

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

KOLOREKTAL KANSERLERDE PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet TÜRKOĞLU

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Ziya Çetinkaya

ELAZIĞ
2010

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr İrfan ORHAN _____

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Y.Selim İLHAN

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Ziya ÇETİNKAYA _____

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeler

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim boyunca yetiŐmemde bŸyŸk emekleri olan, çok sevdiğim mesleğimi kendilerinden ōđrendiđim sayın hocalarım Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yavuz Selim İLHAN'a, Prof. Dr. Osman DOĞRU'ya, cerrahinin teorik ve pratik prensiplerini ōđreten, tez çalıŐmalarım sırasında her konuda benden anlayıŐ ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Prof.Dr. Ziya ÇETİNKAYA'ya, Doç.Dr. Cemalettin CAMCI'ya, Doç.Dr. Nurullah BŸLBŸLLER'e, Doç.Dr. Erhan AYGEN'e, Doç.Dr. Refik AYTEN'e, Yrd.Doç.Dr. CŸneyt KIRKIL'a, Yrd.Doç.Dr. Koray KARABULUT'a, baŐasistanlıđım boyunca acil ve elektif vakalarda en çok birlikte çalıŐtıđım ve kendisinden çok Őey ōđrendiđim Yrd.Doç.Dr. Mustafa GİRGIN'e, destek ve dostluklarını hiç unutmayağım asistan arkadaŐlarıma, sağlık hizmetlerini birlikte sunduğumuz Genel Cerrahi kliniği ve ameliyathane çalıŐanlarına hayatım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen aileme, asistanlığım boyunca kendilerini ihmal ettiğim annem, eŐim MŸzeyyen, oğlum Ali Emre ve kızım Meryem'e sonsuz teŐekkŸrŸ bir borç bilirim.

Dr. Ahmet TŸRKOĐLU

ÖZET

Kolorektal kanserler dünyada dördüncü sıklıkta görülen kanser türü olup 1990 yılında 783 000 yeni vaka bildirilirken 2002 yılında 1 milyon yeni vaka bildirilmiştir. Sağkalım çalışmalarına göre 5 yıllık sağkalım Kuzey Amerika'da % 65, Batı Avrupa'da % 54, Doğu Avrupa'da % 34 ve Hindistan'da % 30'dur. Son yarım yüzyıl içerisinde yapılan çalışmalarda pek çok faktörün kolorektal kanserli hastalarda sağkalım ile ilişkisi olduğu öne sürülmüştür.

1994-2005 yılları arasında kolorektal kanser nedeniyle opere edilmiş 126 kolorektal kanserli hastaya ait veriler retrospektif olarak incelendi. Hastaların 72 (% 57,1)'si erkek, 54 (% 42,9)'ü kadın idi. Hastaların yaş ortalaması $57,5 \pm 15,2$ idi. Medyan takip süresi 44,5 ay, medyan genel sağkalım 60 ay ve medyan hastalıksız sağkalım 40 ay idi. 29 (% 23,0) hastada metastaz ve/veya lokal nüks geliştiği belirlendi. Metastatik hastalarda medyan genel sağkalım 10 ay olarak bulundu.

Tek değişkenli analizde yaş, histolojik tip, patolojik evre, tümörün evresi, barsak duvarı penetrasyonu, lenf nodu tutulumu, uzak organ metastazı, cerrahi sınır, preoperatif CEA düzeyi ve uygulanan cerrahinin tedavi *GSK* süreleri ile anlamlı ilişkisi bulundu. Çok değişkenli analizde ise tümörün evresi, barsak duvarı penetrasyonu, bölgesel lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı *GSK* süreleri ile anlamlı ilişkisi bulunan bağımsız prognostik parametreler olarak bulundu.

Tek değişkenli analizde patolojik evre, tümörün evresi, barsak duvarı penetrasyonu, bölgesel lenf nodu tutulumu, uzak organ metastazı, cerrahi sınır, preoperatif CEA düzeyi ve uygulanan cerrahi tedavinin *HSK* süreleri ile anlamlı ilişkisi bulundu. Çok değişkenli analizde tümörün evresi, barsak duvarı penetrasyonu, uzak organ metastazı ve cerrahi sınır *HSK* süreleri ile anlamlı ilişkisi bulunan bağımsız prognostik parametreler olarak bulundu.

Çalışmamızda da görüldüğü gibi, kolorektal kanserli hastaların gidişatının tam olarak tahmini oldukça güç bir klinik sorundur. Bizim çalışmamız, retrospektif ve göreceli olarak az sayıda hasta ile yapılmıştır. Bu nedenle, belirlenen konularda güncel klinik uygulamayı etkileyecek kesin sonuçların çıkarılması için çok daha fazla sayıda hastayı içeren prospektif çalışmanın yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, Genel sağkalım, Hastalıksız sağkalım, Prognostik faktörler.

ABSTRACT
EXPLORING THE PROGNOSTIC FACTORS IN
COLORECTAL CANCER

Colorectal cancer is the fourth commonest form of cancer occurring worldwide, with an estimated 783 000 new cases diagnosed in 1990 and 1 million new cases in 2002. Survival estimates at 5 years are 65% in North America, 54% in Western Europe, 34% in Eastern Europe, and 30% in India. In the past 50 years, claims have been made of numerous variables being related to survival in patients with colorectal cancer.

One hundred twenty six patients, operated with colorectal cancer in our clinic between the years 1994 and 2005 were investigated. 72 (57,1 %) of the patients were men and 54 (42,9 %) were woman. The mean age was $57,5 \pm 15,2$ years. Median follow-up time was 44,5 months, median overall survival was 60 months and median disease free survival was 40 months.. In 29 (23,0 %) patients, metastasis and/or local recurrence were detected. In metastatic patients median overall survival was found as 10 months.

According to the univariate analysis, the factors influencing overall survival rate were the following: age, hystologic type, pathologic grade, stage of tumor, bowel wall penetration, regional lymph nodes metastasis, distant metastasis of tumor, surgical magrin, preoperative CEA levels and type of surgery. The following variables were independent prognostic factors for overall survival as determined by multivariate analysis: stage of tumor, bowel wall penetration, regional lymph nodes metastasis, metastasis of tumor, and distant metastasis of tumor.

According to the univariate analysis, the factors influencing disease free survival rate were the following: pathologic grade, stage of tumor, bowel wall penetration, regional lymph node metastasis, distant metastasis of tumor, surgical magrin, preoperative CEA levels and type of surgery. The following five variables were independent prognostic factors for disease free survival as determined by multivariate analysis: stage of tumor, bowel wall penetration, distant metastasis of tumor surgical magrin.

Our study suggest that accurate prediction of the outcome of colorectal cancer patients is a complex clinical problem. Despite numerous studies performed

worldwide, the accurate determination of prognostic factors for colorectal cancer remains unsuccessful. Our study was done retrospectively and respectively with small number of patients. Therefore, further prognostic and large studies are needed to accurately determine the role of the various clinical and pathological factors in colorectal cancer prognosis.

Key words: Colorectal cancer, overall survival, disease free survival, prognostic factors

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. KOLON VE REKTUM ANATOMİSİ	2
1.2. KOLON VE REKTUM HİSTOLOJİSİ	3
1.2.1. Mukoza	3
1.2.3. Muskularis Propria	4
1.2.4. Seroza	4
1.2.5. Rektumun histolojisi	4
1.3. KOLON VE REKTUM FİZYOLOJİSİ	4
1.3.1. Gıdaların Kullanılması	4
1.3.2. Kolon Florası	5
1.3.3. Fermentasyon	5
1.3.4. Kısa Zincirli Yağ Asitleri	5
1.3.5. Üre Döngüsü	6
1.3.6. Emilim	6
1.3.7. Salgılama	7
1.3.8. Dışkılama	7
1.4. KOLOREKTAL KANSERLERDE EPİDEMİYOLOJİ	7
1.5. KOLOREKTAL KANSERLERDE ETYOLOJİ	8
1.5.1. Yaş	8
1.5.2. Aile Öyküsü	8
1.5.3. Kolorektal Polipler	8
1.5.4. Genetik	9

1.5.5. Diyet	11
1.5.6. İnflamatuvar Barsak hastalığı	12
1.5.7. Diğer nedenler	12
1.6. KOLOREKTAL KANSER PATOGENEZİ	12
1.7. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	13
1.7.1. Kronik semptomlar	13
1.7.2. Akut Semptomlar	14
1.8. KOLOREKTAL KANSERLERDE TARAMA VE TANI	15
1.9. KOLOREKTAL KANSERLERDE HİSTOPATOLOJİ	16
1.9.1. Makroskopik Görünüm	16
1.9.2. Histolojik sınıflandırma	16
1.10. EVRELEME	17
1.11. KOLOREKTAL KANSERLEDE CARRAHİ TEDAVİ	19
1.12. KOLOREKTAL KANSERLERDE KEMORADYOTERAPİ	23
1.13. KOLOREKTAL KANSERLERDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER	24
1.13.1 Tümörün evresi	24
1.13.2. Barsak duvarı penetrasyonu	25
1.13.3 Lenf nodu tutulumu (N)	25
1.13.4. Uzak metastaz (M)	26
1.13.5. Rezidü tümör (R) varlığı	26
1.13.6 Lenfatik ve venöz invazyon	26
1.13.7. Perinöral invazyon	27
1.13.8. Tümörün boyutu	27
1.13.9. Patolojik evre	27
1.13.9. Histolojik tip	27
1.13.10. Tümörün yerleşim yeri	27
1.13.11. Makroskopik görünüm	28
1.13.12. Tıkanma ve perforasyon	28
1.13.13. Tümöre lenfoid cevap	28
1.13.14. Yaş	28
1.13.15. Cinsiyet	28
1.13.16. Serum CEA düzeyi	28

1.13.17. Doku moleküler belirteçler	28
2. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3. BULGULAR	31
4. TARTIŞMA	69
5. KAYNAKLAR	77
6. ÖZGEÇMİŞ	86

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. TNM sınıflaması	18
Tablo 2. Evrelere göre beklenen ortalama 5 yıllık sağkalım oranları	25
Tablo 3. Cinsiyete göre hastaların dağılımı	31
Tablo 4. Tümörün yerleşim yerine göre hastaların dağılımı	32
Tablo 5. Hastaların histolojik tiplerine göre dağılımı	32
Tablo 6. Hastaların patolojik evrelerine göre dağılımı	33
Tablo 7. Tümör evrelerine göre hastaların dağılımı	33
Tablo 8. T evrelerine göre hastaların dağılımı	34
Tablo 9. N evrelerine göre hastaların dağılımı	34
Tablo 10. M evrelerine göre hastaların dağılımı	35
Tablo 11. Hastaların tümör çapına göre dağılımı	35
Tablo 12. Hastaların cerrahi sınır pozitifliğine göre dağılımı	36
Tablo 13. Hastaların tıkanma veya perforasyon varlığına göre dağılımı	36
Tablo 14. Hastaların preoperatif CEA değerlerine göre dağılımı	37
Tablo 15. Cerrahi tedavinin evrelere göre dağılımı	37
Tablo 16. Tümörün makroskopik görünümüne göre dağılımı	38
Tablo 17. Tümörün yerleşim yerine göre anastomoz kaçağı	38
Tablo 18. Hastaların aile öyküsü varlığına göre dağılımı	39
Tablo 19. Hastaların sigara kullanımına göre dağılımı	39
Tablo 20. Hastaların alkol kullanımına göre dağılımı	39
Tablo 21. Hastaların polipozis koli varlığına göre dağılımı	40
Tablo 22. Hastaların senkron tümör koli varlığına göre dağılımı	40
Tablo 23. Yerleşim yerlerine göre yara yeri enfeksiyonu	41
Tablo 24. Evrelere göre 2 yıllık sağkalım oranları	42
Tablo 25. Evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları	42
Tablo 26. Evrelere göre lokal nüks ve/veya	43
Tablo 27. Genel sağkalıma etkili tek değişkenli ve çok değişkenli faktörler	67
Tablo 28. Hastalısız sağkalıma etkili tek değişkenli ve çok değişkenli faktörler	68

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hastaların dekada göre dağılım sıklığı	33
Şekil 2: Genel sağkalım eğrisi	43
Şekil 3: Hastalısız sağkalım eğrisi	45
Şekil 4: Yaşa göre genel sağkalım eğrileri	46
Şekil 5: Yaşa göre hastalısız sağkalım eğrisi.....	46
Şekil 6: Cinsiyete göre GSK eğrileri	47
Şekil 7: Cinsiyete göre hastalısız sağkalım eğrileri	47
Şekil 8: Yerleşim yerlerine göre genel sağkalım eğrileri	48
Şekil 9: Yerleşim yerlerine göre hastalısız sağkalım eğrileri	48
Şekil 10: Histolojik tiplere göre genel sağkalım eğrileri	49
Şekil 11: Histolojik tiplere göre hastalısız sağkalım eğrileri	49
Şekil 12: Patolojik evreye göre genel sağkalım eğrileri	50
Şekil 13: Patolojik evreye göre hastalısız sağkalım eğrileri	50
Şekil 14: Evrelere göre genel sağkalım eğrileri	51
Şekil 15: Evrelere göre hastalısız sağkalım eğrileri	52
Şekil 16: T evrelerine göre genel sağkalım eğrileri	52
Şekil 17: T evrelerine göre hastalısız sağkalım eğrileri	53
Şekil 18: N evrelerine göre genel sağkalım eğrileri	53
Şekil 19: N evrelerine göre hastalısız sağkalım eğrileri	54
Şekil 20: Metastaz durumuna göre genel sağkalım eğrileri	54
Şekil 21: Tümör çapına göre göre genel sağkalım eğrileri	55
Şekil 22: Tümör boyutuna göre göre genel sağkalım eğrileri	56
Şekil 23: Cerrahi sınıra göre genel sağkalım eğrisi	56
Şekil 24: Cerrahi sınıra göre HSK eğrisi	57
Şekil 25: Tıkanma veya perforasyon varlığına göre genel sağkalım eğrileri	57
Şekil 26: Tıkanma veya perforasyon varlığına göre hastalısız sağkalım eğrileri..	58
Şekil 27: Preoperatif CEA düzeylerine göre genel sağkalım eğrileri	58
Şekil 28: Preoperatif CEA düzeylerine göre hastalısız sağkalım eğrileri	59
Şekil 29: Uygulanan cerrahi tedaviye göre genel sağkalım eğrileri	59
Şekil 30: Uygulanan cerrahi tedaviye göre genel hastalısız eğrileri	60
Şekil 31: Makroskopik görünümüne göre genel sağkalım eğrileri	60

Şekil 32: Makroskopik görünümüne göre hastalıksız eğrileri	61
Şekil 33: Anastomoz kaçağına göre genel sağkalım eğrileri	61
Şekil 34: Anastomoz kaçağına göre hastalıksız sağkalım eğrileri	62
Şekil 35: Aile öyküsü varlığına göre genel sağkalım eğrileri	62
Şekil 36: Aile öyküsü varlığına göre hastalıksız sağkalım eğrileri	63
Şekil 37: Sigara kullanımına göre genel sağkalım eğrileri	63
Şekil 38: Sigara kullanımına göre hastalıksız sağkalım eğrileri	64
Şekil 39: Alkol kullanımına göre genel sağkalım eğrileri	64
Şekil 40: Alkol kullanımına göre hastalıksız sağkalım eğrileri	65
Şekil 41: Polipozis koli varlığına göre genel sağkalım eğrileri	65
Şekil 42: Polipozis koli varlığına göre hastalıksız sağkalım eğrileri	66
Şekil 43: Senkron tümör varlığına göre genel sağkalım eğrileri	66
Şekil 44: Senkron tümör varlığına göre hastalıksız sağkalım eğrileri	67
Şekil 45: Yara yeri enfeksiyonu varlığına göre genel sağkalım eğrileri	67
Şekil 46: Yara yeri enfeksiyonu varlığına göre hastalıksız sağkalım eğrileri	68

KISALTMALAR LİSTESİ

GİS	: Gastrointestinal sistem
Na	: Sodyum
K	: Potasyum
Cl	: Klor
FAP	: Ailesel adenomatöz polipozis
SCFA	: Kısa zincirli yağ asitleri
LOH	: Heterozigozite kaybı
MSI	: Mikrosatellit kararsızlığı
DNA	: Deoksiribonükleik asit
APC	: Adenomatous polyposis coli
DCC	: Deleted in colorectal carcinoma
HNPCC	: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
BT	: Bilgisayarlı tomografi
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
Ng	: Nanogram
ml	: Mililitre
cm	: Santimetre
GSK	: Genel sağkalım
HSK	: Hastalıksız sağkalım

1. GİRİŞ

Kolorektal kanserler tüm dünyada dördüncü sıklıkta görülen kanser tipi olup 1990 yılında 783 000 yeni vaka bildirilirken 2002 yılında 1 milyon yeni vaka bildirilmiştir. Mortalite oranı % 50'ye yakın olması nedeniyle batı ülkelerinde kanserle ilişkili ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır. Son yüzyıl içerisinde kolorektal kanser insidansı giderek artmasına karşın, erken tanı ve tedavideki gelişmeler nedeniyle kanserle ilişkili sağkalımda önemli bir ilerleme sağlanmıştır (1).

Kolorektal kanserlerle mücadelede kanserin erken evrede yakalanması çok önemlidir. Sağkalım çalışmalarına göre 5 yıllık sağkalım Kuzey Amerika'da % 65, Batı Avrupa'da % 54, Doğu Avrupa'da % 34 ve Hindistan'da % 30'dur. Erken evre kolorektal kanserlerde 5 yıllık sağkalım % 90'ın üzerindeyken ileri evrelerde % 5'lere kadar düşmektedir (1,2).

Son yarım yüzyıl içerisinde yapılan çalışmalarda pek çok faktör kolorektal kanserli hastalarda sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Bağırsak duvar penetrasyonu, bölgesel lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı en önemli prognostik faktörler olarak kabul edilmiş ve çoğu evreleme sisteminin de temelini oluşturmuştur. Pek çok çalışmada kolorektal kanser evresinin prognoz ile yakın ilişkili olduğu doğrulansa da prognozun yalnızca anatomik yaygınlıkla değil, hasta ve tümör ile ilişkili pek çok farklı faktörle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca rekürrens veya ölümden sorumlu tek bir prognostik faktörün olmadığı da bilinmektedir (2,3).

Bu çalışmadaki amacımız kolorektal kanserli hastalarda; yaş, cinsiyet, tümörün yerleşim yeri, histolojik tip, patolojik evre, tümörün evresi (TNM sınıflaması), barsak duvarı penetrasyonunun derecesi (T evresi), lenf nodu tutulumu (N evresi), metastaz (M), tümör boyutu, cerrahi sınır, başvuruda obstrüksiyon veya perforasyon varlığı (elektif veya acil operasyon), CEA düzeyi (N: 0-6,1 ng/ml), cerrahinin tipi (küratif veya palyatif), tümörün makroskopik tipi, operasyon sonrası anastomoz kaçağı varlığı, birinci derecede kolorektal kanser aile öyküsü, sigara kullanım öyküsü, alkol kullanım öyküsü, FAP varlığı, senkron tümör varlığı ve yara enfeksiyonu varlığı prognostik faktörlerinin retrospektif analizi yapılarak sağkalıma etkilerini araştırmaktır.

1.1. KOLON VE REKTUM ANATOMİSİ

Kolon ve rektum yaklaşık 150 cm uzunluğunda olup ileoçekal valvden başlar, değişken çaplı bir tüp şeklindedir ve anüste sonlanır. Terminal ileum, çekum komşuluğuna ileoçekal valv adı verilen, kalınlaşmış, meme başı şeklinde bir invajinasyon yoluyla boşalır (4).

Çekum, proksimal kolonun 7,5-8.5 cm çapta ve 6-10 cm uzunluktaki kese benzeri geniş hacimli bir bölümüdür. Hayli genişleyebilmesine rağmen, direk karın grafisinde bile ölçülebilen, 12 cm'den büyük çaplı akut çekum dilatasyonu barsak duvarının iskemik nekrozu ve perforasyonu ile sonuçlanabilir. Obstrüksiyon veya psödoobstrüksiyon nedeni ile bu denli bir çekal distansiyon olduğu zaman cerrahi girişim gerekebilir (2-4).

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 yapışıkken lateral ve ön yüzey peritonla örtülüdür (2,4).

Transvers kolon, hepatik fleksura ile splenik fleksura arasında uzanır ve ortalama 45 cm uzunluğundadır. Tamamen visseral periton tarafından kuşatılmıştır (4).

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 (2,4).

Sigmoid kolon, ortalama uzunluğu 40 cm olup 2,5 cm çapı ile kolonun en dar yeridir ve oldukça mobildir. Mezosigmoid sıklıkla pelvisin sol yan duvarına yapışarak mezenterde, intersigmoid fossa olarak bilinen, küçük bir çıkmaz oluşturur. Bu mezenterik kıvrım altta bulunan sol üreter için cerrahi bir ayırıcı noktadır (4,5).

Rektum, sigmoid kolon ile beraber fekal rezervuar olarak görev yapar. Rektumun proksimal ve distal sınırlarını tanımlamada bazı farklılıklar vardır. Bazı yazarlar rektosigmoid bileşkenin sakral promontoryum düzeyinde olduğunu düşünürlerken diğerleri tenyaların silindiği noktada olduğuna inanırlar. Rektum 12 ile 15 cm uzunluğunda olup tenyalardan ve appendiks epiploikalardan yoksundur.

Rektum periton boşluğunun dışında kaldığı için tamamen ekstrapitonealdır ve üst üçte bir kısmının ön yüzünde visseral periton vardır (4,5).

Kolon ve rektumun kanlanması süperior ve inferior mezenterik damarlar aracılığıyla olur. Superior ve inferior mezenterik venler, vena lienalis ile birleşerek portal sistemi oluşturur. Arterler boyunca yer alan kalın barsak lenfatikleri dört ana ganglion grubunda toplandıktan sonra cisterna chyli aracılığıyla venöz sisteme dökülür (2,3,5).

Kalın barsağın innervasyonu otonom sinir sistemi ile olur. Sempatik lifler T7-12 den çıkar ve submukozal (Meissner) ve myenterik (Auerbach) sinir uçlarında sonlanırlar. Parasempatik innervasyon, sağ kolonda sağ vagus ile sol kolonda L1-3'den gelen lifler ile olur. Sempatik sistem hareketleri ve sekresyonu inhibe ederken, parasempatik sistem uyarıcı etki gösterir (3,5).

1.2. KOLON VE REKTUM HİSTOLOJİSİ

Kolon ve rektum şu tabakalardan oluşmaktadır:

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

1.2.1. Mukoza

Kolon mukoza epiteli kolumnar yapıdadır ve dallanmayan düz Lieberkuhn kripleri içerir. Kriplerin 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. Lamina propria kapiller ağı çevreleyen bağ dokusudur. Muskularis mukoza lenfatik bir ağ içeren, ince bir kas lifi tabakasıdır (3,6). Kolondaki absorbtif hücreler Na ve H₂O emiliminden sorumludur. Epitel hücrelerinin bazal kısmından Na'nın aktif transportunu takiben su pasif olarak emilir (6,7).

1.2.2. Submukoza

Kolonun submukoza tabakası kan damarları, lenfatikler ve Meissner pleksusunu içeren bir bağ dokusu tabakasıdır (3).

1.2.3. 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 kas tenya coli adını alan üç grup halinde çekumdan başlayarak sigmoid kolon ve rektum birleşim yerinde iç içe geçerek bir halka şeklinde sonlanırlar (3,6,7).

1.2.4. Seroza

Kolon, intraperitoneal olduğu alanlarda seroza ile çevrelenmiştir, ancak çıkan ve inen kolonda olduğu gibi retroperitona yapıştığı arka duvarında seroza bulunmaz (3).

1.2.5. Rektumun histolojisi

Çeşitli farklılıklar bulunmakla beraber rektum mukozası da kolona benzerdir. Orta ve alt rektumda seroza bulunmamasına karşın diğer tabakalar kolonda olduğu gibi isimlendirilir.

Rektum mukoza epiteli üç tip hücreden oluşmaktadır; üst anal kanalda bulunan kollumnar epitelyum, dentat çizgiden 6-12 cm yukarıda bulunan transizyonel (küboidal) epitelyum ve dentat çizginin altında bulunan skuamöz epitel özelliğindeki anoderm. Anoderm sinir lifleri yönünden zengindir ancak kıl folikülü, sebaceöz bezler ve ter bezleri gibi sekonder deri eklerinden fakirdir. Dentat çizgi gerçek anlamda mukokutanöz birleşim yeridir. Anal verge ise anoderm ile perianal derinin birleştiği sınırdır (3,7).

1.3. KOLON VE REKTUM FİZYOLOJİSİ

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

1.3.1. Gıdaların Kullanılması

İnce bağırsaklardaki geniş emilim yüzeyine rağmen terminal ileum içeriği hala su, elektrolit ve sindirime dirençli besinlerden zengindir. Kolon bu maddeleri tekrar işleme ve gereksiz sıvı, elektrolit, nitrojen ve enerji kaybını önleme işlevlerine

sahiptir. Bunu başarmak büyük ölçüde kolonun kendi bakteriyel florasına bağlıdır (2,5).

1.3.2. Kolon Florası

Kolonoskopik biyopsi kültürlerinde anaerobik mikroorganizmalar, aerobik mikroorganizmalara göre 10-100 daha fazla sayılmıştır. Bakteroides suşları tüm kolon boyunca baskın olan türdür ve proksimal kolondaki toplam miktarın %66'sını, rektumdakinin %68.5'ini oluşturur (2).

1.3.3. Fermentasyon

Hem konak hem de mikrobiyal flora bu birliktelikten açıkça yarar sağlar. Konakçı, bakterilerin üremesi için göreceli olarak sabit bir ortam ile birlikte diyet ve dökülen hücrelerden enerji maddeleri sağlarken, bakteriler konağa bir bakteriyel fermentasyon ürünü ve kolonun epitelyum hücreleri için ana yakıt olan bütiratla destek olurlar (2). Ayrıca bakteriyel fermentasyon ürünleri sistemik olarak emilir ve enerji kaynağı olarak da kullanılır. Kolonik enerji emiliminden fayda gören bir hasta topluluğu da kısa barsak sendromlu hastalardır (8).

