

**T.C.
GENELKURMAY BASKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
GENEL CERRAHİ SERVİS ŞEFLİĞİ**

**KOLOREKTAL KANSERLERDE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ ve METASTATİK LENF NODU ORANININ
KLİNİK ÖNEMİ**

Serhat Tolga DERİCİ
Hv. Tbp. Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'nın
Genel Cerrahi Programı İçin Öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Mehmet Levhi AKIN
Prof. Tbp. Tuğg.

**İstanbul
2012**

ONAY SAYFASI

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'na:

“Kolorektal Kanselerde Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi ve Metastatik Lenf Nodu Oranının Klinik Önemi” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof. Tbp. Tuğg. Mehmet Levhi AKIN

Üye : Prof. Tbp. Tuğg. Mehmet Levhi AKIN

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Bülent GÜLEÇ

Üye : Doç. Hv. Tbp. Yb. Yavuz KURT

ONAY:

Hv. Tbp. Yzb. Serhat Tolga DERİCİ'nin 02/07/2012 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Sadettin ÇETİNER
Prof.Tbp.Tümgeneral
Askeri Tıp Fakültesi Dekanı
Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Genel Cerrahi Servis Şefliği'nin 02.02.2012 gün ve 1440-212-12/Gnl.Cerr.Ser. sayılı kararı gereği Genel Cerrahi Servisinde yapılmıştır.

Uzmanlık eğitimim boyunca, bana emeği geçen, bilgi, görgü ve deneyimlerini benimle paylaşan, sıcak ilgi, destek ve yakınlıklarını her zaman yanımda hissettiğim, gerek cerrahi sanatını öğrenmemde, gerekse bilimsel açıdan yetişmemde çok değerli katkı ve destekleri ile başta Klinik Şefi değerli hocam Prof. Dr. M. Levhi AKIN olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet YILDIZ (E), Prof. Dr. Bülent GÜLEÇ, Doç. Dr. Cengizhan YİĞİTLER, Doç.Dr. Yavuz KURT, Doç. Dr. İlker SÜCÜLLÜ, Doç. Dr. Ali İlker FİLİZ, Yrd. Doç. Dr. Ergun YÜCEL, Op. Dr. Yüksel Aydın (E), Op. Dr. Ali ARSLAN, Op. Dr. Serap A. GÜREK, Op. Dr. Ahmet Z. BALTA, Op. Dr. Zafer ŞENOL ve Op. Dr. Yavuz ÖZDEMİR'e teşekkürü bir borç bilirim.

Genel cerrahi uzmanlık eğitimim sırasında birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, tüm servis hemşireleri, teknisyen ve personellerine candan teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında desteğini aldığım, mesleğimle ilgili gelişimime katkıda bulunan, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, yoğun emek harcayan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. M.Levhi AKIN'a ve tezimin yazımı sırasında yoğun destek aldığım Doç. Dr. İlker SÜCÜLLÜ, Op. Dr. Yavuz ÖZDEMİR ve Or. Hem. Nalan A. ŞAHİN'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beni büyük özveri ve anlayışla destekleyen sevgili eşim Dr. F. Yeşim DERİCİ ve biricik kızım G. Delfin DERİCİ'ye ve aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Kolorektal kanserlerde prognostik faktörlerin değerlendirilmesi ve metastatik lenf nodu oranının klinik önemi

Kolorektal kanserlerde, yaş, tümör yerleşim yeri, evresi, ameliyat öncesi karsinoembriyonik antijen (CEA) değeri ve metastatik lenf nodu oranının genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine olan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Kliniğimizde Eylül 2001 ve Aralık 2011 tarihleri arasında kolorektal kanser nedeni ile opere edilmiş 479 hasta geriye dönük olarak çalışmaya dahil edildi. Olgular ameliyat esnasındaki yaşlarına göre 3 gruba, primer tümör yerleşim yerine göre 3 gruba, evresine göre 4 gruba, ameliyat öncesi dönemdeki serum CEA değerlerine göre 2 gruba ve metastatik lenf nodu sayısının toplam çıkarılmış lenf nodu sayısına oranına göre 4 gruba ayrıldı. Gruplar arası tanımlayıcı istatistiksel analizler için ki-kare ve Kruskal-Wallis parametrik olmayan testi ile Tek Değişkenli Analiz testi kullanıldı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ve log rank testi kullanılarak yapıldı. Sağkalım süresi, bölgesel nüks ve uzak metastaz üzerine etkili faktörler Çoklu Değişkenli Analiz ve Cox Regresyon Analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizin anlamlılığı için $p < 0.05$ değeri kabul edildi. Tüm hasta grubunda 5 yıllık sağkalım oranının %48.5 olduğu görüldü. Tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak serum CEA değerinin, metastatik lenf nodu oranının ve tümör evresinin hem hastalıksız sağkalım hem de genel sağkalım üzerine etkisinin olduğu, hasta yaşının genel sağkalım üzerine etkisinin olduğu ancak hastalıksız sağkalımı etkilemediği ve tümör yerleşim yerine göre yapılan sınıflamanın hem genel hem de hastalıksız sağkalım üzerine etkisinin olmadığı görüldü. Çok değişkenli analizlerde ise tümör evresi ve metastatik lenf nodu oranının genel sağkalım üzerine etkili olduğu, serum CEA değeri ve tümör evresinin ise hastalıksız sağkalım üzerine etkili olduğu görüldü. Kolorektal kanserli hastalarda metastatik lenf nodu oranının, hastalığın prognozunu belirlemede kullanışlı bir parametre olduğu değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler : Kolorektal kanser, prognostik faktör, metastatik lenf nodu oranı, karsinoembriyonik antijen, evre, sağkalım

Yazar Adı : Hv. Tbp. Yzb. S. Tolga DERİCİ
Danışman : Prof. Tbp. Tuğg. M. Levhi AKIN

SUMMARY

Evaluation of prognostic factors in colorectal cancer and clinical significance of metastatic lymph node ratio

We aimed to evaluate the effect of age, tumor localization, tumor stage, preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) and metastatic lymph node ratio on overall survival and disease free survival. A total of 479 patients with colorectal cancer, who were operated between September 1991 and December 2011, were included in this retrospective study. Patients were separated into 3 groups according to their age at surgery, 3 groups according to primary tumor localization, 4 groups according to TNM staging, 2 groups according to preoperative serum CEA levels and 4 groups according to ratio of metastatic lymph nodes to harvested total lymph nodes. Kruskal Wallis and Chi-square nonparametric tests and Univariate Variance Analysis Test are used for descriptive statistical analysis between groups. Survival analysis is done by Kaplan Meier method and log-rank test. Factors effecting overall survival and local recurrences were analyzed by multivariate Cox's regression analysis. *P* value of <0.05 was considered statistically significant. The cumulative five-year survival rate was 48.5% in these patients with colorectal cancer. It was found that serum CEA, metastatic lymph node ratio and TNM stage have an effect on overall survival and disease free survival, while age at surgery has an effect only on overall survival but not on disease free survival, and tumor localization has no effect on either overall survival or disease free survival in univariate analysis. It was also found that the tumor stage and metastatic lymph node ratio have an effect on overall survival while serum CEA level and tumor stage have an effect on disease free survival in multivariate analysis. It was concluded that metastatic lymph node ratio is a usefull parameter in predicting prognosis of colorectal cancer.

Key Words: Colorectal cancer, prognostic factor, lymph node ratio, carcinoembrionic antigene, stage, survival

Author : Hv. Tbp. Yzb. S. Tolga DERİCİ

Counsellor : Prof. Tbp. Tuğg. M. Levhi AKIN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kolon Embriyolojisi	2
2.2. Kolon ve Rektum Anatomisi	2
2.2.1. Kolon Anatomisi	2
2.2.1.1. Kolonun Arterleri	4
2.2.1.2. Kolonun Venleri	5
2.2.1.3. Kolonun Lenfatikleri	5
2.2.1.4. Kolonun Sinirleri	6
2.2.2. Rektum Anatomisi	6
2.2.2.1. Rektumun Arterleri	7
2.2.2.2. Rektumun Venleri	8
2.2.2.3. Rektumun Lenfatikleri	8
2.2.2.4. Rektumun Sinirleri	8
2.3. Kolon ve Rektum Histolojisi	8
2.3.1. Mukoza	9
2.3.2. Submukoza	9
2.3.3. Muskularis Propria	9
2.3.4. Seroza	10
2.4. Kolorektal Kanserler	10
2.4.1. Epidemiyoloji ve İnsidans	10
2.4.2. Etiyoloji	11
2.4.2.1. Aile Hikayesi ve Genetik	11
2.4.2.2. Beslenme ve Çevresel Faktörler	15
2.5. Kolorektal Kanser Klinik Belirtileri	17
2.5.1. Kronik Belirtiler	17
2.5.2. Akut Belirtiler	18
2.6. Tarama ve Tanı Testleri	19
2.6.1. Gaitada Gizli Kan Testi (GGK)	19
2.6.2. Gaitada DNA Analizi	19
2.6.3. Karsinoembriyonik Antijen (CEA)	19
2.6.4. Çift Kontrastlı Kolon Grafisi	20
2.6.5. Rijit Rektoskopi	20
2.6.6. Fleksibl Sigmoidoskopi	20

2.6.7. Kolonoskopi	20
2.6.8. Diğer Görüntüleme Yöntemleri	20
2.7. Kolorektal Kanser Histopatolojisi	21
2.7.1. Makroskopik Görünüm	21
2.7.2. Histolojik Sınıflandırma	21
2.8. Kolorektal Kanser Evrelemesi	22
2.8.1. Dukas Evrelemesi	22
2.8.2. Astler-Coller Evrelemesi	23
2.8.3. TNM Evrelemesi	24
2.9. Kolorektal Kanserlerde Tedavi	26
2.9.1. Evrelere Göre Tedavi Seçenekleri	26
2.9.2. Cerrahi Tedavi	27
2.9.3. Kemoradyoterapi	29
2.10. Kolorektal Kanserlerde Prognostik Faktörler	30
2.10.1. Tümörün Evresi	30
2.10.2. Rezidü Tümör (R) Varlığı	32
2.10.3. Lenfatik ve Venöz İnvazyon	32
2.10.4. Diferansiyasyon Derecesi	32
2.10.5. Tümörün Boyutu	33
2.10.6. Tümörün Yerleşim Yeri	33
2.10.7. Histolojik Tip	33
2.10.8. Tümöre Lenfoid Cevap	33
2.10.9. Tümörün Makroskopisi	33
2.10.10. Tıkanma ve Delinme	34
2.10.11. Serum CEA Düzeyi	34
2.10.12. Doku Moleküler Belirteçleri	34
2.10.13. Yaş	35
2.10.14. Cinsiyet	35
2.10.15. Metastatik Lenf Nodu Oranı	35
GEREÇ VE YÖNTEM	36
BULGULAR	37
4.1. Genel Veriler	37
4.2. Yaş Gruplarına Göre Değerlendirme	44
4.3. Tümör Yerleşim Yerine Göre Değerlendirme	48
4.4. Tümör Evresine Göre Değerlendirme	53
4.5. Ameliyat Öncesi CEA Değerine Göre Değerlendirme	58
4.6. Metastatik Lenf Nodu Oranına Göre Değerlendirme	63
TARTIŞMA	68
SONUÇ ve ÖNERİLER	72
KAYNAKLAR	73

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: Amerikan Kanser Üzerine Ortak Komite
APC	: Adenomatöz Polipozis Koli
APR	: Abdominoperineal Rezeksiyon
APUD	: Amin Prekürsör Karboksilasyon Hücreleri
ASCO	: Amerikan Klinik Onkoloji Topluluğu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
FAP	: Familial Adenomatöz Polipozis
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
GGK	: Gaitada Gizli Kan
HNPCC	: Herediter Non-Polipozis Kolon Kanseri
LAR	: Aşağı Anterior Rezeksiyon
MR	: Manyetik Rezonans
NCI	: Ulusal Kanser Enstitüsü
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
R	: Rezidü Tümör Varlığı
SEM	: Ortalamanın Standart Hatası
SPSS	: Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi
Tis	: Karsinoma in-situ
TNM	: Tümör Nod Metastaz
UICC	: Kansere Karşı Uluslararası Birlik
USA	: Amerika Birleşik Devletleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Kolorektal Anatomi	3
2.2. Kolon ve Rektumun Arteryel Dolaşımı	5
2.3. Anorektal Anatomi	6
2.4. Kolon Kanseri Gelişiminin Moleküler Modeli	11
2.5. Duker ve Astler-Coller Evrelemesi Şematik Görünümü	23
2.6. TNM Evrelemesi Şematik Görünümü	24
4.1. Genel Sağkalım Eğrisi	43
4.2. Hastalıksız Sağkalım Eğrisi	43
4.3. Yaş Gruplarına Göre Genel Sağkalım Eğrisi	48
4.4. Yaş Gruplarına Göre Hastalıksız Sağkalım Eğrisi	48
4.5. Tümör Yerleşim Yerine Göre Genel Sağkalım Eğrisi	52
4.6. Tümör Yerleşim Yerine Göre Hastalıksız Sağkalım Eğrisi	53
4.7. Tümörün Evresine Göre Genel Sağkalım Eğrisi	57
4.8. Tümörün Evresine Göre Hastalıksız Sağkalım Eğrisi	57
4.9. Ameliyat Öncesi CEA Değerine Göre Grupların Genel Sağkalım Eğrisi	62
4.10. Ameliyat Öncesi CEA Değerine Göre Grupların Hastalıksız Sağkalım Eğrisi	62
4.11. Metastatik Lenf Nodu Oranı Gruplarına Göre Genel Sağkalım Eğrisi	67
4.12. Metastatik Lenf Nodu Oranı Gruplarına Göre Hastalıksız Sağkalım Eğrisi	67

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. Kolorektal Kanserlerin TNM, Dukes ve Astler Coller Evrelemesi	26
2.2. Kolorektal Kanserlerde Evrelere Göre 5 Yıllık Sağkalım Oranları	31
4.1. Çalışmaya Alınan Hastaların Özelliklerine Göre Dağılım Tablosu	40
4.2. pT, pN, pM, TNM Evresi ve Metastatik Lenf Nodu Oranlarına Göre Hastaların Dağılımı	41
4.3. Takip Verilerine Göre Hastaların Dağılımı ve Sağkalım Verileri	42
4.4. Yaş Gruplarına Göre Hastaların Klinik ve Patolojik Özellikleri	46
4.5. Yaş Gruplarına Göre Hastaların TNM Evreleri	47
4.6. Yaş Gruplarına Göre Hastaların Takip Parametreleri	47
4.7. Tümör Yerleşim Yerine Göre Grupların Klinik ve Patolojik Özellikleri	50
4.8. Tümör Yerleşim Yerine Göre Grupların TNM Evreleri	51
4.9. Tümör Yerleşim Yerine Göre Grupların Takip Parametreleri	52
4.10. Tümör Evresine Göre Grupların Klinik ve Patolojik Özellikleri	55
4.11. Tümör Evresine Göre Grupların Takip Parametreleri	56
4.12. Ameliyat Öncesi CEA Değerine Göre Grupların Klinik ve Patolojik Özellikleri	60
4.13. Ameliyat Öncesi CEA Değerine Göre Grupların TNM Evreleri	61
4.14. Ameliyat Öncesi CEA Değerine Göre Grupların Takip Parametreleri	61

4.15. Metastatik Lenf Nodu Oranı Değerine Göre Grupların Klinik ve Patolojik Özellikleri	65
4.16. Metastatik Lenf Nodu Oranı Değerine Göre Grupların TNM Evreleri	66
4.17. Metastatik Lenf Nodu Oranı Değerine Göre Grupların Takip Parametreleri	66

GİRİŞ

Kolorektal kanser, dünyada en sık görülen 3. kanser tipi olup, kansere bağlı ölümlerde erkeklerde 2., bayanlarda 3. sıradadır (1). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 2010 yılı verilerine göre kolorektal kanserler; en sık görülen kanserler arasında kadınlarda üçüncü, erkeklerde dördüncü sırada yer almaktadır (2). Dünya genelinde her yıl yaklaşık 1 milyon yeni kolorektal kanser vakası bildirilmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kolorektal kanser insidansı 2011 yılı epidemiyolojik verilerine göre kadınlar için 41/100 bin; erkekler için de 55/100 bin olarak bildirilmiş olup mortalite her iki cinsiyet için de 17/100 bin olarak tespit edilmiştir (3).

Kolorektal kanserlerde prognoz, tümörün evresiyle yakından ilişkilidir. Beş yıllık sağkalım oranları, erken tanı konan lokalize hastalıkta %90; bölgesel yayılım gösteren hastalıkta %40-60; yaygın metastatik hastalıkta ise %10'un altında bulunmuştur (4-6).

Yapılan çalışmalarda pek çok faktör sağkalım ile ilişkilendirilmiş, rekürrens veya sağkalımdan sorumlu tek bir prognostik faktörün olmadığı gösterilmiştir. Tümörün bağırsak duvarındaki derinliği, bölgesel lenf nodu yayılımı ve uzak organ metastazı en önemli prognostik faktörler olarak kabul edilmiş ve çoğu evreleme sisteminin de temelini oluşturmuştur (7,8). Prognozun belirlenmesinde daha pratik, kullanışlı parametrelerin araştırılması için çeşitli çalışmalar yapılmış ve özellikle yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda metastatik lenf nodu oranının prognoz belirlenmesinde faydalı olabileceği öne sürülmüştür (9-12).

Bu çalışmada; kolorektal kanserli hastalarda; yaş, tümörün yerleşim yeri, tümörün evresi (TNM sınıflaması), ameliyat öncesi karsino-embriyonik antijen (CEA) düzeyi ve metastatik lenf nodu oranının retrospektif analizi yapılarak genel ve hastalıksız sağkalım üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1- Kolon Embriyolojisi

Gestasyonun dördüncü haftasında gelişen primitif bağırsak; ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut) ve son bağırsak (hindgut) olarak üç parçaya ayrılır. Orta bağırsaktan ince bağırsaklar (ana safra kanalı girişinin başlangıcından itibaren) ve transvers kolonun orta kısmına kadar olan kalın bağırsaklar gelişir. Bu bölümdeki bağırsak segmenti superior mezenterik arterden beslenir. Son bağırsaktan, transvers kolonun orta kısmından anüsün proksimaline kadar olan kalın bağırsaklar ve alt ürogenital trakt gelişir. Bu bağırsak segmentleri inferior mezenterik arter ile beslenir. Ektodermal kaynaklı olan distal anal kanal, beslenme ihtiyacını internal pudendal arterin dallarından sağlar.

Gebeliğin altıncı haftasında gelişen orta bağırsak abdominal kavitenin dışına çıkar. Orta bağırsak dördüncü hafta sonlanırken superior mezenterik arter etrafında saat yönünün tersine 270 derecelik dönüşünü tamamlayarak abdominal kavitedeki son halini alır.

Gelişmekte olan sonbağırsak, altıncı haftada anatomik bir septumla ventralde ürogenital sinüs ile dorsalde rektumla bölünen kloaka ile sonlanır. Anal kanal, ince anal membranın sekizinci haftada yırtılmasıyla oluşur. Alt anal kanaldaki dentate line endodermal sonbağırsak ile ektodermal doku arasındaki geçiş bölgesidir (13).

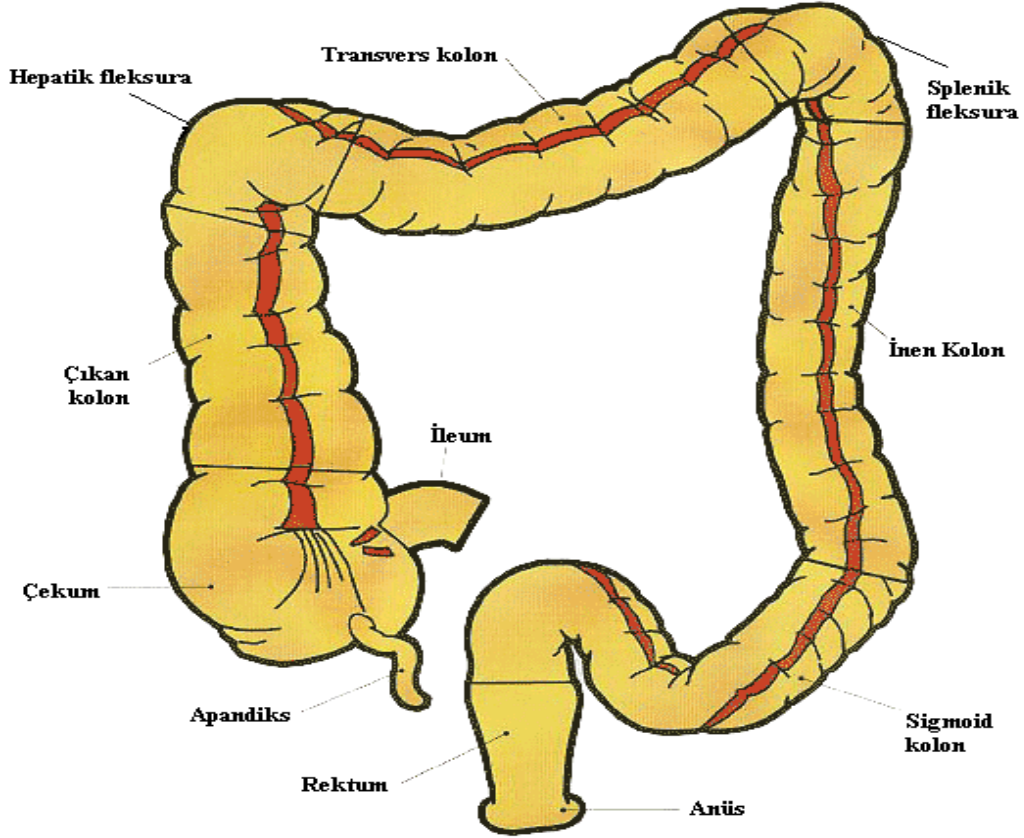
2. 2 Kolon ve Rektum Anatomisi

2.2.1. Kolon Anatomisi

Kolon ve rektum yaklaşık 150 cm uzunluğunda olup ileoçekal valvden başlar, değişken çaplı bir tüp şeklindedir ve anüste sonlanır (Şekil 2.1).

Terminal ileum, çekum komşuluğuna ileoçekal valv adı verilen, kalınlaşmış, meme başı şeklinde bir invajinasyon yoluyla boşalır. Treves'in

kıvrımı (ince bağırsak üzerindeki tek antimezenterik yağlı doku) distal ileumda, ileoçekal kapağın hemen proksimalinde yer alır.



Şekil 2.1: Kolorektal anatomi

Çekum çıkan kolonun antimezenterik tarafında bir çıkıntı olarak yer alır ve mezenteri olmayan büyük bir poştur. Çekum yaklaşık 7,5-8,5 cm çapındadır ve kolonun en geniş bölümüdür.

Çıkan kolon ortalama 15 cm uzunluğunda olup çekumdan karaciğer sağ alt lobunun alt yüzüne kadar uzanır ve burada hepatik fleksurayı yapar. İnen kolona benzer şekilde arka yüzü retroperitona yapışırken lateral ve ön yüzey peritonla örtülüdür.

Transvers kolon, hepatik fleksura ile splenik fleksura arasında uzanır ve ortalama 45 cm uzunluğundadır. Tamamen visseral periton tarafından kuşatılmıştır. Omentum, transvers kolonun ön-üst kenarına tutunur.

İnen kolon sol böbreğin ventral yüzünde uzanır ve splenik fleksuradan yaklaşık 25 cm aşağı doğru ilerler. İnen kolon çap olarak çıkan kolondan daha küçüktür. Pelvik giriş düzeyinde göreceli olarak daha ince duvarlı ve sabit inen kolon ile daha kalın duvarlı ve hareketli sigmoid kolon arasında geçiş vardır.

Sigmoid kolon, ortalama uzunluğu 40 cm olup 2,5 cm çapı ile kolonun en dar yeridir ve oldukça mobildir.

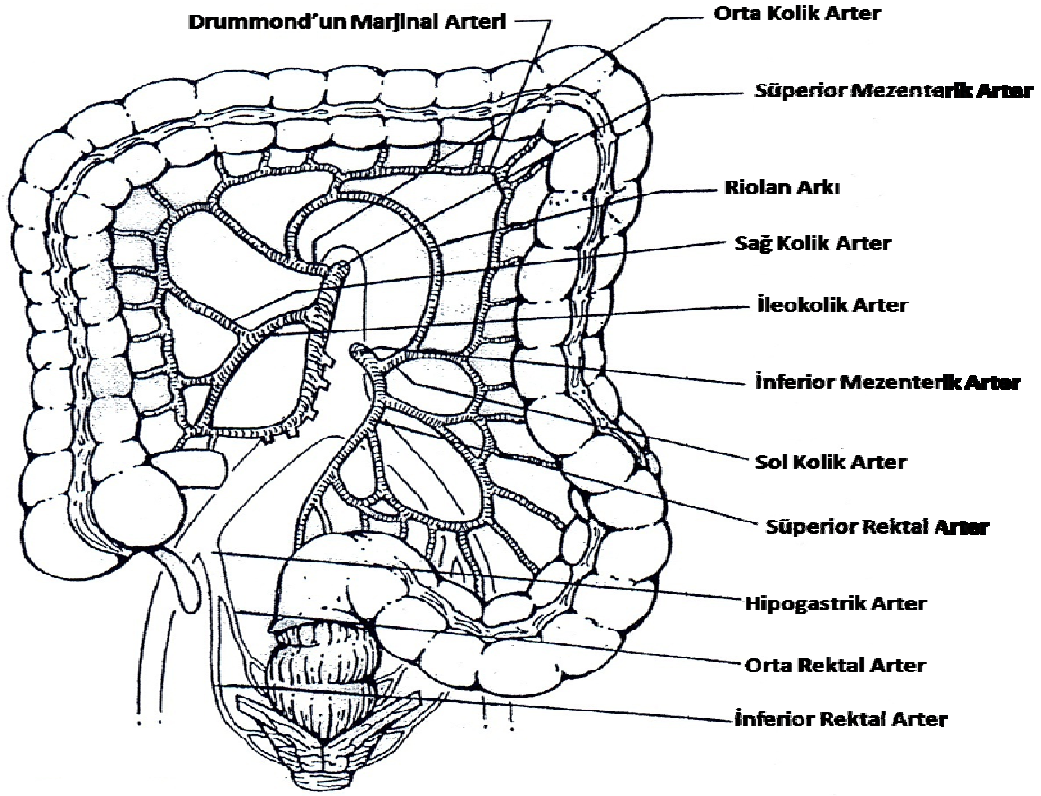
Kolon duvarı tabakaları sırasıyla mukoza, submukoza, içte sirküler kaslar, dışta longitudinal kaslar ve serozadır. Longitudinal kaslar tenya coli adı verilen üç düz banta ayrılır ve kolonun çevresinde birbirinden 120 derece mesafede bulunurlar. Tenyalar apendiks proksimalinde birleşir, proksimal rektumda sakral promontorium hizasında ayrı ayrı bantlar halinde ortadan kaybolurlar. Haustra koliler tenyalar arasındaki keselenmelerdir ve plika semilunaris adı verilen hilal biçimli yapılarla birbirinden ayrılırlar. *Apendices epiploica* tenyalara tutunan yağlı çıkıntılardır.

