Genel sağkalım süreleri karşılaştırıldığında tümör depoziti olmayan grupta ortalama genel sağkalım 68 ay iken, tümör depoziti olan grupta 54 ay bulundu. Tümör depoziti olan grubun ortalama genel sağkalım süresi daha az olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ , **Tablo 9, Şekil 4**). Sol kolon tümörlü hastalarda tümör depoziti olmayan grupta ortalama hastaliksız sağkalım 61 ay iken, tümör depoziti olan grupta 47 ay idi. Tümör depoziti olan grubun ortalama hastaliksız sağkalım süresi daha az olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ , **Tablo 10, Şekil 5**). genel sağkalım süreleri karşılaştırıldığında tümör depoziti olmayan grupta ortalama genel sağkalım 66 ay iken, tümör depoziti olan grupta 49 ay bulundu. Tümör depoziti olan grubun ortalama genel sağkalım süresi daha azdı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ , **Tablo 10, Şekil 5**).

Çalışmamızın limitasyonlarından en önemlileri tek merkezli ve retrospektif olmasıdır. Yine dosyalarda istemsiz veri kaybı bias için risk oluşturmaktadır. Hastaların postoperatif adjuvan tedavi protokollerinin standardize edilememesi sonuçlarımızın güvenilirliğini azaltmaktadır.

## 8. SONUÇ

Kolon kanserlerinin prognozunu olumsuz yönde etkileyen faktörlerle ilgili yapılan çalışmaların bir bölümü tümör depozitleri üzerine yoğunlaşmıştır. Çalışmaların büyük bir bölümünü içeren küçük, tek merkezli retrospektif çalışmalarda tümör depozitinin varlığı tüm kolon bölgelerini kapsayacak şekilde genel olarak değerlendirilmiş ve tümör lokalizasyonu ile ilişkisi araştırılmamıştır. Sağ kolon ve sol kolon kanserlerinin prognozlarının farklı seyrediyor olması tümör depoziti varlığının bunda etkin bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda özellikle sol kolona lokalize tümörlerde tümör depoziti varlığının hastalısız sağkalım ve genel sağkalım süresini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olumsuz etkilediğini ve sol kolon tümörlerinin postoperatif adjuvan tedavi planlamasında bu sonucun göz önüne alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

## 9. KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Key Statistics for Colorectal Cancer: How Common Is Colorectal Cancer? Available at: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/key-statistics.html>. Accessed July 7, 2017
2. Corman ML, Veidenheimer MC, Collier JA. Colorectal carcinoma: a decade of experience at the Lahey Clinic. *Dis Colon Rectum*. 1979; 22(7):477–479
3. Narayanan S, Gabriel E, Attwood K, Boland P, Nurkin S. Association of Clinicopathologic and Molecular Markers on stage-specific survival of right versus left Colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17:e671–8.
4. Network NCC. Colon cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 2015; version 2.2016.
5. Nagtegaal ID, Quirke P. Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review. *Histopathology*. 2007 Aug;51(2):141–149.
6. Nagtegaal ID, Tot T, Jayne DG, et al. Lymph nodes, tumor deposits, and TNM: are we getting better? *J Clin Oncol*. 2011 Jun;29(18):2487–2492.
7. Ueno H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, et al. Peritumoral deposits as an adverse prognostic indicator of colorectal cancer. *Am J Surg*. 2014 Jan;207(1):70–77.
8. P. J. Lunniss, “Large intestine”, içinde Gray’s Anatomy, The Anatomical Basis of Clinical Practice, 41. baskı, S. Standring, Ed. Elsevier, 2016, ss. 1136– 1153.
9. Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, Chang DC, Ahuja N. Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2388-2394.
10. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. *Colorectal Dis*. 2009 May;11(4):354-64
11. Massarweh NN, Haynes AB, Chiang YJ et al. Adequacy of the National Quality Forum’s Colon Cancer Adjuvant Chemotherapy Quality Metric: Is 4 Months Soon Enough? *Ann Surg* 2015 Aug;262(2):312–20.
12. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006 May 1;24(13):2059–64.

13. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J. Not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: Results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007 Aug 10;25(23):3456–61. therapy for stage II and III colon cancer: Who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004;15;22(10):1797–806.
14. De Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ et al. Bevacizumab plus oxaliplatin- based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(12):1225–33
15. Kerr RS, Love S, Segelov E et al. Adjuvant capecitabine plus bevacizumab versus capecitabine alone in patients with colorectal cancer (QUASAR 2): An open- label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1543–57.
16. Hermanek P, Mansmann U, Staimmer DS, Riedl S, Hermanek P. The German experience: The surgeon as a prognostic factor in colon and rectal cancer surgery. *Surg Oncol Clin N Am* 2000;9:33–49.
17. Hermanek PJ, Wiebelt H, Riedl S, Staimmer D, Hermanek P. Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group. *Chirurg* 1994;65:287–97.
18. Merkel S, Weber K, Matzel KE, Agaimy A, Göhl J, Hohenberger W. Prognosis of patients with colonic carcinoma before, during and after implementation of complete mesocolic excision. *Br J Surg* 2016;103:1220–9.
19. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000; 88: 1739-1757.
20. Cohen AM, Tremiterra S, Candela F, Thaler HT, Sigurdson ER. Prognosis of node-positive colon cancer. *Cancer* 1991; 67: 1859-1861.
21. Elsaleh H, Joseph D, Grieu F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* 2000; 355: 1745-1750.
22. Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Prognostic factors in 1,138 Iranian 48 colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2008; 2008; 23: 683-688.
23. Menten BB, Leventoğlu S. Kolorektal kanserlerin klinik özellikleri. *Türkiye Klinikleri J Surgery* 2004; 9: 36-38.

24. Song YX, Gao P, Wang ZN, et al. Can the tumor deposits be counted as metastatic lymph nodes in the UICC TNM staging system for colorectal cancer? *PloS ONE*. 2012;7(3):e34087.
25. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol*. 2007;20(8):843–855.
26. Ueno H, Mochizuki H, Shirouzu K, et al. Actual status of distribution and prognostic impact of extramural discontinuous cancer spread in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29(18):2550–2556.
27. Prabhudesai A, Arif S, Finlayson CJ, Kumar D. Impact of microscopic extranodal tumor deposits on the outcome of patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(11):1531–37.
28. Ueno H, Mochizuki H. Clinical significance of extrabowel skipped cancer infiltration in rectal cancer. *Surg Today*. 1997;27(7):617–22.
29. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol*. 2017 Sep;30(9):1299- 311.
30. Galvan JA, Helbling M, Koelzer VH, Tschan MP, Berger MD, Hadrich M, et al. TWIST1 and TWIST2 promoter methylation and protein expression in tumor stroma influence the epithelial- mesenchymal transition-like tumor budding phenotype in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2015 Jan 20;6(2):874-85.
31. Liotta LA, Kohn E. Anoikis: cancer and the homeless cell. *Nature*. 2004 Aug 26;430(7003):973-4.
32. Desmedt, Letal., Micro satellite instable vs stable colon carcinomas: analysis of tumour heterogeneity, inflammation and angiogenesis. 2015. 113(3): p. 500.
33. Graham, R.P., et al., Tumor Budding in Colorectal Carcinoma: Confirmation of Prognostic Significance and Histologic Cutoff in a Population-based Cohort. *Am J Surg Pathol*, 2015. 39(10): p. 1340-6.
34. Klingbiel D, Saridaki Z, Roth AD, Bosman FT, Delorenzi M, Tejpar S. Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: Results of the PETACC-3 trial.

35. Missiaglia E, Jacobs B, D’Ario G, Di Narzo AF, Sonesson C, Budinska E, Popovici V, Vecchione L, Gerster S, Yan P, Roth AD, Klingbiel D, Bosman FT, Delorenzi M, Tejpar S. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol.* 2014;25:1995-2001.
36. Zaanan A, Fléjou JF, Emile JF et al. Defective mismatch repair status as a prognostic biomarker of disease-free survival in stage III colon cancer patients treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2011;17 (23):7470–8.
37. Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN et al. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *Journal of the National Cancer Institute* 2011;103:863–75.
38. F. T. Bosman, F. Carneiro, R. H. Hruban, ve N. D. Theise, Ed., WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 5. baskı. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2019.
39. J. R. Goldblum, “Large Bowel”, içinde Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology, 11. baskı, J. Rosai, Ed. Elsevier, 2017, ss. 648–687.
40. K. Derwinger, K. Kododa, E. Bexe-Lindskog, ve H. Taflin, “Tumour differentiation grade is associated with TNM staging and the risk of node metastasis in colorectal cancer”, *Acta Oncol. (Madr).*, c. 49, sayı 1, ss. 57–62, 2010.
41. N. Hugen, J. J. P. Van Beek, J. H. W. De Wilt, ve I. D. Nagtegaal, “Insight into mucinous colorectal carcinoma: Clues from etiology”, *Ann. Surg. Oncol.*, c. 21, sayı 9, ss. 2963–2970, Nis. 2014.
42. U. Nitsche vd., “Mucinous and signet-ring cell colorectal cancers differ from classical adenocarcinomas in tumor biology and prognosis”, *Ann. Surg.*, c. 258, sayı 5, ss. 775–783, Kas. 2013.
43. Zenger S, Gurbuz B, Can U, Bilgic C, Sobutay E, Postgil Yilmaz S, Balik E, Yalti T, Bugra D. Clinicopathological importance of colorectal medullary carcinoma. *European Surgery.* 2019;51:308-314.
44. Lee GH, Malietzis G, Askari A, Bernardo D, Al-Hassi HO, Clark SK. Is right- sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? - a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:300-308.