Nişastasız polisakkaritler kolonda bakteri fermentasyonunda esas substrat olmasına rağmen nişastasız polisakkaritlerin bütün türleri eşit olarak fermante edilmezler. Özellikle yapraklı bitkilerde bulunan seluloz kısmen fermante edilir ve fazla posa bırakırken meyve pektinleri kolon bakterileri tarafından tamamen fermante edilir. Konstipasyon, divertikül ve kolon kanseri posalı yiyecek (suda çözünmeyen nişastasız polisakkarit gibi) alımı yüksek olan toplumlarda oldukça nadirdir (9).

Kolonun anatomi ve fizyolojisine bağlı olarak pütrefaksiyon da denilen protein fermentasyonu karbonhidrat miktarının daha kısıtlı olduğu distal kolonda daha önemli hale gelir. Kolon kanserinin daha distal yerleşimi muhtemelen protein fermentasyonu ile ortaya çıkan karsinojenlere daha fazla maruz kalmaya bağlıdır (10,11).

1.3.4. Kısa Zincirli Yağ Asitleri

Esas olarak asetat, propiyonat ve bütirat şeklinde bulunan kısa zincirli yağ asitleri kolondaki anyon konsantrasyonunun (70-130 mmol/L) üçte ikisini oluştururlar. Barsak morfolojisi ve fonksiyonları üzerindeki etkilerinin yanı sıra SCFA gastrointestinal motiliteyi artırır. Ayrıca ileokolonik frende gereklidirler

(örnek olarak gastrik boşlamanın inhibisyonu besinlerin ileokolonik kavşağa gelmesiyle olur) (2,11).

Bütiratlar hem in vitro hem de in vivo olarak normal kolonositler üzerinde besleyici etkilere sahiptir. Aksine bütirat neoplastik kolonositlerin büyümesini durdurur ve in vitro bazı tümör teşvikçileri tarafından uyarılmış preneoplastik hiperproliferasyonu inhibe eder. Bütiratın G proteini üzerindeki seçici etkiler, onun normal ve neoplastik kolonositlerdeki bu paradoksal etkilerini açıklar (12).

1.3.5. Üre Döngüsü

İnsanlar ve genelde memelilerin üreaz üretmemesi nedeniyle uzun yıllardır ürenin insandaki nitrojen metabolizmasının son ürünü olduğu düşünülüyordu. Ancak kolon bakterileri üreazdan zengindir. Maksimum üre geri dönüşümünü uyararak ve diyaliz ihtiyacını azaltmak için diyetten esansiyel olmayan aminoasitleri çıkararak böbrek yetmezliği tedavisinde üre geri dönüşümünden yararlanılmıştır. Üre geri dönüşümünün yararlı olmadığı patolojik bir durum, karaciğer yetmezliğidir. Karaciğer kolon tarafından emilen üre nitrojeni tekrar kullanamadığı zaman biriken amonyak kan-beyin bariyerini geçip yalancı nörotransmitterler oluşturarak hepatik komaya yol açar (2).

1.3.6. Emilim

Kolonda emilimin olduğu toplam alanın yaklaşık 900 cm² civarında olduğu tahmin ediliyor. İleal atımla günde 1000-1500 ml arasında sıvı çekuma dökülür. Feçesteki su miktarı sadece 100-150 ml/gündür. Bunun 10 katı kadar sıvı alımında artış olsa bile bunun kolondan emilebilmesi nedeniyle kolon GİS'de birim alanda emilimin en etkili olduğu yerdir. Kolondaki su ve Na emilimleri arasındaki önemli farklılık suyun pasif olarak emilmesine karşın Na'un aktif transport gerektirmesidir. Na ve su geri emilirken kolon mukozasında safra asitlerini de emilir (2).

Terminal ileumdan emilemeden gelen safra asitleri kolonda emilir ve böylece kolon da enterohepatik döngünün bir parçası olur. Safra asitleri kolon epitelinde noniyonik difüzyonla pasif olarak absorbe edilir. Kolon emilim kapasitesi aşıldığı zaman kolon bakterileri safra asitlerini dekonjüge ederler. Dekonjüge safra asitleri Na ve su emilimini etkileyerek sekretuar veya koleretik diyareye neden olurlar. Koleretik diyare kısa süren bir durum olarak sağ hemikolektomiden sonra görülür ve daha kalıcı olarak ileal rezeksiyondan sonra görülür (2,3).

1.3.7. Salgılama

Kolonda potasyum salgılanması özellikle kronik böbrek yetmezliği olan hastalar açısından önemlidir. İnflamatuvar barsak hastalığı ve kolera gibi birçok kolit şekli artmış potasyum salgılanması ile ilişkilidir. Klor da kolon epitelinden bazal bir hızla salgılanır. Bu salgılanma kistik fibrozis ve sekretuar diyare gibi patolojik durumlarda artar. Hidrojen ve bikarbonatın kolonik salgılanması sırasıyla Na⁺ ve Cl⁻ absorpsiyonu ile eşleşir. Kolon, sistemik asit-baz metabolizmasına karşılıklı alıp verilen bu elementler sayesinde bağlanır (2,13).

1.3.8. Dışkılama

Normal dışkılama için yeterli kolonik geçiş süresi, dışkı kıvamı ve fekal kontinans gerekir. Fekal kontinans dışkılamanın ertelenmesi; gaz,sıvı ve katı dışkı ayırımının yapılması ve dışkı içermeyen gazların seçici olarak atılmasını anlatır. Dışkı rektuma ulaştığında kişiyi eksternal sfinkterin istemli kasılması ile dışkısını tutmaya mecbur eden anorektal inhibitör refleks tetiklenecektir. Bunun yanında rektokolik refleks de uyarılır. Bu refleks kolon tam boşalınca kadar rektumun sürekli fekal materyalle dolmasına izin verir (14). Fekal kontinansın olması için kesin bir rektal rezervuar kapasite ve sfinkter innervasyonu şarttır (2).

1.4. KOLOREKTAL KANSERLERDE EPİDEMİYOLOJİ

Kolorektal kanserler tüm kanserler içinde dördüncü sırada, kanserden ölüm nedenleri arasında ise erkeklerde akciğer, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (15). Tüm dünyada görülen kolorektal kanser sayısı 1975 yılından beri geriderek yükselme eğilimindedir (16).

Kolorektal kanserler erkek ve kadınlarda benzer oranlarda görülür. 2000 yılında bildirilen verilere göre tüm dünyada kolorektal kanserler erkeklerde tüm kanserlerin %9.4'ünü, kadınlarda %10.1'ini oluşturur. Ancak kolorektal kanserler dünyanın her bölgesinde aynı oranlarda görülmez. Güney Amerika; Kuzey, Güney ve Batı Avrupa; Avusturalya ve Yeni Zelanda gibi batı ülkelerinde kolorektal kanserler bütün kanserlerin erkeklerde %12.6'sını, kadınlarda %14.1'ini oluştururken diğer bölgelerde sırasıyla %7.7 ve %7.9'unu oluşturmaktadır (16).

Genel olarak kolorektal kanserler gelişmiş ülkelerde daha sık görülmesine karşın son zamanlarda yapılan çalışmalarda gelişmekte olan ülkelerde insidans artarken gelişmiş ülkelerde daha sabit oranlarda seyrettiği belirtilmiştir. ABD'de ise

kanser insidansının azalma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Bu durum diyet ve yaşam şekli değişikliği, NSAİ ilaç kullanımının rolü ve kanser taramaları ile adenomatöz poliplerin çıkarılmalarına bağlanmıştır. (17,18).

Kolorektal kanserler 40-50 yaş arasında önemli oranlarda artmaya başlar ve olguların %90'dan fazlası 50 yaşından sonra görülür (2). Yerleşim yeri açısından bakıldığında tümörlerin yaklaşık üçte ikisi rektosigmoid bölgede görülmektedir. Ancak son 50 yıl içerisinde sağ kolon tümör görülme sıklığında belirgin artış gözlenmiştir. Bunun nedeni gelişen olanaklarla artık tüm kolonun incelenebilmesidir (3,18).

1.5. KOLOREKTAL KANSERLERDE ETYOLOJİ

Kolorektal kanserlerin gelişiminde genetik ve çevresel faktörler etkilidir. Genetik yatkınlık en önemli risk faktörü olmakla birlikte kolorektal kanserlerin yaklaşık %75-80'i sporadiktir (2,19).

1.5.1. Yaş

Kolorektal kanser insidansı 40 ila 80 yaşları arasında her 10 yılda bir iki katına çıkar ve hastaların üçte ikisi tanı sırasında 65 yaşın üstündedir. Hastalık en sık yedinci dekatta görülmektedir. Buna rağmen herhangi bir yaşta görülebilmektedir. Kolorektal kanserlerin yalnızca %5'inin 40 yaşın altında görüldüğü bildirilmiştir (1,2,3).

1.5.2. Aile Öyküsü

Kolorektal kanser gelişiminde en önemli risk faktörü aile öyküsü varlığıdır. Birinci dereceden yakınında kolorektal kanser bulunan bireylerde kolorektal kanser gelişimi için göreceli risk aile öyküsü olmayanlara göre iki kattır. Birden fazla yakınında hastalık öyküsü bulunanlarda risk dört kattan daha fazla artmıştır (19).

1.5.3. Kolorektal Polipler

Kolorektal kanserlerin benign poliplerden kaynaklandığı düşüncesi ilk olarak 1926 yılında ortaya atıldı. Bugün kolorektal kanserlerin büyük bir bölümünün adenomatöz poliplerin gelişim seyri sonucu ortaya çıktığı artık kabul görmüştür. Buna rağmen barsak epitelinden direk olarak kanser gelişiminin olduğu bazı vakalar da bildirilmiştir (3).

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'ten az iken 2 cm'den büyük villöz adenomlarda bu oran %50 dolaylarındadır (2,20).

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 (2,20).

1.5.4. Genetik

Kolorektal kanserlerin gelişiminde çeşitli genetik faktörlerin varlığı artık kabul görmüştür. Genetik değişikliğin karsinom gelişimine nasıl neden olduğu sorusu günümüzde 'genetik kararsızlık' tanımıyla cevap bulmuştur (21).

Genetik kararsızlık bir hücrede pek çok genetik değişikliğin birikmesi şeklinde açıklanmıştır. Genetik kararsızlığa neden olan iki temel mekanizma heterozigozite kaybı (LOH) ve mikrosatellit kararsızlığıdır (MSI). Heterozigozite kaybı DNA elektroforezi yoluyla anlaşılır ve normalde anne ve babadan gelen ayrı yapıdaki iki DNA'ya bağlı çift çizgi yerine tek çizgi oluşması DNA'nın bir kolunu kaybettiği anlamına gelir. Mikrosatellit kararsızlığı ise yine DNA elektroforezi sırasında elektroforezde ek bir bandın ortaya çıkması ile anlaşılır ve bu da bu bölgede delesyon, insersiyon gibi bir değişiklik bulunduğu anlamına gelir. LOH ve MSI kolorektal kanserlerin çoğunda bulunur. Oluşum mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte MSI'nın DNA yanlış eşleşim onarım genlerinin inaktivitesi sonucu geliştiği düşünülmektedir (21).

Hücre bölünmesi sırasında DNA duplike olur ve bu sırada DNA polimeraz okumayı ve kontrolü yapar. Ancak yanlış okuma karşılaşılabilen bir durumdur. Sağlıklı hücrelerde yanlış eşleşim onarım genleri devreye girerek yanlış eşleşen alanları ayırıp sistemin daha sonra devam etmesini sağlar. Bu genler çalışmadığında yeni hücrelerde mutasyonlar ortaya çıkmaya başlar (22).

Proksimal ve distal kolon karsinomlarının gelişiminde farklı mekanizmalar olabileceği öne sürülmüştür. Distal kolondakilerde anöploidi, APC, K-ras ve p53 mutasyonları daha sık izlenirken proksimal kanserlerde MSI, yanlış eşleşimi onarım genlerinin mutasyonlarının daha sık olduğu ve daha az agresif oldukları bildirilmiştir. Bunun bir kanıtı olarak sağ kolonda, DNA yanlış eşleşimi onarım genlerindeki mutasyon sonucu oluşan HNPCC grubunun sağ kolonda daha sık olduğu bilinmektedir. HNPCC tüm kolorektal kanserlerin % 3 oluşturur. Ortalama başlangıç yaşı 43'tür. HNPCC'de yaşam boyu kanser riski kolorektal ca için % 80, endometrial ca için % 40 ve tüm diğer kanserler için % 10' dan azdır (21,22).

FAP sendromunda kromozom 5q21 üzerinde yerleşmiş APC geni mutasyonu mevcuttur. Bu gen mutasyonu kolorektal adenomların % 63'ünde, karsinomların %60'ında tespit edilebilir. Mutasyon adenom ve kanser hücrelerinde vardır ancak çevre dokuda gözlenmez. Bu da somatik mutasyon varlığını gösterir. APC mutasyonu FAP haricinde Gardner sendromu ve çoğu Turcot sendromu vakalarında da mevcuttur. Bu hastalıklar FAP varyantları olarak kabul edilir ve kolorektal kanser riski artmıştır (3,22,23).

FAP sendromu otozomal dominant olarak aktarılır. Tüm kolorektal kanserlerin % 1'ini oluşturur. Bu bireylerde kolektomi yapılmadığında bireylerin tamamında poliplerde kansere dönüşüm görülür. Sendromun sık kullanılan tanımı çok sayıda kolon poliplerinin varlığına sık görülen gastrik, duodenal ve periampüller polipler ve ara sıra epidermoid kist, karın içinde desmoid tümör, osteoma ve beyin tümörleri gibi barsak dışı bulgularının eşlik etmesidir. FAP'lı bir hastanın ortalama tanı yaşı 29'dur. FAP'a bağlı kolorektal kanser ortalama tanı yaşı ise 39'dur (2,22).

DCC geni kromozom 18q üzerinde bulunur ve tümör gelişimi, invazyonu ve metastazının önlenmesinde önemli rol oynar. DCC gen mutasyonu tümörün metastaz kabiliyeti ve hastalığın prognozunda önemli rol oynar (3).

P53 geni 17. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunur (17p13.1). Kolorektal karsinom oluşumu sırasında oldukça önemli rol oynar. P53 geni, tümör gelişiminin inhibisyonunda rol oynayan genleri aktive eden bir gen olarak bilinir ve dolayısıyla bu genin mutasyonu kanser gelişimine yol açar. P53 gen mutasyonu bütün insan kanserlerinin yaklaşık yarısında mevcuttur ve bu da onu insan karsinogenezisinin merkezine yerleştirir (3).

K-ras Proto-onkogeni, 12. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiştir (12p12.1). Sporadik kolorektal tümörlerde 12,13 ve 61. kodonları içeren K-ras mutasyonları karsinomların % 47'sinde ve büyük adenomların % 50'sinde bulunmuştur (3). K-ras mutasyonu normal mukozada da görülebildiği için genellikle bir başka mutasyonla birlikte bulunduğu displaziye neden olduğu düşünülür. APC, P53 ve K-ras mutasyonlarının her üçünün birlikteliği ancak tümörlerin % 11'inde görülmüştür (3,23)

1.5.5. Diyet

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 asiti 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 (21,24).

Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen bilgiler folik asidin kolon doku kültüründe kanser patogenezini inhibe ettiğini göstermiştir. 400µg/gün folik asit içeren multivitamin kullanan kadınlarda kolorektal kanser gelişme riskinin önemli oranda azaldığı bildirilmiştir. Bu faydalı etki kullanımın başlamasından 15 yıl sonra belirgindir. Bu koruyucu etki kısmen folat metabolizmasında yer alan metiltetrahidrofolat redüktaz genotipi olan bireylerde görülmektedir (24).

Daha önce belirtildiği gibi özellikle yapraklı bitkilerde bulunan seluloz tam olarak fermante edilmez ve fazla posa bırakarak konstipasyon, divertikül ve kolon kanseri insidansını azaltır (9). Yine protein fermentasyonu karbonhidrat miktarının daha kısıtlı olduğu distal kolonda daha önemli olup kolon kanserinin daha distal yerleşimi muhtemelen protein fermentasyonu ile ortaya çıkan karsinojenlere daha fazla maruz kalmaya bağlıdır (10,24).

Kolona giren karbonhidrat ve proteinler bakteriler tarafından konağa faydalı olacak şekilde değerlendirilebilmesine rağmen tam olarak emilememiş yağların metabolize edilmesi konağa zararlı olabilir. Yağlı barsak metabolitlerinin kolonda mukozal zedelenme ve zamanla tümör gelişimine ilerleyebilen reaktif

hiperproliferasiyona neden olan deterjanlar gibi davranabildikleri öne sürülmektedir (11,24).

1.5.6. İnflamatuvar Barsak hastalığı

İnflamatuvar barsak 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 % 30'lara kadar yükselmektedir. Pankollitisi olanlarda daha sık görülen kanserler, çoğu kez multifokal gelişim gösterirler (21).

Ülseratif kolitte displazinin farklı şekillerine eşlik eden kanser riski düşük dereceli displazide % 10, yüksek dereceli displazide % 30-40, bir öncü lezyonla ilişkili displazide (DALM) % 50 veya daha fazladır. Crohn hastalığında da ülseratif kolitte olduğu gibi yüksek dereceli displazi ve ayrıca striktür varlığı kanser riski nedeniyle kolektomi endikasyonudur (2).

1.5.7. Diğer nedenler

Fiziksel aktivitede yetersizlik de, mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen kolorektal kanser için bir risk faktörü olarak öne sürülmüştür. Diyabetes mellitus, kolesistektomi öyküsü, alkol ve sigara tüketimi de diğer risk faktörleri arasında sayılabilir (3,21).

1.6. KOLOREKTAL KANSER PATOGENEZİ

Kolorektal kanserler normal kolon epitelinde adenomdan karsinoma doğru ilerleyen dönüşümlere yol açan genetik ve epigenetik değişikliklerin progresif birikimi sonucu gelişir. Adenomatöz bir polibin invaziv kansere dönüşümü yaklaşık on yıl sürer (25).

Günümüzde kolorektal kanser gelişim sürecinde tanımlanan en önemli değişim, çeşitli mutasyonların yol açtığı kromozomal kararsızlıktır. Kolorektal kanser gelişimi çoğunlukla *wnt/wingless* yolağındaki değişiklikler sonucu onkogenlerin aktivasyonu veya tümör supressör genlerin inaktivasyonu ile başlar. Adenom-karsinom gelişiminde tanımlanan ilk genetik olay kolon adenomlarının % 80'inde bulunan APC gen mutasyonlarıdır. Yine adenom-karsinom dönüşümünün başlangıç döneminde erken adenomdan geç adenoma dönüşümünde K-ras onkogeni mutasyonu rol oynar. Kromozom 18q üzerinde bulunan SMAD2 ve SMAD4 bölge

mutasyonları ve kromozom 17p üzerinde bulunan TP53 mutasyonları geç adenomdan karsinoma dönüşüme yol açmıştır (25,26) .

1.7. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Kolorektal kanserli hastalarda üç farklı klinik durum gözlenir; kronik semptomların açığa çıkması, barsak tıkanıklığının akut belirtileri veya akut perforasyon. Hastaların çoğunda (% 77-92) kronik semptomlar, daha az kısmında bağırsak tıkanıklığı (% 6-16) ve perforasyon nedeniyle peritonit (% 2-7) vardır (3).

1.7.1. Kronik semptomlar

Kolorektal kanserlerde semptomlar tümörün yerleşim yerine göre değişiklik gösterir. Sağ kolon tümörlerinde barsak 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 (3,27).

Barsak alışkanlıklarında değişiklik, kanamadan sonra en sık gözlenen belirtidir ve daha çok sol kolon tümörlerine özgüdür. Sol kolon çapı daha küçük olduğundan kabızlık daha çok sol kolon tümörlerinde görülür. Dışkı kalibresinde değişiklik gözlenebilir veya tümör tıkanıklığa yol açacak kadar büyüdüyse aralıklı ishal şeklinde ortaya çıkabilir. Mukus sekrete eden büyük çaplı sağ kolon tümörleri diyareye neden olabilir. Yine büyük çapa ulaşmış veya ileoçekal valvi tutan sağ kolon tümörleri de tıkanıklığa neden olabilir (27).

Karın ağrısı da bağırsak alışkanlıklarında değişiklik kadar sık görülen bir bulgudur. Karın ağrısı daha çok alt kadranlarda ortaya çıkar ve sol kolon lokalizasyonlu kanserlerde daha sık görülür. Ağrılar genellikle kramp tarzında olup beraberinde barsak alışkanlıklarında değişiklik ve defekasyonla taze renkli kanama da bulunmaktadır. Rektal lezyonlarda tenesmus görülebilir, ancak pelvik ağrı sakral veya siyatik sinir tutulumunun olduğu ilerlemiş hastalık göstergesidir (3,27).

Transvers kolon yerleşimli tümörler yerleşim yerine göre farklı bulgu verebilirler. Transvers kolonun sağ tarafına yerleşmiş tümörler, sağ üst kadran 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 (27).

Kilo kaybı, diğer bulgularla birlikte hastaların yaklaşık yarısında görülmesinin yanında kötü prognostik faktörlerden birisi olarak kabul edilmiştir. İleri evre kolon kanserlerinde nadiren septisemi sonucu ateş görülmektedir (27).

1.7.2. Akut Semptomlar

Kalın barsak tıkanması nedeniyle oluşan akut tablo, 23500 kolorektal kanser hastasının bulunduğu 26 seriyi içeren bir çalışmada % 15 oranında bildirilmiştir (28). Kalın barsak tıkanması ileri evre tümörlerde ve özellikle yaşlı hastalarda görülmektedir. Tam tıkanıklık durumunda erken tanı ve acil cerrahi gerekmektedir. 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 barsak duvarında kanlanma ve oksijenizasyon bozularak iskemi ve nekroz ortaya çıkmaktadır. Hastalar bu aşamada ameliyata alınmazsa nekroza uğrayan barsak segmentinde perforasyon oluşabilir. Kolon tümör perforasyonlarında mortalite ve morbiditenin oldukça yüksek olduğu ve sağ kalımın daha düşük olduğu bildirilmiştir (27,28).

Sigmoid kolon tümörlerinin % 20'sinde beraberinde divertiküler hastalık vardır. Bu nedenle bu hastalar divertikülit benzeri bir klinik görülebilir. Sigmoid kolon kanserleri kolovezikal veya kolovaginal fistüllere yol açabilirler. Klinik olarak idrardan hava kabarcıkları ve dışkı gelmesi, vagenden dışkı gelmesi şeklinde bulgu verir. Bu gibi fistüller daha çok divertikülitten kaynaklanır ancak kolon kanserinin tedavisi divertikülitten tamamen farklı olduğundan doğru tanıya mutlaka gidilmelidir (2).

Dışkıdan taze kan gelmesi (hematokezya) rektum kanserlerin rektum kanserlerinin en sık görülen semptomudur. Uzun süreli kanamaya rağmen hekime geç başvurulduğundan tanı gecikir. Kanama en çok hemoroidal hastalıkla karışır. Rektal ve rektoskopik muayene yapılmayan hastalarda sıklıkla hastaya hemoroid tedavisi verilerek tanı geciktirilir. Masif kanama oldukça nadirdir. Rektum kanserinde kanama dışında mukuslu rektal akıntı, rektal ağrı, tenesmus ve gaytada şekil değişikliği görülebilir (27).

1.8. KOLOREKTAL KANSERLERDE TARAMA VE TANI

Kolorektal kanserli hastaların rutin kan sayımında anemi varlığı tespit edilebilir. Gaytada gizli kan testi tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bu testin yüksek risk grubundaki bireylere yılda bir kez yapılması ile kolorektal kanser mortalitesinde % 31 ila 57 arasında azalma olduğu gösterilmiştir (29). Daha önce belirtildiği gibi, tümör kanamalarının aralıklı olması nedeniyle bu testte yanlış negatiflik olabilir. Gaytada gizli kan testinin sensitivitesi % 30-90, spesifitesi % 90-99 olarak bildirilmiştir (29). Testin güvenilirliğini artırmak için aralıklı olarak üç kez yapılması önerilmektedir (27).

Serum CEA düzeyleri kolorektal kanserler için spesifik olmamakla birlikte cerrahi öncesi bazal değeri ile birlikte değerlendirildiğinde cerrahi sonrası tümör rekürrensi veya metastaz varlığı açısından takipte kullanılmaktadır (27)

Çift kontrastlı baryumlu kolon grafisi kolonun primer ve senkron tümörlerinin tespitinde kullanılan, kolonoskopiye göre uygulanma kolaylığı olan bir yöntemdir. Sensitivitesi 1 cm'den küçük poliplerde % 50-80 iken 1 cm'den büyük poliplerde % 70-90 civarındadır (29).

Rijid rektoskop da kolorektal kanserlerin taramasında önemli yer tutar. Rijid rektoskopa görülen yaklaşık 25 cm'lik bölümde kolorektal kanserlerin % 35 ila 45'i tespit edilebilmektedir. Tarama amaçlı kullanıldığında rijid rektoskopun kolorektal kanserlerde mortaliteyi % 43 oranında azalttığı bildirilmiştir (27,29).

Kolonoskopi kolorektal kanserlerde 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 operasyondan kaçınıldığı durumlarda kolonoskopi ile dilatasyon ve stent yerleştirme oldukça yarar sağlamaktadır (2).

Endorektal ultrasonografi veya endorektal coil ile yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile tümörün barsak 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 (2).

1.9. KOLOREKTAL KANSERLERDE HİSTOPATOLOJİ

1.9.1. Makroskopik Görünüm

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

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

Linitis Plastica: Lümen içerisinde ve barsak duvarı boyunca kolonun geniş bir segmentini tutar ve tüm katmanlar kalınlaşmış olup sınırları belirsizdir. Oldukça nadirdir ve yalnızca % 0.3 oranında görülür (30).

1.9.2. Histolojik sınıflandırma

Kolorektal kanserlerde histolojik tipler:

- a) Adenokarsinom
- b) Müsinöz adenokarsinom
 - Taşlı yüzük hücreli karsinom
- c) Skuamöz hücreli karsinom
- d) Andiferansiye karsinom
- e) Nadir görülen tipler: Karsinoid tümörler, lenfomalar, sarkomlar...

Adenokarsinomda 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 (30).

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 dâhil edildiğinde, kolorektal karsinomlar içerisinde görülme sıklığı % 10'dur. Müsinöz karsinomlar diğer tiplere göre daha ileri evrede, daha hızlı yayılım, daha fazla lenf düğümü tutulumu ve daha kötü prognoz gösterirler. Müsinöz karsinomlar içerisinde taşlı yüzük hücreli karsinom daha saldırgan ve prognozu daha kötüdür (30).