2.2.1.1.Kolonun Arterleri

Kolon ve rektumun kanlanması, superior ve inferior mezenterik damarlar aracılığıyla olur. Superior mezenterik arter, çekum, çıkan kolon ve transvers kolonu ileokolik ve orta kolik dalları ile besler. Inferior mezenterik arter infrarenal aortadan çıkarak inen kolonu, sigmoid kolonu ve üst rektumu sol kolik, sigmoidal ve superior rektal dalları ile besler.

Splenik fleksura hizasında superior ve inferior mezenterik arter arasında kollateraller bulunur. İleokolik, sağ, orta ve sol kolik arterler bir seri anastomoz damarları ile birbirlerine bağlanarak *Drummond*'un marjinal arterini oluştururlar. *Drummond*'un marjinal arteri kolonun mezenterik sınırı boyunca yer alır ve kolona vasa rectaları sağlar. *Riolan* arkı mezenter köküne yakın yerleşir. *Riolan*

arkı inferior mezenterik arterin sol kolik dalı ile superior mezenterik arterin orta kolik dalı arasındaki sabit olmayan bir damardır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Kolon ve rektumun arteriyel dolaşımı

2.2.1.2.Kolonun Venleri

Superior mezenterik ven; çekumu, çıkan kolonu ve transvers kolonu drene ederek splenik venle birleşip portal veni oluşturur. İnferior mezenterik ven; inen kolonu, sigmoid kolonu ve proksimal rektumu drene eder ve splenik vene katılır.

2.2.1.3.Kolonun Lenfatikleri

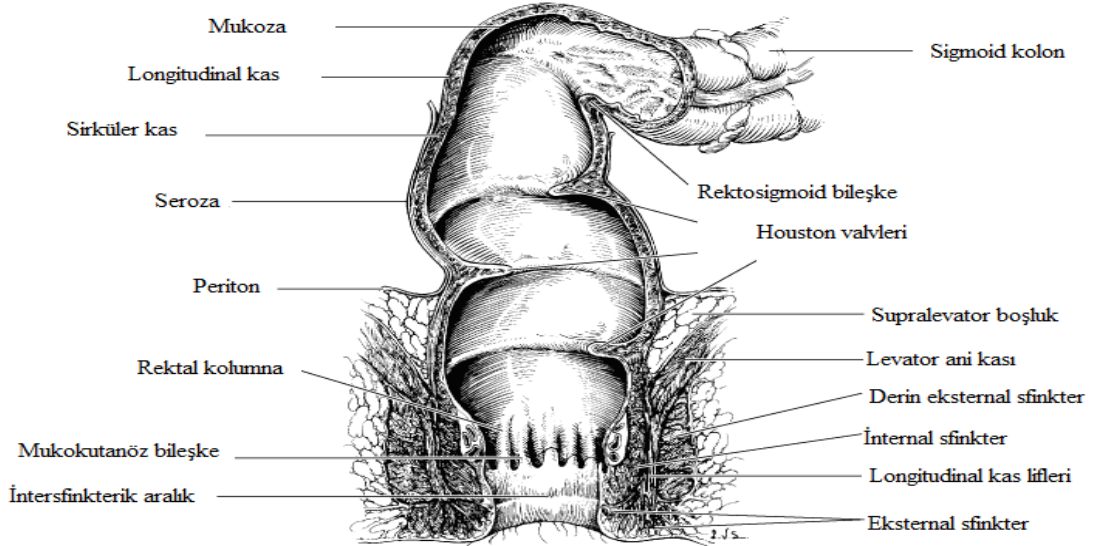
Arterler boyunca yer alan kalın bağırsak lenfatikleri dört ana ganglion grubunda toplandıktan sonra *cysterna chyli* aracılığıyla venöz sisteme dökülür.

2.2.1.4.Kolonun Sinirleri

Kalın bağırsağın innervasyonu otonom sinir sistemi ile olur. Sempatik sistem hareketleri ve sekresyonu inhibe ederken, parasempatik sistem uyarıcı etki gösterir. Sempatik lifler omurilikte Torakal 7-12' den çıkar ve submukozal (*Meissner*) ve myenterik (*Auerbach*) sinir uçlarında sonlanırlar. Parasempatik innervasyon, sağ kolonda sağ vagus ile sol kolonda Lumbal 1-3' den gelen lifler ile olur.

2.2.2. Rektum Anatomisi

Rektum 12-16 cm uzunluğunda, promontoriumdan anal kanala doğru uzanan gastrointestinal sistemin son parçasıdır (Şekil 2.3). Rektum, sakral 3. vertebra seviyesinden başlayarak sakral konkaviteyi doldurup, koksiks tepesinin 2-3 cm antero-inferiorunda anal kanal ile sonlanır. Sigmoid kolonun promontorium hizasında aşağı ve sakrum konkavitesine doğru döndüğü kısma rektosigmoid köşe adı verilir. Bu düzeyde kolonun 3 tenyası birleşerek rektumun longitudinal kasını oluştururlar.



Şekil 2.3: Anorektal anatomi

Rektum, 1/3 üst bölümünün ön ve yan yüzleri peritonla örtülüdür. Arkada sadece ince bir mezorektum bölümü peritonsuzdur. Rektumun 1/3 orta bölümünün sadece ön yüzü peritonla kaplıdır. Yanlar ve arka duvar peritonsuzdur. Periton, erkekte rektovezikal çukuru atlayarak vezikula seminalisler ve mesaneyi sarar. Kadında ise, rektouterin çukuru oluşturup vagina ve uterus üzerine geçer. Böylece rektumun 1/3 alt bölümü peritonsuz kalır.

Rektumun üç eğikliği vardır. Proksimal ve distal eğiklik sağa yatık iken ortadaki parça sola yatıktır. Bu birleşim yerleri lümen içinde *Houston*'ın valvleri olarak isimlendirilir. *Houston*'ın orta valvi anterior peritoneal refleksiyonla aynı seviyededir.

Waldayer'in fasyası dördüncü sakral vertebra hizasında başlayan ve rektumun önüne doğru yayılan, sakrumun damarlarını ve sinirlerini çevreleyerek uzanan sıkı rektosakral fasyadır. Ekstraperitoneal fasyanın önünde *Denonvilliers* fasyası yer alır ki bu erkeklerde rektovezikal septum, kadınlarda ise rektovajinal septumdur.

2.2.2.1.Rektumun Arterleri

Üst rektal arter, inferior mezenterik arterin uç dalıdır ve sigmoid kolon mezosu içinde üst rektuma ulaşır. İki yan dala ayrılır ve küçük dallar halinde üst rektum duvarına girer.

Orta rektal arter, arteria iliaca interna'nın yan dalıdır. 1/3 alt rektum ile anal kanalın üst kısmını kanlandırır.

Alt rektal arter, internal iliak arterin dalı olan arteria pudenda interna'dan çıkar. İskiorektal fossayı geçip anal sfinktere ulaşır.

Orta sakral arter, aort bifurkasyonunun 1cm üzerinden çıkar. Terminal dalları anal kanala ulaşır.

2.2.2.2.Rektumun Venleri

Rektum'un venleri seyri boyunca arterlere eşlik ederler. Üst rektal ven, inferior mezenterik ven aracılığı ile portal sisteme dökülür. Orta ve alt rektal ven, internal iliak ven aracılığı ile inferior vena kava'ya dökülür.

2.2.2.3.Rektumun Lenfatikleri

Lenfatik kanallar, seyirleri boyunca arterlere eşlik ederler. Üst ve orta rektum lenfatikleri inferior mezenterik lenf bezlerine dökülür. Rektumun alt kısmının lenfatikleri, superior rektal arteri izleyen lenfatikler tarafından drene edilerek inferior mezenterik lenf bezlerine dökülür.

Dişli çizginin üzerinde kalan anal kanalın lenfatikleri superior rektal lenfatikler yoluyla ya inferior mezenterik lenf bezlerine ya da lateralde internal iliak lenf bezlerine drene olurlar. Dişli çizginin altındaki bölümün lenfatik drenajı inguinal lenf bezlerine doğrudur.

2.2.2.4.Rektumun Sinirleri

Rektum otonom sinir sisteminin parasempatik ve sempatik lifleri ile inerve olur. Parasempatik inervasyon, sakral parasempatik sinirlerle (N.erigentes) gerçekleşir. Bu sinirler 2., 3. ve 4. sakral sinirlerden oluşur. Bu kökler rektumun ön ve lateralinde hipogastrik sinirler ile birleşerek pelvik plexusu oluştururlar. Bu plexustan çıkan karışık sinir lifleri rektum, internal anal sfinkter, prostat, mesane ve penisi inerve eder.

2.3. Kolon ve Rektum Histolojisi

Kolonun dört fonksiyonel tabakası vardır; İçten dışarıya doğru sırası ile mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza-adventisya yer alır.

2.3.1. Mukoza

Kolon mukozası 3 tabakadan oluşur. Kolondaki absorbtif hücreler sodyum ve su emiliminden sorumludur. Epitel hücrelerinin bazal kısmından sodyumun aktif transportunu takiben su pasif olarak emilir (14,15).

1. Lamina epiteliázis: Kolumnar yapıdadır ve dallanmayan düz *Lieberkuhn* kriptleri içerir. Kriptlerin çevresindeki hücreler basit kolumnar hücreler olup yer yer goblet hücreleri de bulunur. Kriplerin tabanı haricinde çoğunlukla goblet hücreleri dizilmiştir. Kript tabanında ise amin prekürsör ve karboksilasyon hücreleri (APUD) ile enterokromaffin hücreleri baskındır.

2. Lamina propria: Kapiller ağı çevreleyen bağ dokusudur.

3. Muskularis mukoza: Lenfatik bir ağ içeren, ince bir kas lifi tabakasıdır (8,14).

Rektum mukoza epiteli üç tip hücreden oluşmaktadır; üst anal kanalda bulunan kolumnar epitelyum, dişli çizgiden 6-12 cm yukarıda bulunan transizyonel (küboidal) epitel ve dişli çizginin altında bulunan skuamöz epitel özelliğindeki anoderm.

Anoderm sinir lifleri yönünden zengindir ancak kıl folikülü, sebaseöz bezler ve ter bezleri gibi sekonder deri eklerinden fakirdir. Dişli çizgi gerçek anlamda mukokutanöz birleşim yeridir. Anal kenar ise anoderm ile perianal derinin birleştiği sınırdır (8,14).

2.3.2. Submukoza

Kolonun submukoza tabakası kan damarları, lenfatikler ve *Meissner* pleksusunu içeren bir bağ dokusu tabakasıdır (8).

2.3.3. Muskularis Propria

Kolonun muskularis propriası sirküler ve longitudinal kaslarından oluşur. İçteki sirküler kas tüm kolon ve rektum boyunca uzanır ve internal sfinkter kasını oluşturmak üzere anüste sonlanır. *Auerbach*'ın *Myenterik* pleksusu sirküler kas üzerinde seyredir. Longitudinal kaslar tenya coli adını alan üç grup halinde

çekumdan başlayarak sigmoid kolon ve rektum birleşim yerinde iç içe geçerek bir halka şeklinde sonlanırlar (8,14,15).

2.3.4. Seroza

Kolon, intraperitoneal olduğu alanlarda seroza ile çevrelenmiştir, ancak çıkan ve inen kolonda olduğu gibi retroperitona yapıştığı arka duvarında seroza bulunmaz. Orta ve alt rektumda da seroza bulunmayıp basit skuamoz epitel (mezotel) ile çevrelenmiştir (8).

2.4. Kolorektal Kanserler

2.4.1- Epidemiyoloji ve İnsidans

Kolorektal kanserler gastrointestinal sistemin en sık görülen malign tümörüdür (16). Kolorektal kanser, ABD de 3. sıklık sırasındaki kanser türüdür ve kansere bağlı ölüm sebepleri arasında 2. sırada yer almaktadır. Yaşam boyu kolorektal kanser riski %5.1' dir. 2011 yılı için yaklaşık 140 bin yeni tanı Kolorektal kanser olgusu beklenirken, hesaplanan kansere bağlı ölüm sayısı 49 bin civarındadır (3). ABD' de kolorektal kanser insidansı 50 yaşından sonra artmakta olup tanı alan hastaların yaklaşık %60' ı 65 yaşın üzerindedir (3) . Erkeklerde rektal kanser biraz daha sık iken kadınlarda kolon kanseri biraz daha fazla görülür. Olguların %6-8' i 40 yaşın altındadır (17). Familial ve herediter formlarda hastalığın başlangıcı daha erken yaşlarda, tipik olarak 3. dekada görülür (18).

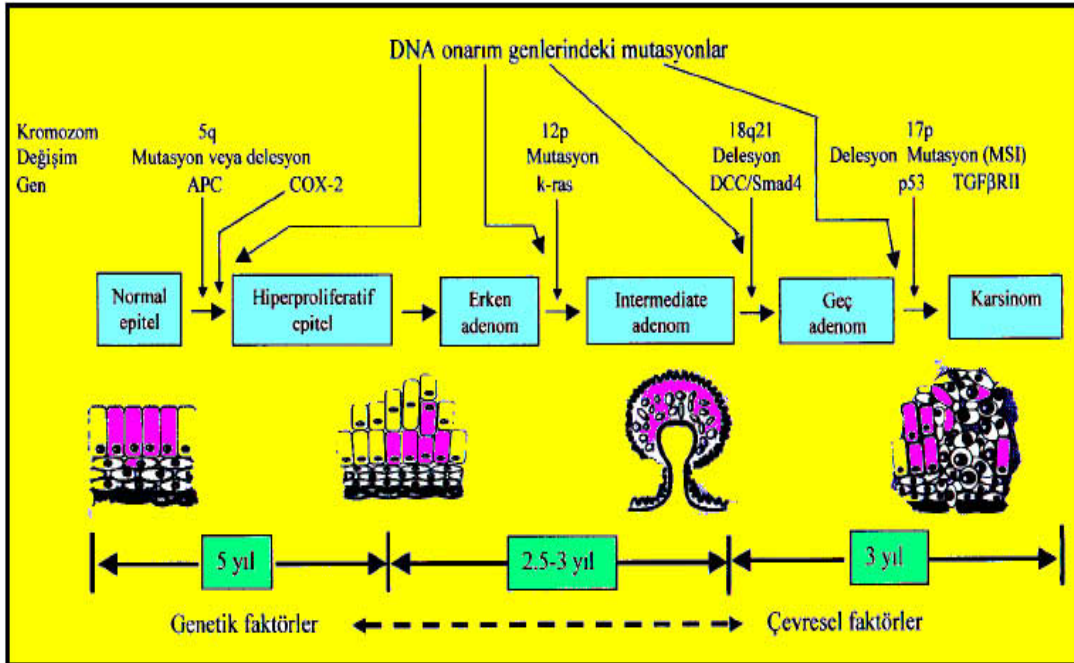
Yerleşim yeri açısından bakıldığında tümörlerin yaklaşık üçte ikisi rektosigmoid bölgede görülmektedir. Ancak son 50 yıl içerisinde sağ kolon tümörü görülme sıklığında belirgin artış gözlenmiştir (8,19).

2.4.2 Etiyoloji

2.4.2.1. Aile Hikayesi ve Genetik

Birinci derece bir akrabada kolorektal kanser bulunmasıyla risk 1.7 kat artarken, ikiden fazla kolorektal kanser bulunduğu risk 2.7 kat ve 45 yaş altı akrabalarda kolorektal kanser varlığında 5.3 kat artar (18).

Kolorektal kanser gelişiminin normal mukozanın adenoma progrese olması; sonrasında da adenomun kansere dönüşmesi sekansı; gerçekleşmiş olan mutasyonlar sonucunda oluştuğu bilinmektedir (20). Bu mekanizmanın genetik modeli bazı anahtar mutasyonlar sonucunda normal mukozanın kansere dönüştüğünü göstermektedir. Sekansın içinde tümör supresör genlerde ve proto-onkogenlerde mutasyonların birikmesinin etkili olduğu düşünülmektedir (21) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4 Kolon kanseri gelişiminin moleküler modeli

Oluşan genetik instabilite mutasyon oranını arttırmakta ve bu progresyonu ilerletmektedir. Son 20 yıldır kolorektal kanserlerde kromozomal anomaliler saptanmakta ve özellikle de 5q, 17p ve 18q kromozom lokalizasyonlarındaki allelik kayıpların patogeneizde major rolü olduğu gösterilmektedir. Kromozom 17p üzerindeki tümör supressör geni p53'ün mutasyonu ve inaktivasyonu ise kolorektal karsinogeneizde geç bir fenomen olarak görülür ve hastaların %75' inde saptanılabilir (22-28).

Adenomatöz Polip

Gelişmiş toplumlarda beslenme alışkanlığına bağlı 50 yaş civarında asemptomatik insanların %35' inde bir ya da daha fazla sayıda kolon adenomu bulunduğu 70 yaş civarında ise bu oranın %50' lere ulaştığı bildirilmektedir. Endoskopik olarak normal olan bir kolonda yeni adenom oluşması için yaklaşık 5 yıl kadar süre gerektirmektedir (29-31).

Klinik çalışmalar adenomdan invaziv kansere geçişin 5-10 yıllık bir sürede gerçekleştiğini göstermiştir. Hücresel atipi derecesi polibin süresine göre değişebilmekle birlikte tübüler adenomda genellikle daha az atipi görülmekte ve ciddi atipi veya displazi (prekanseroz hücresel değişiklik) daha çok villöz adenomda görülmektedir. Poliplerde invaziv kansere dönüşme riski polibin büyüklüğü ve histolojik tipine bağlıdır. Yapılan çalışmalarda 1 cm' den küçük adenomatöz poliplerde karsinom insidansı %5' den az iken, 2 cm' den büyük villöz adenomlarda bu oran %50 dolaylarındadır (7,32).

Hiperplastik polipler kolonda en sık görülen poliplerdir. Bu poliplerin çoğu 3 mm' den küçüktür ve maling potansiyel taşımadıkları düşünülür. Ancak hiperplastik polipler zamanla adenomatöz değişiklikler gösterebilirler. Bu nedenle bu polipler de histolojik inceleme için çıkarılmalıdır. Son zamanlarda hiperplastik poliplerin de kanser gelişimiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (7,32).

Flat (Yassı) Adenomlar

Son zamanlarda dikkat çeken özel bir adenom türüdür. Kabarık (elevated), yassı (flat) ya da çökük (depressed) tipleri vardır. Kabarıklık arttıkça adenomda k-ras mutasyonu bulunma olasılığı yükselmektedir. Flat adenomların en önemli özelliği kanser gelişme riskinin klasik adenomlarda olduğu gibi boyutla doğru orantılı olmamasıdır. Milimetrik bir flat adenomdan bile kanser gelişmesi mümkündür. Bunun sebebi, klasik adenom karsinom sekansının flat adenomlarda alışılmıştan daha hızlı gelişmesi ya da bilinmeyen başka bir genetik değişiklik ve mutasyonların gelişimi hızlandırması olabilir (33).

Familial Adenomatöz Polipozis (FAP) Sendromu

FAP herediter polipozis sendromunun prototipidir. Otozomal dominant bir hastalıktır. Hasta kalın bağırsağında 100'den fazla adenomatöz polip bulunması ya da FAP ailesi bireylerinden birinde herhangi bir sayıda adenom saptanması ile tanı konur. FAP, önceden tanımlanan çeşitli bağırsak dışı bulgularla bir sendromlar spektrumunu içermektedir. FAP ayrıca *Gardner Sendromu* (epidermal inklüzyon kistleri, kemikte osteomalar ve kolonik polipler) ile *Turcot Sendromu*'nu (kolonik polipler ve beyin tümörleri) da kapsamaktadır.

Adenomatöz polipozisten sorumlu olan genetik defekt 5. Kromozom üzerinde q21 lokusu yakınında bulunmaktadır. Bu gen APC (adenomatöz polipozis koli) geni olarak adlandırılmaktadır. FAP 8000 ila 29000 kişide 1 arası sıklıkta görülmektedir. Gen ekspresyonu, defektli hastaların %100 ünde oluşur. Eğer tedavi edilmezlerse genetik defekt bulunan hastaların tümünde kolon kanseri oluşacaktır.

FAP'lı bir hastanın ortalama fark edilme yaşı 29'dur. FAP nedeni ile oluşan kolorektal kanserin bir hastada ortalama fark edilme yaşı 39'dur. FAP'lı hastalar için en uygun tedavi tüm kolon ve rektum mukozasının çıkarılmasıdır (34).

Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kanseri (HNPCC) Sendromu

Lynch tarafından tanımlanan bu sendromda kötü eşleşme (mismatch) tamir genlerinde mutasyon mevcuttur. Otozomal dominant geçişlidir. Olguların %70'inde kanser gelişir ve ortalama kanser gelişme yaşı 40- 45'tir. FAP' den daha sık görülür ve tüm kolorektal kanserlerin %1- 3'ünden sorumludur (35).

Tanı için Amsterdam Kriterleri tanımlanmıştır. Bir ailenin ardışık en az iki kuşağında, ailenin en az üç ferdi (hastalardan birisi diğer ikisinin birinci derecede akrabası olmak koşuluyla) HNPCC ile ilişkili kanser (kalın bağırsak, endometrium, ince bağırsak, üreter ya da renal pelvis) saptanırsa, bu fertlerden en az birinin tanısı 50 yaşından önce konulmuşsa, FAP tanısı ekarte edilmişse, tanı histo-patolojik inceleme ile konulmuşsa olgu HNPCC olarak kabul edilir (35).

Bu sendromun iki alt grubu mevcuttur. *Lynch 1* Sendromu'nda kolorektal mukozanın senkron ve metakron kanserleri söz konusuyken, *Lynch 2* Sendromu'nda kolorektal karsinoma ek olarak endometrium, over, mide, ince bağırsak, pankreas ve üriner sistem kanserleri de mevcuttur (33).

HNPCC'de tümörlerin %70' i sol fleksuranın proksimalinde yerleşir ve metakron kanser insidansı %30' un üzerindedir. Tümör çevresinde şiddetli inflamatuvar ve desmoid reaksiyon gözlenir. *Lynch Sendromu*'nda kolorektal tümörler az diferansiye ve müsinöz olmalarına karşın evre olarak eşleştirildiklerinde sporadik kolorektal kanserlerden daha iyi prognoza sahiptirler. Lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz riski daha düşüktür (33).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında kolorektal kanser riskinin hastalık süresi ile orantılı olarak arttığı bilinmektedir. Bu grupta ortalama %3-8 olan kanserleşme oranı, hastalığın başlamasından 10 yıl sonra %10' a, 25 yıl sonra ise %30' lara kadar yükselmektedir. Pankollitisi olanlarda daha sık görülen kanserler, çoğu kez multifokal gelişim gösterirler (36).

Ülseratif kolitte displazinin farklı şekillerine eşlik eden kanser riski, düşük dereceli displazide %10, yüksek dereceli displazide %30-40, bir öncü lezyonla ilişkili displazide %50 veya daha fazladır (7).

Crohn Hastalığı'nda kolon ya da ileokolik tutulumu olan hastalarda kolorektal kanserin gelişme riski normal topluma göre 4–20 kat daha fazladır. Hastalığı 30 yaşından önce başlayanlarda kanser riski önemli ölçüde artmaktadır. Ancak Crohn Hastalığı'nda gastrointestinal sistemde oluşan kanserlerin hemen yarısına yakını, hastalığın tutmadığı bölgelerde oluşmaktadır (37,38).

Kolorektal Kanser Öyküsü

Kolorektal kanser öyküsü olan hastalarda genel toplumla karşılaştırıldığında yeni karsinom gelişme riski 3 kat daha fazladır. Kolorektal kanser tanısı konulan hastalarda aynı anda kolonda ikinci bir kanser bulunma (senkron kolon kanseri) yada rezeksiyon sonrasında yeni kanser gelişme (metakronik kolon kanseri) olasılığı artmıştır. Bu oran senkron kanserler için %0.7-7.6 metakronik kanserler için %1.1-4.7 arasında değişmektedir. Senkron kolon tümörü olan hastaların küçük bir bölümünde lezyonlar aynı kolon segmentinde yerleşim gösterirler. Hastaların çoğunda lezyonların biri proksimalde iken diğeri distale yerleşmiştir. HNPCC ve ülseratif kolitte senkron kolon kanseri daha sık görülür. Metakronik kanserlerin yarıya yakın bir bölümü ilk lezyondan 5-7 yıl sonra oluşmaktadır (37,39).

Kolorektal kanser riski ve aile hikayesini araştıran meta-analiz çalışmalarında birinci derece akrabasında kolorektal kanser saptanan kişilerin rölatif riskinin 2,25 olduğu; birden fazla birinci derece akrabasında kolorektal kanser bulunan hastalarda ise rölatif riskin 4,25'e çıktığı gösterilmiştir (40).

2.4.2.2 Beslenme ve Çevresel Faktörler

Sebze ve meyveden zengin, düşük hayvansal yağ ve protein içeren diyet ile beslenmenin kolorektal kanserden korunma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu

koruyucu etki, sebze ve meyvelerdeki fiber (lif içeriği), antioksidan vitaminler, folik asit, selenyum gibi mineraller, diğer mikronutrientler veya fitokimyasallara veya henüz tam olarak bilinmeyen elementlere bağlı olabilir. Düşük diyetsel fiber alan toplumlarda gıdadaki total fiber alımını iki katına çıkarmakla kolorektal kanser riskinin %40 oranında düşürülebileceği ileri sürülmüştür (36,41). Üst gastrointestinal sistemden emilmeden kolona ulaşan fiberin dışkı hacmini arttırmak ve dışkının transit süresini kısaltmak sureti ile karsinogen maddelerin seyreltilmesine ve mukoza ile temas sürelerinin kısılmasına yol açarak etkili olduğu düşünülmektedir (29,42).

Hayvansal yağın fazla miktarda tüketilmesi, kırmızı etin beyaz et ve balığa göre daha fazla tercih edilmesi kolon kanserinde artışa neden olmaktadır. Diyetteki yağ miktarı artışının kolona gelen safra asidi miktarını artırması bundan sorumlu olabilir. Diyetteki yağ karaciğerde kolesterol ve safra asidi sentezini uyarmakta ve bu sterollerin kolona geçişini arttırmaktadır. Kolondaki bakteriler sterol yapısındaki bu bileşikler sekonder safra asitlerine ve diğer toksik metabolitlere dönüştürmektedirler. Safra asitleri ve serbest yağ asitleri muhtemelen ornitin dekarboksilaz ve siklooksigenaz enzimlerinin aktivitesini (dolayısıyla prostoglandin sentezini) arttırmak suretiyle kolon epitelinde hücre çoğalmasını hızlandırmaktadır. Bazı yağ asitlerinin hücre membranında yapısal değişikliklere yol açmak suretiyle karsinogenezi uyarabildikleri gösterilmiştir. Ayrıca nitrozamidlerin de etken olduğu ileri sürülmektedir. Et ve yağ tüketimi, yüksek kalorili diyet ile kolorektal kanserin insidansı arasında ilişki olduğu gösterilmesine rağmen prospektif çalışmalarda bu ispatlanamamıştır (43).

Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen bilgiler, folik asidin kolon doku kültüründe kanser patogenezi inhibe ettiğini göstermiştir. 400µg/gün folik asit içeren multivitamin kullanan kadınlarda kolorektal kanser gelişme riskinin önemli oranda azaldığı bildirilmiştir (41).

Diyetteki kalsiyum, bağırsakta iyonize yağ asitlerini ve safra tuzlarını bağlayarak bunları epitelyum proliferasyonunu uyaramayacak bileşikler haline dönüştürerek kolorektal kanser riskini azalttığı düşünülmektedir (29,42).

Pelvik radyasyona maruz kalmanın rektal kanser oluşumunu arttırdığı kanıtlanmıştır. Özellikle prostat, serviks ve vajina kanserleri nedeniyle pelvik radyoterapi uygulanmış hastalarda rektum kanseri gelişme riski artmaktadır. Tek ve yüksek dozda radyoterapi sonrasında kolonda kanser gelişimi bildirilmiştir. Radyoterapiden sonra rektal karsinom oluşumu için geçen sürenin 1-33 yıl arasında değişebileceği düşünülmektedir (ortalama 15 yıl). Radyoterapiden sonra oluşan kolon kanserlerinin karakteristik bir özelliği yüksek miktarda müsin üreten tümörler olmalarıdır (29,44).

2.5. Kolorektal Kanser Klinik Belirtileri

Kolorektal kanserler, hastaların %77-92'sinde kronik belirtiler ile ortaya çıkarken, %6-16' sında bağırsak tıkanıklığı ve %2-7' sinde ise bağırsak delinmesine bağlı peritonit ile ortaya çıkar. Kolorektal kanserlerde semptomlar tümörün yerleşim yerine göre değişiklik gösterir (8).

2.5.1 Kronik Belirtiler

Sağ kolon tümörlerinde bağırsak alışkanlıklarında herhangi bir değişiklik olmaması tipiktir. Sağ kolon tümörlerinde çoğunlukla dışkıda gizli kan testi pozitifdir. Ancak hastaların bazılarında koyu renkli, katran gibi dışkı gözlenebilir. Kronik kan kaybına bağlı oluşan demir eksikliği anemisi sonucu halsizlik, yorgunluk ve çarpıntı gözlenir. Kanama genellikle aralıklı olduğundan dışkıda gizli kan testinin negatif olması kolon tümörü varlığını ekarte ettirmez (8,45). Mukus salgılayan büyük çaplı sağ kolon tümörleri ishale yol açabilir. Yine büyük çapa ulaşmış veya ileoçekal valvi tutan sağ kolon tümörleri de tıkanıklığa neden olabilir (45).

Sol kolon kanserlerinde bu bölgede kolon çapının daha dar olması, dışkının daha kıvamlı olması ve bu bölümde yerleşen tümörlerin daha çok daraltıcı tipte olması nedeniyle temel yakınmalar bağırsak alışkanlıklarındaki değişikliklerdir. Dışkılama güçlüğü, dışkı çapında incelme, kabızlık veya kabızlık sürecini takip eden ishal, karında şişkinlik, kolik tarzda ağrılar ve dışkıya

bulaşmış rektal kanama en sık görülen yakınmalardır. Kanama sık olmakla birlikte nadiren masiftir (46,47).

Transvers kolonun sağ tarafına yerleşmiş tümörler, sağ üst kadranda ağrısı ve bulantı gibi biliopankreatik patolojiyi düşündürecek semptomlar verirken sol tarafına yerleşmiş tümörler yemek sonrası dolgunluk hissi ve epigastrik ağrı gibi mide patolojilerini taklit eden semptomlar vermektedir (45).

Rektum kanserlerinde ana belirti rektal kanamadır. Kanama dışkıyla karışık, dışkının üzerine sürülmüş veya dışkılama öncesinde olabilir. Sık görülen diğer belirtiler kabızlık, karın ağrısı ve boşalamama hissidir. Rektum kanserli hastalarda en sık yapılan hata bu hastalarda rastlantısal olarak bulunan hemoroidlerin hastadaki yakınmaları oluşturduğunu düşünerek rektum kanserinin araştırılmamasıdır (46,47).

Kolorektal kanserlerde hastanın yakınmalarının başlangıcı ile definitif tedavi arasındaki süre ortalama 7-9 ay olup bu gecikmeden doktorlar da en az hastalar kadar sorumludur (46,47).

2.5.2 Akut Belirtiler

235.000 kolorektal kanser hastasının bulunduğu 26 seriyi içeren bir çalışmada %15 oranında akut kalın bağırsak tıkanıklığı olduğu bildirilmiştir (48).

Tam tıkanıklık durumunda hastalarda gaz-gayta çıkaramama, bulantı, kusma, karında şişkinlik ve kramp tarzında karın ağrısı şikâyetleri görülür. Tıkanıklığın proksimalinde kolon içi basıncın artması ile bağırsak duvarında kanlanma ve oksijenizasyon bozularak iskemi ve nekroz ortaya çıkmaktadır. Hastalar bu aşamada ameliyata alınmazsa nekroza uğrayan bağırsak segmentinde perforasyon oluşabilir. Bazen tümörün olduğu yerden, bazen de çekum ve sağ kolondan perforasyon oluşabilir (*Laplace* kanunu). Kolon tümör perforasyonlarında mortalite ve morbiditenin oldukça yüksek olduğu ve sağkalımın daha düşük olduğu bildirilmiştir (45,48).

Sigmoid kolon tümörlerinin %20' sinde beraberinde divertiküler hastalık vardır. Bu nedenle bu hastalarda divertikülit benzeri bir klinik görülebilir. Sigmoid

kolon kanserleri kolovezikal veya kolovajinal fistüllere yol açabilirler. Klinik olarak idrardan hava kabarcıkları ve dışkı gelmesi, vajenden dışkı gelmesi şeklinde bulgu verir. Bu gibi fistüller daha çok divertikülitten kaynaklanır ancak kolon kanserinin tedavisi divertikülitten tamamen farklı olduğundan, doğru tanıya mutlaka gidilmelidir (7).

2.6. Tarama ve Tanı Testleri

2.6.1 Gaitada Gizli Kan Testi (GGK)

Asemptomatik risk grubunda tarama testi olarak kullanılmaktadır. Bu testin yüksek risk grubundaki bireylere yılda bir kez yapılması ile kolorektal kanser mortalitesinde %31-57 arasında azalma olduğu gösterilmiştir (49). Daha önce belirtildiği gibi, tümör kanamalarının aralıklı olması nedeniyle bu testte yanlış negatiflik olabilir. Gaitada gizli kan testinin duyarlılığı %30-90, özgüllüğü %90-99 olarak bildirilmiştir (49). Testin güvenilirliğini artırmak için aralıklı olarak üç kez yapılması önerilmektedir (45).

2.6.2. Gaitada DNA Analizi

Gaita örneğinde kolorektal kanser gelişiminde rol oynayan genetik mutasyonların belirlenmesine dayanmaktadır. Duyarlılığı %91, özgüllüğü %97 civarındadır (50).

2.6.3 Karsinoembriyonik Antijen (CEA)

Serum CEA düzeyleri kolorektal kanserler için özgül olmamakla birlikte cerrahi öncesi bazal değeri ile birlikte değerlendirildiğinde cerrahi sonrası tümör rekürrensi veya metastaz varlığı açısından takipte kullanılmaktadır (45).

2.6.4. Çift Kontrastlı Kolon Grafisi

Kolonoskopiye göre uygulama kolaylığı olan bir yöntemdir. Duyarlılığı 1cm'den küçük poliplerde %50-80 iken, 1cm'den büyük poliplerde yaklaşık %70-90' dır (49).

2.6.5. Rijit Rektoskopi

Rijid rektoskopi ile görülen yaklaşık 25 cm'lik bölümde kolorektal kanserlerin %35-45' i tespit edilebilmektedir. Tarama amaçlı kullanıldığında rijid rektoskopun kolorektal kanserlerde mortaliteyi %43 oranında azalttığı bildirilmiştir (45,49).

2.6.6 Fleksibl Sigmoidoskopi

5 yılda bir yapılması mortaliteyi %60-70 oranında azaltmaktadır. Herhangi bir lezyon tespit edildiğinde kolonoskopi yapılması gerekmektedir. Gaitada gizli kan testi ile birlikte kullanıldığında duyarlılığı artmaktadır (50).

2.6.7 Kolonoskopi

Tarama yöntemi olarak kullanılmamakla birlikte tanıda altın standarttır. Kolonoskopi ile tüm kolon incelenebildiğinden senkron polip veya kanserler tespit edilebilir ve tümörden biyopsi alınabilir. Ayrıca uygun poliplere polipektomi uygulanarak rezeksiyon sınırları azaltılabilir. Tam tıkanıklığa yol açan tümörlerde ameliyattan kaçınıldığı durumlarda kolonoskopi ile dilatasyon ve stent yerleştirme oldukça yarar sağlamaktadır (7). Kolon temizliği gerektirmesi, işlem sırasında sedasyon ihtiyacı olması ve komplikasyon riski dezavantajlarıdır (50).

2.6.8 Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Bilgisayarlı Tomografik (Sanal) Kolonoskopi, deneyimli radyologlar tarafından yapıldığında kolorektal kanser ve 1 cm' den büyük polipler için duyarlılığı kolonoskopiye yakındır (50).

Endorektal ultrasonografi veya endorektal coil ile yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile tümörün bağırsak duvarındaki invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumu tespit edilebilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) uzak metastazların tespiti, kitlenin komşu organlarla ilişkisi ve lenf nodu tutulumu ile ilgili bilgi verir.

Pozitron emisyon tomografisi (PET), pahalı bir yöntem olup BT ve MR' da rekürrens ya da skar dokusu ayırımı yapılamayan hastalarda kullanılmaktadır. Yalancı pozitiflik oranı yüksektir (7).

Asemptomatik, ailede kolorektal kanser öyküsü olmayan, özgeçmişinde kolorektal polip ya da kolorektal kanser olmayan, ailesel sendromu bulunmayan hastalarda, 50 yaşından itibaren yıllık GGK testine ilave olarak 5 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi, 5 yılda bir çift kontrast kolon tetkiki, 5 yılda bir BT sanal kolonoskopi ya da 10 yılda bir kolonoskopi önerilmektedir (50).

2.7 Kolorektal Kanser Histopatolojisi

2.7.1. Makroskopik Görünüm

Ülsero-infiltratif: Bağırsağı anüler tarzda sarar. Transvers kolon, inen kolon ve rektumda daha fazla görülürler. Hızlı bir gelişim gösterirler.

Polipoid: Bağırsak lümenine doğru büyürler. Bağırsak duvarına invazyon ülseratif tiplere göre daha geç olduğundan prognozu daha iyidir.

İnfiltratif: Lümen içerisinde ve bağırsak duvarı boyunca kolonun geniş bir segmentini tutar ve tüm katmanlar kalınlaşmış olup sınırları belirsizdir. Oldukça nadirdir ve yalnızca % 0,3 oranında görülür (51).

2.7.2. Histolojik Sınıflandırma

Adenokarsinom: Derecelendirme tümör dokusunda tübül oluşumunun derecesi ve hücresel dizilime göre yapılır. Hastaların %15-20' si grade I ya da iyi diferansiyedir. Grade II veya orta derecede diferansiye en sık görülen

patolojik evre olup %60-70 oranında görülür. Grade III ya da az diferansiye %15-20 oranında görülür (51).

Müsinöz Adenokarsinom: Müsinöz karsinoma tanısı için müsinöz komponentin tümörün %50' sinden fazla olması gerekir. Ancak bazı yazarlar bu oranı en az %75 olarak kabul eder. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar da bu gruba dahil edildiğinde, kolorektal kanserler içerisinde görülme sıklığı %10' dur. Müsinöz karsinomlar diğer tiplere göre daha ileri evrede tespit edilirler ve daha hızlı yayılım, daha fazla lenf düğümü tutulumu ve daha kötü prognoz gösterirler. Müsinöz karsinomlar içerisinde taşlı yüzük hücreli karsinom daha saldırgandır ve prognozu daha kötüdür (51).

Squamos Hücreli Karsinom: Kolorektal kanserlerin %1' den azını oluşturur. Hemen tüm olgularda tanı sırasında lenf düğümü ve karaciğer metastazı vardır ve prognozu kötüdür.

Andiferansiye Karsinom

Diğerleri: Karsinoid tümörler, lenfomalar ve sarkomlar... (51)

2.8 Kolorektal Kanser Evrelemesi

Kolorektal kanser, mukozadan başlar, bağırsak duvarını invaze eder ve çevre doku ile organlara yayılır. Bölgesel lenf nodu tutulumu en sık yayılma yoludur. Bunu, uzak metastaz ve karsinomatosis izler (16).

Günümüzde tümörün evresi tümörün bağırsak duvarı penetrasyonunun derinliğine, lenf nodu tutulumunun yaygınlığına ve uzak metastaz varlığına göre değerlendirilir. Bu çerçevede günümüze kadar üç farklı evreleme sistemi kullanılmıştır ki bunlar Dukes, Astler Coller ve TNM sınıflamalarıdır (52).

2.8.1. Dukes Evrelemesi

Dukes; önceki Lockhart and Mummery sınıflandırmasını bir şekle sokarak, 1932'de kendi ismini verdiği bir evreleme sistemi geliştirdi. Buna göre:

-Dukes evre A'da; tümör bağırsak duvarında olup (submukoza veya muskularis propria), seroza invazyonu yoktur.

-Dukes evre B'de; tümör muskularis propriadan serozaya invaze olmuştur.

-Dukes evre C'de; tümör bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmıştır (53,54).

Daha sonra çeşitli eklemeler yapılarak modifiye Dukes sınıflaması oluşturulmuştur. Buna göre muskularis propriayı kısmen penetre etmiş (B1) ve bu tabakayı tamamen penetre etmiş (B2) tümörler arasında ayırım yapılmıştır (7,52).

2.8.2. Astler-Coller Evrelemesi

1954 yılında Astler ve Coller tarafından geliştirilmiştir.

-Evre A: Tümör mukozaya sınırlıdır.

-Evre B1: Tümör muskularis propriayı invaze eder fakat onun tamamını tutmaz.

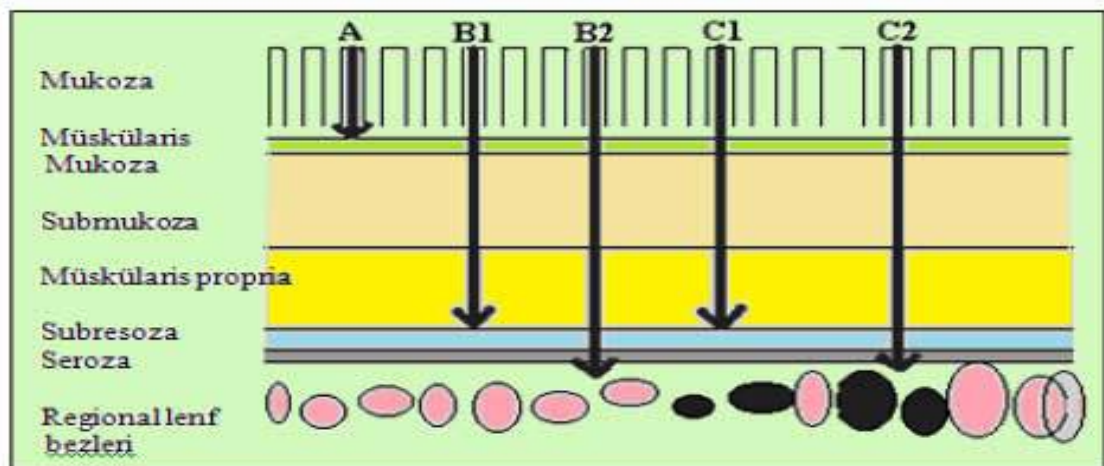
-Evre B2: Tümör muskularis propria boyunca invazedir

-Evre C1: Evre B1'in özellikleri ile beraber lenf düğümü tutulumu mevcuttur.

-Evre C2: Evre B2'nin özellikleri ile lenf düğümü tutulumu mevcuttur.

-Evre D: Yaygın metastaz olmasıdır (55).

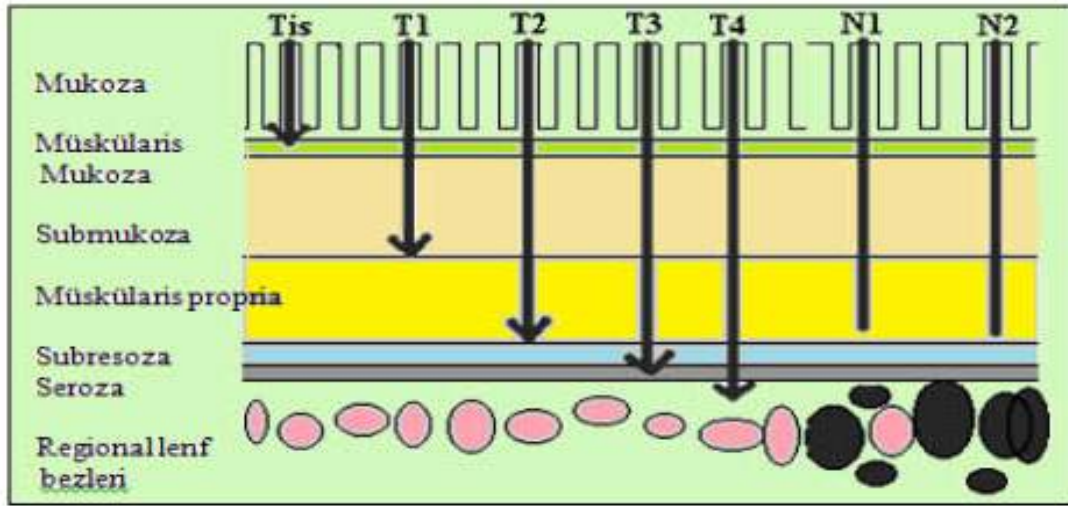
Dukes ve Astler-Coller Evreleme Sistemleri'nin şematik görünümü Şekil.2.5' de gösterilmiştir.



Şekil 2.5: Dukes ve Astler-Coller Evrelemesi şematik görünümü

2.8.3 TNM Evrelemesi

Günümüzde kullanılmakta olan sınıflama sistemi Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) tarafından 1987’ de geliştirilen ve Uluslararası Kanser Birliği (UICC) tarafından onaylanan TNM sistemidir (56). Komite en son 2010 yılında bir revizyona giderek ayrıntılı bir TNM sınıflama sistemi hazırlamıştır .(57,58). TNM Sistemi’nin şematik görünümü Şekil.2.6’ da gösterilmiştir



Şekil 2.6 TNM Evrelemesi şematik görünümü

Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümöre ulaşılamıyor

T0: Primer tümör yok

Tis: Karsinoma insitu: intraepitelyal veya lamina propria invazyonu

T1: Tümör submukozaya invaze

T2: Tümör muskularis propriaya invaze

T3: Tümör muskularis propria üzerinden perikolo-rektal dokuya invaze

T4a: Tümör visseral periton yüzeyine penetre

T4b: Tümör diğer organ veya yapılara doğrudan invaze veya yapışmış

Bölgesel Lenf Nodülleri (N)

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Bölgesel 1-3 lenf nodunda metastaz

N1a: Bölgesel 1 lenf nodunda metastaz

N1b: Bölgesel 2-3 lenf nodunda metastaz

N1c: Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subseroza, mezenter, peritonize olmayan perikolik ve perirektal dokularda tümör birikimlerinin bulunması

N2: 4 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz

N2a: 4-6 bölgesel lenf nodunda metastaz

N2b: 7 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz

Uzak Metastaz (M)

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz mevcut

M1a: Bir organ veya bölgeye metastaz (karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan lenf nodu gibi)

M1b: Birden fazla organ/bölge veya periton metastazı

TNM, Dukes ve Astler-Coller Evrelemeleri Tablo 2.1’de gösterilmiştir (58,59).

Tablo 2.1: Kolorektal Kanserlerin TNM, Dukes ve Astler-Coller Evrelemesi

Evre	T	N	M	Dukes	Astler-Coller
Evre 0	Tis	N0	M0	-	-
Evre I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
Evre II A	T3	N0	M0	B	B2
Evre II B	T4a	N0	M0	B	B2
Evre II C	T4b	N0	M0	B	B3
Evre III A	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
Evre III B	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
Evre III C	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-2	M0	C	C3
Evre IV A	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a	-	-
Evre IV B	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b	-	-

2.9 Kolorektal Kanserlerde Tedavi

2.9.1.Evrelere Göre Tedavi Seçenekleri

Evre 0 (TisN0M0) ve Evre I (T1N0M0): Bu vakaların tedavisinde lokal eksizyon veya basit polipektomi yeterli olur. Lokal eksizyona uygun olmayan vakalarda segmenter rezeksiyon uygulanabilir.

Evre I (T2N0M0): Geniş cerrahi rezeksiyon ve uygun durumlarda anastomoz ile tedavi edilir. Yüksek oranda kür sağlanır.

Evre II: Geniş cerrahi rezeksiyon ve uygun durumlarda anastomoz uygulanır. Cerrahi sonrası yüksek riskli hastalara adjuvan tedavi önerilir.

Evre III: Geniş cerrahi rezeksiyon ve uygun durumlarda anastomoz uygulanır. Cerrahi sonrası standart tedavi 6 ay boyunca adjuvan kemoterapi uygulanmasıdır.

Evre IV: Metastatik tümörde yaklaşım hastaların kliniğine göre değişir. Seçilmiş vakalarda primer tümörün rezeksiyonu veya tıkanmış olan segmentin by-pass edilmesi gerekebilir. İzole metastazların (karaciğer, akciğer, over) rezeksiyonu veya ablasyonu uygulanabilir. Palyatif kemoterapi ve biyolojik tedavi ajanları uygulanabilir. Kanama, tıkanma veya ağrı nedeniyle primer tümöre veya metastazlara yönelik palyatif radyoterapi uygulanabilir (59).

2.9.2. Cerrahi Tedavi

Kolorektal kanserlerde cerrahinin hedefi yeterli kenar sağlanarak primer tümörün çıkarılması, bölgesel lenfadenektomi ve gastrointestinal kanal bütünlüğünün anastomozla yeniden oluşturulmasıdır. Rezeksiyonun genişliği kanserin yerleşimi, damarlanması, lenfatik drenajı ve komşu organlara doğrudan yayılımın olup olmamasına göre belirlenir. Günümüzde tümörden 2 cm distal ve proksimaldeki salim alanların çıkarılması yeterli kabul edilmektedir. Karın içini lenfatik metastazlardan temizlemek için arterlere paralel seyreden lenfatikleri mümkün olduğunca geniş rezeke etmek önemlidir. Ameliyat esnasında kanser hücrelerinin dökülmesi ve yayılmasını en aza indiren teknik esastır. Bu nedenle damar yapıları ve kolon lümenini üst ve alttan bağlayarak (no-touch) tekniğinin uygulaması gerekliliği vurgulanmaktadır (7,8,56).

Kolorektal kanserli hastalarda karaciğerde metastatik hastalığın bulunması primer tümörün cerrahi olarak çıkarılmasına engel teşkil etmez. Karaciğerdeki metastatik hastalık yaygın olmadığı sürece primer tümörün çıkarılması mükemmel palyasyon sağlar. Karaciğer metastazlarının saptanması halinde, karın içindeki hastalık tamamen ortadan kaldırılabilirse, bu metastazların cerrahi rezeksiyonu hastaya kür bile sağlayabilir (7,59).

Kolon kanserinde tedavi tümörün yerleşim yerine göre değişir.

1. Sağ hemikolektomi

2. Sol hemikolektomi
3. Transvers kolektomi
4. Sigmoid Kolon rezeksiyonu
5. Total Abdominal kolektomi

Gastrointestinal kanalın devamlılığını yeniden oluşturmak için bağırsak uçları dikiş veya staplerlerle birleştirilerek anastomoz yapılır. Anastomoz için kullanılan her iki bağırsak segmentinin kanlanması mükemmel olması ve anastomozda gerginlik olmaması önemlidir (7,8).

Tam tıkanma durumunda bağırsağın hazırlanmamış olması ve proksimal ile distal bağırsak kısımlarının lümenlerinin genişliğinin farklı oluşunda Hartmann ameliyatı, ameliyat masasında proksimal kolon kısmının temizlenmesi, primer rezeksiyon ve anastomozu, subtotal kolektomi ve ileosigmoid anastomoz veya total kolektomi ve ileorektal anastomoz düşünülebilir, ancak önceden kararlı olmak yerine ameliyat bulgularına göre, hastanın durumuna göre karar verilmelidir (60).

Rektum kanserlerinde tedavi tümörün dışı çizgiden uzaklığı, evresi ve yayılım derecesi başta olmak üzere hastanın yaşı, genel durumu, vücut yapısı ve diferansiyasyon derecesine göre değişir.

Tedavi seçenekleri:

- 1.Aşağı anterior rezeksiyon (LAR)
- 2.Abdominoperineal rezeksiyon (APR)
- 3.Lokal eksizyon (Transanal eksizyon, transanal endoskopik mikrocerrahi, endokaviter radyasyon)
- 4.Fulgurasyon
- 5.Laser fotokoagülasyon
- 6.Kolostomi

Temel amaç tümörün sağlam sınırlarla çıkartılmasıdır. En fazla tartışma rektum kanserlerinde tedavi seçenekleri üzerine yoğunlaşmıştır. Sonuçta APR

veya aşağı anterior rezeksiyonun her ikisinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir (61,62).

2.9.3. Kemoradyoterapi

Kemoradyoterapi, cerrahi öncesi (neoadjuvan), cerrahi sonrası (adjuvan) veya palyatif amaçlı sistemik ve periton içi olarak uygulanabilmektedir(58). Kolorektal kanserde adjuvan kemoterapi, cerrahi ile kr sağlanabilen ancak ameliyat sırasında gözle görülmeyen mikroskobik tümör odaklarının klinik hastalık oluşturma ihtimalini düşürmek için uygulanmaktadır (63,64).

Kolon kanserinde adjuvan tedavi uzak metastatik rekürrense odaklanmıştır ve rektum kanserindeki multimodal tedaviden farklı olarak tek başına kemoterapiden oluşmaktadır (64).

Adjuvan tedavi almamış evre II kolorektal kanserlerin 5 yılda relaps oranı %20-30; evre III'ün ise %50 civarındadır. Sadece cerrahi yapılmış hastalardaki bu yüksek relaps oranları evre II ve III hastalarda ameliyat sonrası sistemik adjuvan tedavinin gerekliliğini işaret etmektedir (65).