45. Yang J, Du XL, Li ST, Wang BY, Wu YY, Chen ZL, Lv M, Shen YW, Wang X, Dong DF, Li D, Wang F, Li EX, Yi M, Yang J. Characteristics of Differently Located Colorectal Cancers Support Proximal and Distal Classification: A Population-Based Study of 57,847 Patients. *PLoS One*. 2016;11:e0167540.
46. Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, King J, LoConte N, Kennedy G, Smith MA. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results--Medicare data. *J Clin Oncol*. 2011;29:4401-4409.
47. Ueno, H., et al., Tumour budding as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. 2002. 40(2): p. 127-132.
48. Wang, B., Li, F., Zhou, X. et al. Is microsatellite instability-high really a favorable prognostic factor for advanced colorectal cancer? A meta-analysis. *World J Surg Onc* 17, 169 (2019).
49. M. K. Washington, "Colorectal Carcinoma Selected Issues in Pathologic Examination and Staging and Determination of Prognostic Factors", *Arch Pathol Lab Med*, c. 132, sayı 10, ss. 1600–1607, Eki. 2008.
50. Belt EJ, van Stijn MF, Bril H, de Lange-de Klerk ES, Meijer GA, Meijer S, et al. Lymph node negative colorectal cancers with isolated tumor deposits should be classified and treated as stage III. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(12):3203-11.
51. Wong-Chong, N., Motl, J., Hwang, G., Nassif Jr, G. J., Albert, M. R., Monson, J. R., & Lee, L. (2018). Impact of tumor deposits on oncologic outcomes in stage III colon cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, 61(9), 1043-1052.
52. Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, Vander ZR. From Dukes through Jass: pathological prognostic indicators in rectal cancer. *Hum Pathol*. 1994;25(5):498–505.

## 10. EKLER

### Ek 1. Etik Kurul Onay Formu



T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Etik Kurulu

**PROJENİN ADI:** Kolorektal Kanselerde Tümör Depozitinin Onkolojik Sonuçlar Üzerine Olan Etkisi, Tümör Lokalizasyonu ve Tümör Histopatolojisi ile İlişkisi  
**PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ:** Dr. Öğr. Üyesi Ali Emre ATICI  
**PROJEDEKİ ARAŞTIRICILAR :** Arş. Gör. Dr. Günel MAMMADOVA  
**ONAY TARİHİ VE ONAY SAYISI:** 14.09.2020-75

**Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ali Emre ATICI**

75 protokol nolu “Kolorektal Kanselerde Tümör Depozitinin Onkolojik Sonuçlar Üzerine Olan Etkisi, Tümör Lokalizasyonu ve Tümör Histopatolojisi ile İlişkisi” isimli projeniz Enstitümüz Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve etik yönden uygunluğuna karar verilmiştir.

Prof. Dr. Feyze ARICIOĞLU  
Komisyon Başkanı

Doç. Dr. İlkşan DEMRİBÜKEN

Prof. Dr. Dilşad SAVH

Prof. Dr. Hülya AŞÇI

Prof. Dr. Tuğba TUNALI AKBAY

Prof. Dr. Nefise BAHÇECİK

Doç. Dr. Ümit UĞURLU

Doç. Dr. Betül OKUYAN

Av. Öncel Onur AKBAŞ



Marmara Üniversitesi Göztepe  
Kampüsü Sağlık Bilimleri  
Enstitüsü 34688 Kadıköy /  
İSTANBUL

0 (216) 414 44 23/12 (Faks)  
0 (216) 414 44 23

[saglik.ogrenci@marmara.edu.tr](mailto:saglik.ogrenci@marmara.edu.tr)  
<http://saglik.marmara.edu.tr>

Ayrıntılı bilgi için:  
Süleyman  
TÜRKMENOĞLU