Küçük hücreli karsinom kolorektal karsinomların % 1'inden azını oluşturur. Hemen tüm olgularda tanı sırasında lenf düğümü ve karaciğer metastazı vardır ve prognozu kötüdür. Andiferansiye karsinom ve skuamöz hücreli karsinom da kolorektal karsinomların % 1-2'sini oluştururlar (30).

1.10. EVRELEME

Günümüzde tümörün evresi tümörün barsak duvarı penetrasyonunun derinliğine, lenf nodu tutulumunun yaygınlığına ve uzak metastaz varlığına göre değerlendirilir. Bu çerçevede günümüze kadar üç farklı evreleme sistemi kullanılmıştır;

- Dukes' sınıflaması
- Astler Coller sınıflaması
- TNM sınıflaması

Dukes' sınıflaması 1932'de, bir patolog olan Dukes tarafından oluşturuldu ve yirminci yüzyılın ikinci yarısında standart sınıflama olarak kullanıldı. Bu sınıflama rektal kanser için geliştirilmesine rağmen kolon kanseri evrelendirmesinde de kullanılmıştır (31).

Dukes' Evre A'da tümör barsak duvarına sınırlıdır. Evre B'de tümör barsak duvarını penetre eder ve evre C'de lenf düğümü metastazı mevcuttur. 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 (2,31).

Astler Coller sınıflaması 1954 yılında Astler ve Coller tarafından geliştirilmiş olup lenf nodlarını invaze etmiş, ancak tüm duvarı penetre etmemiş tümörleri (C1) lenf nodlarını invaze etmiş ve tüm barsak duvarını penetre etmiş tümörlerden ayırdılar (32).

Günümüzde kullanılmakta olan sınıflama sistemi Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) tarafından 1987'de geliştirilen ve Uluslar arası Kanser Birliği (UICC) tarafından onaylanan TNM sistemidir (33). Bu sınıflamaya göre:

Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümör kanıtı yok

Tis: Karsinoma in situ; intraepitelyal veya lamina propria invazyonu

T1: Tümör submukozayı invaze etmiş

T2: Tümör muskularis propriayı invaze etmiş

T3: Tümör serozaya kadar ulaşmış veya peritonla örtülü olmayan perikolik veya perirektal yağ dokusunu invaze etmiş

T4: Tümör diğer organları/yapıları ve/veya visseral peritonu doğrudan invaze etmiş.

Bölgesel Lenf Nodu (N)

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: 1-3 bölgesel lenf nodu metastazı mevcut

N2: 4 veya daha fazla lenf nodu metastazı mevcut

N3: Ana arter kökünde lenf nodu pozitifliği

Uzak Metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Tablo 1. TNM sınıflaması

Evre	T	N	M
0	Tis	N 0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
II	A T3	N0	M0
	B T4	N0	M0
III	A T1-2	N1	M0
	B T3-4	N1	M0
	C Herhangi T	N2	M0
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

Histolojik Grade (G)

Gx: Grade değerlendirilemiyor

G1: İyi diferansiye

G2: Orta derecede diferansiye

G3: Kötü diferansiye

G4: Andiferansiye.

1.11. KOLOREKTAL KANSERLEDE CARRAHİ TEDAVİ

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 artarlere 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 (2,3,33).

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 (2,33).

Gastrointestinal kanalın devamlılığını yeniden oluşturmak için barsak uçları dikiş veya staplerlerle birleştirilerek anastomoz yapılır. Anastomoz için kullanılan her iki barsak segmentinin kanlanması mükemmel olması ve anastomozda gerginlik olmaması önemlidir (2,3).

1.11.1. Sağ Hemikolektomi

Çekum, çıkan kolon ve hepatic fleksurayı tutan lezyonlarda uygulanır. İleoçekal valvin 4-6 cm proksimalinden orta kolik arterin sağ dalından beslenen transvers kolon bölümüne kadar olan barsak bölümü çıkarılır. Terminal ileum ile

transvers kolon arasında elle veya stapler kullanılarak anastomoz yapılır. Genişletilmiş sağ hemikolektomi transvers kolon lezyonlarının transvers kolon lezyonlarının çoğu için tercih edilen yöntem olup sağ ve orta kolik arterlerin köklerine yakın yerden kesilmesi ile sağ kolon ve transvers kolonun çıkarılmasından ibarettir. Anastomoz terminal ileum ile proksimal sol kolon arasında yapılır (2).

1.11.2. Sol Hemikolektomi

Sol hemikolektomi inen kolon tümörleri için tercih edilen girişim olup splenik fleksuradan rektosigmoid bileşkeye kadar olan barsak bölümü çıkarılır. Çoğu cerrah, İMA'den sıklıkla zayıf damarsal destek alması ve divertiküler hastalığa sık yakalanması nedeniyle proksimal sigmoid kolona anastomoz yapmaktan kaçınmayı önerirler. Genişletilmiş veya radikal sol hemikolektomi ise inferior mezenterik arterin aorttan çıktığı yerden bağlanması sonucu, distal transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve üst rektumun rezeksiyonudur (2,3).

1.11.3. Transvers kolektomi

Transvers kolonun orta kısmındaki tümörler transvers kolektomi veya genişletilmiş sağ veya sol hemikolektomilerle tedavi edilir. Transvers kolektomide orta kolik arter bölgesi çıkarılır (3,34).

1.11.4. Sigmoid Kolon Rezeksiyonu

Sigmoid kolon kanserleri sigmoid kolon rezeksiyonu ile tedavi edilirler. Rezeksiyon sınırları tümörün yerleşimine bağlıdır. Üst sigmoid yerleşimli tümörlerde inen kolon distali, alt sigmoid yerleşimli tümörlerde rektosigmoid bileşkeyi de içine alır. Inferior mezenterik arterin kökünden bağlanması gibi radikal yaklaşımların surveyi uzattığına dair kanıt yoktur (3).

1.11.5. Total abdominal Kolektomi

Total kolektomi senkron tümör (farklı barsak bölgelerinde birden fazla tümör olması), FAP, HNPCC varlığında ve tıkanmaya neden olmuş sigmoid kanserli hastalarda bazen endikedir. Senkron tümör insidansının %1,5 ile 7.6 arasında olduğu bildirilmiştir (2,3).

Total abdominal kolektomide ileumdan rektuma kadar tüm kolon çıkarılır ve devamlılık ileorektal anastomozla sağlanır. Altmış yaşından genç hastalar ince barsak mukozasının tedricen uyum sağlaması nedeniyle bunu genellikle iyi tolere ederken yaşlı bireylerde belirgin kronik diyare görülebilir (2,3).

1.11.6. Özel durumlar

Tam tıkanma durumunda bağırsağın hazırlanmamış olması ve proksimal ile distal barsak 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 (34).

1.11.7. Rektum Kanserinde Cerrahi Yöntemler

Rektum kanser cerrahisinde geleneksel ameliyat şekli abdominoperineal rezeksiyon idi. Son zamanlarda uygun düzeydeki kanserlerde sfinkter koruyucu yöntemler popülarite kazanmıştır (3).

Anterior Rezeksiyon

Anterior rezeksiyon (anterior proktosigmoidektomi ve kolorektal anastomoz), rektosigmoid bileşke ve rektumun proksimal 1/3 üst bölümde yerleşmiş tümörlerde uygulanır. Anterior rezeksiyonda distal diseksiyonun, barsak duvarında tümörün alt sınırının 2-3 cm ötesine, mezorektumda ise 5 cm altına kadar sürdürülmesi yeterli olur. Anastomoz pelvik periton açılmadan batın içinde yapılabilir (34).

Aşağı Anterior Rezeksiyon

Rektumun abdominal yaklaşımla peritoneal refleksiyonun üzerinde rezeksiyonunu anlatır. Rektumun 1/3 orta kısmındaki tümörler ve alt sınırı ile linea dentata arasında 4 cm den daha fazla mesafe olan tümörlerin cerrahi tedavisinde yapılır. Sigmoid kolon hemen her zaman çıkarılır divertiküler hastalık sıklıkla sigmoidi tutar ve İMA kesildiğinde sigmoidin kanlanması anastomozu beslemeye yetmez (2).

Rektumun alt yarısını tutan kanserlerde tümör yatağını drene eden lenfatik kanalların bulunduğu tüm mezorektum rektumla bütün halinde çıkarılır. Total mezorektal eksizyon, tutulmamış çevre kanallarla birlikte visseral pelvik fasiya içine sarmalanmış rektum ve komşu mezorektumun bütünüyle rezeksiyonunu sağlar (2). Total mezorektal eksizyon tekniğinin kullanılması 5 yıllık yaşama oranlarında belirgin artış (% 50-75), lokal nüks oranlarında düşüş (% 35'den %5'e), impotans ve mesane disfonksiyonu insidansında düşüşe (% 85'den % 15'e) ile sonuçlanmıştır (35).

Lokal Eksizyon

Rektum kanserinin lokal eksizyonu distal rektumdaki müsküler tabakaya penetre olmamış küçük kanserler için idealdir. Lokal eksizyon transanal yaklaşımla yapılır ve genellikle tümörün altında yatan rektum duvarının tam kat eksizyonundan oluşur. Bu girişim 4 cm'den küçük çapa sahip, rektum duvarının çevresinin %40'ından daha azını tutan ve anal kenara 6 cm'ye kadar olan mesafeye yerleşmiş hareketli tümörler için endikedir. Ayrıca bu tümörler T1 veya T2 evresinde, histolojik olarak iyi ve orta derecede diferansiye, lenfatik veya vasküler invazyon yapmamış olmalıdır. Preoperatif ultrasaund veya MR'da nodal hastalık bulgusu olmamalıdır. Bu prensiplere bağlı kalındığında abdominoperineal rezeksiyonla karşılaştırılabilir nüks oranları sağlanır (2,3).

Lokal eksizyon, büyük bir cerrahi girişimin yüksek morbidite ve mortalite riski taşıdığı eşlik eden şiddetli hastalığa sahip hastalardaki daha ileri evre kanserlerin palyasyonu için de kullanılır. Bir çok cerrah lokal eksizyondan sonra rektal defekti sütürle kapatsa da bu zorunlu değildir çünkü cerrahi alan peritoneal refleksiyonun aşağısındadır. Maalesef bu yaklaşımla tecrübeler biriktikçe yakın takibin zorunlu olduğu açıklık kazanmıştır. T1 lezyonların yaklaşık % 8'inin, T2 lezyonların yaklaşık %20'sinin nüks ettiği bildirilmiştir. Çoğu klinisyen T2 rektum kanseri için lokal eksizyonun uygun bir cerrahi yöntem olmadığına veya adjuvan radyasyon ve kemoterapi gerektiğine inanmaktadır (2).

Fulgurasyon

Tümör bölgesinde tam bir skar oluşturarak tümörü tahrip eden bir elektrokoter cihazı kullanılarak kanserin ortadan kaldırıldığı bu teknik skarın perirektal yağ içine uzanmasını gerektirir. Böylece hem tümör hem de rektum duvarı tahrip olur. Bu işlem sadece peritoneal refleksiyonun aşağısına yerleşmiş lezyonlar için kullanılabilir. Bu girişimle alakalı komplikasyonlar ateş ve operasyondan on gün sonra bile görülebilen belirgin kanamadır. Ayrıca bu teknikte tümör ve kenarlarının bütünlüğü fulgurasyonla bozulduğu için patolojik evrelendirme için spesimen sağlanamayabilir. Bu işlem hayat beklentisi kısa olan ve engelleyici cerrahi risk taşıyan hastalara uygulanabilir (2).

Pull-through Rezeksiyon

Rezeksiyondan sonra üst barsak kısmını alt barsak kısmı içinden perineye çekip anastomozu vücut dışında yapıp barsağı tekrar içeri göndermektir (34).

Abdominoperineal Rezeksiyon (APR, Miles Ameliyatı)

Lokal tedavi kriterlerini sağlamayan veya onarıcı rezeksiyona aday olmayan distal rektum kanserli hastalarda yapılır. APR genellikle alt sınırı ile linea dentata arasında 4 cm'den az mesafe olan kanserlerde ve operasyon öncesi kötü sfinkter kontrolü nedeniyle sfinkter koruyucu cerrahinin mümkün olmadığı hastalara uygulanmaktadır (2,34).

Ameliyatta; rektum ve sigmoid kolon karın kesisinden serbestleştirilir. Pelvik diseksiyonla tümörün bulunduğu rektumla bütün halinde mezorektum serbestleştirilir. Pelvik diseksiyona levator ani kasları düzeyine kadar devam edilir. Perineal yaklaşımla anüs, anal sfinkterler ve distal rektum çıkarılır. Perine dikilerek kapatılır ve kalıcı kolostomi açılır (2).

1.12. KOLOREKTAL KANSERLERDE KEMORADYOTERAPİ

Kemoradyoterapi, cerrahi öncesi (neoadjuvan), cerrahi sonrası (adjuvan) veya palyatif amaçlı sistemik ve periton içi olarak uygulanabilmektedir. Adjuvan tedavinin amacı nüks oranlarını azaltmak ve uzun süreli sağ kalımı iyileştirmektir. Kolon kanserli hastaların % 30-50'sinde lokal ve uzak nüksler görülür. Uzak nükslerin çoğu karaciğerde görülür. Uzak metastazlar, cerrahi uygulandığı sırada zaten var olan mikrometastazlardan gelişir. Adjuvan kemoterapi bu mikrometastazları hedef alır (34,36).

Son 50 yıl içerisinde 5-fluorourasil (5FU) kolon kanserinin tedavisinde oldukça başarılı sonuçlar alınarak kullanılmıştır. North Central Cancer Treatment Group tarafından 1989'da 5FU'in levamizol ile birlikte evre III kolon kanserli hastalarda hastalıksız sağ kalımı uzattığı bildirildi. Bu rejim lenf nodu tutulumu olan hastalarda standart tedavi haline gelmekle beraber etkinliği halen tartışılmaktadır. Günümüzde halen en çok kullanılan kemoterapi modelleri 5-Fluorourasil-Leucovorin (Folinik asit) veya 5-Fluorourasil-Levamizol kombinasyonlarıdır (34,36).

Neoadjuvan Kemoradyoterapi özellikle rektum kanserlerinde evre düşürme, rezektabiliteyi artırma, etkili sistemik tedaviye erken başlama ve sfinkter korunmasına olanak sağlamaktadır. Rezeksiyondan önce radyasyon tedavisi iyi

kanlanarak iyi oksijenlenen bir tümörde daha etkili olur. Ancak bu tedavi için hasta seçimi, MRI ya da endoskopik ultrason ile preoperatif iyi bir evreleme yapılmasına bağlıdır (37).

Kolon kanserli hastalarda adjuvan radyasyon tedavisi kullanılmamaktadır. Uygulama alanında geniş ince barsak segmentlerinin bulunması ve toksisitesi, etkili biçimde uygulanmasını engeller. Çevre dokulara invaze olan ve perforasyon yapan tümörlerde yapıldığı zaman lokal ve bölgesel nüksü azalttığı belirtilmiş ancak sağkalım değişmemiştir (36,37).

Bugün için rektum kanserli hastaların en iyi adjuvan tedavisi konusunda ortak görüş oluşmamıştır. Adjuvan kemoterapi ve radyasyon tedavisi çalışmalarının çoğu tedavi sonrası lokal nüks riskinin azaldığını, fakat uzak nükslerde veya uzun süreli sağkalımda iyileşme olmadığını göstermiştir. Rektum kanserinin adjuvan tedavisinde 5-Fluorourasil'in aynı zamanda radyo-duyarlılaştırıcı olduğunun gösterilmesi KT ve RT' nin birlikte yapılması yönünde büyük bir avantaj sağlamıştır. RT ve KT kombine model tedavide % 33, cerrahi kontrol grubunda % 55 oranında nüks tespit edilmiştir (36,37).

1.13. KOLOREKTAL KANSERLERDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Kolorektal kanserli hastaların yaşam süreleri ile ilişkili biyolojik, genetik, moleküler ve diğer non-anatomik pek çok faktör olduğu kabul edilmektedir. Tümörle ilişkili faktörler arasından en önemlileri, evreleme sistemlerinin de temelini oluşturan tümörün barsak duvarı invazyonunun derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı varlığıdır (38).

Kolorektal kanserlerde prognostik faktörler şunlardır:

1.13.1 Tümörün evresi

Tümörün evresi halen en önemli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Uygun cerrahi rezeksiyon yapılmış evre I hastalarda 5 yıllık sağkalım % 90'ın üzerinde iken evre IV hastalarda bu oran % 10'dan azdır . Tablo 2'de tümör evresine göre beklenen 5 yıllık sağkalım oranları verilmiştir (2).

Tablo 2. Evrelere göre beklenen ortalama 5 yıllık sağkalım oranları

Evre	5 yıllık sağkalım (%)
0	99
1	90
2	75
3	67*
4	5-39**

* Cerrahi ve adjuvan kemoterapi sonrası beklenen sağkalım.

** Metastazlara R0 rezeksiyon yapıldığında beklenen sağkalım.

Tümörün barsak duvarı penetrasyonunun derinliği (T evresi), lenf nodu tutulumu (N evresi) ve uzak metastaz (M evresi) aslında tümörün evresini belirleyen parametreler olmakla birlikte her biri tek başına prognostik faktör olarak kabul görmüştür (2,3,38).

1.13.2. Barsak duvarı penetrasyonu

Kolorektal kanserlerde barsak duvarı penetrasyonunun derinliğinin (T evresi) prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. T evresi yüksek tümörlerde daha kötü prognoz beklenir (33,38).

“Tis” (karsinoma in situ), intraepitelyal veya intramukozal lezyon da denir ve lamina propriaya invaziv lezyonlar için kullanılır. Bu hastalar oldukça iyi prognoza sahiptirler. Karsinoma in situ'nun aksine, “invaziv karsinom” submukozal veya stromal invazyonu tanımlar ve lenfatik veya kan damarı tutulumu ve sonrasında metastaz riski nedeniyle oldukça önemli bir özellik olarak kabul edilmektedir (38).

Sadece polipektomi yapılmış T1 tümörlerde tümörün submukozal lenfatik ve venöz damarlara invazyonunun bölgesel lenf nodu ve karaciğer metastazı ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle submukozal lenfovasküler invazyon, daha geniş cerrahi eksizyon kararını (örn. segmental rezeksiyon veya aşağı rektal tümörler için lokal eksizyon) güçlü bir şekilde etkileyebilir (38).

1.13.3 Lenf nodu tutulumu (N)

Lenf nodu tutulumu önemli bir prognostik faktör olarak ele alınmaktadır. Yüksek rekürrens riski nedeniyle, lenf nodu tutulumu olan evre III tümörlerde adjuvan kemoterapi önerilmektedir (33,38,39). Ancak bazı yazarlar evre IIb hastalara

da, lenf nodlarında mikrometastaz olasılığı nedeniyle adjuvan kemoterapi verilmesini önermektedirler (38).

1991 yılında yapılan 306 hastayı içeren bir çalışmada birden üçe kadar lenf nodu tutulumu olan hastalarda 5 yıllık yaşam % 66, dört ve üzeri sayıda lenf nodu tutulumu olan hastalarda % 37 olarak bildirilmiştir. Burada lenf nodu tutulumu, tümör evresinden sonra ikinci en önemli prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (39).

1.13.4. Uzak metastaz (M)

Uzak organ metastazı olan hastalarda 5 yıllık yaşam oranı oldukça düşüktür. Kolon rezeksiyonu sonrası metastazlara R1 rezeksiyon yapılmış hastalarda 5 yıllık yaşam % 17, R0 rezeksiyon uygulananlarda % 39 olarak bildirilmiştir (40). Metastazektomi yapılamayanlarda bu oran % 5'i geçmez (2). Uzak organ metastazı olan hastalar doğrudan evre IV olarak kabul edilmektedir ve ortalama yaşam süreleri 12 ay civarındadır (41,42).

1.13.5. 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. Rezidü tümör, küratif rezeksiyon sonrası proksimal, distal veya radial sınırdaki tümör varlığını, polipektomi yapılmış bir malign polip spesimeninde sınır pozitifliğini veya preoperatif neoadjuvan tedavi uygulanması durumunda kalıntı tümörün durumunu belirtir. Buna göre Rx: Rezidual tümör varlığı bilinmiyor; R0: Rezidü tümör yok; R1: Mikroskopik rezidual tümör; R2: Makroskopik rezidual tümör varlığını belirtir (38).

Pek çok çalışmada R sınıflamasının tedavi sonrası sonucu ve prognozu etkileyen önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir (38). Radial cerrahi sınır daha çok rektal kanserlerde önemlidir ve mezorektal eksizyon ile beklenen yaşam süresinin uzayacağı bildirilmiştir (42).

1.13.6 Lenfatik ve venöz invazyon

Lenfatik ve venöz invazyonun varlığı kolorektal kanserlerde prognozu anlamlı olarak kötüleştiren faktörler olarak kabul edilmektedir. Lenfatik invazyon, bölgesel lenf nodu tutulumu, yüksek tümör evresi ve artmış bölgesel nüks oranı ile

birliktelik gösterir. Venöz invazyonda da yüksek tümör evresi ve artmış uzak metastaz oranı mevcuttur (43,44,45).

1.13.7. Perinöral invazyon

Perinöral invazyonun varlığı da kötü sonuca işaret eden bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (38,46).

1.13.8. Tümörün boyutu

Pek çok çalışmada tümörün çapının anlamlı bir prognostik önemi olmadığı gösterilmiştir (38). Ancak bazı çalışmalarda çapı 3 cm'nin üzerinde olan tümörlerde prognoz 3 cm'nin altında olan tümörlere göre daha kötü olduğu bildirilmiştir (47).

1.13.9. Patolojik evre

Patolojik evrenin kolorektal kanser prognozu ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Buna göre patolojik evre arttıkça lenf nodu metastaz oranı artmakta ve prognoz kötüleşmektedir. Son zamanlarda, prognostif açıdan daha doğru değerlendirilebilmesi için, patolojik evrelemenin dört yerine iki kategoriye ayrılması önerilmiştir. Buna göre düşük evre: İyi ve orta derecede diferansiye; yüksek evre: Kötü diferansiye ve andiferansiye kanserleri içerir. Böylece sağkalım açısından daha iyi değerlendirme yapılabileceği belirtilmektedir (38).

1.13.9. Histolojik tip

Bazı çalışmalarda müsinöz karsinomlu hastalarda sağkalımın adenokarsinomlulara göre daha kötü olduğu bildirilmiştir(48). Ancak pek çok yazar müsinöz karsinomu bağımsız bir prognostik belirteç olarak kabul etmemektedir (38). Müsinöz karsinomun alt tipi olan taşlı yüzük hücreli karsinomda ise prognoz oldukça kötüdür ve 5 yıllık yaşam % 15'in altındadır (48). Nöroendokrin (küçük hücreli) karsinomun da sağkalımı kötüdür. Taşlı yüzük hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom histolojik evre olarak kötü diferansiye ve andiferansiye grubundadırlar (38).

1.13.10. Tümörün yerleşim yeri

Sigmoid kolon ve rektum tümörlü hastalar en kötü sağkalıma sahip iken inen kolon tümörlerinde sağkalım daha iyidir. Sağ kolon tümörlerinde adjuvan kemoterapiye cevap oranı daha düşük ve sağkalım daha kötüdür (49,54). Bununla birlikte yerleşim yerinin prognostik önemi olmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (47,50,51).

1.13.11. Makroskopik görünüm

Ülsere ve infiltratif tip karsinomlar polipoid ve egzofitik kanserlere göre daha kötü prognozludur. Egzofitik tümörlerin ülsere olanlara göre duvar invazyonu daha az sıklıktadır. Yassı karsinomlar, polipoid kanserlere göre daha derine invazyon ve lenfatik invazyon gösterirler (52).

1.13.12. Tıkanma ve perforasyon

Tıkanma ve perforasyon sonucu tanı konan hastalarda postoperatif mortalite daha sık ve ortalama yaşam süresi daha kısa bulunmuştur. Perforasyon ile gelen hastalarda postoperatif mortalite ve sağkalımın tıkanma sonucu gelenlere göre daha kötü olduğu iddia edilmişse de bu konu tartışmalıdır (53).

1.13.13. Tümöre lenfoid cevap

Tümör çevresi belirgin lenfositik infiltrasyon varlığı tümöre bağışıklık sisteminin cevabını gösterir ve sağkalımı olumlu yönde etkiler (38).

1.13.14. Yaş

Yaş çoğu çalışmada bağımsız bir prognostik belirteç olarak kabul edilmemiştir (47,50). Genç hastalarda sağkalım daha kötü olmakla birlikte, çok yaşlı hastalarda tıkanma veya perforasyon ile başvurma oranı yüksek olduğundan yüksek mortalite oranı ve kötü sağkalım görülür (54).

1.13.15. Cinsiyet

Kadın hastalarda adjuvan kemoterapiye cevap erkeklere göre daha iyi olduğundan daha iyi sağkalım görülebilir (54). Ancak cinsiyet sağkalımda bağımsız bir belirteç olarak bulunmamıştır (47,50).

1.13.16. Serum CEA düzeyi

Preoperatif serum CEA düzeyinin sağkalım ile ilişkisi tartışmalıdır. Serum CEA düzeyinin yüksek olduğu hastalarda sağkalımın daha kötü olduğunu bildiren pek çok çalışma vardır (38,50,56). Bunun yanında sağkalıma etkisinin olmadığı da öne sürülmüştür (55). Karaciğer metastazlı hastalarda cerrahi tedavi öncesi ve sonrası serum CEA düzeyinin sağkalımda önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir (57).

1.13.17. Doku moleküler belirteçler

p53 birikimi sağkalımda prognostik değeri olmakla birlikte bağımsız bir belirteç olarak değerlendirilmemiştir (56). p53, p21 ile birlikte kullanıldığında sağkalım ile ilgili daha yararlı olduğu, p21-negatif ve p53-pozitif hastalarda

sağkalımın anlamlı olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir (58). K-ras mutasyonu invazyonun derinliği ile ilişkilidir ve kötü sağkalım ile birliktelik gösterir (38). Tekrarlayan hastalığı olan kişilerde k-ras mutasyon oranı % 71 iken tekrarlayan hastalığı olmayanlarda % 25 olarak bulunmuştur (59) .

18q/DCC geninde LOH oluşumu kötü sağkalım ile birliktelik gösterir. 18q LOH Evre II hastaların klinik olarak evre III hastalar gibi davranacağı belirtilmektedir (60).