Kolon kanserli hastalarda adjuvan radyasyon tedavisi kullanılmamaktadır. Uygulama alanında geniş ince bağırsak segmentlerinin bulunması ve toksisitesi, etkili biçimde uygulanmasını engeller. evre dokulara invaze olan ve perfore olan tümörlerde yapıldığı zaman lokal ve bölgesel nüksü azalttığı belirtilmiş ancak sağkalım değişmemiştir (64,65).

Rektum kanserlerinde uygulanan neoadjuvan kemoradyoterapinin yararı tümörün küçülmesi, rezektabilite ve sfinkter koruyucu girişim olasılığının yükselmesi, lokal tutulmuş lenf düğümlerinin tedavisi ile kanser evresinin küçülmesi ve ince bağırsaklara hasar riskinin azalmasıdır. Olumsuzlukları ise erken evre tümörde gereksiz fazladan tedavi ihtimali, yara iyileşmesinin bozulması, pelvik fibrozis ve ameliyat komplikasyonlarının artmasıdır. Ameliyat sonrası radyoterapi, rezeke edilen tümör ve lenf düğümü ile doğru evreleme olasılığı sağlar, ameliyat öncesi radyasyonun oluşturduğu yara iyileşme sorunlarından kaçınılmış olur. Diğer taraftan, kitlesi büyük, komşu organlara

yayılımı olan ya da çok aşağı rektal tümörlerin ameliyat öncesi radyoterapi yapılmadan çıkarılması daha zordur ve bunlar daha geniş bir ameliyat gerektirirler (35).

2.10 Kolorektal Kanserlerde Prognostik Faktörler

Prognozunu etkileyen faktörler arasında en önemlisi tümörün kilinikopatolojik evresidir. Kolorektal kanserler rölatif olarak yavaş büyüyen tümörlerdir. Genellikle erken belirti verirler ve geç metastaz yaparlar. Tümörün büyümesi ve yayılımı üzerinde etkili değişkenler tümörün histolojik grade'i, hiyalüronidaz vb. enzimler, tümör hücrelerinin adezyonunun azalması tümörün boyutu ve hastalık süresidir. Kolorektal tümörlerde yayılım, komşuluk, lenfatik ve kan damarları yolu ile olur (29,33,42).

2.10.1 Tümörün Evresi

Halen en önemli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Uygun cerrahi rezeksiyon yapılmış evre I hastalarda 5 yıllık sağkalım %90'lara ulaşabilirken evre IV hastalarda bu oran %10' dan azdır (7). Evrelere göre sağkalım Tablo 2.2'de gösterilmiştir (58).

Bağırsak duvarı penetrasyon derinliğinin (T evresi) yüksek olduğu tümörlerde daha kötü prognoz beklenir. Tis (karsinoma insitu), intraepitelyal ve intramukozal lezyon da denir ve lamina propriaya invaze lezyonlar için kullanılır. Bu hastalar oldukça iyi prognoza sahiptirler. Karsinoma insitunun aksine invaziv karsinom, submukozal veya stromal invazyonu tanımlar ve lenfatik veya kan damarı tutulumu ve sonrasında metastaz riski nedeni ile oldukça önemli bir özellik olarak kabul edilmektedir (56,66).

Tablo 2.2 Kolorektal kanserlerde evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları

TNM	TNM EVRESİ	Kolon Kanseri 5 Yıllık Sağkalım %	Rektum Kanseri 5 Yıllık Sağkalım %
T1-2 N0	I	76,3	77,6
T3 N0	II A	66,7	64,0
T4a N0	II B	60,6	55,7
T4b N0	II C	45,7	44,7
T1-2 N1	III A	71,1	72,1
T1-2 N2	III A / III B	61,5	56,1
T3 N1	III B	54,9	52,4
T4a N1	III B	47,0	48,2
T4b N1	III C	27,9	24,3
T3 N2a	III B	42,8	42,5
T3 N2b	III C	30,4	32,0
T4a N2	III C	26,6	34,3
T4b N2	III C	15,8	15,6

Bölgesel lenf düğümlerinde yayılım olmadığının kabul edilebilmesi için çıkarılan materyalde 12–17 arası lenf düğümü bulunması gerekmektedir. Rektum ya da kolon çevresi yağ dokusunda 3 mm den büyük tümör nodülleri lenf düğümü metastazı olarak kabul edilir. Lenf düğümlerinde reaktif hiperplazinin bulunması iyi prognoz işaretidir (29,33,42).

Uzak organ metastazı olan hastalarda 5 yıllık yaşam oranı oldukça düşüktür. Kolon rezeksiyonu sonrası metastazlara R1 rezeksiyon yapılmış hastalarda 5 yıllık sağkalım %17, R0 rezeksiyon uygulananlarda %39 olarak bildirilmiştir (67). Metastazektomi yapılmayanlarda bu oran %5' i geçmemektedir (7). Uzak organ metastazı olan hastalar doğrudan evre IV olarak kabul edilmektedir ve ortalama yaşam süreleri 12 ay civarındadır (68,69).

2.10.2 Rezidü Tümör (R) Varlığı

Rezidü tümör sınıflaması, palyatif veya küratif tedavi (yalnızca cerrahi tedavi, yalnızca radyoterapi, yalnızca kemoterapi veya kombine tedavi) sonrası tümöral kalıntı durumunu gösterir. Buna göre Rx: Rezidüel tümör varlığı bilinmiyor; R0: Rezidü tümör yok; R1: Mikroskopik rezidüel tümör; R2: Makroskopik rezidüel tümör varlığını belirtir. Pek çok çalışmada R sınıflamasının tedavi sonrası sonucu ve prognozu etkileyen önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir (66). Radial cerrahi sınır daha çok rektal kanserlerde önemlidir ve mezorektal eksizyon ile beklenen yaşam süresinin uzayacağı bildirilmiştir (69).

2.10.3 Lenfatik ve Venöz İnvazyon

Lenfatik ve venöz invazyonun varlığı kolorektal kanserlerde prognozu anlamlı olarak kötüleştiren faktörler olarak kabul edilmektedir (70-72). Kolonda portal vene açılan ve rektumda vena kavaya açılan küçük venlerin tutulması ile hematojen yayılım ortaya çıkar (29). Sadece polipektomi yapılmış T1 tümörlerde tümörün submukozal lenfatik ve venöz damarlara invazyonunun, bölgesel lenf nodu ve karaciğer metastazı ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (66).

2.10.4 Diferansiyasyon Derecesi

Kolorektal kanser prognozu ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Buna göre diferansiyasyon derecesi kötüleştikçe lenf nodu metastaz oranı artmakta ve prognoz kötüleşmektedir. Son zamanlarda, prognostik açıdan daha doğru değerlendirilebilmesi için, diferansiyasyon değerlendirmesinin dört yerine iki kategoriye ayrılması önerilmiştir:

Düşük evre: İyi ve orta derecede diferansiye kanserler

Yüksek evre: Az diferansiye ve andiferansiye kanserler

Böylece sağkalım açısından daha iyi değerlendirme yapılabileceği belirtilmektedir (66).

2.10.5. Tümörün Boyutu

Bazı çalışmalarda çapı 3 cm'nin üzerinde olan tümörlerin prognozunun 3 cm'den küçük tümörlerden daha kötü olduğu bildirilse de pek çok çalışma tümör çapının anlamlı bir prognostik önemi olmadığını göstermiştir (66,73).

2.10.6. Tümörün Yerleşim Yeri

Sigmoid kolon ve rektum tümörlü hastalar daha düşük sağkalım oranlarına sahip iken inen kolon tümörlerinde sağkalım daha iyidir. Sağ kolon tümörlerinde adjuvan kemoterapiye cevap oranı daha düşüktür (74,75). Bununla birlikte yerleşim yerinin prognostik önemi olmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (73,76,77).

2.10.7. Histolojik Tip

Bazı çalışmalarda müsinöz karsinomlu hastalarda sağkalımın adenokarsinomlulara göre daha kötü olduğu bildirilmiştir (78). Ancak pek çok yazar müsinöz karsinomu bağımsız bir prognostik belirteç olarak kabul etmemektedir (66). Müsinöz karsinomun alt tipi olan taşlı yüzük hücreli karsinomda ise prognoz oldukça kötüdür ve 5 yıllık yaşam% 15'in altındadır (78). Nöroendokrin (küçük hücreli) karsinomun da sağkalımı kötüdür. Taşlı yüzük hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom histolojik evre olarak kötü diferansiye ve andiferansiye grubundadırlar (66).

2.10.8. Tümöre Lenfoid Cevap

Tümör çevresi belirgin lenfositik infiltrasyon varlığı tümöre bağışıklık sisteminin cevabını gösterir ve sağkalımı olumlu yönde etkiler (66).

2.10.9. Tümörün Makroskopisi

Ülsere ve infiltratif tip karsinomlar polipoid ve egzofitik kanserlere göre daha kötü prognozludur. Egzofitik tümörlerde ülsere olanlara göre duvar

invazyonu daha az sıklıktadır. Yassı karsinomlar, polipoid kanserlere göre daha derine invazyon ve lenfatik invazyon gösterirler (79).

2.10.10. Tıkanma ve Delinme

Tıkanma ve delinme sonucu tanı konan hastalarda ameliyat sonrası mortalite daha sık ve ortalama yaşam süresi daha kısa bulunmuştur (80).

2.10.11. Serum CEA Düzeyi

Ameliyat öncesi serum CEA düzeyinin sağkalım ile ilişkisi tartışmalıdır. Serum CEA düzeyinin yüksek olduğu hastalarda sağkalımın daha kötü olduğunu bildiren pek çok çalışma vardır (66,76,81). Bunun yanında sağkalıma etkisinin olmadığı da öne sürülmüştür (82). Karaciğer metastazlı hastalarda cerrahi tedavi öncesi ve sonrası serum CEA düzeyinin sağkalımda önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir (83).

2.10.12. Doku Moleküler Belirteçleri

p53 birikimi sağkalımda prognostik değeri olmakla birlikte bağımsız bir belirteç olarak değerlendirilmemiştir (84). p53, p21 ile birlikte kullanıldığında sağkalım ile ilgili daha yararlı olduğu, p21-negatif ve p53-pozitif hastalarda sağkalımın anlamlı olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir (84). K-ras mutasyonu invazyonun derinliği ile ilişkilidir ve kötü sağkalım ile birliktelik gösterir (66). Tekrarlayan hastalığı olan kişilerde k-ras mutasyon oranı %71 iken, tekrarlayan hastalığı olmayanlarda %25 olarak bulunmuştur (85).

Mikrosatellit kararsızlığı olan hastalarda, hem sporadik hem de HNPCC grubunda, sağkalım daha iyidir (86). Mikrosatellit kararsızlığı çoğunlukla sağ kolon kanserlerinde görülür ve bu hastalar adjuvan kemoterapiye daha iyi cevap verirler (75). Timidilat sentaz mRNA veya proteininin yüksek ekspresyonu kötü sağkalım ile ilişkilidir (87).

2.10.13. Yaş

Yaş çoğu çalışmada bağımsız bir prognostik belirteç olarak kabul edilmemiştir (73,76). Genç hastalarda sağkalım daha kötü olmakla birlikte, çok yaşlı hastalarda tıkanma veya delinme ile başvurma oranı yüksek olduğundan yüksek mortalite oranı ve kötü sağkalım görülür (75).

2.10.14. Cinsiyet

Kadın hastalarda adjuvan kemoterapiye cevap erkeklere göre daha iyi olduğundan daha iyi sağkalım görülebilir (75). Ancak cinsiyet sağkalımda bağımsız bir belirteç olarak bulunmamıştır (73,76).

2.10.15. Metastatik Lenf Nodu Oranı

Bazı araştırmacılar tam bir lenfadenektominin terapötik faydalarına inanırken diğerleri sadece daha doğru bir evreleme olanağı sağladığını düşünmektedir (88).

Adjuvan kemoterapi protokollerine karar verilirken dikkat edilen en önemli faktör lenf nodlarının tutulumudur (89). Yetersiz evreleme sonucunda hastalar adjuvan tedavinin olası faydalarından yararlanamayarak düşük sağkalım oranları gösterebileceği gibi, olduğundan fazla evreleme sonucunda ilaçların yan etkilerine gereksiz yere maruz kalacaklardır (90).

TNM evreleme sisteminde metastatik lenf nodu sayısı önemlidir. Metastatik lenf nodlarının sayısı; diseksiyon genişliğinden, cerrahi teknikten, patoloğun değerlendirmesinden ve lenf nodu izolasyonunda kullanılan teknikten etkilenmektedir. Yetersiz lenf nodu diseksiyonunda TNM evrelemesi de sağlıklı olmamaktadır. Doğru evreleme için çıkarılması gereken yeterli lenf nodu sayısı konusunda birçok araştırma yapılmış olup halen net bir sayı üzerinde anlaşılammış olmakla beraber AJCC kılavuzlarında en az 12 lenf nodu çıkarılması gerektiği belirtilmektedir (91-95).

Çeşitli çalışmalarda yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılmış nod-negatif kolon kanserli hastalarda kötü sağkalım oranları gösterilmiştir. Araştırmacılar

bunun nedenini yetersiz cerrahi veya patolojik değerlendirmeye bağlı yanlış evrelemeye bağlamaktadır. Berger ve ark. İncelenen lenf nodu sayısını kolorektal kanserler için bağımsız prognostik faktör olarak belirtmişlerdir (96-100). Bu bulguya dayanarak lenf nodu oranının (metastatik lenf nodu sayısının toplam lenf nodu sayısına oranı, LNO) daha güvenilir ve doğru bir değer olabileceği düşünülmüştür. LNO, kolorektal kanserlerden önce meme, mide ve pankreas kanserleri için de çalışılmıştır (9-12).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Genel Cerrahi Servisi'nde kolon ve rektum kanseri nedeniyle Eylül 1991 - Aralık 2011 tarihleri arasında ameliyat edilen hastaların kayıtları Kolon Rektum Kanseri Veritabanı kullanılarak geriye dönük olarak yapıldı. Hastanemiz otomasyon sisteminin 2002 yılı sonrası kullanıma girmesi nedeni ile verilerin büyük bölümü 2002 - 2011 yılları arasında ameliyat edilen hastalarımızdan elde edildi. Veritabanında hastalara ait ad soyadı, doğum tarihi, yaş, cinsiyet, hastane bilgi numarası veya TC kimlik numarası, telefon numarası gibi **demografik özellik ve tanıtıcı bilgi verileri**; eşlik eden hastalık durumu, görüntüleme tetkikleri, kolonoskopi zamanı ve kolonoskopi bulguları, tümör belirteçleri, metastaz varlığı, ameliyat öncesi tedavi gibi bilgilerin değerlendirildiği **ameliyat öncesi dönem verileri**; ameliyat tarihi ve ameliyat tipi, ameliyatın süresi, ameliyat esnasında tahmini kanama miktarı, ameliyatın acil ya da elektif olduğu, ameliyat amacı (küratif ya da palyatif) gibi **ameliyat dönemi verileri**; tümör tipi, yerleşim yeri, çapı, diferansiyasyon derecesi, tümörün bağırsak duvarındaki derinliği (pT evresi), incelenen ve metastatik lenf nodu sayıları (pN evresi), metastaz durumu (pM evresi), cerrahi sınırların durumu, distal cerrahi sınıra mesafesi, çevresel cerrahi sınır uzaklığı, vasküler ve perinöral invazyon varlığı, tümörün evresi gibi **patoloji verileri**; komplikasyon, reoperasyon varlığı gibi **ameliyat sonrası dönem verileri** ve tümör belirteçleri ve metastaz araştırma kayıtları, lokal nüks

ve metastaz tespit tarihleri, ikinci bir ameliyat gerektiye nedeni ve tarihi, son takip tarihi, ölüm tarihi gibi **takip dönemi verileri** kayıtları ve incelendi.

Kolon Rektum Kanseri Veri Tabanında Aralık 2011 tarihi itibarıyla toplam 479 hasta kayıtlı olup, bunların 323'ü kolon kanseri, 156'sı rektum kanseri idi.

Çalışmaya alınan hastalar yaş gruplarına göre 40 yaş altı (YAŞ 1), 41-60 yaş arası (YAŞ 2) ve 60 yaş üzeri (YAŞ 3) olmak üzere 3 gruba; tümörün yerleşim yerine göre sağ kolon (LOK 1), sol kolon (LOK 2) ve rektum (LOK 3) olmak üzere 3 gruba; tümörün evresine göre de 4 gruba (evre I, II, III ve IV); ameliyat öncesi CEA değeri 5ng/ml ve altı olanlar (CEA 1) ve 5ng/ml'nin üzerinde olanlar (CEA 2) olmak üzere 2 gruba ve metastatik lenf nodu sayısının toplam lenf nodu sayısına bölünmek sureti ile bulunan metastatik lenf nodu oranına göre (oranı 0-0.083 arası olanlar LNO 1, 0.084-0.25 arası olanlar LNO 2, 0.26-0.50 arası olanlar LNO 3 ve 0.51-1 arası olanlar da LNO 4) 4 gruba ayrıldı.

Lenf nodu oranı belirlenirken, AJCC'ye göre (92) sağlıklı bir karar verilebilmesi için en az 12 adet lenf nodu çıkarılması gerektiğinden 1/12 (0.083) oranı birinci grubun üst sınırı olarak belirlendi. Çeyrek yüzdelerlik dilim ve yarım yüzdelerlik dilimler ikinci ve üçüncü eşik değerler olarak alındı.

Yaş, tümör yerleşim yeri, evre, ameliyat öncesi CEA değerleri ve metastatik lenf nodu oranı için tanımlayıcı istatistikleri takiben hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım analizleri yapıldı. Olasılığı 0.025'in altında olan parametreler çok değişkenli analizlere alındı.

Bulguların değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 (Chicago, USA) programı kullanıldı. Gruplar arası tanımlayıcı istatistiksel analizler için Ki-kare ve Kruskal-Wallis parametrik olmayan testi ile Tek Değişkenli Analiz testi kullanıldı. Sağkalım süresi analizleri Kaplan-Meier Yöntemi ile hesaplandı, sağkalım eğrileri arasındaki fark log rank testi ile değerlendirildi. Sağkalım süresi ve bölgesel nüks üzerine etkili faktörler Çoklu Değişkenli Analiz ve Cox Regresyon Analizi ile değerlendirildi. Parametrik

verilerde değerler standart sapma veya standart hata ile birlikte ortalamalar verilmiştir. İstatistiksel analizin anlamlılığı için $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

4.1. Genel Veriler

Popölasyonun demografik özellikleri değerlendirildiğinde 479 olgunun 207'si (%43.2) kadın, 272'si (%56.8) erkekti. Olguların yaşları 20-93 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş $66,8 \pm 13,5$ yıldı. Yaş için yapılan gruplamada 40 yaş ve altında 23 (%4.8) olgu varken, 41-60 yaş arasında 103 (%21.5) olgu ve 61 yaşın üzerinde 353 (%73.7) olgu mevcuttu. Çalışmaya alınan hastaların genel verileri ve takip parametreleri Tablo 4.1, 4.2 ve 4.3'de gösterildi.

Ortalama takip süresi $41,1 \pm 2,1$ ay idi. Hastaların 74'ü (%15.4) hakkında, takipten çıkması ve iletişim bilgilerinden kendilerine ulaşılamaması nedeni ile bilgi alınamadı. Olguların 216'sının (%45.1) halen yaşamakta olduğu, 186'sının (%38,8) takip sırasında çeşitli nedenlerle öldüğü görüldü. Ölen hastaların 158'inin (%33) ölüm nedeni hastalığı ile ilişkiliydi. Beş (%1) hastada ölüm nedeni ikincil bir malignite gelişmesi olup bu hastalar hastalık dışı nedenler ile ölen hasta grubuna dahil edildi.

Tümörün yerleşim yeri 106 (%22.2) olguda çıkan kolon, 29 olguda (%6.1) transvers kolon, 52 olguda (%10.9) inen kolon, 136 olguda (%28.4) sigmoid kolon ve 156 olguda (%32.6) da rektum olarak tespit edildi. Yerleşim yerleri gruplandığında 121 olguda (%25.3) sağ kolon yerleşimli, 202 olguda (%42.2) sol kolon yerleşimli ve 156 olguda (%32.6) rektum yerleşimli tümör olduğu görüldü.

Patoloji raporlarında olguların 427'sinin (%89.1) adenokarsinom, 11'inin (%2.3) taşlı yüzük hücreli karsinom, 37'sinin (%7.7) müsinöz karsinom ve 4'ünün (%0.8) andiferansiye karsinom olduğu görüldü. Yine olgulardan 77'sinin (% 16.1) iyi derecede diferansiye, 365'inin (% 76.2) orta derecede diferansiye, 33'ünün (%6.9) az derecede diferansiye ve 4'ünün (%0.8) andiferansiye tümörü olduğu tespit edildi.

Olgulardan 179'unun (%37.4) ameliyat öncesi CEA değeri tespit edilemedi. Geri kalan hastalarda, ameliyat öncesi dönemde yapılan CEA ölçümlerine göre eşik değeri olan 5 ng/ml'nin üstünde 116 (%38.7), altında 184 (%61.3) olgu vardı. Çalışma grubunun ameliyat öncesi ortalama CEA değeri 3,2 ng/ml (0.1-753) idi.

Olguların 381'i (%79.5) elektif olarak ameliyat edilmesine karşın 98'i (%20.5) acil olarak ameliyata alınmıştı. Olguların 434'üne (%90.6) küratif cerrahi ve 45'ine (%9.4) palyasyon amacı ile cerrahi uygulanmıştı. Olguların 35'ine (%7.3) abdominoperianal rezeksiyon, 98'ine (%20.5) aşağı anterior rezeksiyon, 89'una (%18.6) anterior rezeksiyon, 51'ine (%10,6) sol hemikolektomi, 14'üne (%2.9) transvers kolektomi, 110'una (%23) sağ hemikolektomi, 18'ine (%3.8) total abdominal kolektomi, 2'sine (%0.4) total proktokolektomi, 33'üne (%6.9) *Hartmann Ameliyatı* ve 29 (%6.1) tanesine stoma açılması ameliyatları uygulanmıştı.

Rektum kanseri olan 156 olgunun 18'ine (%11.5) ameliyat öncesi neoadjuvan tedavi uygulanmıştı. Bu olguların dışında, 6 (%1.3) rektum kanseri ve 13 (%2.7) kolon kanseri olgusuna ameliyat öncesi dönemde primer kemoterapi uygulanmıştı.

Olgular bağırsak duvarında tümör derinliği yönünden patolojik olarak incelendiğinde 18 (%3.8) olgunun pT1, 77 (%16.1) olgunun pT2, 309 (%64.5) olgunun pT3 ve 46 (%9.6) olgunun pT4 olduğu görüldü. Olguların 29'una (%6.1) rezeksiyon yapılamayıp stoma açılması ameliyatı uygulandığı için patolojik T evresi tespit edilemedi, bu olguların klinik evreleme sonucunda T4 olduğu değerlendirildi.

Tablo 4.1. Çalışmaya Alınan Hastaların Özelliklerine Göre Dağılım Tablosu

	Sayı	%
Cinsiyet		
Kadın	207	43.2
Erkek	272	56.8
Yaş		
Ortalama $\pm$ S.E.M	66,8 $\pm$ 13,5	
≤ 40	23	4.8
41-60	103	21.5
≥ 60	353	73.7
Tümör Yerleşim Yeri		
Çıkan Kolon	106	22.1
Transvers Kolon	29	6.1
İnen Kolon	52	10.9
Sigmoid Kolon	136	28.4
Rektum	156	32.6
Histolojik Tip		
Adenokarsinom	427	89.1
Müsinöz Karsinom	37	7.7
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	11	2.3
Andiferansiye Karsinom	4	0.8
Tümör Diferansiyasyon Derecesi		
İyi	77	16.1
Orta	365	76.2
Az	33	6.9
Andiferansiye	4	0.8
Ameliyat Öncesi CEA Değeri		
Ortanca (Dağılım Aralığı)	3.2 (0.1-753)	
≤ 5 ng/ml	184	61.3
> 5 ng/ml	116	38.7
Ameliyat Şekli		
Acil	98	20.5
Elektif	381	79.5
Ameliyatın Amacı		
Küratif	434	90.6
Palyatif	45	9.4
Uygulanan Prosedür		
APR	35	7.3
LAR	98	20.5
Anterior Rezeksiyon	89	18.6
Sol Hemikolektomi	51	10.6
Transvers Kolektomi	14	2.9
Sağ Hemikolektomi	110	23
Total Kolektomi	18	3.8
Total Proktokolektomi	2	0.4
Hartmann Ameliyatı	33	6.9
Palyatif Prosedürler	29	6.1

Olgular lenf nodu yayılımı yönünden değerlendirildiğinde 257 (%53.7) olgunun pN0, 135 (%28.2) olgunun pN1 ve 47 (%9.8) olgunun pN2 olduğu görüldü. Tümör rezeksiyonu uygulanmamış olan 29 (%6.1) olgunun ve patoloji raporunda bildirilmiş lenf nodu sayısı 0 olan 11 (%2.3) olgunun pN değeri tespit edilemedi. Hastaların 182'sine (%38) yeterli lenf nodu evrelemesi için gerekli olan 12 ve üzerinde lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştı. Çıkarılan lenf nodu sayısının ortalaması 12 ± 0.4 , ortancası 10 (dağılım aralığı 1-67) idi.

Metastatik lenf nodu oranı sınıflandırmasına göre olguların 281'i (%58.7) 1. Grup, 80'i (%16.7) 2. Grup, 39'u (%8.1) 3. Grup ve 39'u (%8.1) 4. Grup olarak tespit edildi. Lenf nodu sayısı bilgisinin olmayan veya patoloji raporunda bildirilen toplam çıkarılmış lenf nodu sayısı 0 olan 40 (%8.4) olgu hakkında metastatik lenf nodu oranı tespit edilemedi.

Tablo 4.2 pT, pN, pM evreleri, TNM Evresi ve Metastatik Lenf Nodu Oranlarına Göre Hastaların Dağılımı

	Sayı	%
pT Evresi		
1	18	4
2	77	17.1
3	309	68.7
4	46	10.2
pN Evresi		
0	257	58.5
1	135	30.8
2	47	10.7
Metastatik Lenf Nodu Oranı		
LNO 1	281	64
LNO 2	80	18.2
LNO 3	39	8.9
LNO 4	39	8.9
pM Evresi		
0	388	81
1	91	19
TNM Evresi		
I	84	17.5
II	165	34.4
III	136	28.4
IV	91	19

Olguların 91 (%19) tanesinin tanı anında uzak metastazının olduğu görüldü.