Mikrosatellit kararsızlığı olan hastalarda, hem sporadik hem de HNPCC grubunda, sağkalım daha iyidir (61). MSI çoğunlukla sağ kolon kanserlerinde görülür ve bu hastalar adjuvan kemoterapiye daha iyi cevap verirler (54). Timidilat sentaz mRNA veya proteininin yüksek ekspresyonu kötü sağkalım ile ilişkilidir (62).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1994 ve Aralık-2005 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde kolorektal kanser tanısıyla cerrahi tedavi uygulanan 154 hastanın klinik kayıtları, patoloji ve ameliyat raporları retrospektif olarak incelendi. Bunların içinden 126 hastanın dosyası incelenebilir bulundu.

Hastalarda sağ kalıma etki eden prognostik faktörleri araştırmak amacıyla; yaş, cinsiyet, tümör yerleşim yeri, histolojik tip, patolojik evre, tümörün evresi (TNM sınıflaması), barsak duvarı penetrasyonunun derecesi (T evresi), lenf nodu tutulumu, metastaz, tümör boyutu, cerrahi sınır, başvuruda obstrüksiyon veya perforasyon varlığı (elektif veya acil operasyon), CEA düzeyi (N: 0-6 ng/ml), cerrahinin tipi (küratif veya palyatif), tümörün makroskopik tipi, operasyon sonrası anastomoz kaçağı varlığı, birinci derecede kolorektal kanser aile öyküsü, sigara kullanım öyküsü, alkol kullanım öyküsü, FAP varlığı, senkron tümör varlığı ve yara enfeksiyonu varlığı prognostik parametre olarak belirlenip değerlendirildi. Mevcut prognostik faktörlerin 5 yıllık ve 10 yıllık sağ kalım üzerine etkileri araştırıldı.

Dosya bilgileri arasında patoloji sonuçları, hastaya ait demografik veriler ve operasyona ait veriler yetersiz olan veya takipsiz olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Yaşayan hastaların son durumları yakın zamanlı son kontrol bulgularına göre belirlendi. Son kontrol tarihleri 6 aydan fazla olan hastalara telefon ile ulaşılarak son durumları hakkında bilgi alındı. Genel sağ kalım süresi (GSK), tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen zaman olarak tanımlandı. Hastalıksız sağ kalım süresi (HSK), tanı tarihinden ilk nüksün saptandığı tarihe kadar geçen süre olarak tanımlandı.

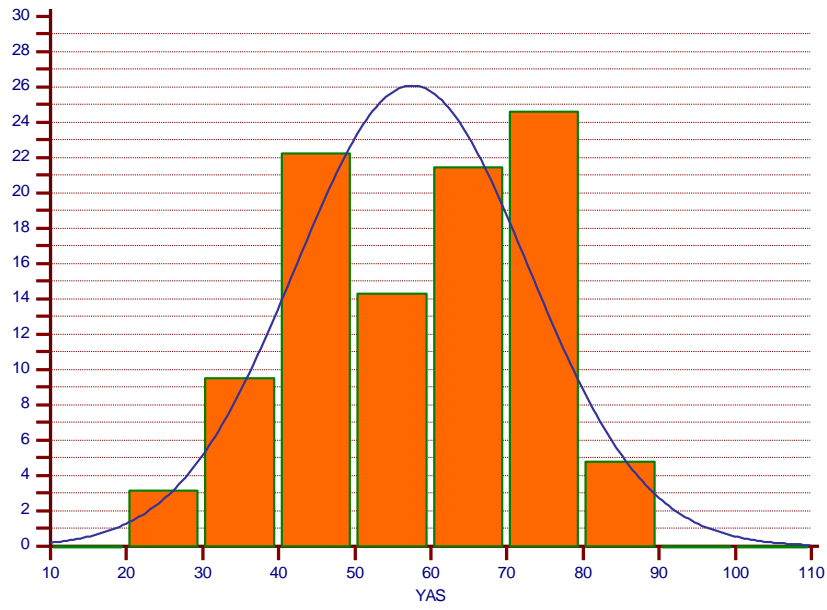
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için MedCalc 9.4.2, statistical software programı kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ile, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım analizleri ile sağkalım eğrilerinin elde edilmesi Kaplan-Meier yöntemi ile yapılmıştır. Sağkalım eğrilerinin karşılaştırılmaları Log-rank testi ile yapılmıştır. Log-rank testi ile p değeri 0,25'in altında olan prognostik faktörler ayrıca çok değişkenli analize alınmıştır. Çok değişkenli analiz Cox-regresyon testi ile yapılmıştır. Güvenirlilik aralığı % 95, istatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05 olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmada kolorektal kanserli 126 hastaya ait veriler değerlendirmeye alındı. Hastaların medyan takip süresi 44,5 ay (minimum 2-maksimum 198 ay) olarak bulundu.

Yaş

Hastaların yaş ortalaması $57,5 \pm 15,2$ idi. En genç hasta 22, en yaşlı hasta 85 yaşındaydı. Hastaların 70'i (% 55,5) 60 yaş ve altında idi. Hastaların dekada göre dağılım sıklığı şekil 1'deki grafikte gösterilmiştir.



Şekil 1: Hastaların dekada göre dağılım sıklığı

Cinsiyet

Hastaların 72 (% 57,1)'si erkek, 54 (% 42,9)'ü kadın idi. Hastaların cinsiyete göre dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Cinsiyete göre hastaların dağılımı

Cinsiyet	Hasta sayısı	%
Erkek	72	57,1
Kadın	54	42,9

Tümörün yerleşim yeri

Tümör lokalizasyonuna göre sınıflandırıldığında 126 hastanın 23 (% 18,3)'ü çıkan kolon, 13 (%10,3)'ü transvers kolon, 17 (%13,5)'si inen kolon, 18 (% 14,3)'i sigmoid kolon ve 55 (%43,7)'i rektum yerleşimli idi. Tümör lokalizasyonuna göre hastaların dağılımı tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Tümörün yerleşim yerine göre hastaların dağılımı

Yerleşim yeri	Hasta sayısı	%
Çıkan kolon	23	18,3
Tranvers kolon	13	10,3
İnen kolon	17	13,5
Sigmoid kolon	18	14,3
Rektum	55	43,7
Toplam	126	100

Histolojik tip

Histolojik tiplerine göre değerlendirilen 126 hastanın 115 (% 91,3)'i adenokarsinom, 7 (% 5,6)'si müsinöz karsinom, 1 (% 0,8)'i skuamöz hücreli karsinom, 2 (% 1,6)'si malign melanom ve 1 (% 0,8)'i maltoma tipindeydi. Histolojik tiplerine göre hastaların dağılımı tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların histolojik tiplerine göre dağılımı

Histolojik tip	Hasta sayısı	%
Adenokarsinom	115	91,3
Müsinöz karsinom	7	5,6
Skuamöz h.'li karsinom	1	0,8
Malign melanom	2	1,6
Maltoma	1	0,8
Toplam	126	100

Patolojik evre

Değerlendirmeye alınan 126 hastanın 110'u histopatolojik evrelerine göre değerlendirilebilmiştir. Hastaların 15 (% 13,7)'i iyi diferansiye (grad 1), 80 (% 72,7)'i orta derecede diferansiye (grad 2), 14 (% 12,7)'ü kötü diferansiye (grad 3) ve 1 (% 0,9)'i andiferansiye (grad 4) idi. Histopatolojik evrelerine göre değerlendirildiğinde hastaların dağılımı tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Hastaların patolojik evrelerine göre dağılımı

Patolojik evre	Hasta sayısı	%
İyi diferansiye	15	13,7
Orta diferansiye	80	72,7
Kötü diferansiye	14	12,7
Andiferansiye	1	0,9
Toplam	110	100

Tümörün evresi

Tümör evresine göre değerlendirmeye alınan 126 hastanın 18 (% 14,3)'i evre I, 47 (%37,3)'si evre II, 33 (% 26,2)'ü evre III ve 28 (% 22,2)'i evre IV olup hastaların tümör evrelerine göre dağılımı tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Tümör evrelerine göre hastaların dağılımı

Tümör evresi	Hasta sayısı	%
I	18	14,3
II	47	37,3
III	33	26,2
IV	28	22,2
Toplam	126	100

Tümörün barsak duvarı penetrasyonunun derecesi (T evresi)

Değerlendirmeye alınan 126 hasta T evrelerine göre incelendiğinde, hastaların 5 (% 4,0)'inde tümör T1 evrede, 18 (%14,3)'inde T2, 47 (% 37,3)'sinde T3 ve 56 (%44,4)'sında T4 evrede olup hastaların barsak duvarı penetrasyon derecesine göre dağılımı tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. T evrelerine göre hastaların dağılımı

T evresi	Hasta sayısı	%
T1	5	4,0
T2	18	14,3
T3	47	37,3
T4	56	44,4
Toplam	126	100

Lenf nodu tutulumu

Hastaların 72 (% 57,1)'sinde lenf nodu tutulumu yokken, 18 (% 15,1) inde N1, 35 (% 27,8)'sında N2 düzeyinde tutulum gözlemlendi. Lenf nodu tutulumuna göre hastaların dağılımı tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. N evrelerine göre hastaların dağılımı

N evresi	Hasta sayısı	%
0	72	57,1
1	19	15,1
2	35	27,8
Toplam	126	100

Metastaz

Hastaların 28 (% 22,2)'inde ilk başvuru sırasında uzak organ metastazı varken 98 (% 77,8)'inde metastaz gözlenmedi. Hastaların metastaz varlığına göre dağılımı tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. M evrelerine göre hastaların dağılımı

M	Hasta sayısı	%
0	98	77,8
1	28	22,2
Toplam	126	100

Tümörün Çapı

Değerlendirmeye alınan 126 hastada medyan tümör çapı 5,7 cm, en küçük tümör çapı 1 cm ve en büyük tümör çapı 15 cm idi. Hastaların tümör çapına göre dağılımı Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların tümör çapına göre dağılımı

Tümör çapı	Hasta sayısı	%
3 cm ve altında	13	10,3
3-5 cm arası	22	17,5
5 cm ve üzeri	91	72,2
Toplam	126	100

Cerrahi sınır

Değerlendirmeye alınan 126 hastanın 10 (%7,9)'unda cerrahi sınır pozitifliği gözlemlendi. Bu hastaların hiçbirine yeni bir eksizyon yapılmadı. Kalan 116 (% 92,1) hastada ise cerrahi sınır pozitifliği saptanmadı. Hastaların cerrahi sınır pozitifliğine göre dağılımı Tablo12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastaların cerrahi sınır pozitifliğine göre dağılımı

Cerrahi sınır	Hasta sayısı	%
Pozitif	10	7,9
Negatif	116	92,1
Toplam	126	100

Tıkanma veya perforasyon varlığı

Hastaların 31 (% 24,6)'ine hastaneye başvuru sırasında kolon perforasyonu veya tıkanma varlığı nedeniyle acil operasyon uygulanırken 95 (% 75,4) hastada perforasyon veya tıkanma gözlenmemiştir. Yerleşim yerlerine göre sınıflandırıldığında en sık tıkanma veya perforasyon, sigmoid kolon kanserli hastalarda gözlenmiştir (% 44,4). Hastaların başvuru sırasında perforasyon veya tıkanma varlığının yerleşim yerlerine göre dağılımı tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Hastaların tıkanma veya perforasyon varlığına göre dağılımı

Tıkanma /Perforasyon	Çıkan kolon	Transvers kolon	İnen kolon	Sigmoid kolon	Rektum	Toplam %
Var	6	3	4	8	10	24,6
Yok	17	10	13	10	45	75,4
Toplam	23	13	17	18	55	100

Preoperatif CEA düzeyi

Değerlendirmeye alınan 126 hastadan 104'ünün preoperatif CEA değerlerine ulaşılabilir. 104 hastanın preoperatif medyan CEA değeri 4,8 ng/ml (minimum 0,1 ve maksimum 3470,0 ng/ml) idi. CEA değerlerine ulaşılabilen 104 hastanın dağılımı Tablo 14'de verilmiştir.

Tablo 14. Hastaların preoperatif CEA değerlerine göre dağılımı

CEA düzeyi	Hasta sayısı	%
≤6 ng/ml	69	57,5
>6 ng/ml	51	42,5
Toplam	120	100

Cerrahi Tedavi

Değerlendirmeye alınan 126 hasta ilk cerrahi tedavide primer tümörün çıkarılıp çıkarılmamasına göre sınıflandırıldığında hastaların 118 (% 93,6)'inde primer tümör çıkarılmış, 8 (% 6,4)'inde ise çıkarılmamıştır. Evre I ve II hastaların tamamında küratif cerrahi uygulanırken evre III hastaların 30 (% 90,9)'unda primer tümör çıkarılmıştır. Evre IV hastaların 23 (% 82,1)'ünde tümör rezeksiyonu yapılırken hiçbir hastaya metastazektomi yapılmamıştır. Hastaların yapılan cerrahi tedaviye göre dağılımı tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Cerrahi tedavinin evrelere göre dağılımı

Evre	Primer tümör rezeksiyonu		%
	Yapılmış	Yapılmamış	
I	18	0	100
II	47	0	100
III	30	3	90,9
IV	23	5	82,1
Toplam	118	8	93,6

Makroskopik görünüm

Makroskopik görünümüne göre sınıflandırıldığında hastaların 27 (% 21,4)'sinde tümör polipoid, 98 (% 77,8)'inde ülserovejetan ve 1 (%0,8)'inde linitis plastika tipindeydi. Hastaların, tümörün makroskopik görünümüne göre dağılımı tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16. Tümörün makroskopik görünümüne göre dağılımı

Makroskopik görünüm	Hasta sayısı	%
Polipoid	27	21,4
Ülserovejetan	98	77,8
Linitis plastika	1	0,8
Toplam	126	100

Anastomoz kaçağı

Değerlendirmeye alınan 126 hasta anastomoz kaçağı varlığına göre sınıflandırıldığında hastaların 9 (% 7,1)'unda postoperatif dönemde anastomoz kaçağı olup 117 (% 92,9)'sinde anastomoz kaçağı gözlenmedi. Hastaların anastomoz kaçağı varlığına göre dağılımı tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17. Tümörün yerleşim yerine göre anastomoz kaçağı

Yerleşim yeri	Anastomoz kaçağı		%
	Var	Yok	
Çıkan kolon	1	22	4,3
Transvers kolon	1	12	7,6
İnen kolon	3	14	17,6
Sigmoid kolon	1	17	5,5
Rektum	3	52	5,4
Toplam	9	117	7,1

Aile öyküsü varlığı

Değerlendirmeye alınan 126 hastadan 9 (% 7,1)'unda ailede kolorektal kanser öyküsü varken 117 (% 92,9)'sinde aile öyküsü yoktu. Hastaların aile öyküsü varlığına göre dağılımı tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. Hastaların aile öyküsü varlığına göre dağılımı

Aile öyküsü	Hasta sayısı	%
Var	9	7,1
Yok	117	92,9
Toplam	126	100

Sigara kullanımı

Değerlendirmeye alınan 126 hastadan 35 (% 27,8)'inde sigara kullanma öyküsü varken 91 (% 72,2)'inde yoktu. Hastaların sigara kullanımına göre dağılımı tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19. Hastaların sigara kullanımına göre dağılımı

Sigara kullanımı	Hasta sayısı	%
Var	35	27,8
Yok	91	72,2
Toplam	126	100

Alkol kullanımı

Değerlendirmeye alınan 126 hastadan 3 (% 2,4)'ünde alkol kullanma öyküsü varken 123 (% 97,6)'ünde yoktu. Hastaların alkol kullanımına göre dağılımı tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20. Hastaların alkol kullanımına göre dağılımı

Alkol kullanımı	Hasta sayısı	%
Var	3	2,4
Yok	123	97,6
Toplam	126	100

Polipozis koli varlığı

Değerlendirmeye alınan 126 hastadan 9 (% 7,1)'unda polipozis koli varken 117 (% 92,9)'sinde yoktu. Hastaların polipozis koli varlığına göre dağılımı tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 21. Hastaların polipozis koli varlığına göre dağılımı

Polipozis koli	Hasta sayısı	%
Var	9	7,1
Yok	117	92,9
Toplam	126	100

Senkron tümör varlığı

Değerlendirmeye alınan 126 hastanın 7 (% 5,6)'sinde eşlik eden senkron tümör varken 119 (% 94,4)'unda yoktu. Hastaların senkron tümör varlığına göre dağılımı tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 22. Hastaların senkron tümör koli varlığına göre dağılımı

Senkron tümör	Hasta sayısı	%
Var	7	5,6
Yok	119	94,4
Toplam	126	100

Yara Yeri Enfeksiyonu

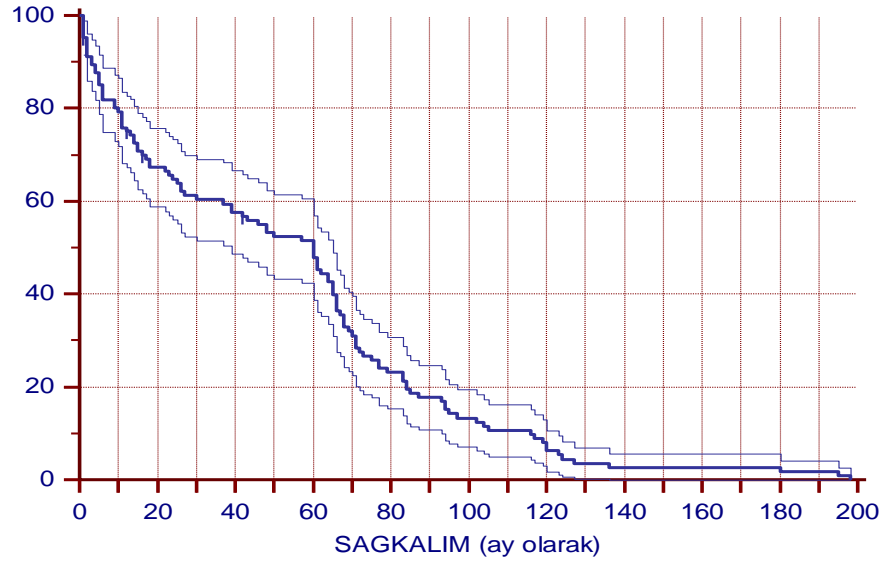
Değerlendirmeye alınan 126 hastanın 44 (% 34,9)'ünde postoperatif dönemde yara yeri enfeksiyonu görülürken yarleşim yerlerine göre yara yeri enfeksiyonu gelişen hasta sayıları tablo 22'de verilmiştir.

Tablo 23. Yerleşim yerlerine göre yara yeri enfeksiyonu

Yerleşim yeri	Yara yeri enfeksiyonu		%
	Var	Yok	
Çıkan kolon	8	15	34,7
Transvers kolon	2	11	15,3
İnen kolon	8	9	47,1
Sigmoid kolon	5	13	27,7
Rektum	21	34	38,1
Toplam	44	82	34,9

Genel sağkalım

Değerlendirmeye alınan 126 hastada medyan GSK 60 ay idi (şekil 2). 2 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla % 59,5, % 46,0 ve % 42,9 idi. Evrelere göre 2 yıllık ve 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0,01$); evre arttıkça sağkalım oranları düşmektedir (Tablo 24,25).



Şekil 2: Genel sağkalım eğrisi (eğri % 95 CI ile birlikte gösterilmiştir)

Tablo 24. Evrelere göre 2 yıllık sağkalım oranları

Evre	Ölü	Sağ	Sağkalım yüzdesi	P
I	1	17	94,4	<0,0001*
II	14	33	70,2	
III	16	17	51,5	
IV	20	8	28,6	
Toplam	51	75	59,5	

Ki kare test

*P<0,01

Tablo 25. Evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları

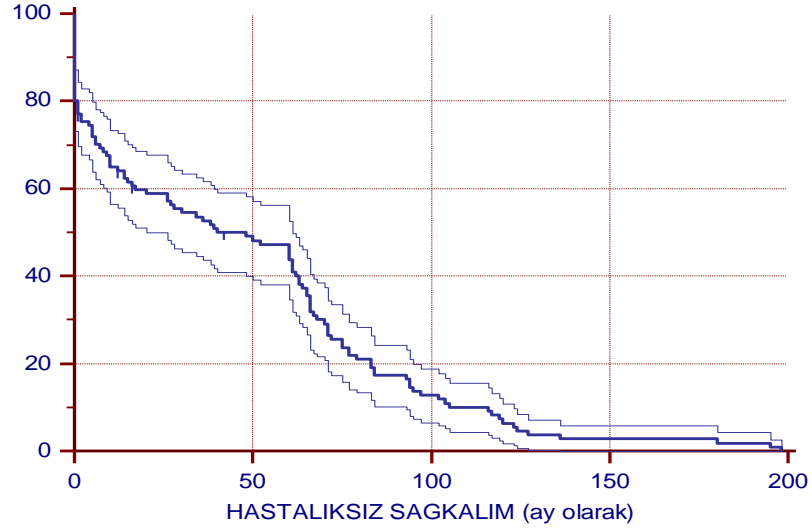
Evreler	Ölü	Sağ	Sağkalım yüzdesi	P
I	1	17	94,4	<0,0001*
II	21	26	55,3	
III	21	12	36,3	
IV	25	3	10,7	
Toplam	68	58	46,0	

Ki kare test

*P<0,01

Hastaliksız sağkalım

Hasta grubumuzda median hastaliksız sağkalım evre I-III kanserli hastalarda 62 ay ve toplamda 40 ay olarak bulundu (Şekil 3). Evre IV hastaların hiçbirinde metastazlara rezeksiyon uygulanmadığından hastaliksız sağkalımı gösterecek olay gözlenmedi.



Şekil 3: Hastaliksız sağkalım eğrisi (eğri % 95 CI ile birlikte gösterilmiştir)

Evrelere göre lokal nüks ve/veya metastaz oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0,01$); evre arttıkça lokal nüks oranları artmaktadır (Tablo 26).

Tablo 26. Evrelere göre lokal nüks ve/veya

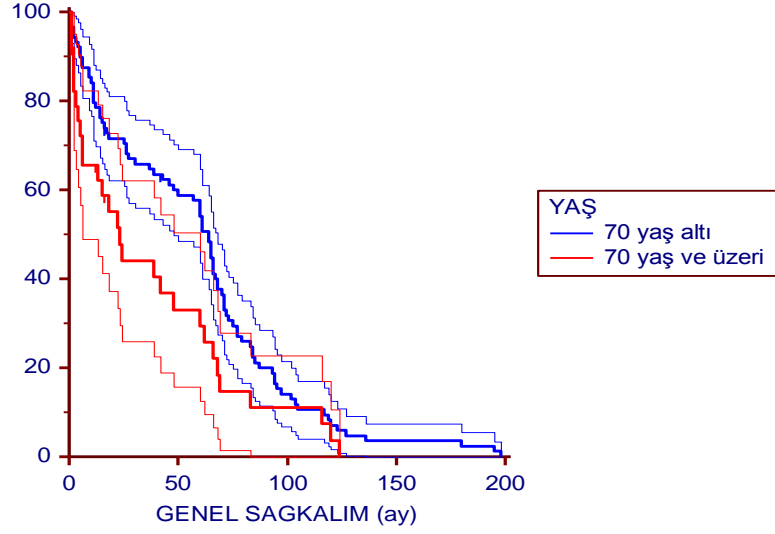
Evre	Lokal nüks ve/veya metastaz		%	p
	Var	Yok		
I	0	18	0	<0,0001*
II	12	34	26,1	
III	17	16	51,5	
Toplam	29	72	28,7	

Ki kare test

* $P<0,01$

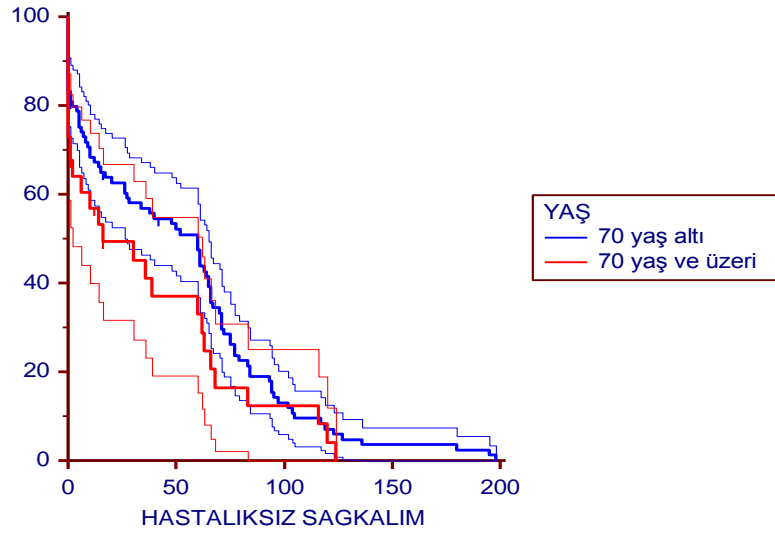
Yaş

Değerlendirmeye alınan 126 hasta yaşa göre incelendiğinde 60 yaş ve altında olan hasta grubunda medyan GSK 61 ay, 60 yaş üstünde olan hasta grubunda medyan GSK 42 ay idi. GSK açısından iki yaş grubunda anlamlı fark yoktu ($p=0,1909$). Yaş için ayırım noktası 70 olarak alındığında 70 yaş altında olan hasta grubunda medyan GSK 64 ay, 70 yaş ve üzeri hasta grubunda medyan GSK 23 ay idi. GSK açısından iki yaş grubunda anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,029$) (Şekil 4).



Şekil 4: Yaşa göre genel sağkalım eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

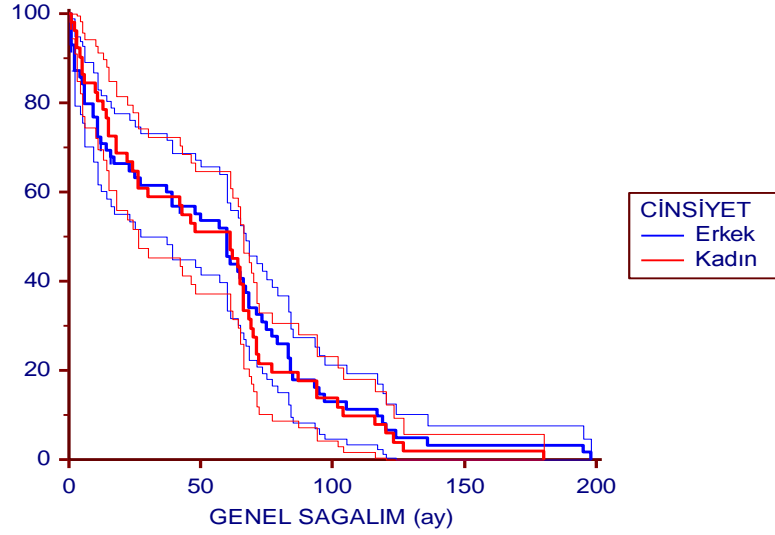
Yaşa göre HSK incelendiğinde, 60 yaş altı hasta grubunda medyan HSK 50 ay, 60 yaş ve üzeri hasta grubunda medyan HSK 36 ay olup iki yaş grubunda anlamlı fark yoktu ($p=0,8939$). Yaş için ayırım noktası 70 olarak alındığında, 70 yaş altı hasta grubunda medyan HSK 60 ay, 70 yaş ve üzeri hasta grubunda medyan HSK 16 ay olup HSK açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,1343$) (Şekil 5).



Şekil 5: Yaşa göre hastaliksız sağkalım eğrisi (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

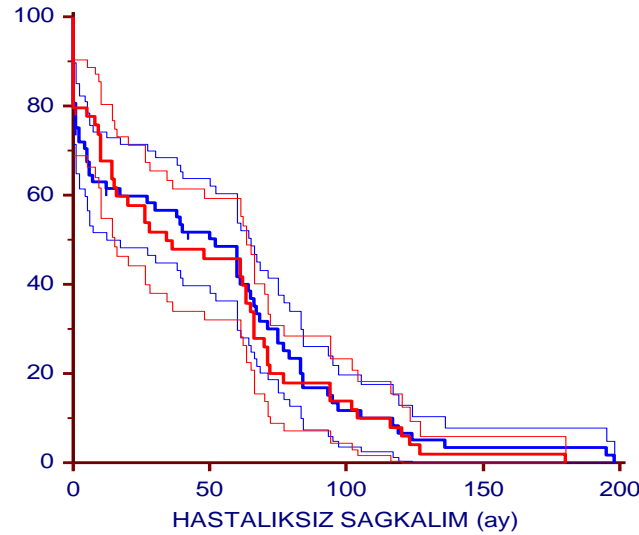
Cinsiyet

Cinsiyete göre GSK incelendiğinde, erkeklerde medyan GSK 60 ay; kadınlarda medyan GSK 61 ay idi olup GSK açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,6996$) (Şekil 6).



Şekil 6: Cinsiyete göre GSK eğrileri (eğriler %95 CI ile birlikte verilmiştir)

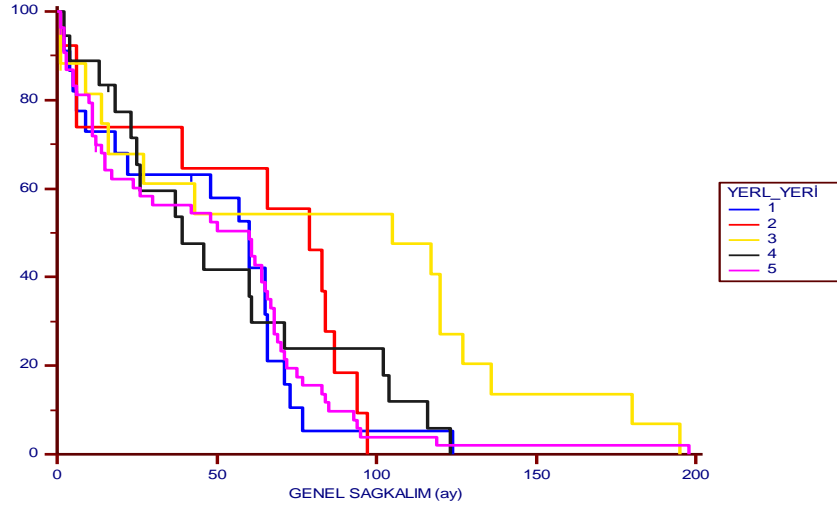
Cinsiyete göre HSK incelendiğinde erkeklerde medyan HSK 52 ay iken kadınlarda 34 ay olup her iki grup arasında istatistiksel farklılık görülmedi ($p=0,6712$) (şekil 7).



Şekil 7: Cinsiyete göre hastalısız sağkalım eğrileri (eğriler %95 CI ile birlikte verilmiştir)

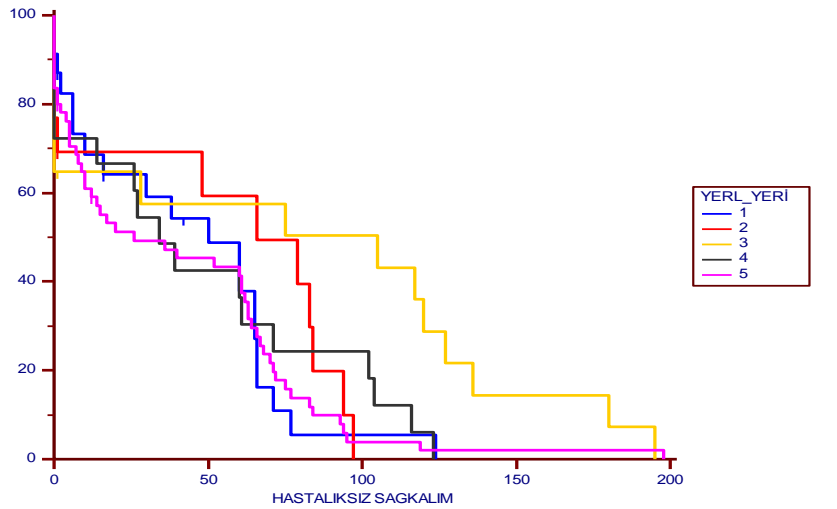
Yerleşim yeri

Tümörün yerleşim yerine göre GSK değerlendirildiğinde çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum tümörlü hastalarda medyan GSK sırasıyla 60, 79, 105, 39 ve 60 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,1038$) (Şekil 8).



Şekil 8: Yerleşim yerlerine göre genel sağkalım eğrileri

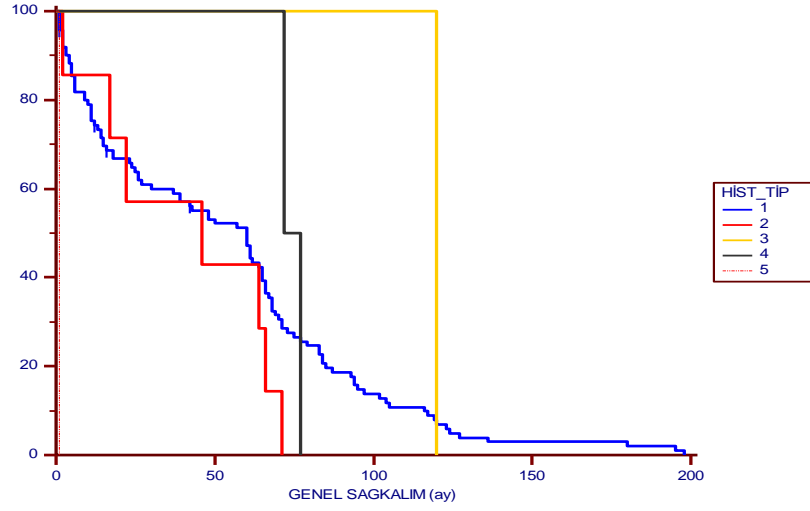
Yerleşim yerine göre HSK değerlendirildiğinde çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum tümörlü hastalarda medyan GSK sırasıyla 50, 66, 105, 34 ve 26 ay idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,1865$) (Şekil 9).



Şekil 9: Yerleşim yerlerine göre hastalısız sağkalım eğrileri

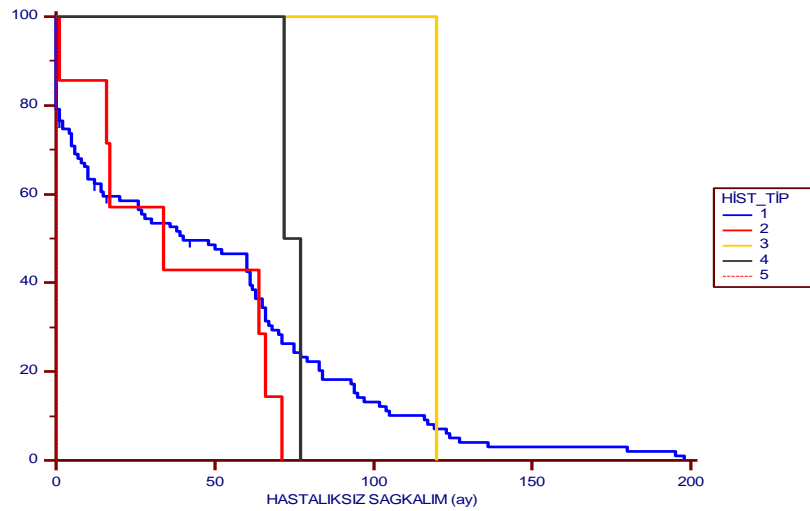
Histolojik tip

Histolojik tiplere göre GSK değerlendirildiğinde adenokarsinom, müsinöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, malign melanom ve maltomalı hastalarda medyan GSK sırasıyla 46, 120, 74 ve 1 ay olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0002$) (Şekil 10).



Şekil 10: Histolojik tiplere göre genel sağkalım eğrileri

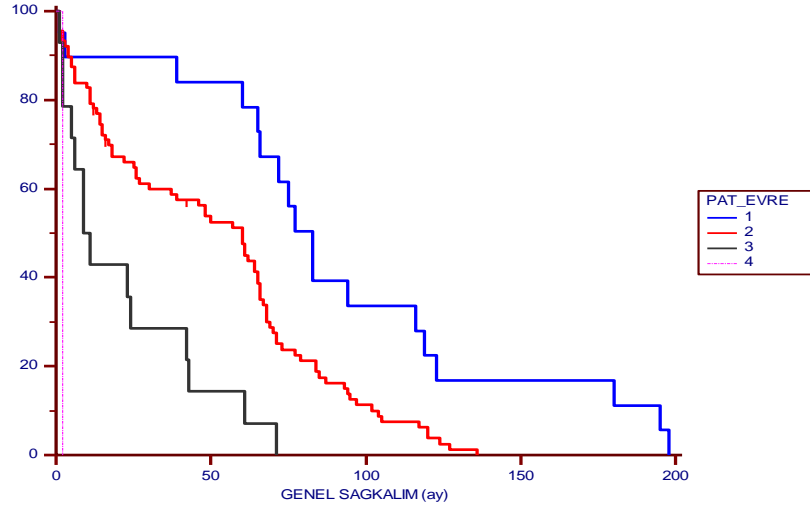
Histolojik tiplere göre HSK değerlendirildiğinde adenokarsinom, müsinöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, malign melanom ve maltomalı hastalarda medyan HSK sırasıyla 40, 34, 120, 74,5 ve 1 ay olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,2713$) (Şekil 11).



Şekil 11: Histolojik tiplere göre hastalıksız sağkalım eğrileri

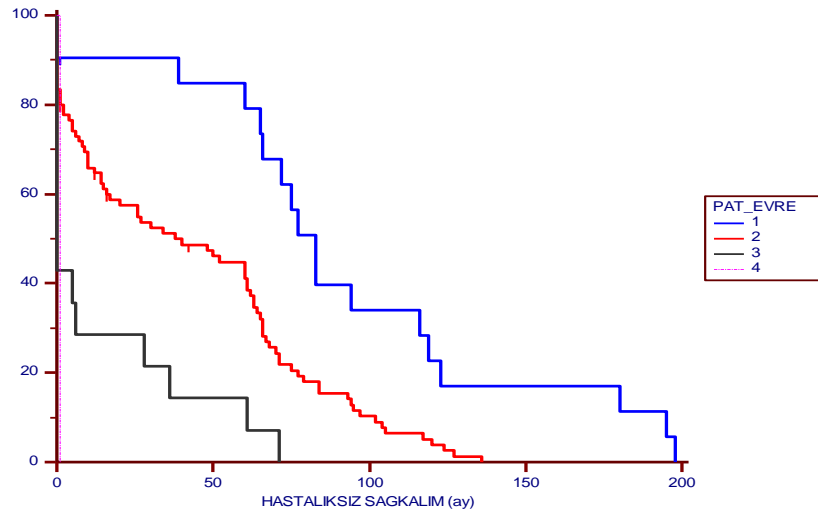
Patolojik evre

Patolojik evreye göre GSK değerlendirildiğinde iyi diferansiye, orta derecede diferansiye, kötü diferansiye ve andiferansiye tümörlü hastalarda medyan GSK sırasıyla 83, 60, 10 ve 2 ay olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$) (Şekil 12).



Şekil 12: Patolojik evreye göre genel sağkalım eğrileri

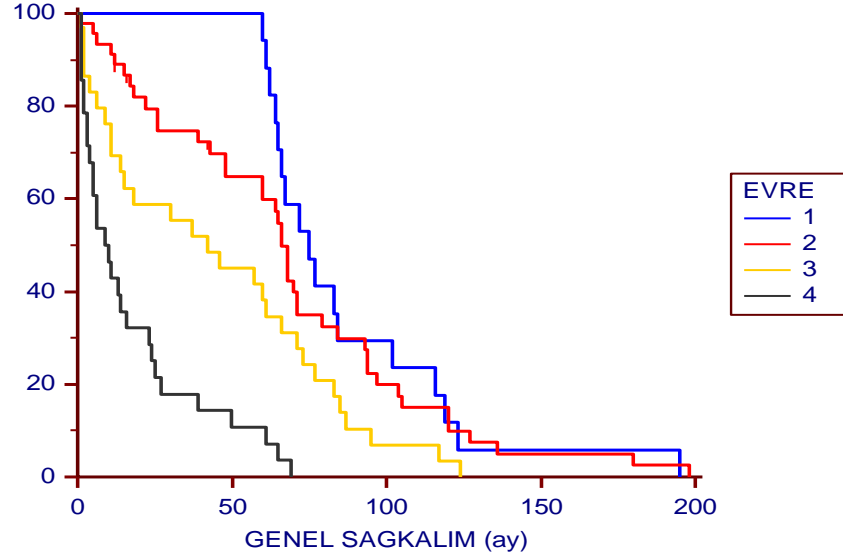
Patolojik evreye göre HSK değerlendirildiğinde iyi diferansiye, orta derecede diferansiye, kötü diferansiye ve andiferansiye tümörlü hastalarda medyan HSK sırasıyla 83, 38, 1 ve 1 idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$) (Şekil 13)



Şekil 13: Patolojik evreye göre hastaliksız sağkalım eğrileri

Tümörün evresi

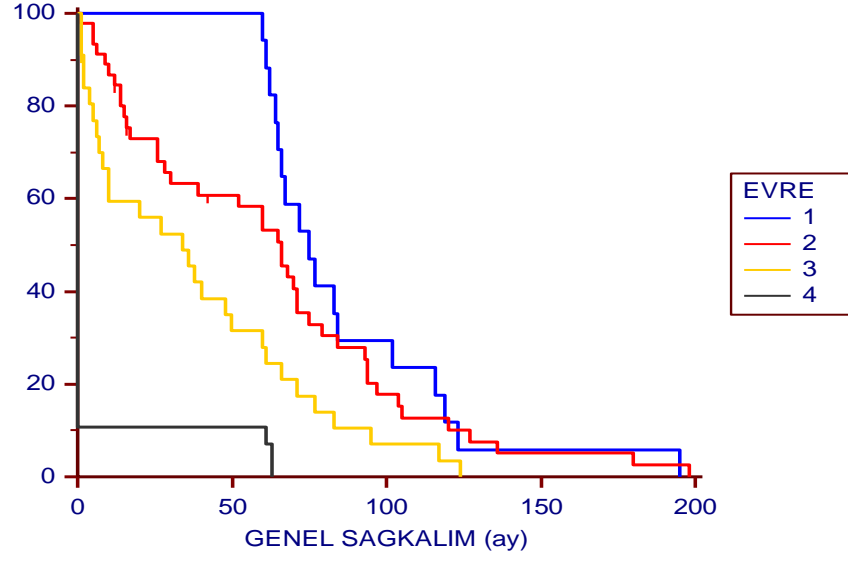
Tümörün evresine göre GSK incelendiğinde evre I, II, III ve IV kanserli hastalarda medyan sırasıyla GSK 75, 66, 42 ve 10 idi. Gruplar arasında GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,0001$). Hastalığın evresi arttıkça GSK süreleri azalmaktaydı. Evrelere göre genel sağkalım eğrileri şekil 14'te verilmiştir.



Şekil 14: Evrelere göre genel sağkalım eğrileri

Evre I olan 19 olgunun 1'i ölmüş; 18'ü (% 94,7) ise yaşamaktadır. Evre II olan 45 olgunun 10'u ölmüş; 35'i (% 77,7) ise yaşamaktadır. Evre II olgularda en son ölüm 48. ayda görülmekte olup; bu aydaki kümülatif sağ kalım oranı % 47,6 dır. Evre III olan 37 olgunun 27'si ölmüş; 10'u (% 27,0) ise yaşamaktadır. En son ölüm 46. ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağ kalım oranı % 49,2 dır. Evre IV olan 25 olgunun tamamı ölmüştür (% 0). En son ölüm 50. ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağ kalım oranı % 46,8 dir.

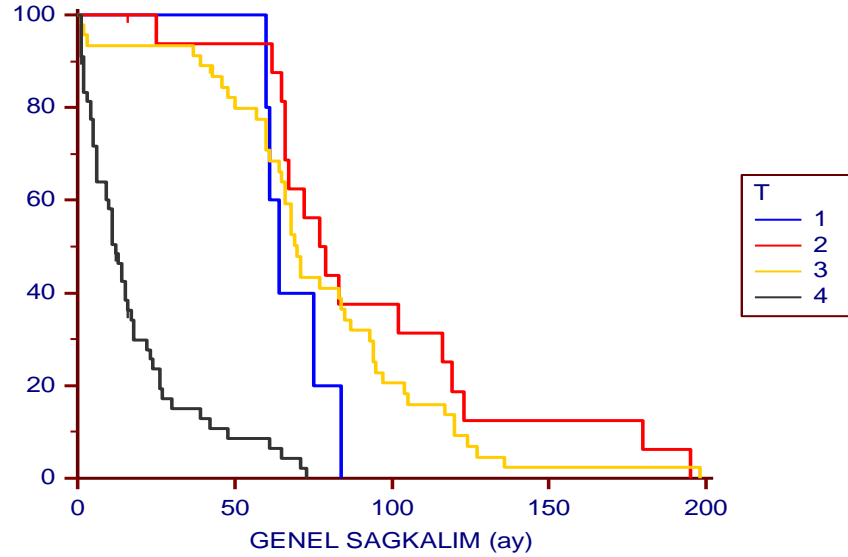
Evrelere göre HSK incelendiğinde evre I, II ve III kanserli hastalarda medyan HSK sırasıyla 75, 66 ve 34 ay idi. Evre IV hastaların hiçbirine R0 rezeksiyon uygulanmadığından HSK değeri 0 olarak bulundu. Gruplar arasında GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,0001$) (Şekil 15).



Şekil 15: Evrelere göre hastaliksız sağkalım eğrileri

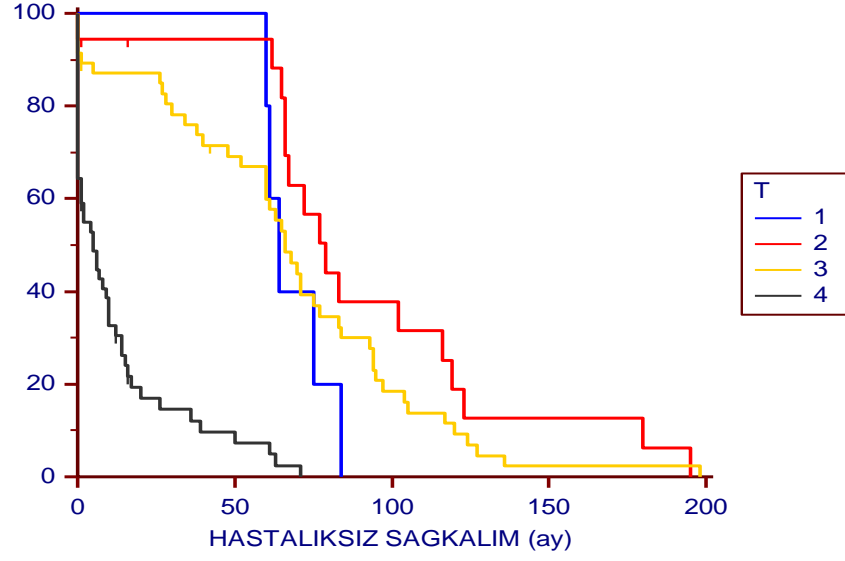
Barsak duvarı penetrasyonunun derecesi (T evresi)

T evresine göre genel sağ kalım oranları değerlendirildiğinde T1, 2, 3 ve 4 tümörlü hastalarda medyan GSK sırasıyla 84, 78, 70 ve 12 ay olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$) (Şekil 16).



Şekil 16: T evrelerine göre genel sağkalım eğrileri

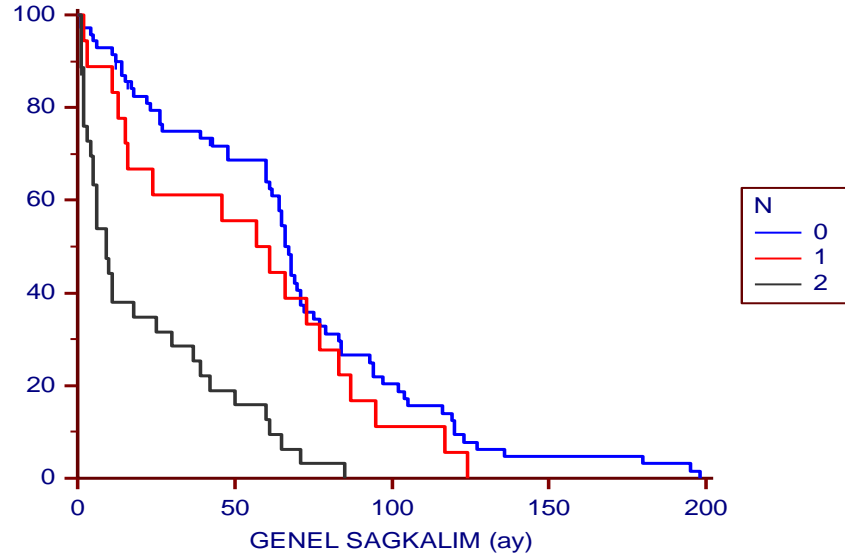
T evrelerine göre HSK değerlendirildiğinde T1, 2, 3 ve 4 tümörlü hastalarda medyan HSK sırasıyla 84, 70, 47 ve 5 idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$) (Şekil 17).



Şekil 17: T evrelerine göre hastaliksiz sağkalım eğrileri

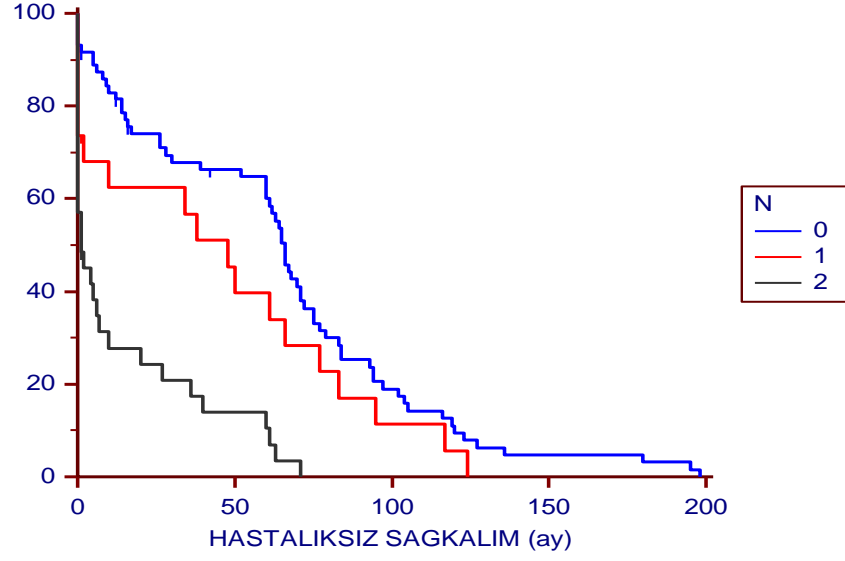
Lenf nodu tutulumu

Lenf nodu tutulumuna göre sağ kalım oranları değerlendirildiğinde N0, N1 ve N2 tümörlü hastalarda medyan GSK sırasıyla 66, 57, ve 9 aydır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$) (Şekil 18).



Şekil 18: N evrelerine göre genel sağkalım eğrileri

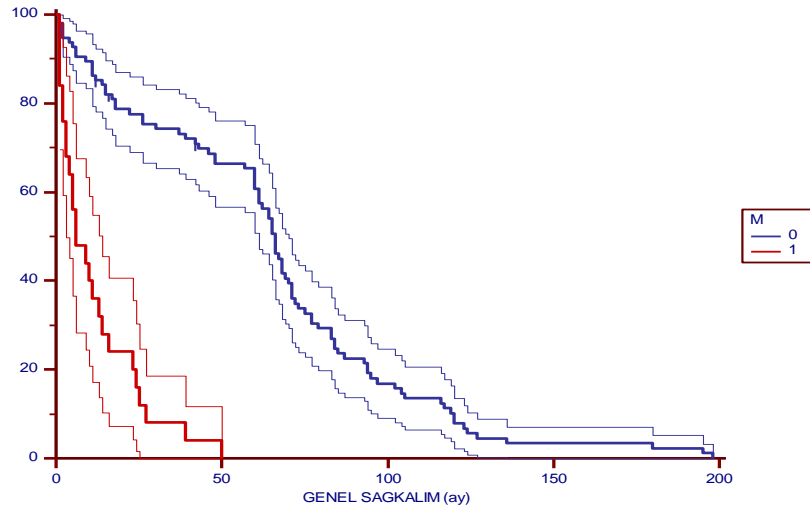
N evrelerine göre HSK değerlendirildiğinde N0, 1, 2 ve 3 tümörlü hastalarda medyan HSK sırasıyla 66, 48 ve 1 ay idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$) (Şekil 19).