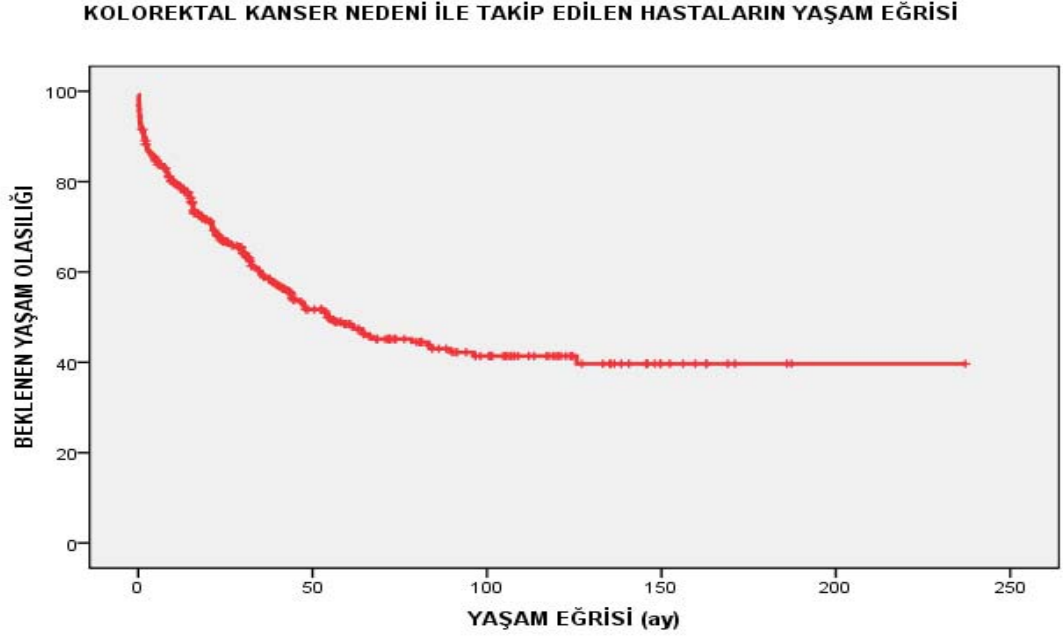
Tümör çapı ve derinliği, lenf nodu ve metastaz varlığı dikkate alınarak yapılan evrelemede, 84 (%17.5) olgunun Evre I, 165 (%34.4) olgunun Evre II, 136 (%28.4) olgunun Evre III ve 91 (%19) olgunun Evre IV olduğu görüldü. Lokal ileri hastalık nedeni ile rezeksiyon uygulanamayan ve metastatik olmayan 3 (%0.6) hastanın evrelendirilmesi yapılmadı.

Takip sırasında lokal nüks yönüyle yapılan değerlendirmede takipten kaçan 74 (%15.4) olguda lokal nüks ve uzak metastaz değerlendirmesi yapılamadı. Olguların 49'unda (%10.2) lokal nüks saptanırken 129'unda (%26.9) uzak metastaz tespit edildi.

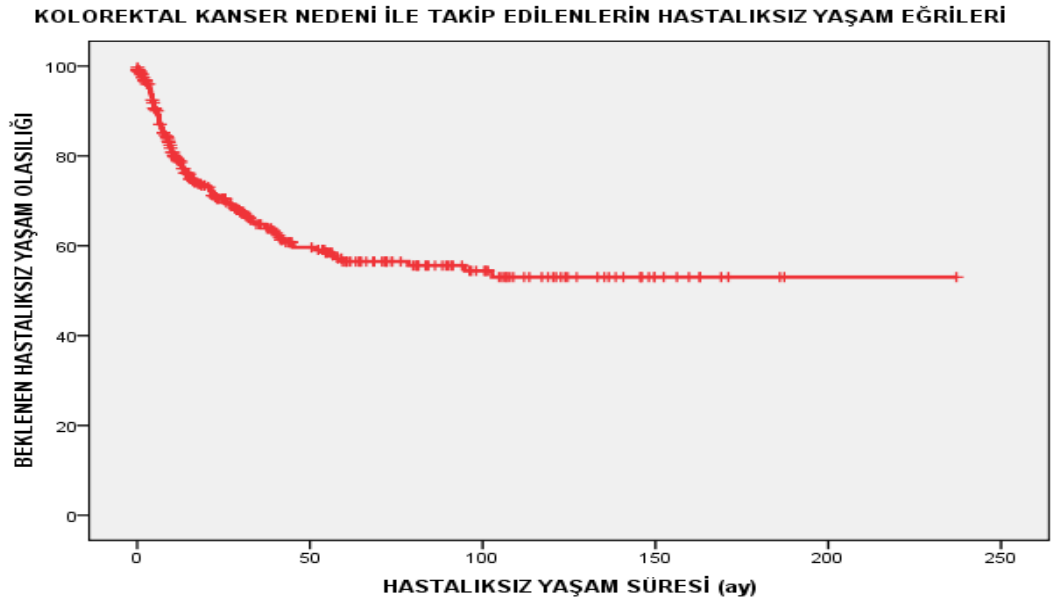
Kolorektal kanser nedeniyle kliniğimizde cerrahi tedavisi yapıp takibe alınan çalışma grubunda yer alan hastaların sağkalım süresi ortancası 28.7 (0.1-273.1) ay, sağkalım süresi ortalaması 41.1 ± 2.1 ay olarak bulundu. Hastalısız sağkalım süresi ortancası 21.3 (0-273.1) ay iken sağkalım süresi ortalaması 36.9 ± 2.1 ay olarak saptandı. Bu hastaların sağkalım analiz eğrisi Şekil 4.1'de, hastalısız sağkalım eğrisi Şekil 4.2'de gösterildi.

Tablo 4.3 Takip verilerine göre hastaların dağılımı ve sağkalım verileri

	Sayı	%
Lokal Nüks		
Var	49	12.1
Yok	356	87.9
Uzak Metastaz		
Var	129	35.1
Yok	239	64.9
Takip		
Hayatta	219	54.1
Exitus	186	45.9
Genel Sağkalım (ay)		
Ortanca (Dağılım Aralığı)	28.7 (0.1-237.1)	
Ortalama $\pm$ S.E.M	41.1 ± 2.1	
Hastalısız Sağkalım (ay)		
Ortanca (Dağılım Aralığı)	21.3 (0-237.1)	
Ortalama $\pm$ S.E.M	36.9 ± 2.1	
5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	48.5	



Şekil 4.1: Genel Sağkalım Eğrisi



Şekil 4.2 Hastalıksız Sağkalım Eğrisi

4.2 Yaş Gruplarına Göre Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastalar yaş gruplarına göre 40 yaş altı (YAŞ 1), 41-60 yaş arası (YAŞ 2) ve 60 yaş üzeri (YAŞ 3) olmak üzere 3 gruba ayrıldıktan sonra cinsiyet, tümör yerleşim yeri, histolojik tip, tümör diferansiyasyon derecesi, ameliyat öncesi CEA değeri, ameliyat şekli, ameliyatın amacı, uygulanan prosedür, patolojik T evresi, patolojik N evresi, metastatik lenf nodu oranı, patolojik M evresi, tümörün evresi, lokal nüks varlığı, uzak metastaz varlığı, hastalıksız sağkalım, genel sağkalım ve takip süreleri açısından değerlendirildi. Gruplarda parametrelerin dağılımı ve istatistiksel analizi Tablo 4.4, 4.5 ve 4.6'da gösterildi.

Yapılan değerlendirmede cinsiyet, tümörün yerleşim yeri, histolojik tip, diferansiyasyon derecesi, ameliyatın amacı, uygulanan cerrahi prosedür, metastatik lenf nodu oranı, patolojik M evresi, lokal nüks ve uzak metastaz yönünden yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Ameliyat öncesi CEA değerlerin incelemesinde, yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.033$). CEA değeri 5 ng/ml üzerinde olan hastaların %81'inin 60 yaş üzerinde olduğu görüldü.

Ameliyat şekline göre yapılan değerlendirmede, 40 yaş ve altındaki hastalarda acil şartlarda ameliyata alınma oranının %39.1 olduğu görüldü. Bu grupta kolorektal kanserin neden olduğu komplikasyonlar nedeni ile istatistiksel anlamlı olarak daha fazla acil ameliyat uygulanmış olduğu görüldü ($p=0.006$).

Tümörün bağırsak duvarındaki derinliğine göre (patolojik T evresi) yapılan karşılaştırmada 40 yaş üzerinde yer alan hasta gruplarında pT4 tümör oranı %10' un altında kalırken 40 yaş ve altındaki yaş grubunda yer alan hastalarda pT4 tümör oranının %27.3 olduğu görülmüş olup genç yaş grubundaki hastalarda tümörün bağırsak duvarı derinliğinin daha ileri evrede olduğu istatistiksel anlamlı olarak görüldü ($p=0.022$).

Lenf nodu tutulumuna göre (patolojik N evresi) yapılan değerlendirmede, 40 yaş üzerindeki hasta gruplarında pN2 oranı %10 ve altında iken, 40 yaş ve

altındaki hasta grubunda pN2 oranının %28.6 idi. YAŞ 2 ve 3 de pN0 tümör oranı sırası ile %63.6 ve %58.6 iken, YAŞ 1’de bu oranın %33.3 olduğu görüldü. Genç yaş grubunda pN evresinin anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (p=0.015).

Tümörün evresine göre yapılan değerlendirmede, 40 yaş ve altı grupta olguların %65.2’ si evre III-IV iken, bu oran 41-60 yaş grubunda %38.8 ve 60 yaş üzeri grupta ise %49.2 olarak tespit edildi. Genç yaş grubunun cerrahi tedavi esnasında daha ileri evre tümörü olduğu istatistiksel anlamlı olarak görüldü (p=0.047).

Takip döneminde YAŞ 1’de ölüm oranı %38.9, YAŞ 2’de %34.8 ve YAŞ 3’de %49.8 olup yapılan değerlendirmede kolorektal kanser tespit edilen 60 yaş üzerindeki hastalarda ölüm oranı anlamlı derecede yüksekti (p=0.034).

Genel ve hastalıksız sağkalım süreleri ortalamalarının karşılaştırmasında yaş grubu arttıkça sağkalım sürelerinin anlamlı derecede azaldığı görüldü (sırası ile p=0.001 ve p<0.001). Gruplar arası analizlerde hem genel sağkalım, hem de hastalıksız sağkalım açısından farkın 41-60 yaş arasındaki hasta grubu ile 60 yaş üzeri hasta grubu arasından kaynaklandığı, ≤40 yaş grubuyla 41-60 yaş grubu arasında ve ≤40 yaş grubuyla >60 yaş grubu arasında ortalamalar açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Beş yıllık sağkalım oranı YAŞ 1’de %41.6, YAŞ 2’de %65.2 ve YAŞ 3’de %54.1 olarak tespit edildi. Gruplar arası log rank genel sağkalım analizinde (Şekil 4.3) anlamlı fark varken hastalıksız sağkalım analizinde (Şekil 4.4) fark gözlenmedi.

Tablo 4.4: Yaş gruplarına göre hastaların klinik ve patolojik özellikleri

	YAŞ GRUPLARI			p
	≤40	41-60	>60	
Cinsiyet				
Kadın	7	46	154	0.441
Erkek	16	57	199	
Tümör Yerleşim Yeri				
Çıkan Kolon	4	23	79	0.739
Transvers Kolon	4	7	18	
İnen Kolon	1	10	41	
Sigmoid Kolon	5	24	107	
Rektum	9	39	108	
Histolojik Tip				
Adenokarsinom	18	93	316	0.238
Müsinöz Karsinom	0	8	29	
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	3	2	6	
Andiferansiye Karsinom	2	0	2	
Tümör Diferansiyasyon Derecesi				
İyi	4	23	50	0.242
Orta	15	72	278	
Az	2	8	23	
Andiferansiye	2	0	2	
Ameliyat Öncesi CEA Değeri				
Ortanca (Dağılım Aralığı)				
≤5 ng/ml	11	49	124	0.033*
>5 ng/ml	3	19	94	
Ameliyat Şekli				
Acil	9	12	77	0.006*
Elektif	14	91	276	
Ameliyat Amacı				
Küratif	21	98	315	0.194
Palyatif	2	5	38	
Uygulanan Prosedür				
APR	4	10	21	0.068
LAR	4	24	70	
Anterior Rezeksiyon	1	21	67	
Sol Hemikolektomi	2	12	37	
Transvers Kolektomi	3	2	9	
Sağ Hemikolektomi	5	25	80	
Total Kolektomi	0	2	16	
Total Proktokolektomi	1	1	0	
Hartmann Ameliyatı	2	4	27	
Palyatif Prosedürler	1	2	26	

*İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4.5 Yaş gruplarına göre hastaların TNM evreleri

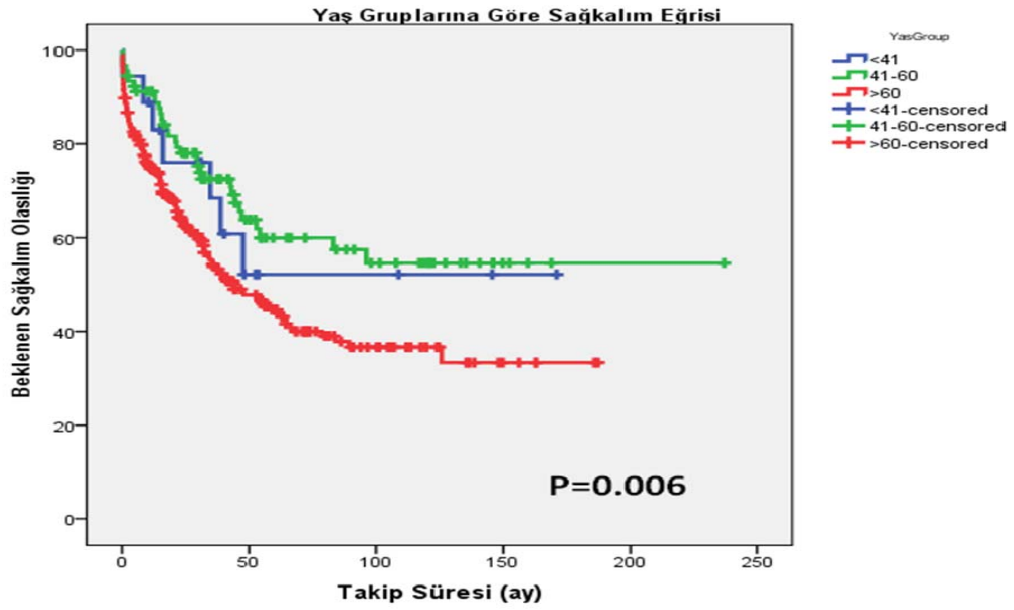
	YAŞ GRUPLARI			p
	≤40	41-60	>60	
pT Evresi				
1	0	5	13	0.022*
2	2	23	52	
3	14	63	232	
4	6	10	30	
pN Evresi				
0	7	63	187	0.015*
1	8	27	100	
2	6	9	32	
Metastatik Lenf Nodu Oranı				
LNO 1	9	67	205	0.088
LNO 2	6	16	58	
LNO 3	2	10	27	
LNO 4	4	6	29	
pM Evresi				
0	19	86	283	0.736
1	4	17	70	
TNM Evresi				
I	2	26	56	0.047*
II	6	37	122	
III	11	23	102	
IV	4	17	70	

*İstatistiksel olarak anlamlı

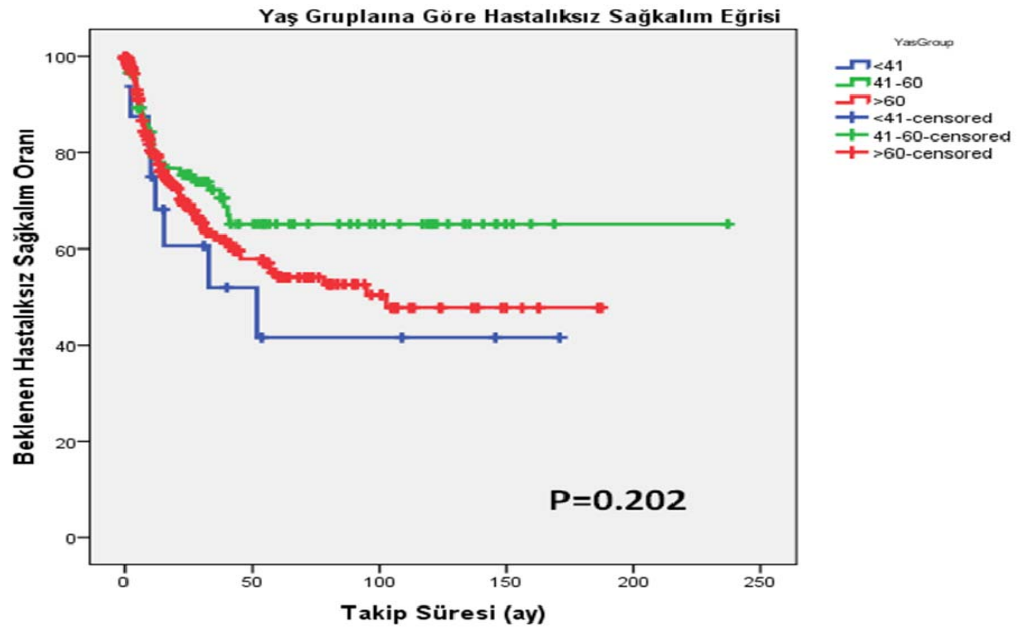
Tablo 4.6 Yaş gruplarına göre hastaların takip parametreleri

	YAŞ GRUPLARI			p
	≤40	41-60	>60	
Lokal Nüks				
Var	4	8	37	0.211
Yok	14	88	254	
Uzak Metastaz				
Var	8	30	91	0.624
Yok	10	62	167	
Takip				
Hayatta	11	60	148	0.034*
Exitus	7	32	147	
Genel Sağkalım (ay)				
Ortanca (Dağılım Aralığı)	36.8 (0.2-171.1)	41.8 (0.2-237.1)	23.4 (0.1-187.3)	0.001**
Ortalama ± S.E.M	42.2 ± 11.3	54.9 ± 5.2	36.5 ± 2.2	
Hastalıksız Sağkalım (ay)				
Ortanca (Dağılım Aralığı)	23.1 (0-171.1)	34.5 (0.2-237.1)	17.3 (0.1-187.3)	<0.001*
Ortalama ± S.E.M	41.7 ± 12.6	52 ± 5.5	32 ± 2.2	
5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	41.6	65.2	54.1	

*İstatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4.3 Yaş gruplarına göre genel sağkalım eğrisi



Şekil 4.4 Yaş gruplarına göre hastalıksız sağkalım eğrisi

4.3 Tümör Yerleşim Yerine Göre Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastalar tümörün yerleşim yerine göre sağ kolon (LOK 1), sol kolon (LOK 2) ve rektum (LOK 3) olmak üzere 3 gruba ayrıldıktan sonra

cinsiyet, yaş, histolojik tip, tümör diferansiyasyon derecesi, ameliyat öncesi CEA değeri, ameliyat şekli, ameliyatın amacı, uygulanan prosedür, patolojik T evresi, patolojik N evresi, metastatik lenf nodu oranı, patolojik M evresi, tümör evresi, lokal nüks, uzak metastaz varlığı, hastalıksız sağkalım, genel sağkalım ve takip süreleri açısından değerlendirildi. Gruplarda parametrelerin dağılımı ve istatistiksel analizi Tablo 4.7, 4.8 ve 4.9'da gösterildi.

Tümör yerleşim yeri grupları arasında yapılan değerlendirmede cinsiyet, yaş, histolojik tip, ameliyat öncesi CEA değeri, ameliyatın amacı, pT evresi, pN evresi, pM evresi, metastatik lenf nodu oranları, tümör evresi, takipte lokal nüks ve uzak metastaz, sağkalım durumu, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım yönlerinden istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tümör diferansiyasyon derecesine göre yapılan incelemede iyi diferansiye tümörler sağ kolonda daha düşük (%14.3'e karşın sol kolonda %49.4 ve rektumda %36.4) oranda iken, az diferansiye tümörlerin ise rektumda daha düşük (%18.2' ye karşın sol kolonda %45.5 ve sağ kolonda %36.4) oranda olduğu görüldü. İyi diferansiyasyon derecesinin çekumdan rektuma doğru gidildikçe anlamlı oranda arttığı görüldü ($p=0.007$).

Acil şartlarda ameliyat edilen hastaların %60.2' sinde tümörün sol kolon yerleşimli olduğu görüldü. Grup içi değerlendirmede, sağ kolondaki tümörlerin %21.4' ünün, sol kolondaki tümörlerin %29.2' sinin ve rektumdaki tümörlerin de sadece %8.3' ünün acil şartlarda ameliyata alınmış olduğu görüldü. Tümör yerleşim yerine göre yapılan alt grup analizlerinde sağ kolon ve rektum ($p<0.001$) tümörleri ile sol kolon ve rektum tümörleri ($p=0.002$) arasındaki farkın anlamlı olduğu, sağ ve sol kolon tümörleri arasında ameliyat şekli açısından anlamlı bir fark olmadığı ($p>0.05$) belirlendi.

Tablo 4.6: Tümör yerleşim yerine göre grupların klinik ve patolojik özellikler

	Sağ Kolon	Sol Kolon	Rektum	p
Cinsiyet				
Kadın	49	86	72	0.623
Erkek	72	116	84	
Yaş Grupları				
≤ 40	5	9	9	0.155
41-60	29	35	39	
≥60	87	158	108	
Histolojik Tip				
Adenokarsinom	103	181	143	0.189
Müsinöz Karsinom	12	15	10	
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	3	5	3	
Andiferansiye Karsinom	3	1	0	
Tümör Diferansiyasyon Derecesi				
İyi	11	38	28	0.007*
Orta	95	148	122	
Az	12	15	6	
Andiferansiye	3	1	0	
Ameliyat Öncesi CEA Değeri				
≤5 ng/ml	47	75	62	0.716
>5 ng/ml	26	46	44	
Ameliyat Şekli				
Acil	26	59	13	<0.001*
Elektif	95	143	143	
Ameliyatın Amacı				
Küratif	113	182	139	0.456
Palyatif	8	20	17	
Uygulanan Operasyon				
APR	0	0	35	<0.001*
LAR	0	0	98	
Anterior Rezeksiyon	0	89	0	
Sol Hemikolektomi	0	51	0	
Transvers Kolektomi	3	11	0	
Sağ Hemikolektomi	110	0	0	
Total Kolektomi	6	12	0	
Total Proktokolektomi	0	0	2	
Hartmann Ameliyatı	0	29	4	
Palyatif Prosedürler	2	10	17	

*İstatistiksel olarak anlamlı

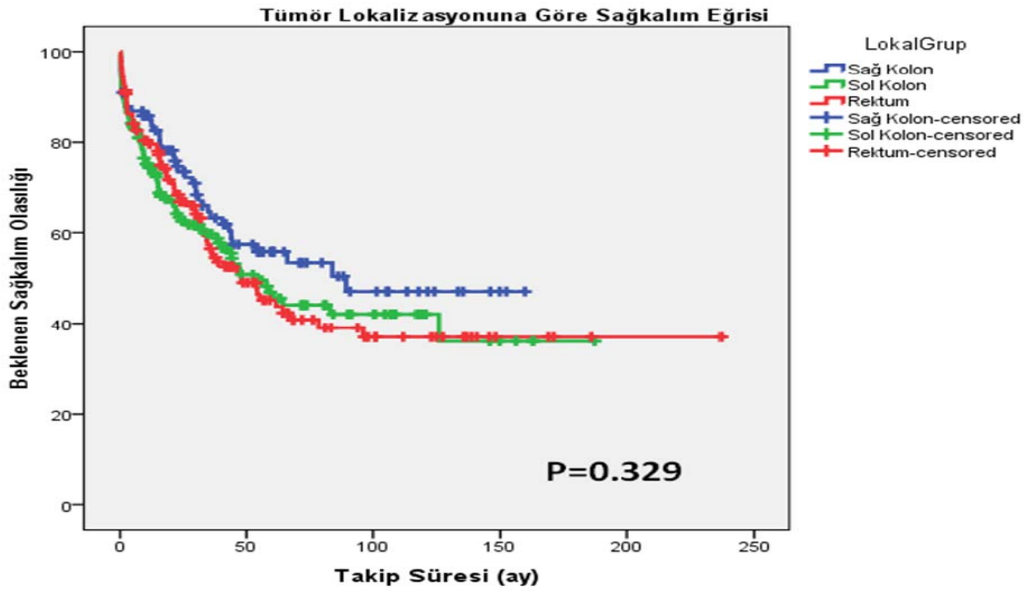
Tablo 4.8 Tümör yerleşim yerine göre grupların TNM evreleri

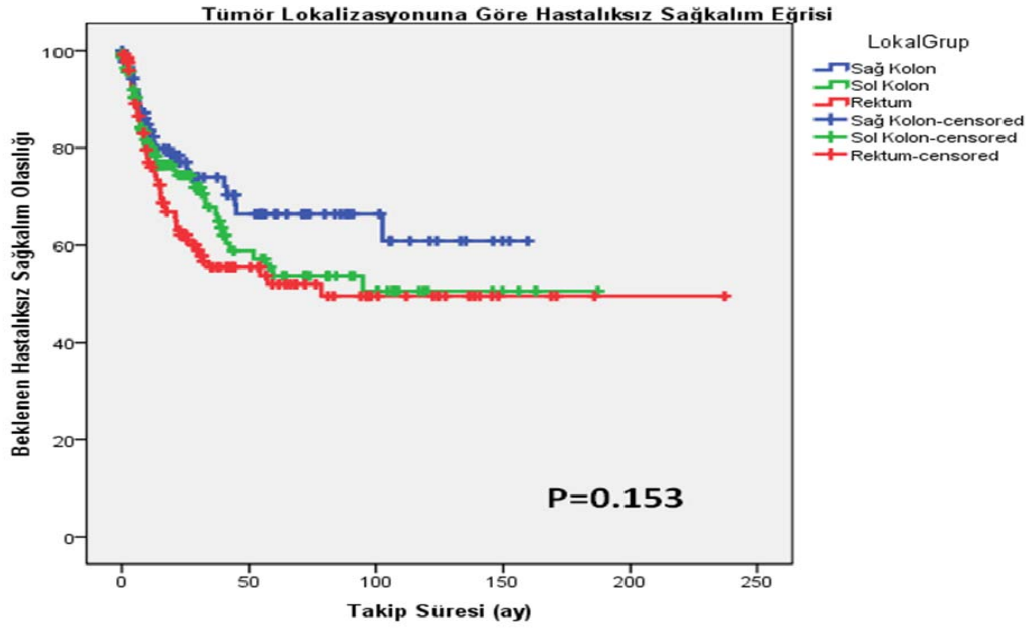
	Sağ Kolon	Sol Kolon	Rektum	p
pT Evresi				
1	4	8	6	0.905
2	20	29	28	
3	80	133	96	
4	15	22	9	
pN Evresi				
0	61	118	78	0.209
1	41	56	38	
2	15	13	19	
Metastatik Lenf Nodu Oranı				
1	71	120	90	0.105
2	28	37	15	
3	10	12	17	
4	8	18	13	
pM Evresi				
0	103	161	124	0.409
1	18	41	32	
TNM Evresi				
I	22	34	28	0.929
II	39	76	50	
III	42	51	43	
IV	18	41	32	

Beş yıllık sağkalım oranları LOK 1’de %55.8, LOK 2’de %46.9 ve LOK 3’de %45.1 olarak tespit edildi. Tümör yerleşim yeri gruplarına göre hastaların sağkalım analiz eğrisi Şekil 4.5’de, hastalıksız sağkalım eğrisi Şekil 4.6’da gösterildi.