Şekil 19: N evrelerine göre hastaliksiz sağkalım eğrileri

Metastaz

Uzak organ metastazı varlığına göre GSK değerlendirildiğinde tanı sırasında uzak organ metastazı olan hastalarda medyan GSK 6 ay olup metastaz bulunmayan hastalarda medyan GSK 66 ay idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$) (Şekil 20).



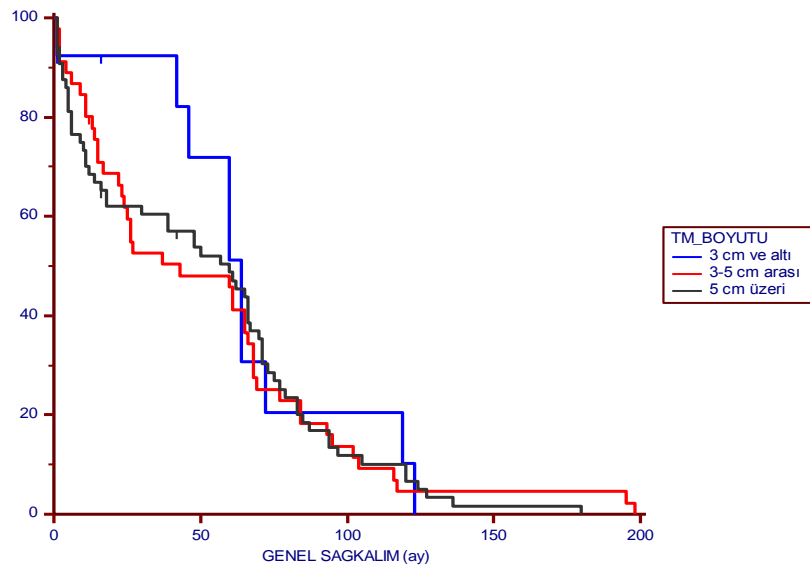
Şekil 20: Metastaz durumuna göre genel sağkalım eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

Uzak organ metastazı varlığına göre HSK değerlendirildiğinde tanı sırasında uzak organ metastazı olmayan hastalarda medyan HSK 62 ay olup metastaz bulunan

hastaların hiçbirine R0 olacak şekilde cerrahi uygulanmadığından medyan HSK 0 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$).

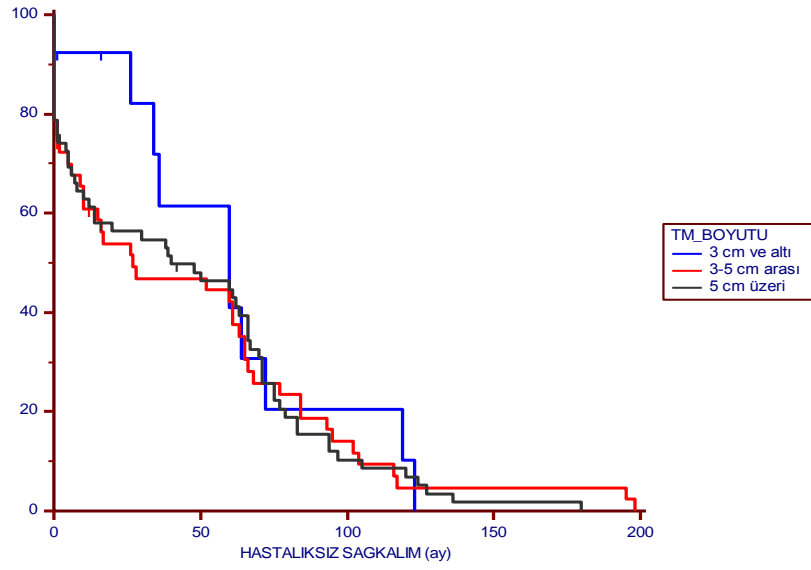
Tümörün Çapı

Tümörün çapına göre GSK değerlendirildiğinde 3 cm ve altında tümör çapı olan hastalarda medyan GSK 64 ay, 3-5 cm arasında tümör çapı olan hastalarda medyan GSK 43 ay ve 5 cm üzeri tümör çapı olan hastalarda medyan GSK 60 ay olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,9194$) (Şekil 21).



Şekil 21: Tümör çapına göre genel sağkalım eğrileri

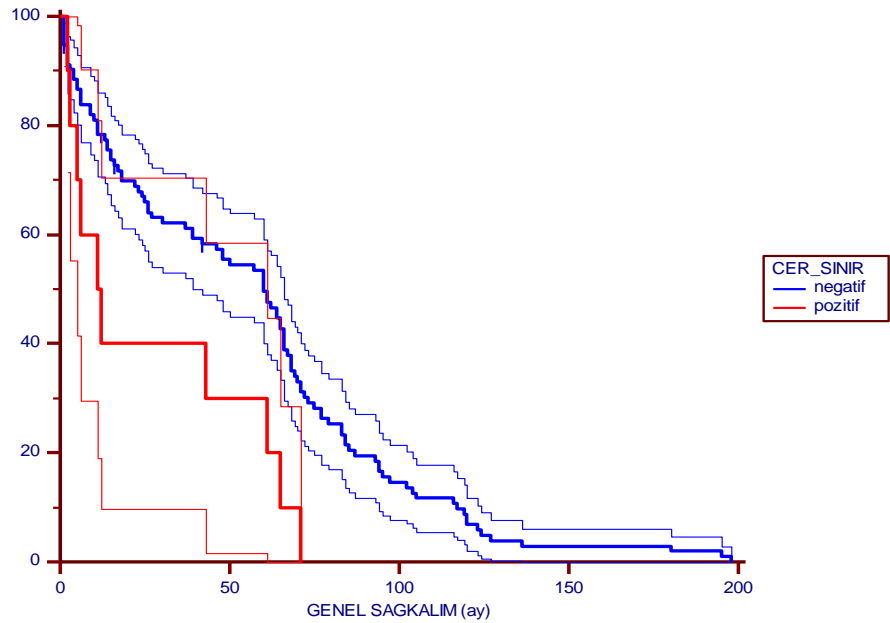
Tümörün çapına göre HSK değerlendirildiğinde 3 cm ve altında tümör çapı olan hastalarda medyan HSK 60 ay, 3-5 cm arasında tümör çapı olan hastalarda medyan HSK 27 ay ve 5 cm üzeri tümör çapı olan hastalarda medyan HSK 40 ay olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,8131$) (Şekil 22).



Şekil 22: Tümör boyutuna göre genel sağkalım eğrileri

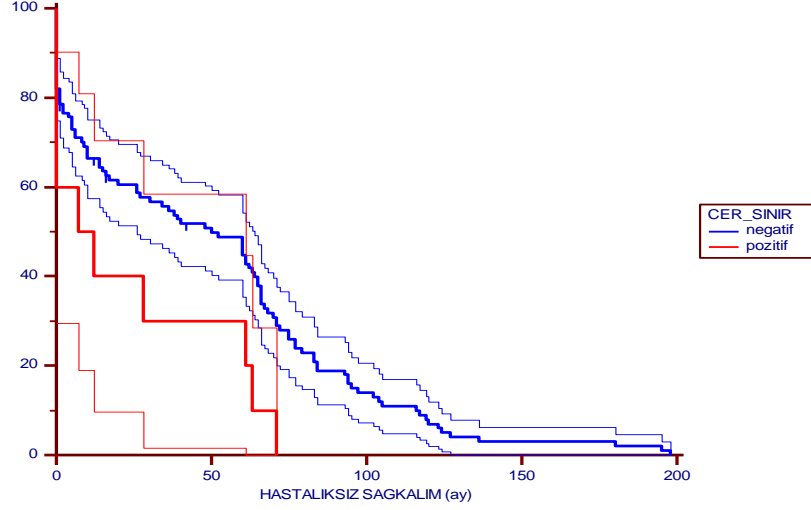
Cerrahi sınır

Cerrahi sınıra göre GSK değerlendirildiğinde cerrahi sınır pozitif olan hastalarda medyan GSK 20 ay, negatif olan hastalarda medyan GSK 60 ay olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0085$) (Şekil 23).



Şekil 23: Cerrahi sınıra göre genel sağkalım eğrisi (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

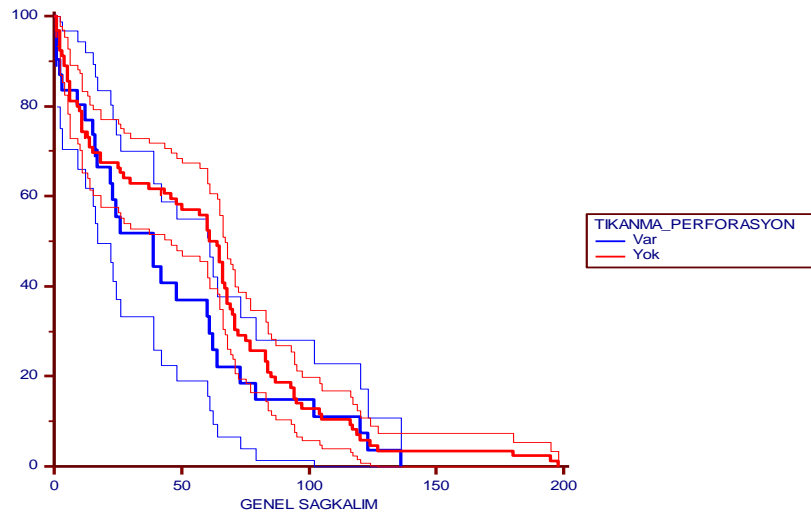
Cerrahi sınıra göre HSK değerlendirildiğinde cerrahi sınır pozitif olan hastalarda medyan GSK 9 ay, negatif olan hastalarda medyan GSK 50 ay olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0226$) (Şekil 24).



Şekil 24: Cerrahi sınıra göre HSK eğrisi (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

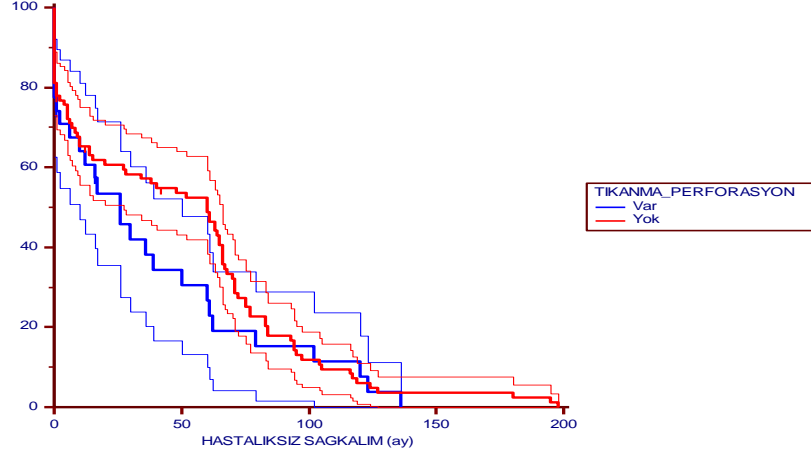
Tıkanma veya perforasyon varlığı

Tıkanma veya perforasyon varlığına göre sağkalım incelendiğinde tıkanma veya perforasyon ile başvuran hastalarda medyan GSK 39 ay iken tıkanma veya perforasyon olmayan hastalarda medyan GSK 64 ay idi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,2844$) (Şekil 25).



Şekil 25: Tıkanma veya perforasyon varlığına göre genel sağkalım eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

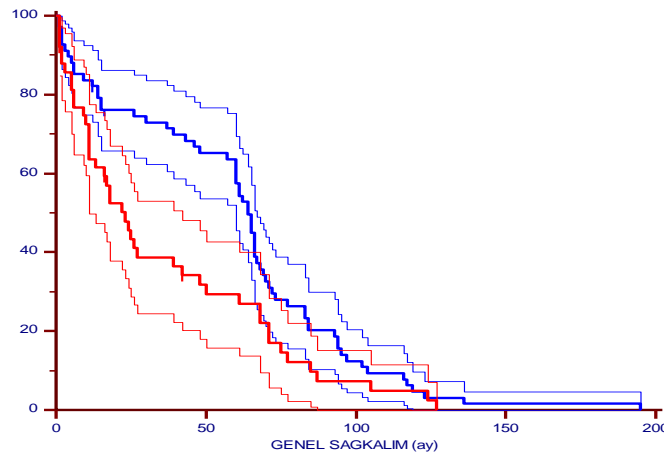
Tıkanma veya perforasyon varlığına göre HSK incelendiğinde tıkanma veya perforasyon ile başvuran hastalarda medyan HSK 26 ay iken tıkanma veya perforasyon olmayan hastalarda medyan HSK 60 ay idi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,3049$) (Şekil 26).



Şekil 26: Tıkanma veya perforasyon varlığına göre hastaliksız sağkalım eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

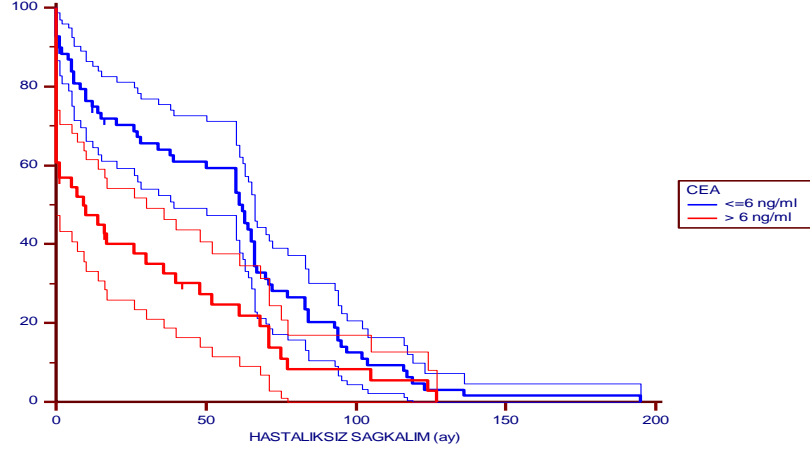
Preoperatif CEA düzeyi

Preoperatif CEA düzeylerine göre sağkalım değerlendirildiğinde preoperatif CEA düzeyi 6 ng/ml ve altında olan hastalarda medyan GSK 64 ay, 6 ng/ml'nin üzerinde olan hastalarda medyan GSK 23 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0197$) (Şekil 27).



Şekil 27: Preoperatif CEA düzeylerine göre genel sağkalım eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

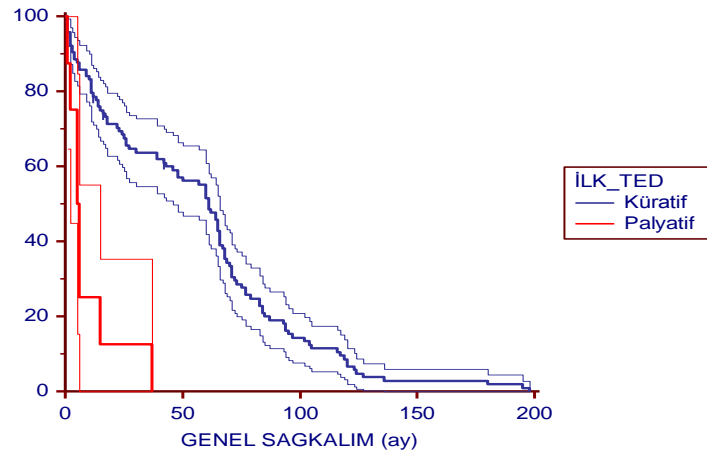
Preoperatif CEA düzeylerine göre HSK değerlendirildiğinde preoperatif CEA düzeyi 6 ng/ml ve altında olan hastalarda medyan HSK 51 ay, 6 ng/ml'nin üzerinde olan hastalarda medyan HSK 9 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0051$) (Şekil 28).



Şekil 28: Preoperatif CEA düzeylerine göre hastalıksız sağkalım eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

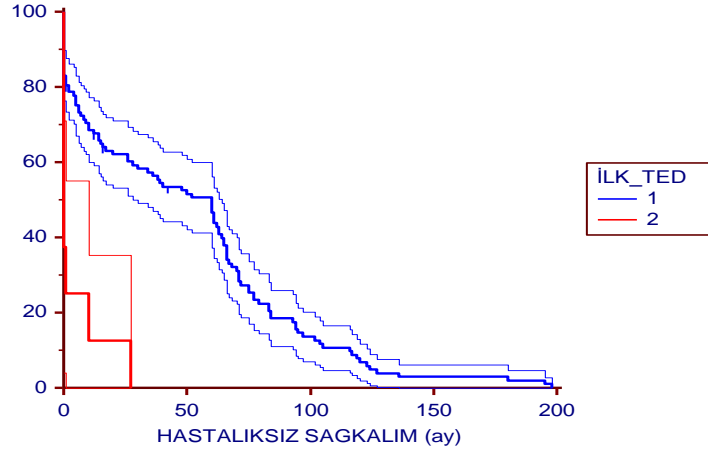
Cerrahi Tedavi

Uygulanan cerrahi tedaviye göre sağkalım değerlendirildiğinde primer tümör rezeksiyonu uygulanan hastalarda medyan GSK 61 ay iken tümör rezeksiyonu uygulanmayan hastalarda medyan GSK 5,5 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,0001$) (Şekil 29).



Şekil 29: Uygulanan cerrahi tedaviye göre genel sağkalım eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

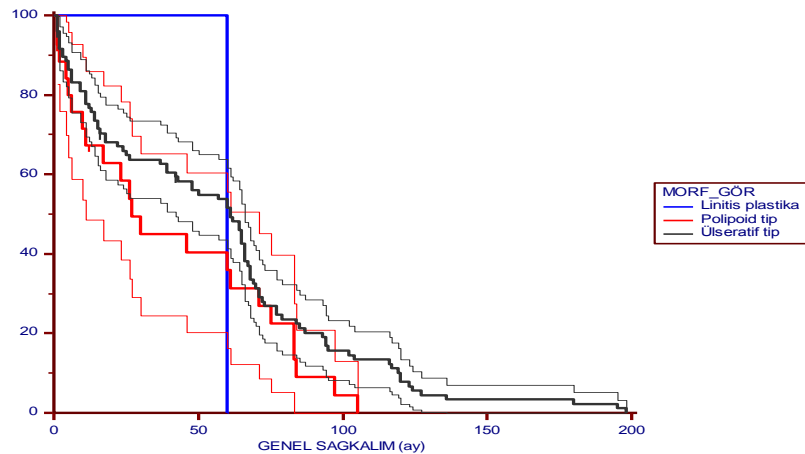
Uygulanan cerrahi tedaviye göre HSK incelendiğinde primer tümör rezeksiyonu uygulanan hastalarda medyan HSK 60 ay iken tümör rezeksiyonu uygulanmayan hastalarda medyan HSK 0 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$) (Şekil 30).



Şekil 30: Uygulanan cerrahi tedaviye göre genel hastaliksız eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

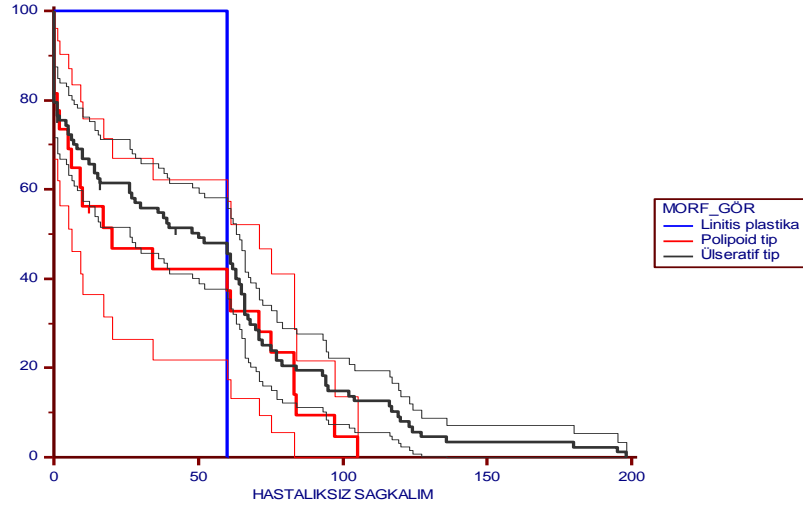
Makroskopik görünüm

Makroskopik görünümüne göre sağkalım değerlendirildiğinde polipoid tipte tümörü olan hastalarda medyan GSK 27 ay, ülseratif tipte tümörü olan hastalarda medyan GSK 61 ve linitis plastika tipinde tümörü olan tek hastada GSK 60 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,3010$) (Şekil 31).



Şekil 31: Makroskopik görünümüne göre genel sağkalım eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

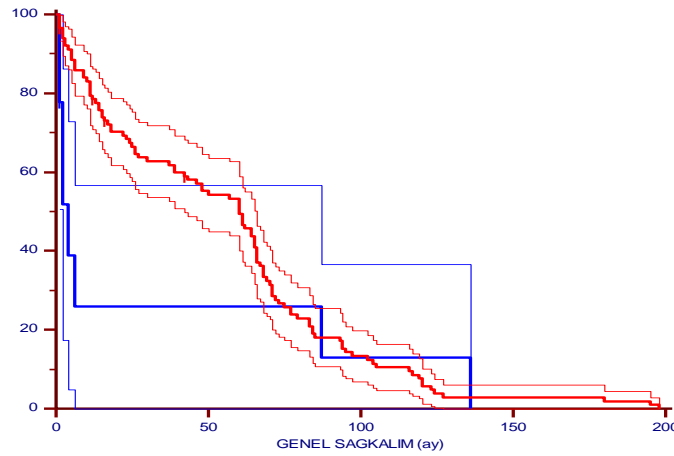
Makroskopik görünümüne göre HSK değerlendirildiğinde polipoid tipte tümörü olan hastalarda medyan HSK 20 ay, ülseratif tipte tümörü olan hastalarda medyan HSK 50 ay ve linitis plastika tipinde tümörü olan tek hastada HSK 60 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,5895$) (Şekil 32).



Şekil 32: Makroskopik görünümüne göre hastaliksız eğrileri (eğriler %95 CI ile birlikte verilmiştir)

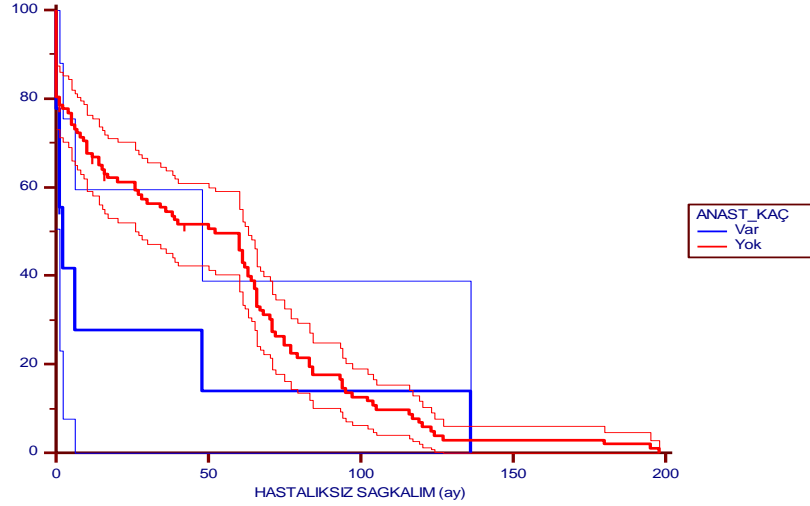
Anastomoz kaçağı

Anastomoz kaçağı varlığına göre sağkalım değerlendirildiğinde anastomoz kaçağı olan hastalarda medyan GSK 4 ay, anastomoz kaçağı olmayan hastalarda medyan GSK 60 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,3296$) (Şekil 33).



Şekil 33: Anastomoz kaçağına göre genel sağkalım eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

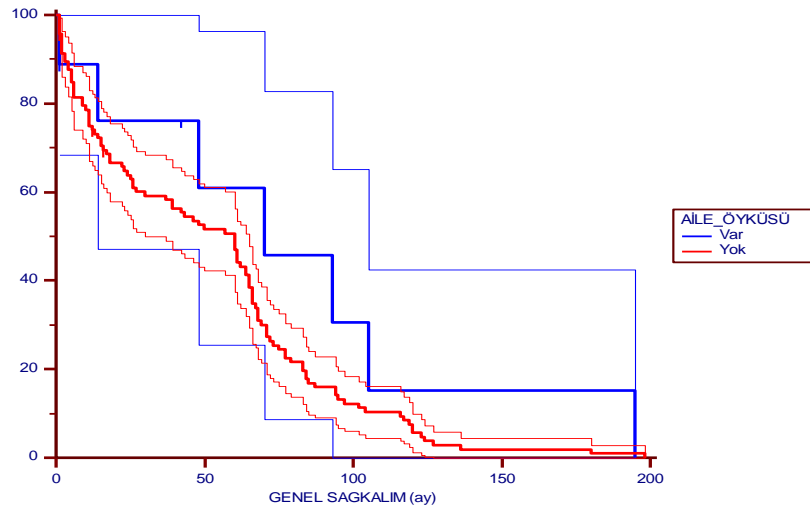
Anastomoz kaçağı varlığına göre HSK değerlendirildiğinde anastomoz kaçağı olan hastalarda medyan HSK 2 ay, anastomoz kaçağı olmayan hastalarda medyan HSK 52 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,3209$) (Şekil 34).



Şekil 34: Anastomoz kaçağına göre hastalıksız sağkalım eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

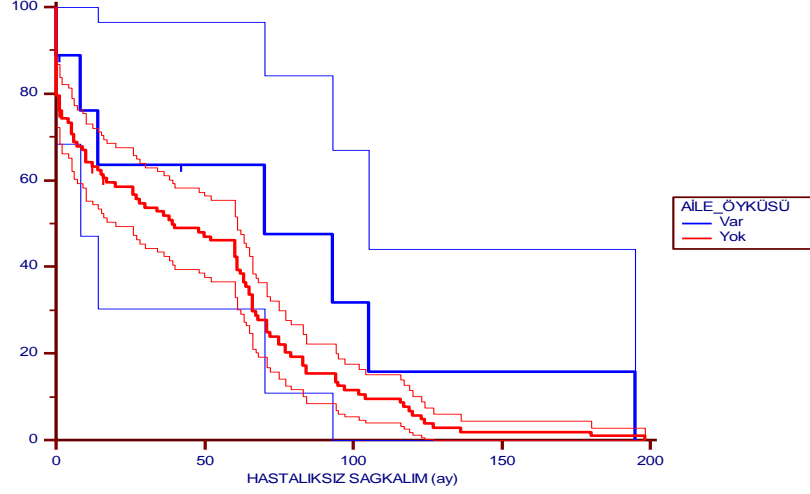
Aile öyküsü varlığı

Aile öyküsü varlığına göre sağkalım değerlendirildiğinde aile öyküsü olan hastalarda medyan GSK 70 ay, aile öyküsü olmayan hastalarda medyan GSK 60 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,1998$) (Şekil 35).



Şekil 35: Aile öyküsü varlığına göre genel sağkalım eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

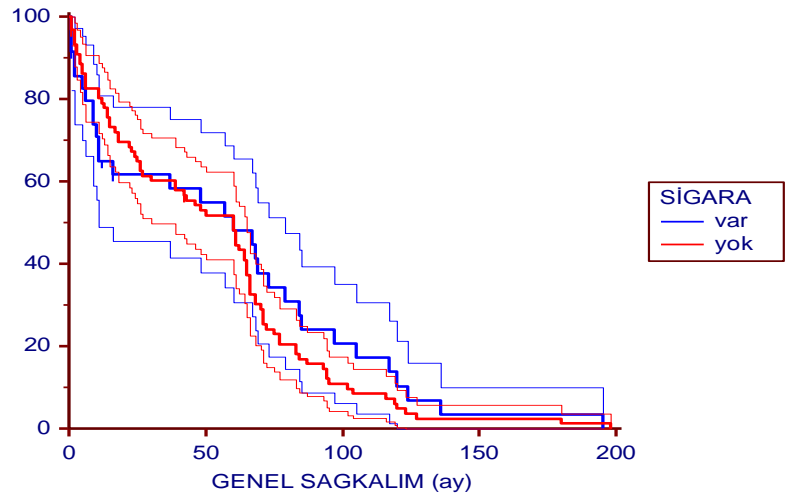
Aile öyküsü varlığına göre HSK değerlendirildiğinde aile öyküsü olan hastalarda medyan HSK 70 ay, aile öyküsü olmayan hastalarda medyan HSK 39 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,1612$) (Şekil 36).



Şekil 36: Aile öyküsü varlığına göre hastalıksız sağkalım eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

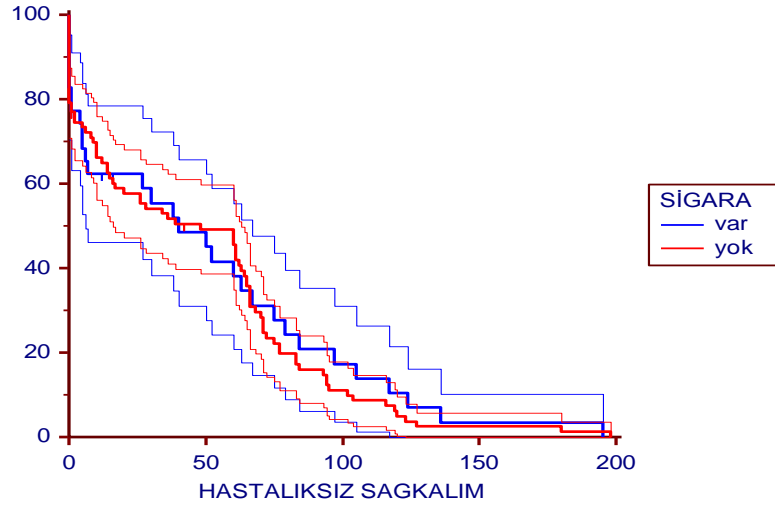
Sigara kullanımı

Sigara kullanımına göre sağkalım değerlendirildiğinde sigara kullanma öyküsü olan hastalarda medyan GSK 60 ay, olmayan hastalarda medyan GSK 60 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,4254$) (Şekil 37).



Şekil 37: Sigara kullanımına göre genel sağkalım eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

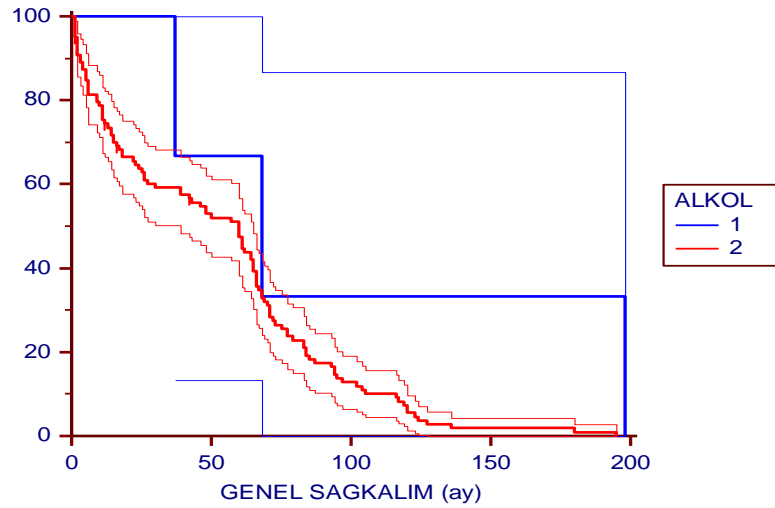
Sigara kullanımına göre HSK değerlendirildiğinde sigara kullanma öyküsü olan hastalarda medyan HSK 40 ay, olmayan hastalarda medyan HSK 48 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,6196$) (Şekil 38).



Şekil 38: Sigara kullanımına göre hastalıksız sağkalım eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

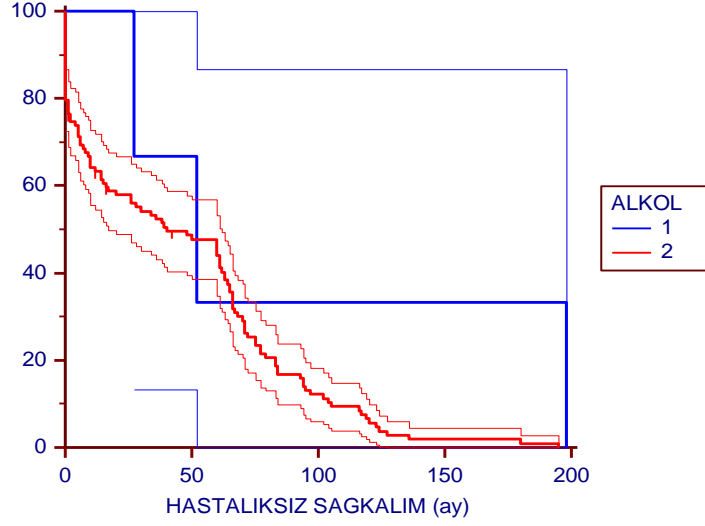
Alkol Kullanımı

Alkol kullanımına göre sağkalım değerlendirildiğinde alkol kullanma öyküsü olan hastalarda medyan GSK 68 ay, olmayan hastalarda medyan GSK 60 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,0850$) (Şekil 39).



Şekil 39: Alkol kullanımına göre genel sağkalım eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

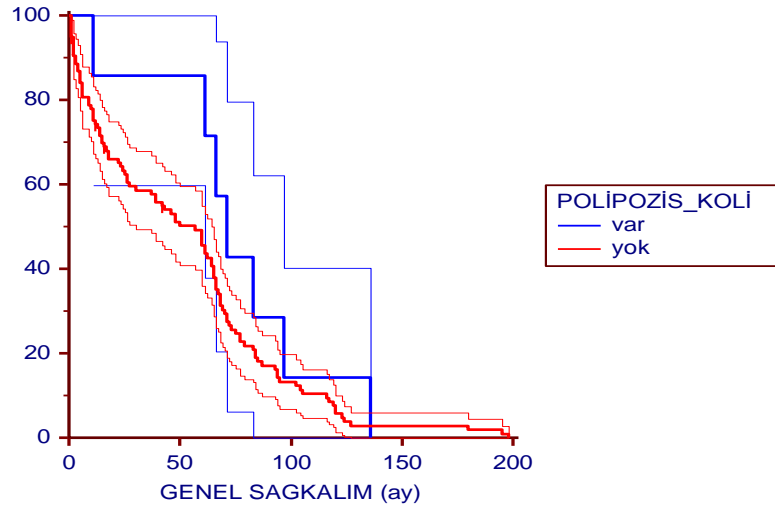
Alkol kullanımına göre HSK değerlendirildiğinde alkol kullanma öyküsü olan hastalarda medyan HSK 42 ay, olmayan hastalarda medyan HSK 40 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,1039$) (Şekil 40).



Şekil 40: Alkol kullanımına göre hastaliksız sağkalım eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

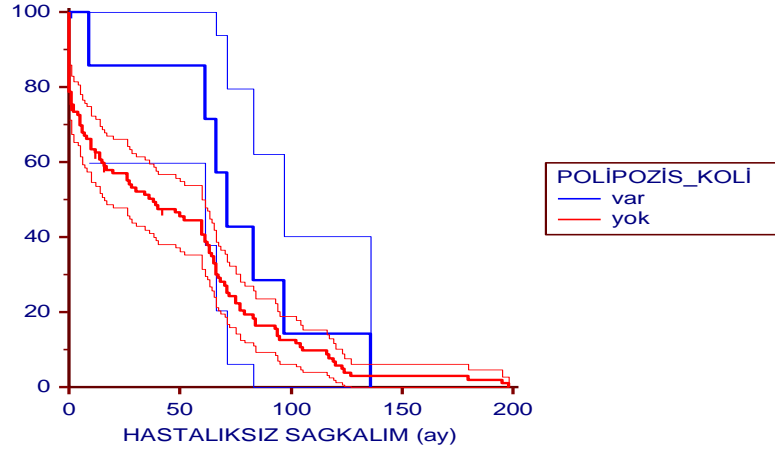
Polipozis koli varlığı

Polipozis koli varlığına göre sağkalım değerlendirildiğinde polipozis koli olan hastalarda medyan GSK 71 ay, olmayan hastalarda medyan GSK 57 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,2755$) (Şekil 41).



Şekil 41: Polipozis koli varlığına göre genel sağkalım eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

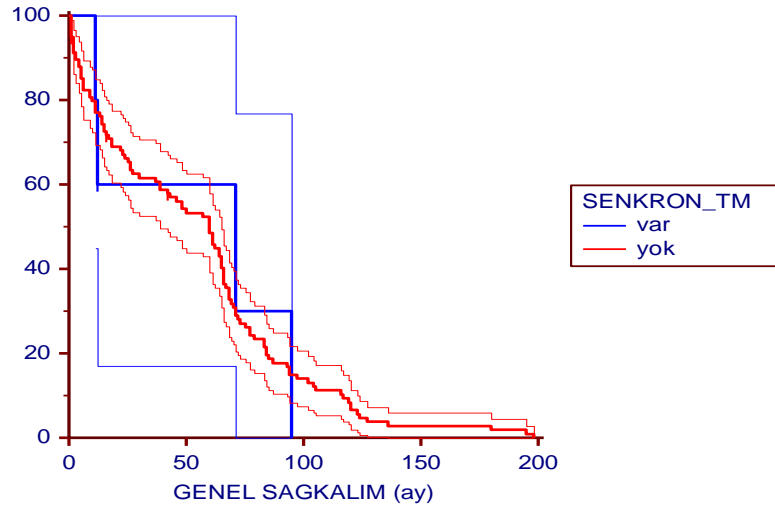
Polipozis koli varlığına göre HSK değerlendirildiğinde polipozis koli olan hastalarda medyan HSK 71 ay, olmayan hastalarda medyan HSK 38 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,1836$) (Şekil 42).



Şekil 42: Polipozis koli varlığına göre hastalıksız sağkalım eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

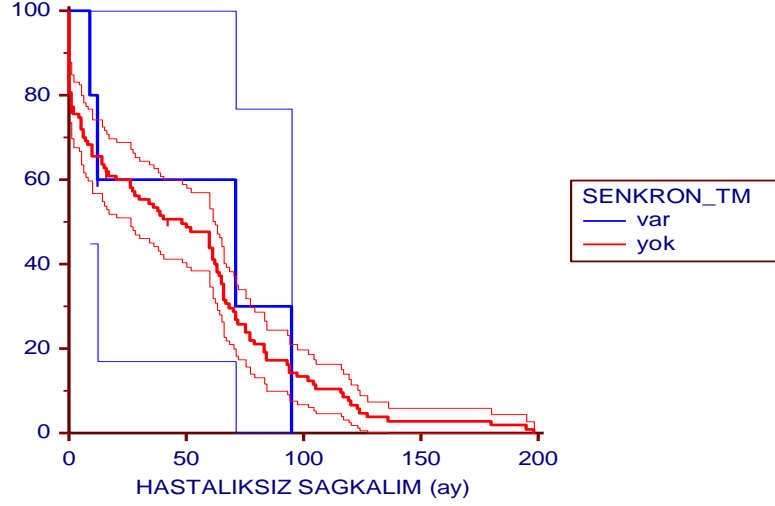
Senkron tümör varlığı

Senkron tümör varlığına göre sağkalım değerlendirildiğinde senkron tümörü olan hastalarda medyan GSK 71 ay, olmayan hastalarda medyan GSK 60 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,9524$) (Şekil 43).



Şekil 43: Senkron tümör varlığına göre genel sağkalım eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

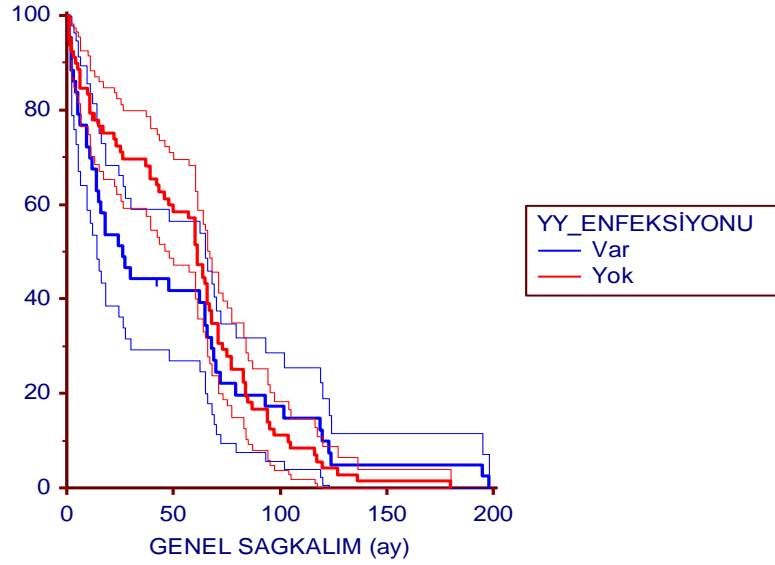
Senkron tümör varlığına göre HSK değerlendirildiğinde senkron tümörü olan hastalarda medyan HSK 71 ay, olmayan hastalarda medyan HSK 48 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,8625$) (Şekil 44).



Şekil 44: Senkron tümör varlığına göre hastalıksız sağkalım eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

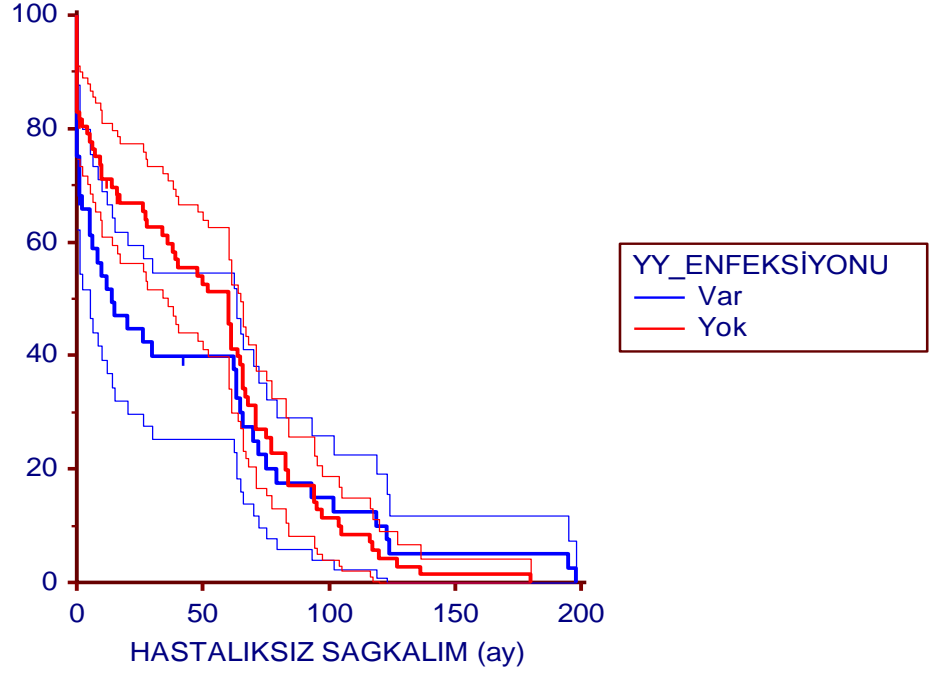
Yara yeri enfeksiyonu

Yara yeri enfeksiyonu varlığına göre sağkalım değerlendirildiğinde yara yeri enfeksiyonu olan hastalarda medyan GSK 26 ay, olmayan hastalarda medyan GSK 61 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,8732$) (Şekil 45).



Şekil 45: Yara yeri enfeksiyonu varlığına göre genel sağkalım eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

Yara yeri enfeksiyonu varlığına göre HSK değerlendirildiğinde yara yeri enfeksiyonu olan hastalarda medyan HSK 14 ay, olmayan hastalarda medyan HSK 50 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,7548$) (Şekil 46).



Şekil 46: Yara yeri enfeksiyonu varlığına göre hastalıksız sağkalım eğrileri (eğriler % 95 CI ile birlikte verilmiştir)

Tek Değişkenli Analizlerin Özeti Ve Çok Değişkenli Analiz

Tek değişkenli analizde GSK'da istatistiksel olarak anlamlı bulunan faktörler yaş, histolojik tip, patolojik evre, tümörün evresi, barsak duvarı invazyonunun derecesi (T evresi), lenf nodu tutulumu (N evresi), metastaz (M evresi), cerrahi sınır, preoperatif CEA düzeyi ve cerrahi tedavi idi. Tek değişkenli analizde p değeri 0,25'in altında olan faktörler çok değişkenli analize tabi tutuldu. Bunun sonucunda çok değişkenli analizde GSK'da tümörün evresi, T evresi, lenf nodu tutulumu ve metastaz bağımsız prognostik faktörler olarak değerlendirildi. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı olan veya anlamlıya yakın p değeri olan faktörler ve bunların çok değişkenli analiz sonuçları tablo 27'de verilmiştir.

Tablo 27. Genel sağkalıma etkili tek değişkenli ve çok değişkenli faktörler

Prognostik faktörler (p<0,25 olanlar)	Tek değişkenli analiz p değerleri	Çok değişkenli analiz p değerleri
Yaş	0,029*	0,1894
Yerleşim yeri	0,1038	0,9994
Histolojik tip	0,0002*	0,06432
Patolojik evre	0,0001*	0,09024
Tümörün evresi	<0,0001*	0,003631*
T evresi	<0,0001*	<0,0001*
Lenf nodu tutulumu	<0,0001*	0,00611*
Metastaz	<0,0001*	0,04283*
Cerrahi sınır	0,0085*	0,2509
Preoperatif CEA düzeyi	0,0197*	0,2020
Cerrahi Tedavi	0,0001*	0,3414
Aile öyküsü varlığı	0,1998)	0,3119
Alkol Kullanımı	0,0850	0,5179

* p<0,05

Tek değişkenli analizde HSK’da istatistiksel olarak anlamlı bulunan faktörler patolojik evre, tümörün evresi, barsak duvarı invazyonunun derecesi (T evresi), lenf nodu tutulumu (N evresi), metastaz (M evresi), cerrahi sınır, preoperatif CEA düzeyi ve uygulanan cerrahi tedavi idi. Tek değişkenli analizde p değeri 0,25’in altında olan faktörler çok değişkenli analize tabi tutuldu. Çok değişkenli analizde HSK’da tümörün evresi, T evresi, metastaz ve cerrahi sınır bağımsız prognostik faktörler olarak değerlendirildi (Tablo 28).

Tablo 28. Hastaliksız sağkalıma etkili tek değişkenli ve çok değişkenli faktörler

Prognostik faktörler (p<0,25 olanlar)	Tek değişkenli analiz p değerleri	Çok değişkenli analiz p değerleri
Yaş	0,1343	0,8686
Yerleşim yeri	0,1865	0,7198
Patolojik evre	< 0,0001*	0,1279
Tümörün evresi	<0,0001*	0,005354*
T evresi	<0,0001*	<0,0001*
Lenf nodu tutulumu	<0,0001*	0,1177
Metastaz	<0,0001*	0,01428*
Cerrahi sınır	0,0226*	0,03022*
Preoperatif CEA düzeyi	0,0051*	0,2158
Cerrahi tedavi	<0,0001*	0,4182
Aile öyküsü varlığı	0,1612	0,1462
Alkol Kullanımı	0,1039	0,3215
Polipozis koli varlığı	0,1836	0,1454

*P<0,05

4. TARTIŞMA

Kolorektal kanserler gastrointestinal sistemde en sık görülen kanser türü olup yıllık yaklaşık 1 milyon yeni tanı alan vaka görülmektedir. Kolorektal kanserlerin mortalitesinin % 50 civarında olması nedeniyle kanserle ilişkili ölümler arasında ikinci sıklıktadır (1). Erken evrede tedavi uygulanması daha yüksek sağkalım oranlarının elde edilmesi açısından oldukça önemlidir. Tümörün evresi ve diğer prognostik faktörlerin belirlenmesi hastalığın yönetiminde ve muhtemel gidişatı tahmin etmede vazgeçilmezdir (2,3,63,64).

Kolorektal kanser sıklığı 20-39 yaşlar arasında oldukça düşük olup 40-50 yaş arasında önemli oranda artmaya başlar ve olguların üçte ikisine 50 yaşından sonra tanı konur (3,18). Mehrkhani ve ark. (45) 1090 hastada yaptıkları bir çalışmada yaşın tek değişkenli ve çok değişkenli analizde anlamlı bir prognostik faktör olduğunu belirtmektedirler. Bu çalışmada yaş için ayırım noktası 65 olarak alınmıştır. Moghimi-Dehkordi ve ark. (47) tarafından 1138 hasta ile yapılan çalışmada, yaşın anlamlı bir prognostik faktör olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada ise yaş için ayırım noktası 50 olarak alınmıştır. Mitry ve ark. (65) genç yaşın kötü bir prognostik faktör olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda 40 yaş altı hastalar tüm hastaların % 12,7'sini, 50 yaş üstü hastalar ise tüm hastaların % 65,1'ini oluşturmaktaydı. Çalışmamızda yaş için ayırım noktası olarak 70 yaş altı herhangi bir yaş alındığında sağkalımda anlamlı bulunmamıştır. Ancak 70 yaş altı hastalar 70 yaş ve üzeri hastalarla karşılaştırıldığında, 70 yaş ve üzeri hastalarda GSK anlamlı olarak daha kötü idi. Öte yandan 70 yaş ve üzeri hastalarda HSK rakamsal olarak daha kötü olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda yaş çok değişkenli analizde bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır.

Kolorektal kanserlerin sıklığında erkeklerle kadınlar arasında önemli farklılık olmamakla birlikte erkeklerde biraz daha sık görülmektedir (1). Moghimi-Dehkordi ve ark. (47) cinsiyetin anlamlı bir prognostik faktör olmadığı belirtmişlerdir. Elsaleh ve ark. (54) tarafından 656 hasta ile yapılan çalışmada, kadınların erkeklere göre operasyon sonrası kemoterapiden daha çok yarar gördüğü belirtilmiştir. Çalışmamızda, hastaların % 57,1'i erkek, % 42,9'u kadın idi. Her iki cinsiyet arasında HSK ve GSK süreleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Kolorektal kanserlerin çoğu sigmoid kolon ve rektumda yerleşir. Ancak proksimal kolon kanserleri giderek artmaktadır. Primer tümörün yerleşim yerinin prognoz üzerine etkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Mehrkhani ve ark. (45) tarafından yapılan çalışmada tümörün yerleşim yerinin sağkalım üzerine etkisinin görülmediği belirtilmiştir. Wolmark ve ark. (64) inen kolon tümörlerinde sağkalımın diğer tüm kolon ve rektum tümörlerine göre daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Sjo ve ark. (64) tarafından yapılan bir çalışmada ise sol kolon tümörlerinde sağkalımın daha kötü olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda tümörlerin çoğunluğu rektum (% 43,7) ve sigmoid kolon (% 14,3) yerleşimli olup rakamsal olarak en iyi sağkalım inen kolon tümörlerinde görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Kolorektal kanserlerin çoğunluğu adenokanser histolojik tipinde olup müsinöz kanserler yaklaşık % 10, onun alt grubu olan taşlı yüzük hücreli kanserler % 1 civarındadır (30,48). Chen ve ark. (48) 45 taşlı yüzük hücreli, 332 müsinöz karsinom ve 2984 diğer histolojik tip kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada taşlı yüzük hücreli kanserin müsinöz kansere göre, müsinöz kanserin ise diğer tiplere göre sağkalımının belirgin olarak daha kötü olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda hastaların % 91,3'ünde histolojik tip adenokarsinom olup % 5,6'sında müsinöz ve taşlı yüzük hücreli kanser tipindeydi. Çalışmamızda taşlı yüzük hücreli kanser müsinöz kanser tipi içerisinde ele alınmış olup müsinöz tip kanserlerde GSK istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Müsinöz tipte HSK rakamsal olarak düşük olsa da istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir. Histolojik tip bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır.

Patolojik evre pek çok çalışmada önemli bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir. Newland ve ark. (41) tarafından 503 hastada yapılan çalışmada patolojik evre arttıkça sağkalımın kötüleştiği belirtilmiştir. Moghimi-Dehkordi ve ark. (47) patolojik evrenin tek değişkenli analizde kuvvetli bir anlamlılık göstermesine karşın çok değişkenli analizde bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmadığını bildirmişlerdir. Mehrkhani ve ark. (45) ise patolojik evreyi bağımsız bir prognostik faktör olarak belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda patolojik evre tek değişkenli analizde hem GSK hem de HSK'da anlamlı bir prognostik faktör olarak bulunmuştur. Buna karşın çok değişkenli analizde bağımsız bir faktör olarak bulunmamıştır.