Tablo 4.9 Tümör yerleşim yerine göre grupların takip parametreleri

	Sağ Kolon	Sol Kolon	Rektum	p
Lokal Nüks				
Var	13	13	23	0.464
Yok	87	152	117	
Uzak Metastaz				
Var	28	53	48	0.330
Yok	65	90	84	
Takip				
Hayatta	58	90	71	0.209
Exitus	41	75	70	
Genel Sağkalım (ay)				
Ortanca (Dağılım Aralığı)	33.7 (0.1-159.7)	22.3 (0.1-187.3)	31.5 (0.2-237.1)	0.197
Ortalama $\pm$ S.E.M	45.6 $\pm$ 4.1	36.7 $\pm$ 3.1	43.1 $\pm$ 3.8	
Hastalıksız Sağkalım (ay)				
Ortanca (Dağılım Aralığı)	26.3 (0.1-159.7)	16.2 (0.1-187.3)	21.6 (0-237.1)	0.290
Ortalama $\pm$ S.E.M	41.9 $\pm$ 4.2	33.3 $\pm$ 3.2	37.5 $\pm$ 3.8	
5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	55.8	46.9	45.1	

**Şekil 4.5** Tümör yerleşim yerine göre genel sağkalım eğrisi



Şekil 4.6 Tümör yerleşim yerine göre hastaliksız sağkalım eğrisi

4.4. Tümör Evresine Göre Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastalar tümörün evresine göre gruplanarak cinsiyet, yaş, tümör yerleşim yeri, histolojik tip, tümör diferansiyasyon derecesi, ameliyat öncesi CEA değeri, ameliyat şekli, ameliyatın amacı, uygulanan prosedür, metastatik lenf nodu oranı, lokal nüks, uzak metastaz varlığı, hastaliksız sağkalım, genel sağkalım ve takip süreleri açısından değerlendirildi. Gruplarda parametrelerin dağılımı ve istatistiksel analizi Tablo 4.10 ve 4.11’de gösterildi.

Hastalar değerlendirildiğinde, tümör evreleri arasında cinsiyet, yaş, tümörün yerleşim yeri, histolojik tipi ve lokal nüks yönünden istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.005$).

Tümör diferansiyasyon derecesine göre yapılan incelemede evre I’den evre IV’e doğru gidildikçe iyi diferansiye tümör oranı %32.1’den %9.9’e kadar düşmekte, orta derece diferansiye tümör oranı %66.7’den %81.3’e kadar yükselmekteydi. Az diferansiye ve andiferansiye tümörler evre I tümörlerde %1.2 ike, evre II-III ve IV tümörlerde sırası ile %8.5, %10.3 ve %8.8 idi. Tümör evresi

küçüldükçe diferansiyasyon derecesinin iyileştiği istatistiksel anlamlı olarak tespit edildi ($p<0.001$).

Gruplar arası yapılan karşılaştırmada ameliyat öncesi CEA değeri açısından istatistiksel ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). CEA değeri normal sınırlar içerisinde olan hastaların %61.4'ü evre I veya II iken, CEA değeri yüksek olan hastaların %64.6'sı evre III veya IV olarak bulundu.

Acil şartlarda ameliyata alınan hastalarda evre I tümörler %3, evre II tümörler %16.3, evre III tümörler %24.2 ve evre IV tümörler %36.2' oranında tespit edildi. İleri evre tümörlerin tıkanma ya da delinme gibi komplikasyonlar nedeni ile acil olarak ameliyat edilme oranının istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$).

Ameliyatın amacına göre yapılan değerlendirmede, evre I ve II' deki tüm olguların küratif ameliyat edilmiş olduğu görüldü. Evre III' de sadece 2 olgu (%1.47) palyatif ameliyat edilmiş iken evre IV' deki olguların %43.9' una palyatif amaçlı ameliyat uygulanmıştı. Palyatif amaçlı ameliyat oranı evre IV tümörlerde istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu.

Uygulanan prosedüre göre yapılan değerlendirmede tespit edilen farkın palyatif tedavi uygulanan hastalardan kaynaklandığı tespit edildi. Palyatif operasyonlar çıkarıldıktan sonra evreler arasında uygulanan prosedürlerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$).

Evre I-II tümörlerde lenf nodu metastazı olmadığı için bu hastalarda metastatik lenf nodu oranı 0'dır. Buna bağlı olarak, gruplar arasında oranların karşılaştırılmasında anlamlı olarak tespit edildi ($p<0.001$). Uzak metastaz oranları açısından grupların karşılaştırılmasında evre artışına paralel anlamlı bir artış doğal olarak izlendi ($p<0.001$).

Takip döneminde evre I, II, III ve IV'de ölüm oranları sırası ile %26.9, %34.3, %50 ve %81.6 olarak belirlendi. Gruplar arasında sağkalım durumu bakımından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.001$). Sağkalım yönünden yapılan değerlendirmelerde evre yükseldikçe hastalısız ve genel sağ kalım sürelerinin kısaldığı istatistiksel anlamlı olarak görüldü ($p<0.001$).

Tablo 4.10: Tümör evresine göre grupların klinik ve patolojik özellikler

	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	p
Cinsiyet					
Kadın	29	77	57	42	0.285
Erkek	55	88	79	49	
Yaş Grupları					
≤ 40	2	6	11	4	0.563
41-60	26	37	23	17	
≥60	56	122	102	70	
Tümör Yerleşim Yeri					
Çıkan Kolon	18	35	37	16	0.592
Transvers Kolon	5	9	9	6	
İnen Kolon	11	21	12	8	
Sigmoid Kolon	22	50	35	29	
Rektum	28	50	43	32	
Histolojik Tip					
Adenokarsinom	74	152	119	79	0.517
Müsinöz Karsinom	7	11	11	8	
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	2	1	4	4	
Andiferansiye Karsinom	1	1	2	0	
Tümör Diferansiyasyon Derecesi					
İyi	27	26	15	9	<0.001*
Orta	56	125	107	74	
Az	0	13	12	8	
Andiferansiye	1	1	2	0	
Ameliyat Öncesi CEA Değeri					
Ortanca	2	2.8	3.7	12	<0.001*
(Dağılım Aralığı)	(0.6-77)	(0.1-495)	(0.3-371)	(0.9-753)	
≤5 ng/ml	42	71	51	20	
>5 ng/ml	7	33	34	39	
Ameliyat Şekli					
Acil	3	27	33	33	<0.001*
Elektif	81	138	103	58	
Ameliyatın Amacı					
Küratif	84	165	134	51	<0.001*
Palyatif	0	0	2	40	
Uygulanan Prosedür					
APR	9	12	13	1	<0.001
LAR	17	36	29	16	
Anterior Rezeksiyon	18	36	23	12	
Sol Hemikolektomi	13	20	14	4	
Transvers Kolektomi	3	3	6	2	
Sağ Hemikolektomi	20	38	34	18	
Total Kolektomi	0	5	7	6	
Total Proktokolektomi	0	2	0	0	
Hartmann Ameliyatı	4	13	8	8	
Palyatif Prosedürler	0	0	2	24	

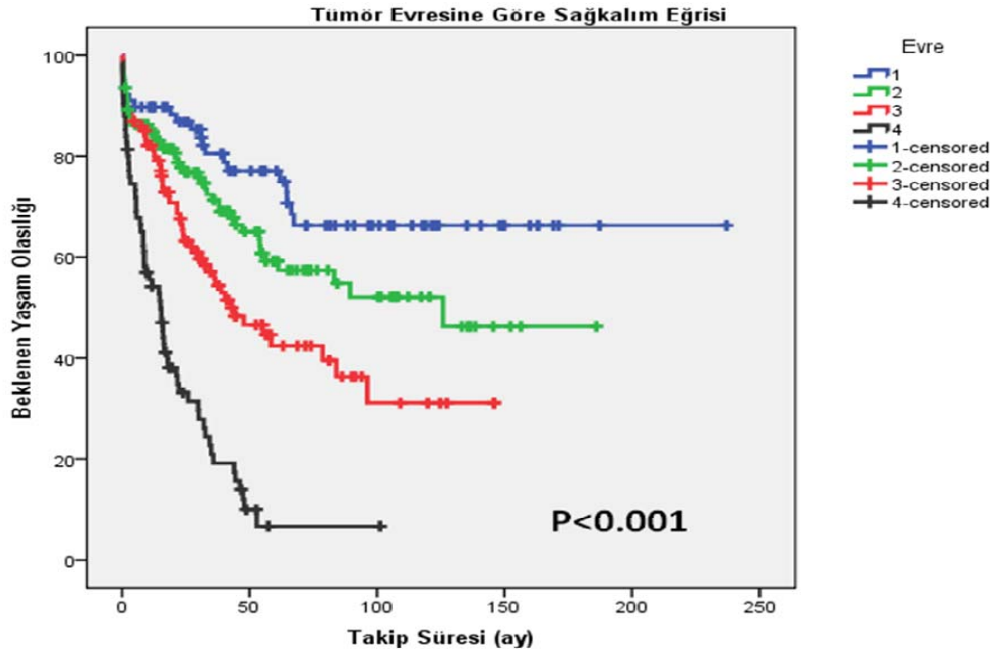
*İstatistiksel olarak anlamlı

Beş yıllık sağkalım oranları evre I'de %77.1, evre II'de 59.2, evre III'de 42.4 ve evre IV'de de %6.6 olarak bulundu. Tümör evresine göre genel sağkalım eğrisi Şekil 4.7' de, hastalıksız sağkalım eğrisi Şekil 4.8' de gösterildi.

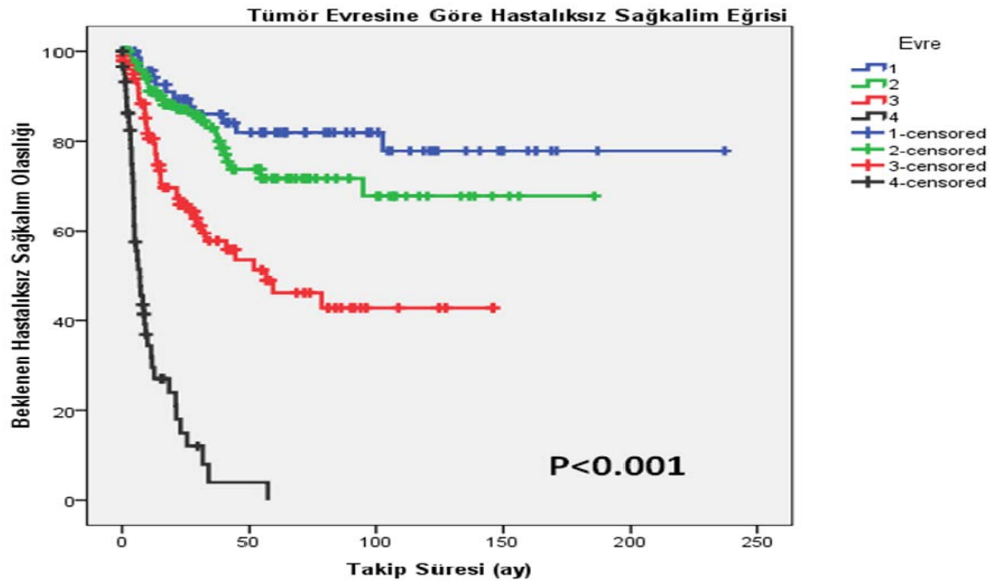
Tablo 4.11: Tümör evresine göre grupların takip parametreleri

	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	p
Metastatik Lenf Nodu Oranı					
LNO 1	78	161	20	22	<0.001
LNO 2	0	0	67	13	
LNO 3	0	0	27	12	
LNO 4	0	0	22	17	
Lokal Nüks					
Var	7	13	20	9	0.194
Yok	69	126	94	64	
Uzak Metastaz					
Var	7	23	37	60	<0.001
Yok	63	105	63	8	
Takip					
Hayatta	57	92	54	14	<0.001
Exitus	21	48	54	62	
Genel Sağkalım (ay)					
Ortanca	55.7	31.7	27.8	14.7	<0.001
(Dağılım Aralığı)	(0.2-237.1)	(0.1-186)	(0.2-146)	(0.1-101.2)	
Ortalama ± S.E.M	67.2±6.2	43.2±3.4	36.5±3.2	17.8±2.2	
Hastalıksız Sağkalım (ay)					
Ortanca	47.9	27.9	21.6	4.9	<0.001
(Dağılım Aralığı)	(0.2-237.1)	(0.1-186)	(0.2-146)	(0.1-57.2)	
Ortalama ± S.E.M	64.3±6.4	40±3.4	31.5±3.2	8.5±1.2	
5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	77.1	59.2	42.4	6.6	

*İstatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4.7 Tümör evresine göre genel sağkalım eğrisi



Şekil 4.8 Tümör evresine göre hastalıksız sağkalım eğrisi

4.5 Ameliyat Öncesi CEA Değerine Göre Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastalar, ameliyat öncesi CEA değeri 5ng/ml ve altı olanlar (CEA 1) ve 5ng/ml'nin üzerinde olanlar (CEA 2) olmak üzere 2 gruba ayrıldıktan sonra cinsiyet, yaş, tümör yerleşim yeri, histolojik tip, tümör diferansiyasyon derecesi, ameliyat şekli, ameliyatın amacı, uygulanan prosedür, patolojik T evresi, patolojik N evresi, metastatik lenf nodu oranı, patolojik M evresi, tümör evresi, lokal nüks, uzak metastaz varlığı, hastalıksız sağkalım, genel sağkalım ve takip süreleri açısından değerlendirildi. Gruplarda parametrelerin dağılımı ve istatistiksel analizi Tablo 4.12, 4.13 ve 4.14'de gösterildi.

Grupların değerlendirilmesinde cinsiyet, tümör yerleşim yeri, tümörün histopatolojik tipi, diferansiyasyon derecesi, cerrahi prosedür, tümörün bağırsak duvarındaki derinliği, metastatik lenf nodu oranı, lokal nüks oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Ameliyat öncesi CEA değerine göre yapılan karşılaştırmada yaş grupları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0.009$). Alt grup analizlerinde bu farkın 41-60 yaş arasındaki hastalar ile 60 yaş üzerindeki hastalardan kaynaklandığı görüldü. Altmış yaş üzerindeki hastaların %81'inde CEA değeri 5 ng/ml üzerinde, %67.4'ünde altında iken, 41-60 yaş grubunda bu oranlar sırası ile %16.4 ve %26.6 idi.

Acil şartlarda ameliyata alınan hastaların %54.2'sinde CEA değeri eşik değer üzerinde iken, elektif ameliyata alınan hastaların %35.7'sinde yüksekti. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada ameliyat şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0.023$).

CEA gruplar arası oranların karşılaştırmasında ameliyatın amacı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0.002$). Palyatif cerrahi uygulanan hastaların %68'inde CEA değeri eşik değerin üstünde iken, küratif cerrahi uygulanan hastaların sadece %36'sında yüksekti.

Bölgesel lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda CEA yüksekliği oranı %31.1 iken, bu oran lenf nodu tutulumundaki artışa paralel olarak yükselmekte

idi (pN1'de %43.8 ve pN2'de %51.4). Gruplar arası yapılan karşılaştırmada patolojik N evresi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0.008$). Uzak metastaz varlığında CEA yüksekliği oranı %66.1 iken, metastaz olmayan hastalarda oran %32 idi. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada uzak metastaz oranları açısından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

Bölgesel lenf nodu tutulumu (pN) ve uzak metastaz (pM) varlığında görülen CEA düzeylerindeki artışa paralel olarak artan tümör evresi ile CEA değeri yüksekliği arasında korelasyon izlendi ($p<0.001$).

Takip döneminde CEA 1'de ölen hastaların oranı %33.7 ve CEA 2'de ölen hastaların oranı %51.9 olarak tespit edilmiş olup yapılan değerlendirmede gruplar arasında sağkalım durumu bakımından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0.004$).

Toplam sağkalım süreleri yönüyle yapılan değerlendirmede CEA 1'deki hastaların ortalama sağkalım süreleri 43.1 ± 3 ay (ortanca 31.6 ay, dağılım aralığı 0.2-237.1 ay) ve CEA 2'deki hastaların ortalama sağkalım süreleri 28.5 ± 2.6 ay (ortanca 21 ay, dağılım aralığı 0.1-162.8 ay) olarak tespit edildi. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada genel sağkalım süreleri yönünden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0.001$).

Hastalıksız sağkalım süreleri yönüyle yapılan değerlendirmede CEA 1'deki hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süreleri 40.9 ± 3 ay (ortanca 29 ay, dağılım aralığı 0.2-237.1 ay) ve CEA 2'deki hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süreleri 19.7 ± 2.4 ay (ortanca 10.3 ay, dağılım aralığı 0-162.8 ay) olarak tespit edildi. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada hastalıksız sağkalım süreleri yönünden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

Tablo 4.12: Ameliyat öncesi CEA değerine göre gruplarının klinik ve patolojik özellikleri

	≤ 5 ng/ml	> 5 ng/ml	p
Cinsiyet			
Kadın	72	56	0.122
Erkek	112	60	
Yaş Grupları			
≤ 40	11	3	0.009*
41-60	49	19	
≥60	124	94	
Tümör Yerleşim Yeri			
Çıkan Kolon	40	22	0.434
Transvers Kolon	12	8	
İnen Kolon	18	10	
Sigmoid Kolon	52	32	
Rektum	62	44	
Histolojik Tip			
Adenokarsinom	162	102	0.958
Müsinöz Karsinom	15	11	
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	5	2	
Andiferansiye Karsinom	2	1	
Tümör Diferansiyasyon Derecesi			
İyi	33	12	0.164
Orta	138	96	
Az	11	7	
Andiferansiye	2	1	
Ameliyat Şekli			
Acil	22	26	0.023*
Elektif	162	90	
Ameliyatın Amacı			
Küratif	176	99	0.002*
Palyatif	8	17	
Uygulanan Prosedür			
APR	16	5	0.091
LAR	43	29	
Anterior Rezeksiyon	39	20	
Sol Hemikolektomi	21	12	
Transvers Kolektomi	6	3	
Sağ Hemikolektomi	41	25	
Total Kolektomi	5	6	
Total Proktokolektomi	1	0	
Hartmann Ameliyatı	6	4	
Palyatif Prosedürler	6	12	

*İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4.13: Ameliyat öncesi CEA değerlerine göre grupların TNM evreleri

	≤ 5 ng/ml	> 5 ng/ml	P
pT Evresi			
1	12	1	0.066
2	35	11	
3	109	83	
4	22	9	
pN Evresi			
0	111	50	0.008*
1	45	35	
2	17	18	
Metastatik Lenf Nodu Oranı			
LNO 1	117	60	0.086
LNO 2	31	19	
LNO 3	12	14	
LNO 4	13	10	
pM Evresi			
0	164	77	<0.001*
1	20	39	
TNM Evresi			
I	42	7	<0.001*
II	71	33	
III	51	34	
IV	20	39	

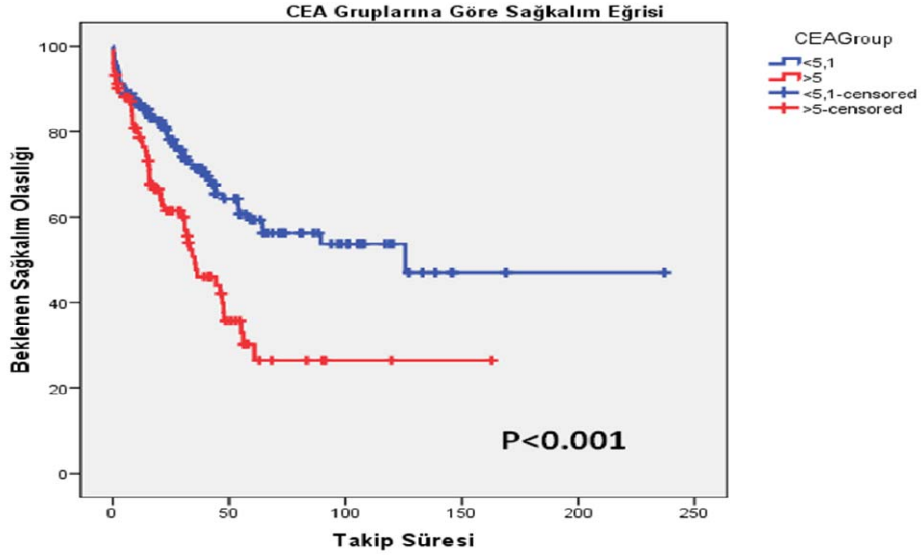
*İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4.14: Ameliyat öncesi CEA değerine göre grupların takip parametreleri

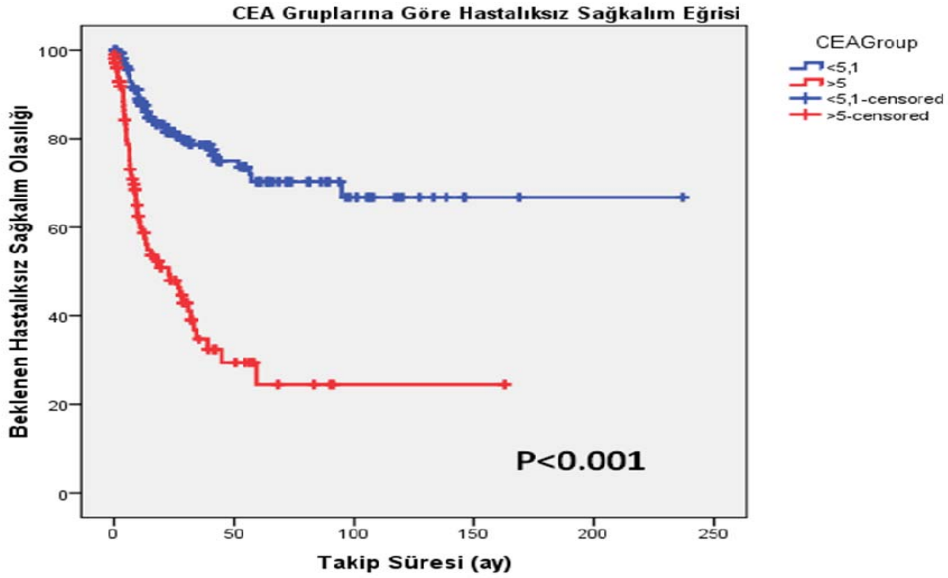
	≤ 5 ng/ml	> 5 ng/ml	p
Lokal Nüks			
Var	15	13	0.425
Yok	158	100	
Uzak Metastaz			
Var	36	56	<0.001
Yok	121	42	
Takip			
Hayatta	114	50	0.004
Exitus	58	54	
Genel Sağkalım (ay)			
Ortanca (Dağılım Aralığı)	31.6 (0.2-237.1)	21 (0.1-162.8)	0.001*
Ortalama ± S.E.M	43.1 ± 3	28.5 ± 2.6	
Hastaliksız Sağkalım (ay)			
Ortanca (Dağılım Aralığı)	29 (0.2-237.1)	10.3 (0-162.8)	<0.001*
Ortalama ± S.E.M	40.9 ± 3	19.7 ± 2.4	
5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	59.3	30.2	

*İstatistiksel olarak anlamlı

CEA 1'de 5 yıllık sağkalım oranı %59.3 ve CEA 2'de 5 yıllık sağkalım oranı %30.2 olarak tespit edildi. CEA değerlerine göre hastaların genel sağkalım eğrisi Şekil 4.9' da ve hastalıksız sağkalım eğrisi Şekil 4.10' da gösterildi.



Şekil 4.9: Ameliyat öncesi CEA değerine göre grupların genel sağkalım eğrisi



Şekil 4.10 Ameliyat öncesi CEA değerine göre grupların hastalıksız sağkalım eğrisi

4.6 Metastatik Lenf Nodu Oranına Göre Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastalar metastatik lenf nodu sayısının toplam lenf nodu sayısına oranına göre gruplandırıldı ve metastatik lenf nodu oranı 0-0.083 arası olanlar LNO 1, 0.084-0.25 arası olanlar LNO 2, 0.26-0.50 arası olanlar LNO 3 ve 0.51-1 arası olanlar da LNO 4 olarak adlandırıldı. Bu 4 grup için cinsiyet, yaş, tümör yerleşim yeri, histolojik tip, tümör diferansiyasyon derecesi, ameliyat öncesi CEA değeri, ameliyat şekli, ameliyatın amacı, uygulanan prosedür, patolojik T evresi, patolojik N evresi, patolojik M evresi, tümör evresi, lokal nüks, uzak metastaz varlığı, hastalıksız sağkalım, genel sağkalım ve takip süreleri değerlendirildi. Gruplarda parametrelerin dağılımı ve istatistiksel analizi Tablo 4.15, 4.16 ve 4.17’de gösterildi.

Olgular değerlendirildiğinde metastatik lenf nodu oranına göre grupları arasında cinsiyet, yaş, tümörün yerleşim yeri, histolojik tipi, ameliyat öncesi CEA değeri, uygulanan prosedür ve loka nüks yönünden istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tümör diferansiyasyon dereceleri incelendiğinde LNO grupları arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0.02$). Alt grup analizlerinde bu farkın LNO 1 grubu ile LNO 2 grubu ($p=0.008$) ve LNO 1 ile LNO 4 grubu ($p=0.048$) arasında olduğu gözlemlendi.

Acil şartlarda ameliyata alınan olguların üçte biri (%33.3) LNO 4 grubunda olup LNO grupları arası karşılaştırmada ameliyat şekli açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0.017$). Küratif amaçlı ameliyat edilen hastaların %98.6’sı LNO 1 grubunda iken bu oranın LNO 4 grubuna gidildikçe %89.7’ye kadar düştüğü görüldü. LNO 4 grubunda yer alan hastalarda küratif ameliyat uygulanma olasılığının diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı olarak düşük olduğu değerlendirildi ($p=0.004$).

Tümörün bağırsak duvarındaki derinliğine göre yapılan değerlendirmede, pT1 olan bütün hastaların LNO 1 olduğu, pT4 hasta oranının LNO 1, 2, 3 ve 4’de sırası ile %5.8, %12.5, %15.3 ve %33.3 olduğu görüldü. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada metastatik lenf nodu oranı arttıkça tümörün bağırsak

duvar derinliğinin de artmakta olduğu istatistiksel anlamlı olarak saptandı ($p<0.001$).

Tanı anında LNO 1'deki olguların %7.8' inde uzak metastaz mevcut iken bu oran LNO 2' de %16.2, LNO 3' de %30.7 ve LNO 4'de %43.5 olarak bulundu. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada metastatik lenf nodu oranı arttıkça uzak metastaz görülme olasılığının da istatistiksel anlamlı olarak arttığı tespit edildi ($p<0.001$).

Takip döneminde LNO 1 hastaların % 21' inde uzak metastaz belirlenmiş iken bu oran LNO 2, 3 ve 4' de sırası ile %46.4, %52.9 ve %65.5 olarak bulundu. Gruplar arası yapılan istatistiksel analizde metastatik lenf nodu oranları yükseldikçe uzak metastaz olasılığının da anlamlı olarak arttığı görüldü ($p<0.001$).

Takip döneminde LNO 1, 2, 3 ve 4'de hastaların ölüm oranı sırası ile %33.6 ,%57.1 ,%58.8 ve %79.4 olarak bulunmuş olup yapılan değerlendirmede gruplar arasında sağkalım durumu bakımından LNO 1 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.001$).

Genel sağkalım süreleri yönüyle yapılan değerlendirmede LNO 1'deki hastaların en uzun, LNO4 'deki hastaların ise en kısa ortalama sağkalım sürelerine sahip olduğu ve metastatik lenf nodu oranı arttıkça sağkalım sürelerinin azalmakta olduğu istatistiksel anlamlı olarak tespit edildi ($p=0.001$).

Benzer şekilde metastatik lenf nodu oranı arttıkça hastalarda daha kısa sürelerde lokal nüks ya da uzak metastaz belirlendiği böylece hastalıksız sağkalım sürelerinin kısaldığı istatistiksel anlamlı olarak tespit edildi ($p<0.001$).

Beş yıllık sağkalım oranları LNO 1'de %63.6, LNO 2'de %32.4, LNO 3'de %33.2 ve LNO 4'de de %17.8 olarak saptandı.. Metastatik lenf nodu oranı gruplarına göre hastaların genel sağkalım eğrisi Şekil 4.11'de, hastalıksız sağkalım eğrisi Şekil 4.12'de gösterildi.

Tablo 4.15 Metastatik lenf nodu oranı değerine göre grupların klinik ve patolojik özellikleri

	LNO 1	LNO 2	LNO 3	LNO 4	p
Cinsiyet					
Kadın	118	34	17	19	0.886
Erkek	163	46	22	20	
Yaş Grupları					
≤ 40	9	6	2	4	0.956
41-60	67	16	10	6	
≥60	205	58	27	29	
Tümör Yerleşim Yeri					
Çıkan Kolon	63	23	10	7	0.084
Transvers Kolon	16	7	1	4	
İnen Kolon	34	10	2	3	
Sigmoid Kolon	78	25	9	12	
Rektum	90	15	17	13	
Histolojik Tip					
Adenokarsinom	254	71	34	31	0.310
Müsinöz Karsinom	3	2	1	4	
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	22	5	4	4	
Andiferansiye Karsinom	2	2	0	0	
Tümör Diferansiyasyon Derecesi					
İyi	58	6	6	4	0.020*
Orta	206	67	30	30	
Az	15	5	3	5	
Andiferansiye	2	2	0	0	
Ameliyat Öncesi CEA Değeri					
Ortanca (Dağılım Aralığı)					
≤5 ng/ml	117	31	12	13	0.232
>5 ng/ml	60	19	14	10	
Ameliyat Şekli					
Acil	42	20	8	13	0.017*
Elektif	239	60	31	26	
Ameliyatın Amacı					
Küratif	277	74	36	35	0.004*
Palyatif	4	6	3	4	
Uygulanan Prosedür					
APR	24	3	3	4	0.112
LAR	62	11	14	8	
Anterior Rezeksiyon	56	18	6	6	
Sol Hemikolektomi	35	9	3	3	
Transvers Kolektomi	7	4	0	3	
Sağ Hemikolektomi	67	25	8	8	
Total Kolektomi	9	3	3	3	
Total Proktokolektomi	2	0	0	0	
Hartmann Ameliyatı	19	7	2	4	

*İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4.16 Metastatik lenf nodu oranı değerine göre grupların TNM evreleri

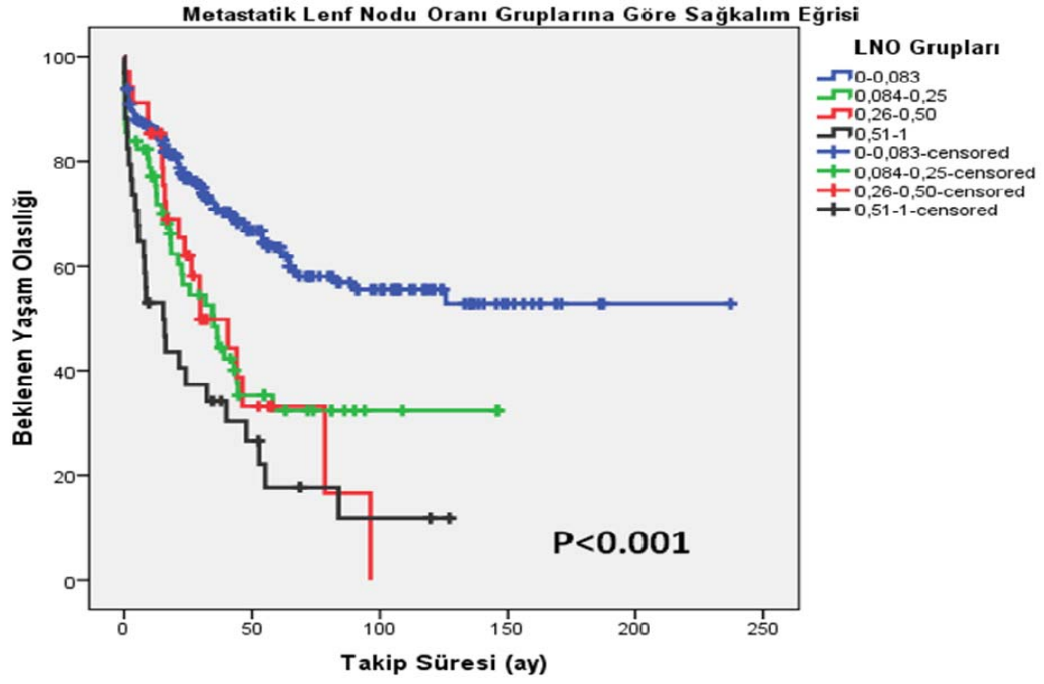
	LNO 1	LNO 2	LNO 3	LNO 4	p
pT Evresi					
1	16	0	0	0	
2	68	4	0	1	
3	180	66	33	25	<0.001*
4	17	10	6	13	
pN Evresi					
0	257	0	0	0	
1	24	77	23	11	<0.001*
2	1	3	16	27	
pM Evresi					
0	259	67	27	22	<0.001*
1	22	13	12	17	
TNM Evresi					
I	78	0	0	0	
II	161	0	0	0	<0.001*
III	21	67	27	21	
IV	22	13	12	17	

*İstatistiksel olarak anlamlı

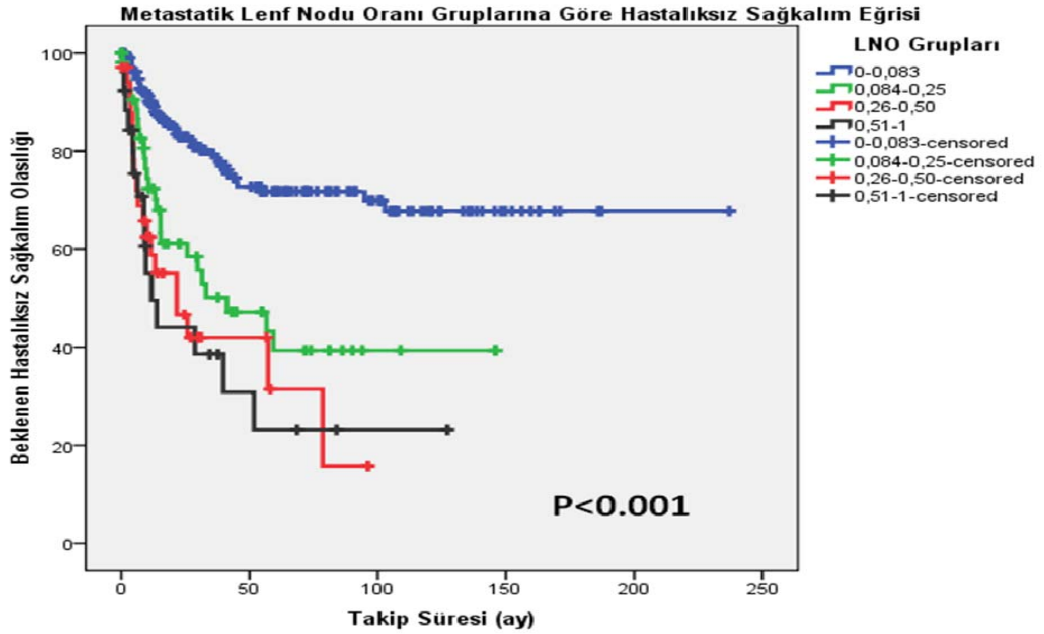
Tablo 4.17 Metastatik lenf nodu oranı değerine göre grupların takip parametreleri

	LNO 1	LNO 2	LNO 3	LNO 4	P
Lokal Nüks					
Var	23	12	5	4	0.300
Yok	217	55	32	29	
Uzak Metastaz					
Var	47	26	18	19	<0.001*
Yok	176	30	16	10	
Takip					
Hayatta	162	27	14	7	<0.001*
Exitus	82	36	20	27	
Genel Sağkalım (ay)					
Ortanca	33.1	22.9	24.9	15.5	0.001*
(Dağılım Aralığı)	(0.1-237.1)	(0.1-146)	(0.3-96.2)	(0.2-127.2)	
Ortalama ± S.E.M	48.6±2.9	33.8±4.6	28.9±3.7	26.9±5.7	
Hastalıksız Sağkalım (ay)					
Ortanca	29	15.2	11.3	7.5	<0.001*
(Dağılım Aralığı)	(0.1-237.1)	(0.1-146)	(0-96.2)	(0.2-127.2)	
Ortalama ± S.E.M	45±3	30.3±4.6	20.2±3.9	19.3±5.4	
5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	63.6	32.4	33.2	17.8	

*İstatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4.11 Metastatik lenf nodu oranı değerine göre grupların genel sağkalım eğrisi



Şekil 4.12 Metastatik lenf nodu oranı değerine göre grupların hastalıksız sağkalım eğrisi

Genel sağkalım üzerine etkisi olduğu gözlenen yaş grupları, ameliyat öncesi CEA değeri grupları, metastatik lenf nodu oranı grupları ve tümör evresi grupları çok değişkenli regresyon analizine sokuldu. Cox Regresyon Analizi sonucunda tümör evresi ($p<0.001$) ve metastatik lenf nodu oranının ($p=0.015$) genel sağkalım üzerine anlamlı etkisinin olduğu, yaş gruplarının ($p=0.065$) ve CEA gruplarının ($p=0.126$) ise böyle bir etkiye sahip olmadığı görüldü.

Hastaliksız sağkalım üzerine etkisi olduğu gözlenen ameliyat öncesi CEA değeri grupları, metastatik lenf nodu oranı grupları ve tümör evresi grupları çok değişkenli regresyon analizine sokuldu ve tümör evresi ($p<0.001$) ile CEA gruplarının ($p<0.001$) anlamlı bir etkisi olduğu gözlemlendi. Ancak metastatik lenf nodu oranı ($p=0.162$) hastaliksız sağkalım üzerine anlamlı bir etki göstermemekteydi.

TARTIŞMA

Kolorektal karsinomlu hastalarda küratif rezeksiyondan sonra 5 yıllık sağkalım oranları %40-60 arasında bildirilmektedir (101-103). Nükslerin %70 gibi önemli bir oranı ilk 2 yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır (104,105). Literatürde prognoz üzerine etkili olabileceği bildirilen; yaş, cinsiyet, tümör yerleşim yeri, tümör evresi, serum CEA düzeyi, lokal yayılım, obstrüksiyon/perforasyon varlığı, mikroskopik özellikler, lenf nodu tutulumu, gibi çok sayıda faktör mevcuttur (94,106).

Metastatik lenf nodlarının toplam çıkarılmış lenf nodlarına oranı, yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda prognozu belirlemek için kullanılabilecek son zamanlarda tanımlanmış bir prognostik faktördür (100, 107,108). Kliniğimizde kolon ve rektum kanseri nedeni ile tedavisi yapılarak takibe alınmış olan hastaların genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranları üzerine etkili olan faktörleri araştırmak ve son zamanlarda literatürde prognostik önemi olabileceği bildirilen metastatik lenf nodu oranının genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerine etkilerini analiz etmek amacıyla bu çalışma planlandı. Çalışma sonucunda hasta grubunda 5 yıllık sağkalım oranının %48.5

olduğu, cerrahi tedavi öncesi CEA değerinin eşik değer üzerinde olmasının, metastatik lenf nodu oranının ve tümör evresinin hem hastalıksız sağkalım hemde genel sağkalım üzerine etkisinin olduğu, cerrahi tedavi esnasında hasta yaş grubunun genel sağkalım üzerine etkisinin olduğu, ancak hastalıksız sağkalımı etkilemediği ve tümör yerleşim yerine göre yapılan sınıflamanın hem genel hem de hastalıksız sağkalım üzerine etkisinin olmadığı bulunmuştur.

Çalışmanın geriye dönük olarak yapılması, hastane otomasyon sisteminin 2002 yılında kullanıma girmesi nedeni ile bu tarihten önce ameliyat edilen hastaların bir kısmının verilerine ulaşılamamış olması, takip esnasında dış hastanelerde yapılan kontrol tahlillerinden bir bölümüne ulaşılamaması ve takipten çıkmış hastalar bu çalışmanın sınırlamalarını oluşturmaktadır.

Kolorektal kanserler en sık 6. on yılda görülmekte olup hastaların %90'ı tanı esnasında 50 yaşın üzerindedir. Kolorektal kanser insidansı azalma eğiliminde olmakla beraber 50 yaşın altında tanı konulan hasta oranı artma eğilimindedir (109). Genç yaşta tanı konması, tanı esnasında ilerlemiş kanser evresi, agresif histopatolojik özellikler ve düşük sağkalım bildiren raporlara dayanılarak kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (110-112). Ancak genç yaşın sağkalım üzerine etkisi olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (113). Bu çalışmaların önemli bir kısmında genç hastalar 40 yaş ve altındaki yaş grubu olarak tarif edilmiştir. Bizim çalışmamızda 40 yaş ve altındaki hastalar genç hasta grubu olarak, 60 yaş üzerindeki hastalar ise ağırlıklı insidansı oluşturan grup olarak sınıflandırıldı. Arada kalan hasta popülasyonu üçüncü bir grup olarak oluşturulduktan sonra genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım analizleri yapıldı. Tek değişkenli analizlerde yaş gruplarına göre hastalıksız sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmezken ($p>0.05$), gruplar arasında genel sağkalım açısından fark olduğu ($p=0.006$) bulundu. Genel sağkalım oranları 60 yaş altında kalan hastalarda %60'ın üzerinde iken 60 yaş üzerindeki hastalarda %50.2 idi. Bu durum 60 yaş ve üzerindeki hastalarda ek hastalıkların daha fazla görülmesi ve adjuvan tedavinin tamamlanma oranının daha düşük olması ile açıklanabilir.

Kolorektal tümörlerin %70 kadarı rektum ve sigmoid kolon yerleşimlidir. Son 30 yılda kolonoskopinin daha yaygın olarak kullanılmaya başlanması ve tarama programına dahil edilen hasta sayısının artması, tespit edilen proksimal yerleşimli tümör oranında da artışa neden olmuştur (114,115). Embriyolojik orijinlerinin farklı olması, proksimal kolonun safra asitleri ile daha fazla temas etmesi, bakteriyel fermentasyona bağlı kısa zincirli yağ asitlerinin proksimal kolonda daha fazla oluşması ve proksimal yerleşimli tümörlerin daha geç dönemde belirti vermesi, prognozlarının daha kötü olduğunu düşündürmektedir. Bu hipoteze dayanarak proksimal yerleşimli tümörlerin prognozunun daha kötü olduğu ifade edilmiştir (116). Ancak proksimal yerleşimli tümörlerin prognozunun daha iyi olduğunu (117,118) veya rektum tümörlerinin prognozunun daha kötü olduğunu bildiren yayınlar (119) mevcuttur. Buna karşın tümör yerleşim yerinin sağkalım üzerine etkisi olmadığı da değişik yayınlarda bildirilmiştir (120,121). Bizim çalışmamızda kolorektal kanserlerin; rektum, distal kolon ve proksimal kolon şeklinde sınıflandırılması ile yapılan analizlerde sağkalım üzerine etkisinin olmadığı bulunmuştur.

Kolorektal kanserlerde prognoz üzerine etkisi bilinen en önemli faktör tümörün evresidir. Günümüzde en yaygın olarak kullanılmakta olan evreleme sistemi AJCC tarafından TNM kriterleri alınarak önerilmiş olan evreleme sistemidir. Bu evreleme sistemine göre evre I tümörü olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %90'ın üzerine çıkabilirken, evre IV tümörü olan hastalarda bu oran %10'un altına ineilmektedir. Bu çalışmada evre I-IV'de 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %77.1, %59.2, %42.4 ve %6.6 olarak bulunmuştur. Tümör evresinin hastalısız ve genel sağkalım üzerine ileri derecede anlamlı bir etkisi olduğu literatüre uygun olarak tespit edilmiştir.

Tümör belirteçlerinin klinik değeri, tedavi sonuçları üzerinde faydalı bilgiler vermesi ve prognostik değerinden kaynaklanmaktadır. CEA, temel olarak kolorektal kanserlerin tedaviye cevabında, takibinde ve prognozunu belirlemede kullanılan bir tümör belirtecidir. Yayımlanmış çalışmalarda CEA değerinin yükselmesi kolorektal kanserlerde mortalite artışı, venöz ve lenfatik yayılım ile

ilişkili olarak bildirilmiştir (122-124). Ameliyat öncesi dönemde CEA değerinin ameliyat sonrası takip döneminde sağkalım ve nüks açısından önemli bir prognostik belirteç olduğunu bildiren çeşitli yayınlar mevcuttur (125-127). Tedavi sonrası CEA değerlerinde gözlenen değişimin de prognostik öneme sahip olduğu bildirilmiştir (128,129). Ancak bazı çalışmalarda CEA değerinin Dukes evresinden bağımsız olarak değerlendirildiğinde prognostik öneme sahip olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (130). Çalışmamızda, ameliyat öncesi CEA değerlerinin eşik değer üzerinde olması hem hastalıksız sağkalım üzerinde hem de genel sağkalım üzerinde etkili olarak bulunmuştur. Ancak ameliyat öncesi CEA değerinin eşik değer üstünde olan hastalarda ileri evre tümör oranlarının yüksek gözlenmesi bu duruma yol açıyor olabilir.

Kolorektal kanserlerde günümüz için tek küratif tedavi seçeneği tümörün yeterli uzunlukta sağlam üst ve alt cerrahi sınırlar içinde ve drene olduğu mezenterik lenf nodları ile beraber tamamen çıkarılmasıdır. Bazı araştırmacılar tam bir lenfadenektominin tedavi edici faydalarına inanırken, diğerleri sadece daha doğru bir evreleme imkanı sağladığını düşünmektedir (88). Adjuvan kemoterapi protokollerine karar verilirken dikkat edilen en önemli faktör lenf nodlarının tutulumudur (131). Yetersiz evreleme sonucunda hastalar adjuvan tedavinin olası faydalarından yararlanamayarak düşük sağkalım oranları gösterebileceği gibi olduğundan fazla evreleme sonucunda ilaçların yan etkilerine gereksiz yere maruz kalacaklardır.

TNM evreleme sisteminde metastatik lenf nodu sayısı önemlidir. Metastatik lenf nodlarının sayısı; diseksiyon genişliğinden, cerrahi teknikten, patoloğun değerlendirmesinden ve lenf nodu izolasyonunda kullanılan teknikten etkilenmektedir. Yetersiz lenf nodu diseksiyonunda TNM evrelemesi de sağlıklı olmamaktadır. Kolorektal kanser rezeksiyonu uygulanmış hastalarda doğru evreleme için başta AJCC kılavuzları, “National Cancer Institute” (NCI) ve “American Society of Clinical Oncology” (ASCO) olmak üzere birçok kuruluş en az 12 lenf nodunun diseke edilmesi gerektiğini belirtmişler (94). Çeşitli çalışmalarda yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılmış nod-negatif kolon kanserli

hastalarda kötü sağkalım oranları gösterilmiştir (96-99). Araştırmacılar bunun nedenini yetersiz cerrahi veya patolojik değerlendirmeye bağlı yanlış evrelemeye bağlamaktadır. Yetersiz lenf nodu diseksiyonu uygulanmış hastalarda metastatik lenf nodlarının çıkarılan toplam lenf noduna oranı prognostik öneme sahip bulunmuş ve alternatif olarak önerilmiştir (132-136). Bu çalışmada metastatik lenf nodu oranının literatürde bildirilen yayınlara benzer olarak hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine ileri derecede etkili olarak bulunmuştur.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Kolorektal kanser nedeni ile cerrahi tedavi uygulanıp takip programına alınan hastalarda belli parametreler üzerinden hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkili olan prognostik faktörleri araştıran bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Altmış yaş üzerindeki kolorektal kanserli hastalarda genel sağkalım oranları daha genç hastalara göre anlamlı derecede kısa olmakla beraber hastalıksız sağkalım üzerine yaş gruplarının etkisi yoktur.
2. Tümör yerleşim yerinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi bulunamamıştır.
3. Bilinen en önemli prognostik faktör olan tümör evresinin çalışmamızda hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak belirgin etkisi vardır.
4. Ameliyat öncesi CEA değerinin yüksek olması çalışmamızda hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine kötü prognostik faktör olarak görünmesine karşın yapılan çok değişkenli regresyon analizlerinde genel sağkalım üzerine olan etkisi gösterilememiştir.
5. Metastatik lenf nodu oranı, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine etki eden önemli bir prognostik faktördür. Bu prognostik faktör özellikle yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılmış kolorektal kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi kararı verilirken kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P., Parkin, D. M., GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, IARC Press, Lyon, 2001
2. Sağlık Bakanlığı. 2010 Sağlık İstatistikleri Yıllığı, <http://www.sb.gov.tr/TR/dosya/1-72577/h/saglikistatistikleriyilligi2010.pdf> [20.06.2012]
3. Siegel, R., Ward, E., Brawley, O., Jemal, A., Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths, C. A. Cancer J. Clin., 61(4), 212-236, 2011.
4. Inger, D. B., Colorectal cancer screening, Prim. Care., 26(1), 179-187, 1999.
5. Borum, M. L., Colorectal cancer screening; Prim. Care., 28(3), 661-674, 2011.
6. Donald, J. J., Burhenne, H. J., Colorectal cancer. Can we lower the death rate in the 1990s?, Can. Fam. Physicion., 39, 107-114, 1993.
7. Townsend, C. M., Beauchamp, R. D., Evers, B. M., Mattox, K. L., Modern Cerrahi Pratiğin Biyolojik Temeli, İlhan Y. S., Bülbüller, N. (Çeviren), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1401-1481, 2010.
8. Welton, M. L., Varma, M. G., Amerhauser, A., Colon, rectum and anus, Norton, J. A., Barie, P. S., Bollinger, R. R., Chang, A. E., Lowry, S., Mulvihill, S. J. (Editors), Surgery: Basic science and clinical evidence. Springer, New York, 667-762, 2001.
9. Kodera, Y., Yamamura, Y., Shimizu, Y., Torii, A., Hirai, T., Yasui, K., Morimoto, T., Kato, T., Kito, T., Lymph node status assessment for gastric carcinoma: is the number of metastatic lymph nodes really practical as a parameter for N categories in the TNM classification? Tumor Node Metastasis, J. Surg. Oncol., 69, 15-20, 1998.
10. Inoue, K., Nakane, Y., Iiyama, H., Sato, M., Kanbara, T., Nakai, K., Okumura, S., Yamamichi, K., Hioki, K., The superiority of radiobased lymph node staging in gastric carcinoma, Ann. Surg. Oncol., 9, 27-34, 2002.

11. Woodward, W. A., Vinh-Hung, V., Ueno, N. T., Cheng, Y. C., Royce, M., Tai, P., Vlastos, G., Wallace, A. M., Hortobagyi, G. N., Nieto, Y. Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 24(18), 2910-2916, 2006.
12. De Ridder, M., Vinh-Hung, V., Van Nieuwenhove, Y., Hoorens, A., Sermeus, A., Storme, G. Prognostic value of the lymph node ratio in node positive colon cancer, *Gut*, 55(11), 1681, 2006.
13. Moore, K. L., Persaud, M. D., *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 4th ed., W. B. Saunders, Philadelphia, 1988.
14. Ross, M. H., Romrell L. J., Kaye G. I., *Histology: A Text and Atlas*, 3rd ed, Williams&Wilkins, Baltimore., 1995:
15. Junquera, L. C., Carneiro, J., Kelley, R. O., *Basic Histology*. 7th ed, Appleton&Lange, Philadelphia., 297-300, 1995.
16. Brunickardi, C., Andersen, D., Billiar, T., Dunn, D., Hunter, J., Pollock, R. E., Matthews, J., *Schwartz's Principles of Surgery*, New York, 8/e, 2005.
17. Correa P., Haenszel, W., The epidemiology of large-bowel cancer, *Adv. Cancer Res.*, 26, 1-141, 1978.
18. Fuchs, C. S., Giovannucci, E., Colditz, G. A., Hunter, D. J., Speizer, F. E., Willett, W. C., A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer, *N. Engl. J. Med.*; 331(25), 1669-1674, 1994.
19. Gönen, Ö., Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi, *Türkiye Klinikleri J. Surgery*, 9, 11-14, 2004.
20. Muto, T., Bussey, H. J., Morson, B. C.; The evolution of cancer of the colon and rectum, *Cancer*, 36(6), 2251-2270, 1975.
21. Fearon, E. R., Vogelstein, B., A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61(5), 759-767, 1990.
22. Vogelstein, B., Fearon, E. R., Hamilton, S. R., Kern, S. E., Preisinger, A. C., Leppert, M., Nakamura, Y., White, R., Smits, A. M., Boss, J. L., Genetic

- alterations during colorectal-tumor development, *N. Engl. J. Med.*, 319(9), 525-532, 1988.
23. Ahnen, D. J., Genetics of colon cancer, *West. J. Med.*, 154(6), 700-705, 1991.
24. Sugimura, T., Terada, M., Yokota, J., Hirohashi, S., Wakabayashi, K., Multiple genetic alterations in human carcinogenesis, *Environ Health Perspect*, 98, 5-12, 1992.
25. Renkonen, E., Lohi, H., Järvinen, H. J., Mecklin, J. P., Peltomäki, P., Novel splicing associations of hereditary colon cancer related DNA mismatch repair gene mutations, *J. Med. Genet.*, 41(7), 1-6, 2004.
26. Houlston, R. S., What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer, *Mol. Pathol.*, 54(4), 206-214, 2001.
27. Deveci, Ş. D., Yüce, H., Etem, E., Doğru, O., Özercan, İ., Kolorektal kanserlerdeki kromozomal değişikliklerin tespiti, *F.Ü. Sağlık Bil. Tıp Dergisi*, 18(3), 175-180, 2004.
28. Peltomäki, P., DNA mismatch repair gene mutations in human cancer, *Environ Health Perspect*, 105(4), 775-780, 1997.
29. Özbal, A., Dobrucalı, A., Kolon kanserinde sınıflandırma, Alemdaroğlu, K., Akçal, T., Buğra, D. (eds), *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*, İstanbul, Tasarım Ofset, 395-419, 2004.
30. Stryker, S. J., Wolff, B. G., Clup, C. E., Libbe, S. D., Ilstrup, D. M., MacCarty, R. L., Natural history of untreated colonic polyps, *Gastroenterology*, 93(5), 1009-1013, 1987.
31. Hixson, L. J., Fennerty, M. B., Sampliner, R. E., McGee, D. L., Garewal, H., Two-year incidence of colon adenomas developing after tandem colonoscopy, *Am. J. Gastroenrol.*, 89(5), 687-691, 1994.
32. Jass, J. R., Young, J., Leggett, B. A., Evolution of colorectal cancer: change of pace and change of direction, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 17(1), 17-26, 2002.

33. Kinney, T. P., Merel, N., Hart, J., Joseph, L., Waxman, I., Microsatellite analysis of sporadic flat and depressed lesions of the colon, *Dig. Dis. Sci.*, 50(2), 327-330, 2005.
34. Vasen, H. F. A., Wijnen, J. T., Menko, F. H., Kleibeuker, J. H., Taal, B. G., Griffioen, G., Nagengast, F. M., Meijers-Heijboer, E. H., Bertario, L., Varesco, L., Bisgaard, M. L., Mohr, J., Fodde, R., Khan, P. M., Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis, *Gastroenterology*, 110(4), 1020-1027, 1996.
35. Brunickardi, F. C., Andersen, D., Billiar, T., Dunn, D., Hunter, J., Matthews, J., Pollock, R. E., *Schwartz's Principles of Surgery*, 9th Ed., The McGraw-Hill Companies Inc., New York, 2010
36. Sarioğlu, S., Kolorektal karsinogenezis, *Türkiye Klinikleri J. Surgery*, 9(1), 20-24, 2004.
37. Zinicola, R., Nicholls, R. J., Restorative proctocolectomy in patients with ulcerative colitis having a recto-vaginal fistula, *Colorectal Dis.*, 6(4), 261–264, 2004.
38. Ekblom, A., Helmick, C., Zack, M., Adami, H. O., Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement, *Lancet*, 336(8711), 357-359, 1990.
39. Fante, R., Roncucci, L., Di Gregorio, C., Tamassia, M. G., Losi, L., Benatti, P., Predroni, M., Percesepe, A., De Pietri, S., Ponz de Leon, M., Frequency and clinical features of the large bowel in the general population and in patients with hereditary colorectal carcinoma, *Cancer*, 77(10), 2013-2021, 1996.
40. Johns, L. E., Houlston, R. S., A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk, *Am. J. Gastroenterol.*, 96(10), 2992-3003, 2001.
41. Slattery, M. L., Potter, J. D., Samowitz, W., Schaffer, D., Leppert, M., Methylenetetrahydrofolate reductase, diet, and risk of colon cancer, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 8(6), 513-518, 1999.

42. Sayek, İ., Kolon-Rektum Kanseri, Sayek, İ. (ed.), Temel Cerrahi, Ankara, Güneş Kitabevi, 1243-1250, 2004.
43. Glinghammar, B., Rafter, J., Colonic luminal contents induce cyclooxygenase 2 transcription in human colon carcinoma cells, *Gastroenterology*, 120(2), 401-410, 2001.
44. Oya, M., Takahashi, S., Okuyama, T., Yamaguchi, M., Ueda, Y., Synchronous colorectal carcinoma: clinico-pathological features and prognosis, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 33(1), 38-43, 2003.
45. Menteş, B. B., Leventoğlu, S., Kolorektal kanserlerin klinik özellikleri, *Türkiye Klinikleri J. Surgery*, 9, 36-38, 2004.
46. Schrock, T. R., Large intestine, Way, L. L. (ed), *Surgical Diagnosis and Treatment*, 10th ed, Appleton&Lange, Connecticut, 644-692, 1994.
47. Williams, N. S., Colorectal cancer: epidemiology, aetiology, pathology, clinical features and diagnosis, Williams, N. S, Keighley, M. R. (eds), *Surgery of the Anus, Rectum and Colon*, W. B. Saunders Company, 1(29), 830-886, 1993.
48. Ohman, U., Prognosis in patients with obstructing colorectal carcinoma, *Am. J. Surg.*, 143(6), 742-747, 1982.
49. Trowbridge, R. H., Burt, R. W., Colorectal cancer screening, *Surg. Clin. North Am.* 82(5), 943-957, 2002.
50. Levin, B., Lieberman, D. A., McFarland, B., Andrews, K. S., Brooks, D., Bond, J., Dash, C., Giardiello, F. M., Glick, S., Johnson, D., Johnson, C. D., Levin, T. R., Pickhardt, P. J., Rex, D. K., Smith, R. A., Thorson, A., Winawer, S. J., American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group, US Multi-Society Task Force, American College of Radiology Colon Cancer Committee, Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American College of Radiology, *Gastroenterology*, 134(5), 1570-1595, 2008.

51. K peli  lu, A. A., Kolorektal kanserde histopatoloji, *Turkiye Klinikleri J. Surgery*, 9 (1), 25-27, 2004.
52. Dukes, C. E., The classification of cancer of the rectum, *J. Pathol. Bacteriol.*, 35, 323-332, 1932.
53. Rosai, J., Gastrointestinal tract, *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*, 9th ed., Mosby, St. Louis, 776-855, 2004.
54. Fenoglio-Preiser, C. M., Noffsinger, A. E., Stemmermann, G. N., Lantz, P. E., Listrom, M. B., Rilke, F. O., *Carcinomas and other epithelial and neuroendocrine tumors of the large intestine, Gastrointestinal Pathology an Atlas and Text*, 2nd ed., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 909-1068, 1999.
55. Crawford, J. M., Kumar, V., Robbins Temel Patoloji, ( ev:  evikba , U.), *A ız bo lu u ve gastrointestinal sistem*, İstanbul, 7. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 563-590, 2003.
56. O'Connell, J. B., Maggard, M. A., Ko, C. Y., Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging, *J. Natl. Cancer Inst.*, 96(19), 1420-1425, 2004.
57. Edge, S. B., Byrd, D. R., Compton, C. C., Fritz, A. G., Greene, F. L., Trott, A., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed, Springer, New York, 2010.
58. Gunderson, L. L., Jessup, J. M., Sargent, D. J., Greene, F. L., Stewart, A. K., Revised TN categorization for colon cancer Based on national survival outcomes data, *J. Clin. Oncol.*, 28(2), 264-271, 2010.
59. Labianca, R., Beretta, G. D., Kildani, B., Milesi, L., Merlin, F., Mosconi, S., Pessi, M. A., Prochilo, T., Quadri, A., Gatta, G., Braud, F., Wils, J., Colon cancer, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 74(2), 106–133, 2010.
60. Ke er, M., Kolon Kanseri. Kalaycı, G. (edit r), *Genel Cerrahi*, 1. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1343-1359, 2002.
61. Porter, G. A., Soskolne, C. L., Yakimets, W. W., Newman, S. C., Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer, *Ann. Surg.*, 227(2), 157-167, 1998.

62. Gordon, P. H., Malignant neoplasms of the colon, Gordon, P. H., Nivatvongs, S.(eds), Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus, Q. M. P., St.Louis, 575-718, 1999.
63. Cohen, A. M., Kelsen, D., Saltz, L., Minsky, B. D., Nelson, H., Farouk, R., Gunderson, L. L., Michelassi, F., Arenas, R. B., Schilsky, R. L., Willet, C. G., Adjuvant therapy for colorectal cancer, Curr. Probl. Surg, 34(8), 601-676, 1997.
64. Saltz, L. B., Minsky, B., Adjuvant therapy of cancers of the colon and rectum, Surg. Clin. North. Am., 82(5), 1035-1058, 2002.
65. Mrazek, R., Economou, S., McDonald, G. O., Slaughter, D. P., Cole, W. H., Prophylactic and adjuvant use of nitrogen mustard in the surgical treatment of cancer, Ann. Surg., 150(4), 745-755, 1959.
66. Compton, C., Fenoglio-Preiser, C. M., Pettigrew, N., Fielding, L. P., American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group, Cancer; 88(7), 1739-1757, 2000.
67. Welsh, F. K, Tekkis, P. P., O'Rourke, T., John, T. G., Rees, M., Quantification of risk of a positive (R1) resection margin following hepatic resection for metastatic colorectal cancer: an aid to clinical decision-making, Surg. Oncol.,17(1), 3-13, 2008.
68. Newland, R. C., Chapuis, P. H., Pheils, M. T., MacPherson, J. G., The relationship of survival to staging and grading of colorectal carcinoma: a prospective study of 503 cases, Cancer, 47(6), 1424-1429, 1981.
69. Pan, Z. Z., Ding, P. R., Wan, D. S., Li, L. R., Wu, X. J., Lu, Z. H., Kong, L. H., Lin, J. Z., Zhou, Z. G., Prognosis of rectal cancer patients after total mesorectal excision, Ai. Zheng, 28(9), 903-907, 2009.
70. Newland, R. C., Dent, O. F., Lyttle, M. N., Chapuis, P. H., Bokey, E. L., Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients, Cancer, 73(8), 2076-2082, 1994.

71. Lee, Y. T., Local and regional recurrence of carcinoma of the colon and rectum: I. tumour-host factors and adjuvant therapy, *Surg. Oncol.*, 4(6), 283-293, 1995.
72. Mehrkhani, F., Nasiri, S., Donboli, K., Meysamie, A., Hedayat, A., Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery, *Colorectal Dis.*, 11(2), 157-161, 2008.
73. Moghimi-Dehkordi, B., Safaee, A., Zali, M. R., Prognostic factors in 1,138 Iranian colorectal cancer patients, *Int. J. Colorectal Dis.*, 23(7), 683-688, 2008.
74. Wolmark, N., Wieand, H. S., Rockette, H. E., Fisher, B., Glass, A., Lawrence, W., Lerner, H., Cruz, A. B., Volk, H., Shibata, H., The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials, *Ann. Surg.*, 198(6), 743-752, 1983.
75. 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*, 355(9217), 1745-1750, 2000.
76. Wiggers, T., Arends, J. W., Volovics, A., Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections, *Dis. Colon Rectum*, 31(1), 33-41, 1988.
77. Suppiah, A., Alabi, A., Madden, L., Hartley, J. E., Monson, J. R., Greenman, J., Anti-p53 autoantibody in colorectal cancer: prognostic significance in long-term follow-up, *Int. J. Colorectal Dis.*, 23(6), 595-600, 2008.
78. Chen, J. S., Hsieh, P. S., Chiang, J. M., Yeh, C. Y., Tsai, W. S., Tang, R., Changchien, C. R., Wu, R. C., Clinical outcome of signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of the colon, *Chang. Gung. Med. J.*, 33(1), 51-57, 2010.
79. Hotta, T., Takifuji, K., Yokoyama, S., Matsuda, K., Higashiguchi, T., Tominaga, T., Aoki, Y., Taniguchi, K., Yamaue, H., Survival in colorectal cancer patients with urinary tract invasion, *Dis. Colon Rectum*, 49(9), 1399-1409, 2006.

80. Biondo, S., Kreisler, E., Millan, M., Fraccalvieri, D., Golda, T., Marti Raque, J., Salazar, R., Differences in patient postoperative and long-term outcomes between obstructive and perforated colonic cancer, *Am. J. Surg.*, 195(4), 427-432, 2008.
81. Lan, Y. T., Chang, S. C., Lin, A. F., Lin, T. C., Chen, W. S., Jiang, J. K., Yang, S. H., Wang, H. S., Lin, J. K., p53 protein accumulation as a prognostic marker in sporadic colorectal cancer, *Int. J. Colorectal Dis.*, 22(5), 499-506, 2007.
82. McLeod, H. L., Murray, G. I., Tumour markers of prognosis in colorectal cancer, *Br. J. Cancer*, 79(2), 191-203, 1999.
83. Watine, J., Miedouge, M., Friedberg, B., Carcinoembryonic antigen as an independent prognostic factor of recurrence and survival in patients resected for colorectal liver metastases: a systematic review, *Dis. Colon Rectum*, 44(2), 1791-1799, 2001.
84. Noske, A., Lipka, S., Budczies, J., Müller, K., Loddenkemper, C., Buhr, H. J., Kruschewski, M., Combination of p53 expression and p21 loss has an independent prognostic impact on sporadic colorectal cancer, *Oncol. Rep.*, 22(1), 3-9, 2009.
85. Finkelstein, S. D., Sayegh, R., Bakker, A., Swalsky, P., Determination of tumor aggressiveness in colorectal cancer by K-ras-2 analysis, *Arch. Surg.*, 128(5), 526-531, 1993.
86. Benatti, P., Gafa, R., Barana, D., Marino, M., Scarselli, A., Pedroni, M., Maestri, I., Guerzoni, L., Roncucci, L., Menigatti, M., Roncari, B., Maffei, S., Rossi, G., Ponti, G., Santini, A., Losi, L., DiGregorio, C., Oliani, C., Ponz de Leon, M., Lanza, G., Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis, *Clin. Cancer Res.*, 11(23), 8332-8340, 2005.
87. Johnston, P. G., Fisher, E. R., Rockette, H. E., Fisher, B., Wolmark, N., Drake, J. C., Chabner, B. A., Allegra, C. J., The role of thymidylate synthase expression in prognosis and outcome of adjuvant chemotherapy in patients with rectal cancer, *J. Clin. Oncol.*, 12(12), 2640-2647, 1994.

88. Sigurdson, E. R., Lymph node dissection: Is it diagnostic or therapeutic?, *J. Clin. Oncol.*, 21(6), 965-967, 2003.
89. Glimelius, B., Dahl, O., Cedermark, B., Jakobsen, A., Bentzen, S. M., Starkhammar, H., Grönberg, H., Hultborn, R., Albertsson, M., Pahlman, L., Tveit, K. M.; Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group, Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group, *Acta. Oncol.*, 44(8), 904-912, 2005.
90. Compton, C. C., Greene, F. L., The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond, *C. A. Cancer J. Clin.*, 54(6), 295-308, 2004.
91. Joseph, N. E., Sigurdson, E. R., Hanlon, A. L., Wang, H., Mayer, R. J., MacDonald, J. S., Catalano, P. J., Haller, D. G., Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection, *Ann. Surg. Oncol.*, 10(3), 213-218, 2003.
92. Goldstein, N. S., Sanford, W., Coffey, M., Layfield, L. J., Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma. Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered, *Am. J. Clin. Pathol.*, 106(2), 209-216, 1996.
93. Wong, J. H., Severino, R., Honnebier, M. B., Tom, P., Namiki, T. S., Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma, *J. Clin. Oncol.*, 17(9), 2896-2900, 1999.
94. Compton, C. C., Fielding, L. P., Burgart, L. J., Conley, B., Cooper, H. S., Hamilton, S. R., Hammond, M. E., Henson, D. E., Hutter, R. V., Nagle, R. B., Nielsen, M. L., Sargent, D. J., Taylor, C. R., Welton, M., Willtt, C., Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 124(7), 979-994, 2000.

95. Nelson, H., Petrelli, N., Carlin, A., Couture, J., Fleshman, J., Guillem, J., Miedema, B., Ota, D., Sargent, D., National Cancer Institute Expert Panel, Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery, *J. Natl. Cancer Inst.*, 93(8), 583-596, 2001.
96. Wong, J. H., Bowles, B. J., Bueno, R., Shimizu, D., Impact of the number of negative nodes on disease-free survival in colorectal cancer patients, *Dis. Colon Rectum*, 45(10), 1341-1348, 2002.
97. Prandi, M., Lionetto, R., Bini, A., Francioni, G., Accarpio, G., Anfossi, A., Ballario, E., Becchi, G., Bonilauri, S., Carobbi, A., Cavaliere, P., Garcea, D., Giuliani, L., Morziani, E., Mosca, F., Mussa, A., Pasqualini, M., Poddie, D., Tonetti, F., Zardo, L., Rosso, R., Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial, *Ann. Surg.*, 235(4), 458-463, 2002.
98. Le Voyer, T. E., Sigurdson, E. R., Hanlon, A. L., Mayer, R. J., Macdonald, J. S., Catalano, P. J., Haller, D. G., Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089, *J. Clin. Oncol.*, 21(15), 2912-2919, 2003.
99. Cserni, G., Vinh-Hung, V., Burzykowski, T., Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas?, *J. Surg. Oncol.*, 81(2), 63-69, 2002.
100. Berger, A. C., Sigurdson, E. R., LeVoyer, T., Hanlon, A., Mayer, R. J., Macdonald, J. S., Catalano, P. J., Haller, D. G., Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes, *J. Clin. Oncol.*, 23(34), 8706-8712, 2005.

101. Moghimi-Dehkordi, B., Safaee, A., An overview of colorectal cancer survival rates and prognosis in Asia, *World. J. Gastrointest. Oncol.*, 4(4), 71-75, 2012.
102. Keating, J., Yong, D., Cutler, G., Johnston, J., Multidisciplinary treatment of colorectal cancer in New Zealand: survival rates from 1997-2002, *N. Z. Med. J.*, 119(1242), 2006.
103. Verdecchia, A., Guzzinati, S., Francisci, S., De Angelis, R., Bray, F., Allemani, C., Tavilla, A., Santaguilani, M., Sant, M., Eurocare Working Group, Survival trends in European cancer patients diagnosed from 1988 to 1999 *Eur. J. Cancer.*, 45(6), 1042-1066, 2009.
104. Manfredi, S., Bouvier, A. M., Lepage, C., Hatem, C., Dancourt, V., Faivre, J., Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population, *Br. J. Surg.*, 93(9), 1115-1122, 2006.
105. Manfredi, S., Benhamiche, A. M., Meny, B., Cheynel, N., Rat, P., Faivre, J., Population-based study of factors influencing occurrence and prognosis of local recurrence after surgery for rectal cancer, *Br. J. Surg.*, 88(9), 1221-1227, 2001.
106. Zlobec, I., Lugli, A., Prognostic and predictive factors in colorectal cancer, *J. Clin. Pathol.*, 61(5), 561-569, 2008.
107. Rosenberg, R., Engel, J., Bruns, C., Heitland, W., Hermes, N., Jauch, K. W., Kopp, R., Pütterich, E., Ruppert, R., Schuster, T., Friess, H., Hölzel, D., The prognostic value of lymph node ratio in a population-based collective of colorectal cancer patients, *Ann. Surg.*, 251(6), 1070-1078, 2010.
108. Galizia, G., Orditura, M., Ferraraccio, F., Castellano, P., Pinto, M., Zamboli, A., Cecere, S., De Vita, F., Pignatelli, C., Lieto, E., The lymph node ratio is a powerful prognostic factor of node-positive colon cancers undergoing potentially curative surgery, *World. J. Surg.*, 33(12), 2704-2713, 2009.

109. O'Connell, J. B., Maggard, M. A., Liu, J. H., Etzioni, D. A., Livingston, E. H., Ko, C. Y., Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults, *Am. Surg.*, 69(10), 866-872, 2003.
110. Lee, P. Y., Fletcher, W. S., Sullivan, E. S., Vetto, J. T., Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome, *Am. Surg.* 60(8), 607-612, 1994.
111. Chiang, J. M., Chen, M. C., Changchien, C. R., Chen, J. S., Tang, R., Wang, J. Y., Yeh, C. Y., Fan, C. W., Tsai, W. S., Favorable influence of age on tumor characteristics of sporadic colorectal adenocarcinoma: patients 30 years of age or younger may be a distinct patient group, *Dis. Colon Rectum*, 46(7), 904-910, 2003.
112. Domergue, J., Ismail, M., Astre, C., Saint-Aubert, B., Joyeux, H., Solassol, C., Pujol, H., Colorectal carcinoma in patients younger than 40 years of age. Montpellier Cancer Institute experience with 78 patients, *Cancer*, 61(4), 835-840, 1988.
113. Quah, H. M., Joseph, R., Schrag, D., Shia, J., Guillem, J. G., Paty, P. B., Temple, L. K., Wong, W. D., Weiser, M. R., Young age influences treatment but not outcome of colon cancer, *Ann. Surg. Oncol.*, 14(10), 2759-2765, 2007.
114. Cucino, C., Buchner, A. M., Sonnenberg, A., Continued rightward shift of colorectal cancer, *Dis. Colon Rectum*, 45(8), 1035-1040, 2002.
115. Rabeneck, L., Davila, J. A., El-Serag, H. B., Is there a true "shift" to the right colon in the incidence of colorectal cancer?, *Am. J. Gastroenterol.* 98(6), 1400-1409, 2003.
116. Wong, R., Proximal tumors are associated with greater mortality in colon cancer, *J. Gen. Intern. Med.*, 25(11), 1157-1163, 2010.
117. Gervaz, P., Bucher, P., Morel, P., Two colons - two cancers: paradigm shift and clinical implications, *J. Surg. Oncol.*, 88(4), 261-266, 2004.
118. Gervaz, P., Bouzourene, H., Cerottini, J. P., Chaubert, P., Benhattar, J., Secic, M., Wexner, S., Givel, J. C., Belin, B., Dukes B colorectal cancer:

- distinct genetic categories and clinical outcome based on proximal or distal tumor location, *Dis. Colon Rectum*, 44(3), 364-372, 2001.
119. Kalady, M. F., Sanchez, J. A., Manilich, E., Hammel, J., Casey, G., Church, J. M., Divergent oncogenic changes influence survival differences between colon and rectal adenocarcinomas, *Dis. Colon Rectum*, 52(6), 1039-1045, 2009.
 120. Minoo, P., Zlobec, I., Peterson, M., Terracciano, L., Lugli, A., Characterization of rectal, proximal and distal colon cancers based on clinicopathological, molecular and protein profiles, *Int. J. Oncol.*, 37(3), 707-718, 2010.
 121. Ozdemir, Y., Sucullu, I., Filiz, A. I., Yucel, E., Dere, K., Kurt, Y., Demirbas, S., Akin, M. L., The analysis of our colon cancer patients according to the tumor localization, *Yeditepe Medical Journal*, 6, 62-66, 2008.
 122. Carpelan-Holmström, M. A., Haglund, C. H., Jarvinen, H. J., Roberts, P. J., Serum CA 242 and CEA detect different patients with recurrent disease, *Anticancer Res.*, 16(2), 981-986, 1996.
 123. Jessup, J. M., Giavazzi, R., Campbell, D., Cleary, K. R., Morikawa, K., Hostetter, R., Atkinson, E. N., Fidler, I. J., Metastatic potential of human colorectal carcinomas implanted into nude mice: prediction of clinical outcome in patients operated upon for cure, *Cancer Res.*, 49(24 Pt 1), 6906-6910, 1989.
 124. Minton, J. P., Hoehn, J. L., Gerber, D. M., Horsley, J. S., Connolly, D. P., Salwan, F., Fletcher, W. S., Cruz, A. B. Jr., Gatchell, F. G., Oviedo, M., Results of a 400 patient carcinoembryonic antigen second – look colorectal cancer study, *Cancer*, 55(6), 1284-1290, 1985.
 125. Basbug, M., Arikanoglu, Z., Bulbuller, N., Cetinkaya, Z., Aygen, E., Akbulut, S., Satıcı, O., Prognostic value of preoperative CEA and CA 19-9 levels in patients with colorectal cancer, *Hepatogastroenterology*, 58(106), 400-405, 2011.

126. Reiter, W., Stieber, P., Reuter, C., Nagel, D., Lau-Werner, U., Lamerz, R., Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer, *Anticancer Res.*, 20(6D), 5195-5198, 2000.
127. Takagawa, R., Fujii, S., Ohta, M., Nagano, Y., Kunisaki, C., Yamagishi, S., Osada, S., Ichikawa, Y., Shimada, H., Preoperative serum carcinoembryonic antigen level as a predictive factor of recurrence after curative resection of colorectal cancer, *Ann. Surg. Oncol.*, 15(12), 3433-3439, 2008.
128. Filiz, A. I., Sucullu, I., Kurt, Y., Karakas, D. O., Gulec, B., Akin, M. L., Persistent high postoperative carcinoembryonic antigen in colorectal cancer patients--is it important?, *Clinics (Sao Paulo)*, 64(4), 287-294, 2009.
129. Lan, Y. T., Lin, J. K., Lin, T. C., Chen, W. S., Jiang, J. K., Wang, H. S., Chang, S. C., Yang, S. H., Prognostic significance of perioperative change of CEA level in colorectal patients when pre-operative level is normal, *Hepatogastroenterology*, 59(115), 717-720, 2012.
130. Filella, X., Molina, R., Piqué, J. M., Grau, J. J., Garcia-Valdecasas, J. C., Biete, A., Novell, F., Astudillo, E., Bordas, J. M., Campo, E., CEA as a prognostic factor in colorectal cancer, *Anticancer Res.*, 14(2B), 705-708, 1994.
131. Glimelius, B., Dahl, O., Cedermark, B., Jakobsen, A., Bentzen, S. M., Starkhammar, H., Grönberg, H., Hultborn, R., Albertsson, M., Pahlman, L., Tveit, K. M., Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group, Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group, *Acta. Oncol.*, 44(8), 904-912, 2005.
132. Sjo, O. H., Merok, M. A., Svindland, A., Nesbakken, A., Prognostic impact of lymph node harvest and lymph node ratio in patients with colon cancer, *Dis. Colon Rectum*, 55(3), 307-315, 2012.
133. Storli, K. E., Søndena, K., Bukholm, I. R., Nesvik, I., Bru, T., Furnes, B., Hjelmeland, B., Iversen, K. B., Eide, G. E., Overall survival after resection for

- colon cancer in a national cohort study was adversely affected by TNM stage, lymph node ratio, gender, and old age. *Int. J. Colorectal Dis.*, 26(10), 1299-1307, 2011.
134. Tong, L. L., Gao, P., Wang, Z. N., Song, Y. X., Xu, Y. Y., Sun, Z., Xing, C. Z., Wang, X., Xu, H. M., Can lymph node ratio take the place of pN categories in the UICC/AJCC TNM classification system for colorectal cancer?, *Ann. Surg. Oncol.*, 18(9), 2453-2460, 2011.
135. Priolli, D. G., Cardinalli, I. A., Pereira, J. A., Alfredo, C. H., Margarido, N. F., Martinez, C. A., Metastatic lymph node ratio as an independent prognostic variable in colorectal cancer: study of 113 patients, *Tech Coloproctol.*, 13(2), 113-121, 2009.
136. Ozdemir, Y., Ozdemir, S., Filiz, A. I., Sucullu, I., Kurt, Y., Yildiz, M., Kolorektal kanserlerde lenf nodu oranının prognostik önemi, *Balkan Med. J.*, 28(1), 86-90, 2011.