Tümörün evresi çoğu çalışmada en önemli bağımsız prognostik faktör olarak belirtilmiştir. Tümör evresi arttıkça sağkalım kötüleşmektedir. Erken evre tümörlerde 5 yıllık sağkalım % 90'ın üzerinde iken ileri evrelerde % 10'un altına düştüğü bilinmektedir (2,3,41,43,63). Bizim çalışmamızda da tümörün evresi oldukça kuvvetli bir bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur.

TNM evreleme sisteminde üç temel unsur olan barsak duvarı penetrasyonunun derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazının her biri başlı başına bağımsız birer prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. Hermanek ve ark. (63) tümörün barsak duvarı penetrasyonunun derinliğinin bağımsız bir prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir. Buna göre T evresi arttıkça sağkalım kötüleşmektedir. Gill ve ark. (66) tarafından, fluorourasil bazlı KT alan 3302 evre II ve evre III kolon kanserli hastada yapılan çalışmada, tümörün barsak duvarı penetrasyonunun derinliği, HSK ve GSK ile ilişkili prognostik faktör olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da tümörün barsak duvarı invazyonu hem GSK hem de HSK ile yakın ilişkili bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Lenf nodu tutulumu da kolorektal kanserlerde sağkalımla yakın ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Chang ve ark. (67) 61371 hastayı içeren bir sistematik incelemede lenf nodu tutulumunun kötü bir prognostik faktör olduğunu ve tutulan lenf nodu sayısının da sağkalımda önemli olduğunu belirtmişlerdir. Uribarrena-Amezaga ve ark. (68) bölgesel lenf nodlarında mikrometastaz varlığının kötü prognozla ilişkili olmadığını belirtmişlerdir. Moghimi-Dehkordi ve ark. (47) lenf nodu tutulumunun tek değişkenli analizde kuvvetli bir anlamlılık göstermesine karşın çok değişkenli analizde bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda lenf nodu tutulumu tek değişkenli analizde hem GSK hem de HSK ile oldukça yakın ilişkili bulunmuştur. Ancak çok değişkenli analizde GSK'da bağımsız bir prognostik faktör olmasına karşın HSK'da bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır.

Uzak organ metastazı sağkalımı kötüleştiren en önemli faktörlerdendir (2,45,47). Ruo ve ark. (69) tarafından yapılan çalışmada metastatik kolorektal kanserlerde barsak rezeksiyonunun sağkalımı iyileştirdiğini belirtmişlerdir. Karaciğer metastazı varlığında primer tümörün rezeksiyonuna ek olarak metastazların da rezeksiyonunun sağkalımı iyileştirdiği bildirilmiştir (40). Bizim çalışmamızda da

uzak organ metastazı hem GSK hem de HSK açısından bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur.

Az sayıda çalışmada tümör çapı ile sağkalım arasında ilişki olduğu belirtilmiş olsa da (47,70), çoğunlukla tümör çapı ile prognoz arasında belirgin bir ilişki bulunmadığı kabul edilmektedir (71,72). Çalışmamızda tümör çapı hem GSK hem de HSK açısından anlamlı bulunmamıştır.

Sağkalım ile ilişkili çalışmaların çoğunluğunda cerrahi sınır pozitifliği kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir (52,72,73). Goldstein ve ark. (74) tarafından 418 kolorektal kanserli hastada yapılan çalışmada cerrahi sınır pozitif olan hastalarda HSK ve GSK sürelerinde belirgin kötüleşme olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği tek değişkenli analizde hem GSK hem de HSK açısından anlamlı bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise GSK açısından bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmazken HSK açısından bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Tıkanma veya perforasyon bulgularıyla gelen hastalarda sağkalımın daha kötü olduğu bildirilmiştir. Bunun en önemli nedeninin acil şartlarda sınırlı lenfadenektomi yapılması olduğu belirtilmiştir. Kruschewski ve ark. (75) tarafından yapılan bir çalışmada tıkanma bulguları ile gelen hastalarda genişletilmiş lenfadenektominin güvenli olarak yapılabileceğini ve bu durumda sağkalımın daha iyi olduğu bildirilmiştir. Kyllönen ve ark. (76) tarafından yapılan bir çalışmada elektif cerrahi uygulanan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı % 67, tıkanma veya perforasyon nedeniyle acil cerrahi uygulanan hastalarda % 54 olarak belirtilmiştir. Willet ve ark. (77) ise bu oranları sırasıyla % 59 ve % 31 olarak belirtmişlerdir. Biondo ve ark. (53) tıkanma nedeniyle cerrahi uygulanan hastalarla perforasyon nedeniyle cerrahi uygulanan hastalar arasında 5 yıllık sağkalım açısından fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda tıkanma veya perforasyon nedeniyle acil cerrahi uygulanan hastalarda GSK ve HSK süreleri rakamsal olarak daha kısa olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Serum CEA düzeyi operasyon sonrası hasta takibinde kullanılmaktadır. Operasyon öncesi serum CEA düzeylerinin, tümörün evresinden bağımsız olarak prognostik önemi olduğu belirtilmiştir (38). Park ve ark. (71) tarafından 2230 hastada yapılan çalışmada operasyon öncesi CEA yüksekliği kötü prognostik faktör olarak

bulunmuştur. Harrison ve ark. (78) tarafından 572 hastada yapılan çalışmada lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda preoperatif serum CEA düzeylerinin sağkalımla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizde preoperatif serum CEA düzeyi hem GSK hem de HSK açısından anlamlı olarak bulundu. Laboratuvarımızda serum CEA için sınır değer olan 6 ng/ml'nin üzerindeki düzeylere sahip olan hastalarda sağkalım anlamlı olarak daha düşüktü. Ancak çok değişkenli analizde preoperatif CEA düzeyi bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır.

Kolorektal kanserlerde primer tümörün rezeksiyonunun mümkün olduğu durumlarda rezeksiyonun yapılması sağkalımı önemli ölçüde artırmaktadır. Uzak organ metastazı olan hastalarda bile primer tümör rezeksiyonunun yapılması önerilmektedir (2,3,69). Moghimi-Dehkordi ve ark. (47) tarafından yapılan çalışmada, uygulanan cerrahi tedavi, tek değişkenli analizde sağkalım ile kuvvetli ilişki göstermesine karşın çok değişkenli analizde bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda primer tümör rezeksiyonu yapılan hastalarda hem GSK hem de HSK süreleri anlamlı olarak daha iyiydi. Ancak çok değişkenli analizde uygulanan cerrahi tedavi bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır.

Makroskopik görünümün sağkalıma etkisi az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Moghimi-Dehkordi ve ark. (47) makroskopik görünümün sağkalımda önemi olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da makroskopik görünümün sağkalımda istatistiksel önemi bulunmamıştır.

Anastomoz kaçağının kolorektal kanserlerde sağkalıma etkisi tartışmalıdır. Petersen ve ark. (79) tarafından cerrahi tedavi uygulanan 467 hasta içerisinde 41 hastada anastomoz kaçağı gelişmiş olup, anastomoz kaçağının lokal tümör rekürrensini artıran bağımsız bir faktör olmasına rağmen, genel sağkalımda etkili bir prognostik faktör olmadığı belirtilmiştir. Akyol ve ark. (80) ise 24 aylık takipte anastomoz kaçağının sağkalımı azalttığını belirtmiştir. Bizim çalışmamızda anastomoz kaçağı oranı % 7,2 olup literatürle uyumluydu (79,80). Anastomoz kaçağı olan hastalarda GSK ve HSK süreleri belirgin olarak kısa olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Ailede kolorektal kanser öyküsü olan bireylerde kolorektal kansere yakalanma riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Aile öyküsü varlığının kolorektal kanserli hastalarda sağkalım üzerine etkisi tartışmalıdır. Bass ve ark. (81) tarafından 1001 kolorektal kanserli kadın hastada yapılan çalışmada birinci derecede kolorektal kanser aile öyküsü olan hastalarda sağkalımın anlamlı olarak daha kötü olduğu bildirilmiştir. Stallery ve ark. (82), 2200 kolorektal kanserli hastada yaptıkları çalışmada aile öyküsünün sağkalıma etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. Ancak alt gruplar incelendiğinde 55 yaş altı kolorektal kanserli erkek hastalarda aile öyküsü varlığının kötü sağkalımla anlamlı ilişkisi olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda hastaların % 7,1'inde ailede kolorektal kanser öyküsü mevcut olup aile öyküsü varlığının GSK ve HSK süreleri ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır.

Sigaranın kolorektal adenom ve kanser gelişimi üzerinde etkisi olduğu belirtilmektedir (2,3,21). Kolorektal kanserlerde sigara kullanım öyküsünün sağkalım üzerine etkisi az sayıda çalışmada incelenmiştir. Moghimi-Dehkordi ve ark. (47) tarafından yapılan çalışmada sigara kullanımı sağkalımla ilişkili bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda sigaranın GSK ve HSK süreleri ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır.

Fazla miktarda alkol tüketiminin kolorektal kanser gelişiminde rol oynadığı öne sürülmüştür (17). Alkol kullanımının kolorektal kanselerde sağkalıma etkisi oldukça az sayıda çalışmada araştırılmıştır. Moghimi-Dehkordi ve ark. (47) tarafından yapılan çalışmada alkol kullanımı sağkalımla ilişkili bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda alkol kullanan kişi sayısının az olması nedeniyle alkol kullanımının GSK ve HSK süreleri ile ilişkisi anlamlı bulunmamıştır.

FAP sendromu olan hastalarda kolorektal kanser riskinin arttığı bilinmektedir. FAP sendromlu hastalarda genellikle erken yaşta ve erken evrede kolorektal kanser tanısı konmaktadır. Bunun nedeni bu hastalarda tarama ve takiplerin yapılmasıdır (2,3). FAP sendromlu kolorektal kanser hastalarında sağkalım ile ilgili yapılmış çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bertario ve ark. (83) tarafından 2340 hastayı içeren çalışmada; HNPCC'li, FAP'lı ve sporadik kolorektal kanserli hastaları sağkalım açısından karşılaştırmış ve rakamsal olarak FAP'lı kolorektal kanser hastalarında sağkalımın daha iyi olmasına rağmen istatistiksel farklılık gözlenmediği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda kolorektal kanserli hastalar arasında

FAP sendromlu hasta oranı % 7,1 olup Bertario ve ark. (83) tarafından yapılan çalışma ile uyumluydu. Çalışmamızda FAP sendromlu hastalarda GSK ve HSK süreleri rakamsal olarak daha iyi olmasına rağmen olgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Kolorektal kanserlerde senkron kanser oranı % 2,3 ile 12,4 arasında değişmektedir. Senkron tümör varlığının sağkalımla ilişkisini inceleyen oldukça az sayıdaki çalışmada senkron tümör varlığı ile sağkalım arasında ilişki bulunmamıştır (84). Oya ve ark. (85) tarafından 42 senkron tümörlü hastayı içeren 876 hastada yapılan çalışmada senkron tümör varlığının, tümör rezeksiyonunun yapılması şartıyla prognozu etkilemediği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda senkron tümör oranı % 4 olup senkron tümör varlığı GSK ve HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Kolorektal cerrahi sonrası yara enfeksiyonu oldukça sık görülmektedir. Bildiğimiz kadarıyla yara enfeksiyonunun sağkalıma etkisiyle ilgili yapılmış bir tek çalışma bulunmaktadır. Nespoli ve ark. (86) tarafından, 43'ünde yara enfeksiyonu gelişmiş 192 hastada yapılan çalışmada yara enfeksiyonu varlığı, Duke's evresi ile birlikte bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda yara enfeksiyonu oranı % 34,9 olup operasyon sonrası yara enfeksiyonu olan hastalarda GSK ve HSK süreleri rakamsal olarak düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak;

- Fırat Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde 1994-2005 yılları arasında cerrahi tedavi uygulanmış 126 hastaya ait veriler retrospektif olarak incelendi.
- Hastaların ortanca takip süresi 44,5 ay (minimum 2-maksimum 198 ay) olarak bulundu.
- Hastalarda ortanca GSK 60 ay idi. 2 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla % 59,5, % 46,0 ve % 42,9 idi.
- Evre I-III hastalarda ortanca GSK süresi 66 ay, metastatik hastalarda 10 ay olarak bulundu.

- Hasta grubumuzda ortanca HSK evre I-III kanserli hastalarda 62 ay ve toplamda 40 ay olarak bulundu. Hastaların 29 (% 23,0)'unda lokal nüks ve/veya metastaz gelişmiştir.
- Tek değişkenli analizde yaş, histolojik tip, patolojik evre, tümörün evresi, T evresi, lenf nodu tutulumu, metastaz, cerrahi sınır, preoperatif CEA düzeyi ve uygulanan cerrahi tedavi *GSK* açısından anlamlı bulunmuştur ($p<0,005$). Bu parametrelere, tek değişkenli analizde p değeri 0,25'in altında olan yerleşim yeri, aile öyküsü varlığı ve alkol kullanım öyküsü de eklenerek çok değişkenli analize tabi tutuldu.
- Çok değişkenli analizde tümörün evresi, T evresi, lenf nodu tutulumu ve metastaz *GSK* açısından anlamlı bulunan bağımsız prognostik parametreler olarak değerlendirildi.
- Tek değişkenli analizde patolojik evre, tümörün evresi, T evresi, lenf nodu tutulumu, metastaz, cerrahi sınır, preoperatif CEA düzeyi ve uygulanan cerrahi tedavinin *HSK* açısından anlamlı bulunmuştur ($p<0,005$). Bu parametrelere, tek değişkenli analizde p değeri 0,25'in altında olan yaş, yerleşim yeri, aile öyküsü varlığı, alkol kullanım öyküsü ve polipozis koli varlığı da eklenerek çok değişkenli analize tabi tutuldu.
- Çok değişkenli analizde tümörün evresi, T evresi, metastaz ve cerrahi sınır *HSK* açısından anlamlı bulunan bağımsız prognostik parametreler olarak değerlendirildi.
- Çalışmamızda aile öyküsü olan, FAP sendromlu olan, alkol kullanma öyküsü olan, senkron tümörü olan, cerrahi sınır pozitifliği olan, tıkanma veya perforasyonla başvuran ve anastomoz kaçağı olan hasta sayısı az olduğundan bu parametrelerin daha geniş serilerde incelenmesi uygun olacaktır.

5. KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer statistics, 2002. CA J Clin 2005; 55: 74-108.
2. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Modern Cerrahi Pratiğin Biyolojik Temeli. İlhan YS, Bülbüller N (Çeviren). s.1401-1481, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010.
3. Welton ML, Varma MG, Amerhauser A. Colon, rectum and anus. Norton JA, Barie PS, Bollinger RR, Chang AE, Lowry S, Mulvihill SJ (Editors). Surgery: Basic science and clinical evidence. 1. Baskı, New York: Springer, 2001: 667-762.
4. Buğra D. Kolon, Rektum, Anal Bölge Anatomisi. Türkiye Klinikleri J Surgery 2004; 9: 1-10.
5. Bullard KM, Rothenberger DA. Colon, Rectum and Anus. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Hunter JG (editors). Schwartz's principle of surgery. 8. Baskı. New York, McGraw-Hill, 2005: 1497-1627.
6. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. Histology: A Text and Atlas. 3. Baskı, Baltimore. Williams&Wilkins, 1995: 464-468.
7. Junquera LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology. 7. Baskı, Philadelphia. Appleton&Lange, 1995: 297-300.
8. Nordgaard I, Mortensen PB. Digestive processes in the human colon. Nutrition 1995; 11: 37-45.
9. Hillemeier C. An overview of the effects of dietary fiber on gastrointestinal transit. Pediatrics 1995; 96: 997-999.
10. Birkett A, Muir J, Phillips J, Jones G, O'Dea K. Resistant starch lowers fecal concentrations of ammonia and phenols in humans. Am J Clin Nutr 1996; 63: 766-772.

11. Mortensen PB, Clausen MR. Short-chain fatty acids in the human colon: relation to gastrointestinal health and disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 216: 132-148.
12. Velazquez OC, Lederer HM, Rombeau JL. Butyrate and the colonocyte. Implications for neoplasia. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 727-739.
13. Charney AN, Dagher PC. Acid-base effects on colonic electrolyte transport revisited. *Gastroenterology* 1996; 111: 1358-1368.
14. Shafik A. Recto-colic reflex: role in the defecation mechanism. *Int Surg* 1996; 81: 292-294.
15. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
16. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer-Epidemiology. *BMJ* 2000; 321: 805- 808.
17. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1688-1694.
18. Gönen Ö. Kolorektal kanser epidemiyolojisi. *T Klin J Surgery* 2004; 9:11-14.
19. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2992-3003.
20. Jass JR, Young J, Leggett BA. Evolution of colorectal cancer: Change of pace and change of direction. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 17-26.
21. Sarioğlu S. Kolorektal Karsinogenezis. *Turkiye Klinikleri J Surgery* 2004; 9: 20-24.
22. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Eng J Med* 2003; 348: 919-932.

23. Samowitz WS, Slattery ML, Sweeney C, Herrick J, Wolff RK, Albertsen H. APC mutations and other genetic and epigenetic changes in colon cancer. *Mol Cancer Res* 2007; 5: 165-170.
24. Slattery ML, Potter JD, Samowitz W, Schaffer D, Leppert M. Methylenetetrahydrofolate reductase, diet, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 513-518.
25. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767.
26. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg* 2002; 89: 845-860.
27. Menteş BB, Leventoğlu S. Kolorektal kanserlerin klinik özellikleri. *Turkiye Klinikleri J Surgery* 2004; 9: 36-38.
28. Ohman U. Prognosis in patients with obstructing colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1982; 143: 742-747.
29. Trowbridge RH, Burt RW. Colorectal cancer screening. *Surg Clin N Am* 2002; 82: 943-957.
30. Küpelioğlu AA. Kolorektal kanserde histopatoloji. *Turkiye Klinikleri J Surgery* 2004; 9:25-27.
31. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol* 1932; 35:323-332.
32. Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139: 846-852.
33. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1420-1425.

34. Keçer M: Kolon Kanserleri. Kalaycı G (editör). Genel Cerrahi. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; 2: 1343-1359.
35. Heald RJ, Moran BJ, Ryald RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal Cancer: The Basingstroke experience of total mesorectal exicion, 1978-1997. Arch Surg 1998; 133: 894-899.
36. Shelton AA, Wong WD: Colorectal cancer. Cameron SL (editor). Current Surgical Therapy. St Louis: Mosby, 1999: 217-228.
37. Minsky BD. Preoperative combined modality treatment for rectal cancer. Oncology, 1994; 8: 53-68.
38. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. Cancer 2000; 88: 1739-1757.
39. Cohen AM, Tremiterra S, Candela F, Thaler HT, Sigurdson ER. Prognosis of node-positive colon cancer. Cancer 1991; 67: 1859-1861.
40. Welsh FK, Tekkis PP, O'Rourke T, John TG, 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 2008; 17: 3-13.
41. Newland RC, Chapuis PH, Pheils MT, MacPherson JG. The relationship of survival to staging and grading of colorectal carcinoma: A prospective study of 503 cases. Cancer 1981; 47: 1424-1429.
42. Pan ZZ, Ding PR, Wan DS, Li LR, Wu XJ, Lu ZH, et al. Prognosis of rectal cancer patients after total mesorectal excision. Ai Zheng 2009; 28: 903-907.
43. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, Chapuis PH, Bokey EL. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. Cancer 1994; 73: 2076–2082.

44. Lee YT. Local and regional recurrence of carcinoma of the colon and rectum: I. tumour-host factors and adjuvant therapy. *Surg Oncol* 1995; 4: 283–293.
45. Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli K, Meysamie A, Hedayat A. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Disease* 2008; 11: 157–161.
46. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Prognostic evaluation of perineural invasion in rectal cancer. *Am J Surg* 1993; 165: 233–237.
47. Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Prognostic factors in 1,138 Iranian colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2008; 2008; 23: 683-688.
48. Chen JS, Hsieh PS, Chiang JM, Yeh CY, Tsai WS, Tang R, et al. Clinical outcome of signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of the colon. *Chang Gung Med J* 2010; 33: 51-57.
49. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, Fisher B, Glass A, Lawrence W, Lerner, H et al. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1983; 198: 743-752.
50. Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in Colorectal cancer after curative resections. *Dis colon Rectum* 1988; 31: 33-41.
51. Suppiah A, Alabi A, Madden L, Hartley JE, Monson JR, Greenman J. Anti-p53 autoantibody in colorectal cancer: prognostic significance in long-term follow-up. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 595-600.
52. Hotta T, Takifuji K, Yokoyama S, Matsuda K, Higashiguchi T, Tominaga T, et al. Survival in colorectal cancer patients with urinary tract invasion. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1399-1409.
53. Biondo S, Kreisler E, Millan M, Fraccalvieri D, Golda T, Marti Rague J, Salazar R. Differences in patient postoperative and long-term outcomes

between obstructive and perforated colonic cancer. *Am J Surg* 2008; 195: 427-432.

54. Elsaleh H, Joseph D, Grieu F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* 2000; 355: 1745-1750.
55. McLeod HL, Murray GI. Tumour markers of prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1999; 79: 191–203.
56. Lan YT, Chang SC, Lin AF, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, et al. p53 protein accumulation as a prognostic marker in sporadic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 499-506.
57. 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* 2001; 44: 1791-1799.
58. Noske A, Lipka S, Budczies J, Müller K, Loddenkemper C, Buhr HJ, Kruschewski M. Combination of p53 expression and p21 loss has an independent prognostic impact on sporadic colorectal cancer. *Oncol Rep* 2009; 22: 3-9.
59. Finkelstein SD, Sayegh R, Bakker A, Swalsky P. Determination of tumor aggressiveness in colorectal cancer by K-ras-2 analysis. *Arch Surg* 1993; 128: 526–532.
60. Jen J, Kim H, Piantadosi S, Liu ZF, Levitt RC, Sistonen P et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 213–221.
61. Benatti P, Gafa R, Barana D, Marino M, Scarselli A, Pedroni M, et al. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8332-8340.

62. Johnston PG, Fisher ER, Rockette HE, Fisher B, Wolmark N, Drake JC, et al. The role of thymidylate synthase expression in prognosis and outcome of adjuvant chemotherapy in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2640–2647.
63. Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH (editors). *International Union Against Cancer (IUCC): Prognostic factors in cancer*. Berlin. Springer New York, 1995.
64. Sjo OH, Lunde OC, Nygaard K, Sandvik L, Nesbakken A. Tumor location is a prognostic factor for survival in colonic cancer patients. *Colorectal Dis* 2008; 10: 33–40.
65. Mitry E, Benhamiche AM, Jouve JL, Clinard F, Finn-Faivre C, Faivre J. Colorectal adenocarcinoma in patients under 45 years of age: comparison with older patients in well-defined French population. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 380-387.
66. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22(10):1773-1775.
67. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 433–441.
68. Uribarrena-Amezaga R, Ortego J, Fuentes J, Raventos N, Parra P, Uribarrena-Echevarria R. Prognostic value of lymph node micrometastasis in patients with colorectal cancer in Dukes stages A and B (T1-T4, N0, M0). *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 176-186.
69. Ruo L, Gougoutas C, Paty PB, Guillem JG, Cohen AM, Wong WD. Elective bowel resection for incurable stage iv colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. *J Am Coll Surg* 2003; 196:722–728.

70. Xu FY, Di MJ, Dong JK, Wang FJ, Jin YS, Zhu YM, Lai MD. Influence of clinical and pathomorphological parameters on prognosis in colon carcinoma and rectal carcinoma. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2006; 35: 303–310.
71. Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999; 23: 721-726.
72. Mulcahy HE, Skelly MM, Husain A, O'Donoghue DP. Longterm outcome following curative surgery for malignant large bowel obstruction. *Br J Surg* 1996; 83: 46 –50.
73. Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U, Herfarth C. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg* 2002; 235: 217–225.
74. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+M0 colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. *Cancer* 2000; 88: 2228-2238.
75. Kruschewski M, Runkel N, Buhr HJ. Radical resection in obstructing colorectal carcinomas. *Int J Colorect Dis* 1998; 13: 247–250.
76. Kyllönen LE. Obstruction and perforation complicating colorectal carcinoma. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 607–614.
77. Willet C, Tepper JE, Cohen A, Orlow E, Welch C. Obstructive and perforative colonic carcinoma: Patterns of failure. *J Clin Oncol* 1985; 3: 379-384.

78. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 55–59.
79. Petersen S, Freitag M, Hellmich G, Ludwig K. Anastomotic leakage: impact on local recurrence and survival in surgery of colorectal cancer. *Int J Colorect Dis* 1998; 13: 160–163.
80. Akyol AM, McGregor JR, Galloway DJ, Murray GD, George WD. Anastomotic leaks in colorectal cancer surgery: a risk factor for recurrence? *Int J Colorectal Dis* 1991; 6: 179–183.
81. Bass AJ, Meyerhardt JA, Chan JA, Giovannucci EL, Fuchs CS. Family history and survival after colorectal cancer diagnosis. *Cancer* 2008; 112: 1222–1229.
82. Slattery ML, Levin TR, Goldgar D, Holubkov R, Edwards S. Family history and colorectal cancer: predictors of risk. *Cancer Causes Control*. 2003; 14: 879–887.
83. Bertario L, Russo A, Sala P, Eboli M, Radice P, Presciuttini S, et al. Survival of patients with hereditary colorectal cancer: Comparison of HNPCC and colorectal cancer in FAP patients with sporadic colorectal cancer. *Int J Cancer* 1999; 80: 183–187.
84. Passman MA, Pommier RF, Vetto JT. Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 329-334.
85. Oya M, Takahashi S, Okuyama T, Yamaguchi M, Ueda Y. Synchronous colorectal carcinoma: clinico-pathological features and prognosis. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 38–43.
86. Nespoli A, Gianotti L, Totis M, Bovo G, Nespoli L, Chiodini P, Brivio F. Correlation between postoperative infections and long-term survival after colorectal resection for cancer. *Tumori* 2004; 90: 485-49

6. ÖZGEÇMİŞ

1979 Ağrı doğumluyum. İlkokulu Ağrı'da, ortaokulu Sivas'ta ve liseyi Kayseri'de tamamladım. 1996 yılında ODTÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Matematik Bölümü'nü kazandım. Bir yıl İngilizce hazırlık okuduktan sonra 1. sınıfta tekrar sınava girerek Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2005 yılında mezun oldum. 2005 yılında girdiğim Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Bölümü'nü kazandım. Bu klinikte hala Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım.