

TC
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKCİĞER METASTAZI SAPTANMIŞ OLAN
KOLOREKTAL KANSERLİ OLGULARDA
AKCİĞER METASTAZEKTOMİSİNİN
SAĞKALIMA OLAN KATKISININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. M. SERDAR CENGİZHAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2013

TC
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKCİĞER METASTAZI SAPTANMIŞ OLAN
KOLOREKTAL KANSERLİ OLGULARDA
AKCİĞER METASTAZEKTOMİSİNİN
SAĞKALIMA OLAN KATKISININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. M. SERDAR CENGİZHAN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İLHAN ÖZTOP**

İZMİR 2013

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlığı eğitimim boyunca gerek tıbbi bilgilerinden gerekse hekimlik sanatından faydalandığım saygıdeğer hocalarım ile çalışma imkanı bulduğum için kendimi şanslı hissediyorum, bu bağlamda başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Fatoş Önen başta olmak üzere tüm hocalarıma sonsuz teşekkür ve saygılarımı bir borç bilirim. İç hastalıkları uzmanlık eğitimim sırasında ve tezimin oluşması, tamamlanmasında desteğini hiçbir koşulda esirgemeyen, bana değerli vaktini ayıran ve saatlerce, günlerce tezim için fikir yürüten, cesaret veren, her konuda kolaylık sağlayan ve bilimsel ve ahlaki birikimini benden hiç esirgemeyerek beni her konuda aydınlatan tez hocam sayın Prof. Dr. İlhan Öztop'a anlayışı ve yardımları için çok teşekkür ederim. Tez konumun belirlenmesinde bana yol gösteren değerli hocam sayın Prof. Dr. Ahmet Uğur Yılmaz'a ayrıca teşekkürlerimi bir borç bilirim. Tez hastalarımı bulmamda ve hastalarımın ilgili cerrahi verileri kullanmamda bana izin veren Göğüs Cerrahisi A.B.D Öğretim Üyesi sayın Yard.Doç. Dr. Ahmet Önen'e yardımlarından ve vermiş olduğu destekten dolayı ayrıca teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim sırasında her konuda yanımda olan ve her zaman desteğini hemen yanıbaşımdaya hissettiğim, gönül dostlarım Ali Şenkaya ve Mehmet Ası Oktan'a yaptıkları yardımlar için ve benimle dostluklarını paylaştıkları için özellikle teşekkür ederim. Tez hastalarımın ve verilerinin araştırılması aşamasında bütün tez hastalarımı tek tek değerlendiren ve tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Medikal Onkoloji uzmanı Dr. Olçun Ümit Ünal'a özel teşekkürlerimi bildirmeyi bir borç bilirim. Aynı şekilde tez konumun belirlenmesinde ve kriterlerinin oluşmasında büyük emeği olan Tıbbi Medikal Onkoloji Uzmanı Dr. Tarık Salman'a ayrıca teşekkür ederim. Tez verilerimin istatistiki bilgilerinin yapılmasında ve düzenlenmesinde değerli vaktini bana ayıran sayın Prof.Dr.Hülya Ellidokuz'a çok teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim süresince benimle dostluklarını, bilgilerini paylaşan, hem iyi hemde kötü günlerimde yanımda olup desteğini esirgemeyen başta Dr.Sinem Burcu Kocaer olmak üzere değerli yol arkadaşlarım Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı Asistan Hekimi arkadaşlarıma, dostlarıma paylaştıkları her güzellik ve zaman için teşekkür ederim. Eğitimim süresince uzmanlık eğitimimle ilgili her sıkıştığım konuda hiçbir zaman ilgisini esirgemeyen başta Gastroenteroloji Ana Bilim Dalı sekreteri Mustafa Abi'ye, tez hastalarımın dosyalarını bulmam konusunda sabırla yardım eden Medikal Onkoloji sekreteri Funda ve Asuman Hanıma, ayrıca Medikal Onkoloji Ana Bilim Dalı Sekreteri Zeliha ablaya teşekkür ederim. Uzmanlık eğitiminin tamamlanması süresince beraber çalışmaktan zevk ve onur duyduğum, olmazsa olmaz olan saygıdeğer hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma yaptıkları bütün yardımlar için teşekkür ederim, hiç şüphesiz onlar olmadan bir hekim olarak her zaman yarım olurum. Ve bilimsel anlamda ufkumu açan, bana öğrenme isteğini aşıl原因an, birçok konuda yardımlarını esirgemeyen ve örnek almaya çalıştığım saygıdeğer Endokrinoloji Anabilim Dalı'n dan Uzm.Dr. Mehmet Çalan'a ayrıca ve özellikle teşekkür ederim.

Bana sadece baba değil aynı zamanda bir dost olan, insan olmanın erdemlerini öğreten, güçlüklerle ve engellerle başetmeyi öğreten, ayağım her tökezlediğinde benim haber bile vermeme gerek kalmadan yanımda olup elimi tutan çok değerli ve özel insan babama, hayatımda ki en büyük sırdaşım olan, benim bugünlere gelmemde belki de en çok emeği olan,

her başım ağrıdığında benim için evhamlanan ve çare arayan, her daim duasını esirgemeyen biricik, güzel anneme, doğduğumdan itibaren en yakın dostum olan, her ne olursa olsun hiçbir zaman sonsuz desteğini esirgemeyen, benimle ağlayıp benimle gülen, yaptığı her davranışıyla ve kişiliğiyle gurur duyduğum, güzel insan, kardesim Ali Önder Cengizhan'a bu meşakketli tıp yolunda ilerlerken göstermiş oldukları manevi destekler için sonsuz teşekkürlerimi bildirmek isterim.

Ve benim için kendi kariyerini ikinci plana atan, benim her derdime deva olan, en mutsuz ve umutsuz anlarımda bile bir sözü ile beni ayağa kaldıracıken, hayatımın anlamı, sonsuz ve karşılıksız olarak iyiliğimi düşünen, hergün yaşamı daha çok sevmeme neden olan, anlatmaya kelimelerin gerçekten kifayetsiz kalacağı sevgili eşime, Asuman Cengizhan'a nefes alış verişimi dahi ayrı bir anlamlı kıldığı için çok teşekkür ederim.

Son olarak ve belkide en önemlisi, doğumuyla beraber beni dünyanın en mutlu, en zengin, en huzurlu insanı yapan, bir gülüşü dünyalara bedel olan, en değerli varlığım, sevgili oğlum Oğuz Cengizhan'a, hayatıma kattığı bu olağanüstü güzel değerler için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER:

TABLO LİSTESİ.....	iii
GRAFİK LİSTESİ	iii
ÖZET	1
SUMMARY	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2.GENEL BİLGİLER	7
2.1.Kolorektal Kanserler.....	7
2.1.1.Epidemiyoloji.....	7
2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez	8
2.1.2.1. Genetik Faktörler	8
2.1.2.2. Diyet.....	9
2.1.2.3. Polipler	9
2.1.2.4. Enflamatuvar Barsak Hastalıkları	9
2.1.2.5. Karsinojenler	9
2.1.2.6. Diğer Faktörler	10
2.1.3. Klinik Bulgular	10
2.1.4. Tanı.....	12
2.1.5. Patoloji	12
2.1.6. Evreleme	13
2.1.7. Prognoz	14
2.1.8. Tedavi.....	16
2.1.8.1. Cerrahi.....	16
2.1.8.2. Radyoterapi	16
2.1.8.3. Metastatik Kolorektal Kanserlerde Tedavi.....	17
2.1.8.4. Kemoterapi.....	17
2.1.8.4.1. Adjuvan Kemoterapi.....	19
2.1.8.4.1.1. Kolon Kanseri.....	19
2.1.8.4.1.2. Rektum Kanseri	20
2.1.8.5. Sistemik Tedaviler	20
2.1.8.5.1. Hepatik Rezeksiyon Öncesi (Preoperatif) Kemoterapi	21
2.1.8.5.2. Hepatik Rezeksiyon Sonrası (Postoperatif) Kemoterapi.....	22

2.1.8.6. Karaciğer Rezeksiyonu	23
2.2. Kolorektal Kanselerde Akciğer Metastazı Ve Tedavisi	24
2.2.1. Akciğer Metastazının Fiziopatolojisi	25
2.2.2. Akciğer Metastazının Semptomları.....	26
2.2.3. Akciğer Metastazı Radyolojik Bulguları	26
2.2.4. Kolorektal Kanselerde Akciğer Metastazektomisi İçin Uygun Hasta Seçimi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	31
4. SONUÇLAR	33
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
7. KAYNAKLAR	48
8. EKLER.....	59

TABLO LİSTESİ:

Tablo 1: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Tablo 2: Primer tümör lokalizasyonu

Tablo 3: Akciğer metastazektomisi sırasında tümör metastazlarının yeri

Tablo 4: Akciğer metastazlarının yerleşimi

Tablo 5: Metastazektomi Uygulanan Organlar

Tablo 6: Akciğer Metastazektomisinin şekli

Tablo 7:Akciğer metastazektomisinde rezeksiyon şekli(R0, R1)

Tablo 8: Neoadjuvan Kemoterapi uygulanan hasta oranları

Tablo 9: Metastazektomi sonrası uygulanan adjuvan kemoterapi rejimleri

Tablo 10: Grade 3-4 toksisite görülme sıklığı

Tablo 11:Akciğer metastazektomisindeki rezeksiyon şekline göre sağkalım

Tablo 12:Metastazektomi şekline göre sağkalım

Tablo 13:Primer tümör yerleşimine göre sağkalım oranları

Tablo 14:Metastazektomi sonrası nüks paterni

Tablo 15:Postmetastazektomi sonrası nüks gelişen hastalarda tedavi şekli

GRAFİK LİSTESİ :

Grafik 1: Rektum Kanseri genel prognozu

Grafik 2: Çalışmaya alınan hastaların akciğer metastazektomisi sonrası genel sağ kalımı (OS)

Grafik 3:Çalışmaya alınan hastaların akciğer metastazektomisi sonrası hastaliksız sağ kalım oranı (DFS)

Grafik 4: Akciğer metastazektomisindeki rezeksiyon şekline göre sağkalım

Grafik 5: Metastazektomi şekline göre sağkalım

Grafik 6: Primer tümör yerleşimine göre sağkalım oranları

ÖZET

Kolorektal kanserler, en sık görülen kanser türleri arasında 3. sırada yer almaktadır. Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık olarak % 50-60'ında senkron veya metakron uzak metastazlar izlenmektedir. Kolorektal kanserlerin hepatik metastazlarının cerrahi rezeksiyonu sağkalımı anlamlı düzeyde uzatmakta ve yaygın olarak uygulanmaktadır. Son yıllarda ise akciğer metastazlarına da cerrahi rezeksiyon yapılmasının sağkalıma anlamlı katkı sağladığı bildirilmekte ve bu nedenle artan bir şekilde ilgi odağı olmaktadır.

Bu araştırmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde tedavi gören ve kolorektal kanserlere bağlı akciğer metastazları nedeniyle metastazektomi uygulanan 29 hasta değerlendirildi. Hastalara ait bilgiler retrospektif olarak elde edildi ve hasta dosyalarından demografik verilerin yanı sıra patoloji, laboratuvar ve radyolojik tetkikler, primer tümöre ve metastaza yönelik uygulanan cerrahi tedavilerle kemoterapi rejimlerine ait bilgiler elde edildi.

Hastaların 6 (% 20.7)'sı tanı anında metastatik(senkron) iken, 23 (%79.3)' ü ise daha sonra metastatik (metakron) hale gelmiş olan hastalardı. Çalışmaya dahil edilen 29 hastanın tamamında akciğer metastazları rezektabl özellikteydi. Metastazektomi operasyonu aşamasında toplam 29 hastanın tümünde akciğer metastazı olup, bunlardan 24 (% 82, 8)'ü izole akciğer metastazı, gerikalan 5 (%17,2)' i ise hem akciğer hem karaciğer metastazına sahipti. Çalışmaya alınan hastaların tümüne akciğer metastazına yönelik rezeksiyon uygulanırken, 5 (%17,2) hastaya ise akciğer+karaciğer metastazektomisi uygulanmıştı. Akciğer metastazektomi operasyonu öncesi hastaların 18 (% 62,1)'ine neoadjuvan tedavi verilirken, kalan 11 (%37,9)'ine ise doğrudan akciğer metastazektomi operasyonu uygulanmıştı. Akciğer metastazına yönelik uygulanan metastazektomi şekilleri değerlendirildiğinde 24 (% 82, 8) hastaya wedge rezeksiyon, 5 (%17,2) hastaya da lobektomi uygulanmıştı. Akciğer metastazektomisi uygulanan hastalarda R0 rezeksiyon yapılan 17 hasta (% 58,6), R1 rezeksiyon yapılan 12 hasta (%41, 4) idi. Metastazektomi sonrası hastaların tümüne adjuvan tedavi uygulandı.

Tüm hasta grubunda median OS 57ay (SD±4 ay), 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %96, %92 ve %49 olarak tespit edildi. Metastazektomi operasyonu sonrası izlenen lezyonu olmayan hastalarda median DFS 31ay (SD±3 ay), 1, 3 ve 5 yıllık DFS oranları sırasıyla %86, %42 ve %1 olarak saptandı. Metastazektominin şekline göre sağkalım değerlendirildiğinde wedge rezeksiyon yapılanlarda median OS 58 ay (SD±5 ay), lobektomi yapılanlarda ise 50 ay (SD±2 ay) olarak bulundu. Perioperatif mortalite izlenmedi.

Rezeksiyon türüne göre sağkalım incelendiğinde R0 rezeksiyon yapılanlarda median OS 66 ay (SD±5 ay), R1 rezeksiyon yapılanlarda ise median OS 47 (SD±7 ay) ay olarak bulundu. Sağkalım analizleri primer tümör yerleşimine göre değerlendirildiğinde kolon yerleşimli tümörü olanlarda median OS 45 (SD±6ay), rektum yerleşimli olanlarda ise median OS 63 (SD±4 ay), idi.

Sonuçlarımız kolorektal kanser akciğer metastazlarının cerrahi rezeksiyonunun, genel sağkalım süresinin uzamasına katkı sağladığına ilişkin literatür bilgilerini desteklemektedir. Özellikle R0 rezeksiyon uygulanması ve akciğer metastazektomisi girişim şekli olarak wedge operasyonunun yapılması uzun süreli sağkalım bakımından önem taşımaktadır.

SUMMARY

Colorectal cancer is the third most common cancer type in the world.

Approximately 50%-60% of patients would have developed –synchronous or metachronous- distant metastasis. Surgical resection of hepatic and/or pulmonary metastases of colorectal cancer have significantly prolonged in disease-free and overall survival and therefore it's widely to be put into practice in last years.

In this research, we evaluated twenty nine patients who underwent metastasectomy for lung metastases due to colorectal cancer and be treated in Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Hospital. Demographic, perioperative, laboratory, radiological and chemotherapy as well as survival data were obtained by retrospective chart review. Six (20,7%) patients had synchronous metastasis, while 23 (79,3%) patients had metachronous metastasis. All of 29 patients based on our study, the lung metastases were resectable. During lung metastasectomy operation, all of 29 patients had lung metastase and 24(%82.8) patients of them had isolated lung metastase, the other 5 (%17.2) patients had both liver and lung metastase.

All patients were applied lung metastasectomy, while 5 (17.2%) patients were applied both liver and lung metastasectomy. Before lung metastasectomy operation 18 (%62.1) patients underwent neoadjuvant chemotherapy, the other 11(%37.9) patients were applied directly lung metastasectomy.

Wedge resection was applied to 24 (%82.8) patients and lobectomy was applied to 5(%17.2) patients. R0 resection was obtained in 17(58.6%) patients, while R1 resection were performed in 12(41.4%) patients respectively.

According to the type of metastasectomy, the over all survival(OS) is evualated that the patients who underwent wedge resection observed median OS 58 mounts and who underwent lobectomy observed 50 mounts. There was no perioperative mortality.After metastasectomy operation adjuvant therapy was applied to all of the patients.

All patients a median OS of 57 months (SD \pm 4 months), 1, 3, and 5-year survival rates were orderly identified 96%, 92% and 49%.Metastazektomi operasyonu sonrası izlenen lezyonu olmayan hastalarda median DFS 31ay (SD \pm 3 ay), 1, 3 ve 5 yıllık DFS oranları sırasıyla %86, 3, %42 ve %1 olarak saptandı.

While the median disease-free and overall survivals after initial metastasectomy were 31months(SD \pm 3 months), respectively, the 1-year, 3-year and 5-year disease-free and overall survivals rates were 86.3%, 42% and 20%, and 1%.

According to the type of resection, the over all survival(OS) is evaluated that the patients who underwent R0 resection observed median OS 66 months(SD±5 months), and who underwent R1 resection observed OS 47 (SD±7 months) months.

The over all survival(OS) is appreciated according to primary tumor localization that the patients who had located colon observed median OS 45 months(SD±6 months), and who had located rectum observed OS 63 months(SD±4 months).

Our results comparable with the results reported in the literature in which surgical resection of lung metastases due to colorectal cancer improves overall survival. Particularly, it is important to obtain R0 resection and wedge resection for more long life in this patients.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser, insanlarda en sık görülen üçüncü kanser türüdür (1, 2). Gastrointestinal sistem kanserleri içinde ise en sık görülen malignite olup, kanser nedenli ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır (2, 3). Bu hastalarda metastaz gelişimi başlıca ölüm nedeni olup, en sık metastaz bölgeleri karaciğer, akciğer ve peritondur. Akciğer ve karaciğerin kapiller ağlardan zengin olması ile kalp debisinin tümünün akciğerden geçmesinin bu organlara daha sık hematojen metastaz olmasını açıklamaktadır.

Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %20-25'inde tanı anında uzak metastaz (senkron metastaz) mevcuttur (4). Rezeksiyon uygulanan ve adjuvan tedavileri yapılan hastaların ise yaklaşık %40-50'sinde hastalık seyri sırasında metastaz (metakron metastaz) gelişebilmektedir (5). Tedavisiz bırakıldığında metastatik olguların prognozu kötü olup, median sağkalım 5-9 ay kadardır (6). Metastatik kolorektal kanserlerin temel tedavisi sistemik tedavi olup, metastazın yalnız karaciğer ya da akciğerde olduğu durumlarda ilaveten metastazektomi şeklinde cerrahi yaklaşımlar uygulanmaktadır. Sistemik tedavide çoğunlukla fluoropirimidin grubu kemoterapötik ilaçlar kullanılmakta ve sıklıkla oksaliplatin ve irinotekan gibi kemoterapötik ajanlarla kombine edilmektedir. Son yıllarda kullanıma giren hedefe yönelik ajanların (bevasizumab, setuksimab gibi) da eklenmesiyle hem etkinlikte artış olmuş hem de yüksek yanıt oranları sağlamaları nedeniyle indüksiyon tedavilerinin ilgi odağı haline gelmiştir (7, 8).

Kolorektal kanser metastazları içinde karaciğer ve akciğer metastazları özellikle tedavi yaklaşımını belirlenmesi bakımından ayrı bir önem taşımaktadır. Bu grup hastalarda sistemik tedavinin yanısıra lokal ablatif yaklaşımlar da yaygın olarak uygulanmaktadır. Kolorektal kanserlere bağlı karaciğer metastazlarında hepatik rezeksiyon tek küratif tedavi seçeneği olup, %25-40 oranında 5-yıllık sağkalım oranları bildirilmektedir . Bugün için hepatik rezeksiyon altın standard bir tedavi yaklaşımıdır (9, 10). Ayrıca hepatik rezeksiyonun güvenli bir işlem olduğu ve mortalite oranının %5'in altında olduğu bildirilmektedir (10). Cerrahi rezeksiyona uygun olmayan hastalarda ise parsiyel hepatik rezeksiyon, lokal ablatif tedaviler, hepatik arter infüzyonu, sistemik kemoterapi ile birlikte izole hepatik perfüzyon gibi lökoregional tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır (9).

Sadece akciğere sınırlı metastazı olan hastaların multiorgan metastazı olan hastalara göre lokal ya da sistemik tedavi seçenekleri bakımından daha uygun biyolojiye sahip oldukları belirtilmektedir. Metastatik akciğer hastalığından ölen hastalar üzerinde yapılan bir otopsi çalışmasında; hastaların %20'sinde akciğerlerin tek başına metastaz alanı olduğu

gösterilmiştir. Bu durum akciğer metastazların cerrahi rezeksiyonunun yaşam süresini uzatabileceğini akla getirmektedir. Tüm metastazlar içinde komplet rezeksiyon uygulanabilen hastalar, anrezektabl hastalara göre daha uzun sağkalıma sahiptir. Rezektabl akciğer metastazı olan hastaların yaklaşık %20 ile 40'ında 5 yıldan daha uzun sağkalımların elde edildiği gösterilmiştir (11). Bunun dışında karaciğer ve akciğer metastazlarının aynı anda veya ardışık olarak rezeke edilmesinin sağkalımı uzattığı bildirilmektedir (12).

Literatürde kolorektal kansere bağlı karaciğer ve akciğer metastazlarında sağkalım ve prognoz üzerine etkili çeşitli faktörler bildirilmiştir. Bu parametreler içerisinde yaş, cinsiyet, lokalizasyon, primer hastalığın evresi, primer hastalığın seviyesi, metastatik nodül boyutu, metastatik nodül sayısı, lenf bezi metastazı değerlendirilmesi, tekrarlayan metastazlar, preoperatif karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyi, akciğer cerrahisi öncesi almış olduğu neoadjuvan kemoterapi, neoadjuvan kemoterapinin türü ve aldığı kür sayısı, cerrahi rezeksiyon sonrası almış olduğu adjuvan kemoterapi türü ve kür sayısı ile hastalıksız yaşam süresi belli başlı parametreleri oluşturmaktadır.

Bu çalışmada kolorektal kansere bağlı akciğer metastazı olan hastalarda uygulanan metastazektomi yaklaşımlarının sağkalım ve prognoz üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kolorektal Kanserler

2.1.1.Epidemiyoloji

Kolorektal kanserler tüm kanserler içinde üçüncü sıklıkta izlenen kanser türüdür (1, 2). Gastrointestinal sistem kanserleri içinde ise en sık görülen malignite türü olup, kanser nedeni ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır (2, 3). Amerika Birleşik Devletleri'nin de 2013 yılında yaklaşık olarak 142.820 yeni kolorektal kanser tanısının konulacağı, bunun yaklaşık 102.480'i kolon, 40.000'inin rektum kanseri olacağı tahmin edilmektedir (13). 1990 yılından beri her yıl ortalama %3 oranında kolorektal kanserden ölümlerin azaltılmış olmasına rağmen yine yaklaşık olarak 52.390 Amerika'nın 2013 yılında kolorektal kanserden dolayı ölmesi tahmin edilmektedir (14). Hala ABD'de kanser ölümlerinin ikinci en sık görülen nedenidir (15). Kolorektal kanser Avrupa'da 2. sıklıkta görülen kanser türüdür (%13.2). Avrupa'da yılda 212, 000 kişi kolorektal kanser sebebiyle hayatını kaybetmektedir (15). Kolorektal kanserlerin yaklaşık 1/3'ü rektum kanseridir.

Kolorektal kanser insidansı, gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha fazladır; bu durumun fazla kırmızı et ve yağ tüketimi ve obezite ile sonuçlanan fiziksel aktivite azlığı ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Kolorektal kanserin görülme insidansının düşük olduğu bölgelerden gelen göçmenlerin sonraki jenerasyonlarında izlenen artmış kolorektal kanser insidansı, yaşadıkları bölgenin genel kolorektal kanser görülme insidansını göstermektedir (1, 3). Buradan hareketle diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinin, kolorektal kanserleri önlemede öne çıkan özellikler olduğu kabul edilmektedir.

Kolorektal kanser prevalansı, genel olarak erkeklerde kadınlara göre daha fazla olmakla birlikte, kolon kanseri kadınlarda, rektum kanseri erkeklerde daha sık görülmektedir(3). Yaş, kolorektal kanser insidansını diğer demografik faktörlerin hepsinden daha fazla etkilemektedir; sporadik kolorektal kanser insidansı, tüm gruplar için 45 yada 50 yaş üzerinde dramatik olarak artış göstermektedir. Vakaların % 50'sini 60 ve üzerindeki yaştaki hastalar oluşturmaktadır(1, 2). Endüstriyel ülkelerde 40 yaşından gençlerde rastlanma oranı % 10'un altında olmakla beraber ülkemizde % 20'ye yakındır (6) .

Kolorektal kanser etyolojisinde çok sayıda faktörün rol oynayabileceği düşünülmekle beraber kesin neden bilinmemektedir; genetik, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar hastalığın kalıtsal ve çevresel faktörlerin biraraya gelmesi sonucu ortaya çıktığını

göstermektedir (1, 3). Etiyolojik faktörler üzerine geliştirilen hipotezler altı başlık altında toplanabilir:

2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez

2.1.2.1. Genetik Faktörler:

Kolorektal kanserlerin yaklaşık olarak % 25'i, birinci derece akrabalarında kolorektal kanser öyküsü olan kişilerde görülmektedir. Spesifik olarak kalıtılan (APC geni) ve kazanılmış genetik anormallikler (ras geni nokta mutasyonu, c-myc gen amplifikasyonu, 5, 8, 17 ve 18. Kromozomların spesifik bölgelerinde allel delesyonu) kolonik mukozanın normalden maligniteye doğru ilerlemesinde sorumlu ara basamaklar olarak görülmektedirler(16, 17). Kolorektal kansere predispozisyon yaratan iki kalıtsal sendrom bilinmektedir:

1) Familial adenomatöz polipozis (FAP):

Otozomal dominant kalıtılan ve kolonda çok sayıda polipe karakterize bir hastalıktır.

Gardner Sendromu, Turcot Sendromu, Oldfield Sendromu ve Peutz Jeghers Sendromu FAP'in varyantı olan, kolonda çok sayıda polip varlığı ile seyreden diğer hastalıklardır. Bu sendromlardan gelişen kanserler, sporadik vakalara göre daha genç yaşta ortaya çıkmaktadır(17).

2) Herediter Nonpolipozis Kolon Kanseri (HNPCC):

Lynch Sendromu olarak da bilinir ve otozomal dominant kalıtılır. Kolon dışı kanserlerle birlikteliğine göre Lynch-1 ve Lynch-2 sendromu olarak ikiye ayrılmaktadır. HNPCC klinik tanısı için, "International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma", "Amsterdam Kriterleri" olarak bilinen esasları belirlenmiştir(16, 17) Buna göre;

a- Ailede biri yakın olmak üzere iki ya da üç bireyde histolojik olarak gösterilmiş kolorektal karsinom vakası bulunmalıdır.

b- Kolorektal karsinomlar en az iki jenerasyonda ortaya çıkmalıdır.

c- Kolorektal kanserlerden biri ya da ikisi 50 yaşın altında tanı almış olmalıdır.

2.1.2.2. Diyet:

Kırmızı et ağırlıklı, hayvansal yağdan zengin, yüksek kalorili, lifden fakir ve vitamin ve eser elementlerden yoksun beslenme kolorektal kanser gelişme riskini artırıcı faktörler olarak pek çok çalışmada işaret edilmektedir. Bu faktörler, barsak epitelini ile direk temasta olan intraluminal mikrofloranın ve içerişinin değişmesine (anaerob ortam oluşumu), epitel hücre membranlarında yağ asidi oranlarının yükselmesine, lipid peroksidasyon radikallerinin artmasına neden olur. Liften zengin besinlerin barsak geçiş zamanını hızlandırdığı, bu nedenle kolon mukozasının potansiyel karsinojenlere maruziyetinin azaldığı ve fekal hacmi arttırması nedeni ile de kanserojenlerin etkilerini hafiflettiği öne sürülmektedir. Diyet ile alınan kalsiyumun kolon mukozasında proliferasyonu azaltıcı etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar da vardır(1, 3, 18)

2.1.2.3. Polipler:

Kolorektal kanserlerin % 33'ünün etyolojisinde polip bulunmuştur. En sık görülen polip tipi hiperplastik polipler olup, malignite potansiyeli yoktur. Adenomatöz polipler ise 2. sıklıkta görülen ve neoplastik tipte poliplerdir. Adenomatöz poliplerin % 1'inden azı maligndir; çapı 2 cm'den büyük, sapsız, villöz yapıda, multipl ve displazik özellik gösteren adenomatöz polipler, kolorektal kanser gelişimi açısından risk oluşturmaktadırlar(17, 18)

2.1.2.4. Enflamatuvar Barsak Hastalıkları:

Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı, kolorektal kanser gelişimine yol açabilen prekanseröz hastalıklardır. Özellikle Ülseratif Kolit'de hastalık süresi ile ilişkili olarak ilk on yıldan sonra kolorektal kanser gelişim riski her yıl için katlanarak artış göstermektedir. Pankolit tablosunun geliştiği hastalarda risk daha fazladır(1, 3, 18)

2.1.2.5. Karsinojenler:

Feçeste bulunan ve mikroflora tarafından üretildiği düşünölen fekapentanlar, kolon mukozasına potent mutajenlerdir. Kolesterolün metabolik ürünlerinden ortaya çıkan 3-ketosteroidler, potansiyel tümör inisiyatörü ve promotordurler. Yağlı yiyeceklerin alımı sonucu salınan yüksek miktardaki safra asitlerinin, gastrointestinal mukozada proliferasyonu indüklediği düşünölmektedir. Etin yüksek ısıda kızartılarak pişirilmesinden oluşan benzopiren bileşikleri de kolorektal kanser oluşumunda sorumlu tutulan karsinojenlerdendir(18)

2.1.2.6. Diğer Faktörler:

Sigara ve alkol kullanımı, tüm kanser türlerinde olduğu gibi kolorektal kanser etyolojisinde de sorumlu tutulan faktörlerdendir. Ayrıca Human papilloma virüs enfeksiyonlarının kolon mukozasında benign ve malign tümörlere neden olabileceğine dair veriler mevcuttur(18).

2.1.3. Klinik bulgular:

Kolorektal kanser (CRC) belirtileri genellikle lümen veya komşu yapılar içerisine tümörün büyümesi nedeniyle. Semptomlar çoğunlukla gelişmiş bir tümör nedeniyle. Semptomatik CRC ile başvuran hastaların çoğunluğunda hematokezya, melena, karın ağrısı, açıklanamayan demir eksikliği anemisi veya barsak alışkanlıklarında değişiklikler vardır. Potansiyel rezektabl kolon kanseri ile başvuran hastalarda ilk semptomların sıklığı çeşitli çalışmalarda farklı sıklıkta rapor edilmiştir.(15, 19) Bazı hastalarda birden fazla başvuru yakınması olabilir.

Karın ağrısı % 44, barsak alışkanlıklarında değişiklik % 43, hematokezya veya melena % 40, kaşeksi % 20, diğer gastrointestinal semptomlar olmaksızın anemi % 11 ve kilo kaybı % 6 sıklıkta rapor edilmiştir. 15 çalışmalık bir meta-analiz CRC tanısı için bireysel semptomların duyarlılığının zayıf olduğu sonucuna varmıştır (% 5-64) ve yaygınlığı düşük hastalık için bekleneceği üzere özgüllüğü sınırlıdır(20).Ancak, koyu kırmızı renkli rektal kanama ve abdominal kitlenin birlikteliği, özgüllüğü % 95'in üzerine çıkarmıştır.

Karın ağrısı, parsiyel obstrüksiyon, peritoneal yayılım, yaygın peritonite neden olan perforasyon nedeniyle olabilir. Barsak alışkanlıklarında değişiklikler sağ taraftan ziyade daha çok sol taraftan kaynaklanan CRC'ler için daha sık görülen bir belirtidir çünkü proksimal kolonda fekal içerik sıvıdır ve lümen çapı daha geniştir, bu nedenle tıkanma semptomlarının olması daha az olasıdır. Kanserler plak benzeri lezyonlar şeklinde gelişebilir veya bağırsağı kuşatarak radyolojik görüntüleri üzerinde görülen "elma-çekirdek" tanımını oluşturabilir. Hematokezya kolon kanserinden ziyade çok daha sıklıkla rektal kanser nedeniyle olur. Tanınmayan kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi sağ taraflı CRC'ler de daha sık görülür ve sıklıkla geçikmiş tanıyla ilişkilidir(21). Kilo kaybı kolonoskopi için hasta sevkini ortak bir nedendir ama CRC'nin nadiren tek başına görülen bir semptomudur(1, 22). Daha az sıklıkla görülen CRC semptomları, bir tıkanmanın belirtileri olabilecek olan karın şişliği, bulantı ve kusmadır.

Amerika Birleşik Devletleri'n de yapılan çalışmalarda tanı anında CRC'li hastaların yaklaşık %20'sinin metastatik olduğu saptanmıştır(23).CRC hematojen ve lenfatik yolla yayılır, aynı zamanda komşuluk ve transperitoneal yollarla da yayılabilir. En sık metastaz bölgesel lenf düğümleri, karaciğer, akciğer ve karın zarıdır. Sağ üst kadranda ağrısı, karın şişliği, erken doyma, supraklaviküler lenfadenopati veya periumbilikal nodüllerin varlığı genellikle ilerlemiş metastatik hastalığın sinyalleridir.

Bağırsağın venöz drenajının portal sistem vasıtasıyla olmasından ötürü hematojen yayılım genellikle ilk olarak karaciğere, daha sonra sırasıyla akciğerlere, kemiğe ve beyin dahil olmak üzere birçok diğer bölgeye olabilir.Bununla beraber distal rektumdan köken alan tümörler, inferior rektal ven, portal sistemden ziyade, vena cava inferiora drene olduğundan, ilk başlangıç metastazını Akciğer'e yapabilir.

Tanı anında semptomatik olan hastalar genellikle ileri evre hastalığa ve bu nedenle daha kötü prognoza sahiptirler(24, 25). Bir raporda, semptomatik ve asemptomatik hastalarda beş yıllık sağkalım oranı % 49'a karşı % 71'dir (24). Semptom sayısı kolon kanserinde sağkalım ile ters orantılıdır ancak rektum kanserinde aynı durum söz konusu değildir(26). Bununla birlikte, şaşırtıcı bir şekilde, semptom süresi prognoz üzerine doğru bir belirleyici etken değildir. Obstrüksiyon ve / veya perforasyon, nadir olmakla beraber, evreden bağımsız olarak kötü prognoz göstergesidir (19, 27, 28).

Primer tümörün yeri de prognostik öneme sahiptir. Peritona ulaşan kanserlerin daha proksimalden kaynaklanan kanserlere göre 5 yıllık sağkalım oranı çok daha düşüktür(29, 30).Ayrıca rektum içinde distal tutulumlu kanserler, proksimal tutulumu göre daha kötü prognoza sahiptirler. Son 50 yılda gerek A.B.D'de, gerekse uluslararası kayıtlarda kademeli olarak sağ taraflı ve proksimal kolon kanserlerine doğru bir kayma gözlenmiştir(31, 32) Bir örnek olarak, Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuç Bulguları (SEER) veritabanı elde edilen veriler göstermektedir ki, 1978 ve 1998 yılları arasında, splenik fleksura kökenli kolon kanserler, beyazlarda %34'den %40'a, siyahlarda %37'den %44'e yükselmiştir(31).

Senkron kolorektal tümörler; iki yada daha çok sayıda primer tümörün, metastaz veya uzanım ilişkisi olmadan, yani normal barsak mukozası bırakarak, varlığı olarak tanımlanmıştır. Hastalarda % 3-5 sıklıkta gözlenir. Senkron primer tümörler, ileri evre hastalıkla benzer prognoz göstermektedir.(33, 34)

Metakron kolorektal tümörler, tanıdan en az altı ay sonrasında, anastomoz bölgesi haricinde başka bir alandan yeni bir tümörün gelişmesi durumudur. Postoperatif, beş yıllık

izlemde % 1, 5-3 sıklıkla görülmektedir. Sağ kalımın dekadlara yayılması ile sıklık % 10 seviyesine yaklaşmaktadır.

2.1.4.Tanı:

Kolorektal kanserlerin tanısı, orta yada yüksek riskli hastaların rutin tarama tetkikleri sırasında veya bir yada birkaç semptomu olan ve CRC şüphesi ile tetkik edilen hastaların tetkiki ile konulabilir. Kolon ve rektum kanserinin büyük çoğunluğu mukozadan köken alan adenokanserlerdir. Kolonoskopi, semptomatik bireylerde kalın barsaklardaki lezyonun yerinin tespit edilmesi ve eş zamanlı lezyondan örnekleme yapılabilmesine olanak verdiğinden, hem senkron tümörleri tespit etmek hem de polipleri çıkarmak için ve en doğru tanısal araçtır. Çoğu kolorektal kanserler büyük kitleler halindedir ama bazıları nispeten düz ya da daha basık lezyonlardır. Bu kanserlerin kolonoskopik olarak görüntülenmesi zor olan, polipoid olmayan (düz) adenomlardan ortaya çıkabileceği düşüncesi kabul edilmektedir(35). Paris Sınıflandırması gastrointestinal neoplastik lezyonların tanımını standartlaştırmak amacıyla geliştirilmiştir(36).

Fleksibl sigmoidoskopi ile desteklenmiş hava kontrastlı baryum lavman (BE), bazen semptomatik hastaları değerlendirmek için kullanılır, ama bu kombinasyonun tanısal değeri alt tractus semptomlarının değerlendirilmesinde kolonoskopi'ye göre daha düşüktür. Kolonoskopi ile ulaşılamayan tümörlerde yada teknik nedenlerden dolayı ulaşılamayan kanserlerde (örneğin; parsiyel tümör tıkanıklığı, kolonoskopi için yeterli temizlik yapılmamış olması gibi) çift kontrast BE ya da BT kolonografi, biyopsi ya da polip çıkarılması imkanı olmamasına rağmen, radyolojik bir tanı sağlayabilir. Gelişmekte olan kapsül kolonoskopi umut vaat etmektedir.(37, 38).

Kolorektal kanserin, tanısal testlerden herhangi biri ile tespit edilmesi halinde, tüm kalın barsak olası senkron lezyon açısından taranmalıdır. Malign obstrüksiyon nedeniyle preoperatif tam kolonoskopi olanaklı değilse, kolonun geri kalan kısmı rezeksiyondan hemen sonra taranmalıdır.

2.1.5.Patoloji

Kolorektal kanserlerin % 90'ı adenokarsinomdur; adenokarsinomların % 20'si iyi diferansiye, % 60'ı orta derecede diferansiye, % 15-20'si de az diferansiye adenokarsinom olarak ayrılmaktadır. Kolorektal kanserlerin yaklaşık % 10'unu ise müsinöz kanserler oluşturmaktadır. Skuamöz ve adenoskuamöz kanserler ise nadir olarak bildirilmektedir. Tüm

kolon kanserlerinin 2/3'ü rektum, rektosigmoid ve sigmoid kolonda lokalizedir; 1/3'ü ise kolonun diğer bölgelerine yerleşmektedir. Sol kolon kanserleri, anuler olmaya eğilimlidir ve tıkanma bulguları ile ortaya çıkabilir. Bunun yanında sağ kolon kanserleri ise sıklıkla polipoid yapıdadır ve klinik bulguları siliktir(1, 39).

2.1.6.Evrelleme

Kolorektal tümörlerde TNM sınıflaması

T Primer Tümör

Tx ;Yayılm derinliğinin belirlenemediği tümör

T0 ;Klinik olarak tümör yok.

Tis; Karsinoma insitu ve intramukozal (lamina propria içinde).

T1;Tümör submukozaya invazedir.

T2; Muskularis propria tutulmuştur.

T3; Seroza ve adventisya tutulmuştur.

T4;Periton boşluğu ve komşu organlara invazyon vardır.

N Bölgesel Lenf Bezi Tutulumu

Nx ;Lenf bezi tutulumu değerlendirilmemiş.

N0; Lenf bezi tutulumu yok.

N1; Perikolik veya perirektal lenf bezlerinde 4'ün altında tutulum var.

N2; Perikolik veya perirektal lenf bezlerinde 4 ve üzerinde tutulum var.

M Uzak Metastaz

Mx; Değerlendirilmemiş

M0; Bilinen uzak metastaz yok.

M1 ;Uzak metastaz var.

Evre

Evre 0 : Tis N0 M0

Evre I : T1-2 N0 M0

Evre IIA : T3 N0 M0

Evre IIB : T4 N0 M0

Evre IIIA : T1-2 N1 M0

Evre IIIB : T3-4 N1 M0

Evre IIIC : Herhangi T N2 M0

Evre IV : Herhangi T Herhangi N M1

2.1.7.Prognoz

Çeşitli, histolojik moleküler ve klinik özelliklerin prognostik önemini keşfetmek amacıyla yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen tanı anındaki patolojik evre, kolon ve rektum kanserinde uzun dönemli prognozun en iyi göstergesi olmaya devam etmektedir. Evre III hastalığı olan hastaların sağkalımı özellikle değişkendir ve T evresi ve nodal hastalığın yaygınlığına bağlıdır. 1991 ve 2000 yılları arasında 119.363 kolon kanseri olan hastanın tanı anında tümör evresi (eski 2002 AJCC evreleme kriterleri kullanarak) göre beş yıllık sağkalım oranları SEER ((Gözetim, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar) raporlarına göre veritabanı aşağıdaki gibidir;(40)

Evre I (T1-2 N0) — 93%

Evre IIA (T3N0) — 85%

Evre IIB (T4N0) — 72%

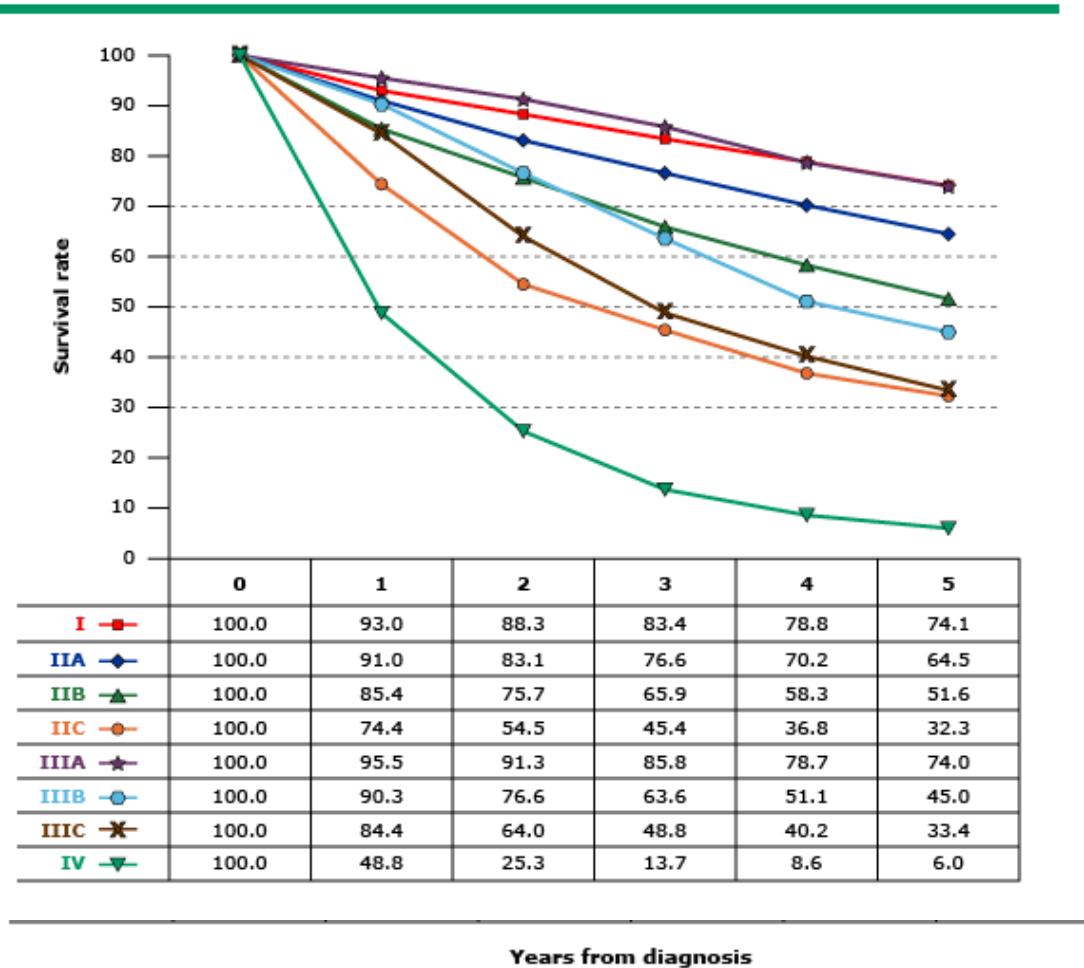
Evre IIIA (T1-2 N1) — 83%

Evre IIIB (T3-4 N1) — 64%

Evre IIIC (N2) — 44%

Grafik 1. Rektum Kanseri Prognoz

Observed survival rates for 9,860 cases with adenocarcinoma of the rectum



Data from the SEER 1973-2005 Public Use File diagnosed in years 1998-2000. Stage I includes 3470; Stage IIA, 2752; Stage IIB, 165; Stage IIC, 268; Stage IIIA, 595; Stage IIIB, 615; Stage IIIC, 761; and Stage IV, 1234.

Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer New York, Inc.

2.1.8. Tedavi

2.1.8.1. Cerrahi:

Kolon ve rektum kanserlerinin primer tedavisi cerrahidir ve hastaların % 50'sinde kür sağlanabilmektedir. Cerrahide temel ilke, tümörlü kısım ile birlikte proksimal ve distal normal barsak bölümünün, vasküler, lenfatik akım ve lenf bezlerini içeren barsak mezosuyla birlikte çıkarılmasıdır. Palyatif cerrahi ise sınırlı rezeksiyon, by-pass veya kalıcı stoma uygulamalarını içermektedir.

Tümörün lokalizasyonuna göre sağ hemikolektomi (çekum, çıkan kolon, sağ fleksura ve transvers kolonun sağ yarısındaki tümörler için), sol hemikolektomi (transvers kolonun sol yarısı, sol fleksura, inen kolon ve proksimal sigmoid kolondaki tümörler için), transvers kolektomi (transvers kolonun orta kesiminde yerleşen tümörler için), sigmoid kolon ve proksimal rektum tümörlerinde ise inen kolon, sigmoid kolon ve proksimal rektum rezeksiyon edilir.

Rektum kanserlerinin cerrahisinde üç farklı yöntem uygulanabilmektedir; low anterior rezeksiyon (LAR), rektumun üst ve orta bölümündeki tümörlerde, abdominoperineal rezeksiyon (APR), levatör ve sfinkteri içeren tümörlerde ve koloanal anostomoz ile birlikte total proktektomi ise rektumun alt kesiminde yerleşen fakat levator ve sfinkteri içermeyen tümörlerde yapılabilmektedir(1, 39).

2.1.8.2. Radyoterapi:

Kolorektal kanserlerde primer tedavinin cerrahi olmasına rağmen, tek başına cerrahi ile elde edilen sonuçların yüz güldürücü olmaması yardımcı tedavilerin uygulanmasını gündeme getirmiştir. Kolon kanserleri için lokal nüks gelişimi ve morbidite daha az iken rektum kanserlerinde bu bölgenin kanlanma özelliği nedeniyle nüks önemli bir sorundur ve sağkalımı etkilemektedir. Bu nedenle kolon kanserlerinde radyoterapinin yeri yok iken, rektum kanserlerinin tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Rektum kanserlerinde cerrahi sonrası lokal nüks oranları, tümörün invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumuna göre değişmektedir. Lokal nüks oranları Evre I'de (T1-2N0M0) % 10'dan az, T1N1M0-T3N0M0'da % 15-35 ve T3-4N1-2M0'da ise % 45-65 oranlarında bildirilmektedir.

Rektum kanserlerinde preoperatif dönemde uygulanan radyoterapinin, cerrahi sırasında oluşacak tümör hücre ekiliminin önlenmesi, tümör hacminin küçütülmesi ile rezektabilitenin artması ve APR operasyonu yerine sfinkter koruyucu bir cerrahi girişime olanak sağlaması gibi faydaları vardır. Buna karşılık postoperatif dönemde de radyoterapi uygulanabilir ve bu

dönemde patolojik evre bilinmektedir ve cerrahi sırasında tümör yatağına konulan klipslerin yardımıyla tümör yatağı belirlenip ‘‘boost’’ dozu sınırlı bir alana verilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda preoperatif dönemde radyoterapi alan hastalarda lokal nükslerin daha az görüldüğü ancak 5 yıllık sağkalımda önemli bir fark saptanmadığı bildirilmektedir(41)

2.1.8.3. Metastatik Kolorektal Kanserlerde Tedavi

Metastaz, kanser hücrelerinin primer tümör odağından diğer organlara ve uzak bölgelere hematojen ve/veya lenfojen yolla yayılmasıdır. Kanserün kür olmasındaki en önemli engellerden biri okült metastazların varlığıdır. Akciğer ve karaciğerin kapiller ağdan zengin olması, bu iki organa metastatik yayılım prevalansının yüksek olmasını açıklamaktadır. Geniş otopsi serileri, bütün histopatolojik tümör tipleri düşünüldüğünde, metastaz görülme sıklığı açısından akciğerin, karaciğerden sonra ikinci sırada yer aldığını göstermiştir. Kanser hastalarının % 20-54’ünde, hastalıklarının doğal akışı içerisinde herhangi bir zamanda akciğer metastazı olacağı bilinmektedir.(42, 43) Ekstratorasik metastaz olmayan durumlarda, primer hastalık kontrol altındayken yapılacak komplet rezeksiyonun hastalıksız yaşam süresini ve genel sağ kalımı arttırdığı bilinmektedir. (44, 45) Primer akciğer kanserleri dışında akciğer parankimini tutan diğer tümörler sıklık sırasına göre; meme kanseri, gastrointestinal kanserler, renal kanserler, melanom, sarkomlar, lenfoma ve lösemiler, germ hücreli tümörler ve over tümörleridir.(46)

2.8.1.4. Kemoterapi:

Günümüze değin kolorektal kanserlerin adjuvan tedavisinde birçok kemoterapi ve immünoterapi çalışmaları yapılmıştır. 1970’li yıllarda ‘‘fluorourasil’’ isimli kemoterapi ilacının kolorektal kanserlerde etkinliğinin gösterilmesinden sonra bu ajanın tek başına ya da kombine kullanıldığı pek çok çalışma yapılmıştır(47). 1988 yılında yapılan bir metaanalizde sadece opere edilen hastalar ile operasyon sonrası adjuvan 5- fluorourasil (5-FU) bazlı kemoterapi alan hastaların sonuçları karşılaştırılmış; 5 yıllık sağkalım sadece opere edilenlerde % 2-3 iken kemoterapi alan kolda % 5, 7 olarak saptanmıştır(48).

Fluorourasil, timidilat sentetazı inhibe ederek deoksiüridilik asitin timidilik asite dönüşümünü önleyen bir antimetabolittir. Böylece DNA sentezi etkilenir. Hücre siklusunda S faz spesifik olmasına rağmen diğer fazlarda da dozla ilişkili olarak etkili olabilir; yüksek kan düzeylerinde G1-S fazında, düşük kan düzeylerinde ise G2-M fazında sitotoksik etki göstermektedir(49). Hem bolus hem de infüzyonel uygulamanın beraber uygulandığı rejimler

bu dual etkiyle daha etkili olabilmektedir. Uzamış infüzyon tedavisiyle daha fazla miktarda tümör hücresinin 5-FU ile teması sağlanmaktadır, zira 5-FU'nun 8-14 dakika gibi kısa bir yarılanma ömrü vardır. 5-FU'nun bolus uygulamalarında RNA sentezini inhibe edilirken, devamlı infüzyon uygulamalarında timidilat sentetazın inhibisyonu meydana gelmektedir. İnfüzyonel tedavilerde 5-FU'nun dağılımı bolus uygulamalara göre daha fazladır ve myelosupresyon, stomatit ve el-ayak sendromu gibi değişik toksisiteler sınırlı derecelerde olabilmektedir(50).

5-Fluorourasil temel ilaç olmakla birlikte kolorektal kanserlerin tedavisinde yeni ajanlar da kullanılmaktadır. Bu ajanlardan ilki bir platin içeriği olan oksaliplatin'dir. 5-FU ile oksaliplatin arasında etki açısından sinerjizm saptanmıştır; oksaliplatin ile daha önce tedavi almamış hastalarda % 24, 5-FU rezistan hastalarda % 10 düzeyinde tedavi yanıt elde edilmiştir. Kronomodülasyon rejimlerinde ise 5-FU ve folinik asit'e oksaliplatin eklenmesi yanıt oranlarını % 60 düzeylerine çıkarmıştır. Oksaliplatin'in doz sınırlayıcı yan etkileri, nötropeni ve periferik nöropatidir(51, 52).

Diğer bir ajan, bir camptothecin bileşiği olan irinotekan'dır; DNA replikasyonu sırasında zincir gevşemesini sağlayarak transkripsiyon ve DNA onarımına olanak sağlayan topoizomera I enzimini inhibe eder. Kolon tümörlerinde bu enzimin yüksek oranda bulunduğu bilinmektedir. En önemli yan etkisi akut ve kronik diaredir(53). Irinotekanın 5-FU/LV ile kombine kullanımı hem ilk sıra hem de ikinci sıra tedavide yalnız 5-FU/LV rejimine göre progresyonsuz sağkalım (PSK), genel sağkalım (GSK) ve yaşam kalitesi parametreleri bakımından üstün bulunmuştur (54, 55). Benzer şekilde oksaliplatinin 5-FU/LV ile kombinasyonu da yalnız 5-FU/LV rejimine göre yanıt oranı, PSK ve GSK parametreleri bakımından üstün bulunmuştur (56, 57). Her iki ajan ile yapılan çalışmalarda da median sağkalım 20 ayın üzerine çıkmıştır (21.5 ay). Bu sonuçlardan sonra 5-FU/LV'nin irinotekan veya oksaliplatin ile kombinasyonu standard tedavi haline gelmiştir.

Raltitrexed (Tomudex), spesifik timidilat sentetaz inhibisyonu yoluyla etkili olan bir ajandır. Asteni, diyare, lökopeni, bulantı, kusma ve karaciğer enzimlerinde yükselme en önemli yan etkileridir(58). Antimetabolit ilaçlar grubunda yer alan ve bir pirimidin analogu olan kapesitabin(Xeloda), oral yolla kullanım avantajı sağlayan bir ön-ilaç olup tümör dokusunda aktifleşir(51). Diğer bir oral yolla kullanılan prodrug ajan Urasil+Tegafur (UFT)'dur. Urasil, Tegafur'un dihidropirimidin dehidrogenaz enzimi tarafından parçalanmasını inhibe etmekte, böylece Tegafur'dan ortaya çıkan 5-FU'in yarı ömrünü uzatmaktadır. Yan etkileri, diare, mukozit, bulantı ve kusmadır(59).

Kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılan ilaç rejimleri arasına yakın dönemde epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)'ne karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan setuksimab ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)'ne karşı geliştirilmiş monoklonal antikor olan bevasizumab eklenmiştir. Setuksimab ile yapılan çalışmada, irinotekan'a refrakter metastatik kolorektal kanserli olgularda özellikle irinotekan ile birlikte uygulandığında hastalık kontrolü ve PSK bakımından avantaj sağlamıştır (60). Benzer şekilde bevasizumab ile yapılan çalışmada da metastatik kolorektal kanserli olgularda ilk sıra tedavi olarak bevasizumabın bolus 5-FU/LV ve irinotekan (IFL) kombinasyonuna eklenmesi tek başına IFL rejimine göre yanıt oranı, PSK, GSK ve yanıt devamlılık süresi bakımından üstün bulunmuştur (61). Bu sonuçlardan sonra bevasizumab metastatik hastalıkta ilk sıra tedavide 5-FU/LV ve/veya irinotekan tedavisine, setuksimab ise irinotekan temelli tedaviye eklenmek suretiyle yaygın olarak kullanıma girmiştir.

2.1.8.4.1. Adjuvan Kemoterapi:

2.1.8.4.1.1.Kolon Kanseri

Lenf nodu pozitif (Evre III) kolon kanserli hastalarda adjuvan tedavinin, gerek hastalıksız sağkalım gerekse de genel sağkalım açılarından olumlu katkısı pek çok çalışmada gösterilmiştir(62, 63). MOSAIC (Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-fluorourasil/leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer) çalışmasında, tam olarak rezeke edilmiş 2246 Evre II ve III kolon kanserli hastada adjuvan FOLFOX-4 tedavisi, 5-FU/LV tedavisi ile karşılaştırılmıştır: Evre III hastalar için 4 yıllık hastalıksız sağkalım, FOLFOX-4 kolunda % 69.7, 5-FU/LV kolunda % 61 olarak tespit edilmiştir. Evre II hastalar için bu oranlar sırasıyla % 85.1 ve %81.3'dür (64, 65).

NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) çalışmasında da 2407 Evre II ve III kolon kanserli hastada FLOX tedavisi (bolus 5-FU/LV ve oksaliplatin) haftalık 5-FU/LV tedavisi ile karşılaştırılmıştır: 3 yıllık hastalıksız sağkalım FLOX kolunda % 76.5 iken haftalık 5-FU/LV kolunda % 71.6 olarak izlenmiştir(66). Hastalarda gelişen grade 3 toksisite açısından FOLFOX-4 tedavisi daha az riskli olarak izlenmiştir. Evre III kolon kanserli hastaların adjuvan tedavisinde karşılaştırılan bir başka ajan, oral kapesitabin'dir; hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açılarından oral kapesitabin, intravenöz bolus 5-FU/LV' e eşit sonuçlar vermiştir(67). Bu çalışmalar ışığında Evre III kolon kanserli hastalarda önerilen adjuvan tedavi rejimleri şunlardır:

- 1) 5-FU + yüksek doz haftalık leucovorin
- 2) 5-FU + leucovorin (5 gün)
- 3) FOLFOX-4
- 4) Modifiye FOLFOX-6
- 5) Tek ajan oral kapesitabin
- 6) FLOX

Yukarıda bahsedilen ve metaanalizi yapılmış diğer benzer çalışmalar, adjuvan kemoterapinin Evre II kolorektal kanserli hastalarda bir sağkalım avantajı sağlamadığını göstermektedir. Bu nedenle günümüzde Evre II kolorektal kanser için standart tedavi izlemdir(68, 69). En son ASCO kılavuzlarında nüks açısından yüksek riskli hastalarda (T4 tümör, kötü histolojik grade, peritümöral lenfovasküler tutulum, barsak obstrüksiyonu, obstrükte veya perforate T3 tümörler, belirlenemeyen veya pozitif cerrahi sınır, yetersiz lenf nodu örnekleme olan hastalar) adjuvan kemoterapinin yararlılığının daha yüksek olduğu, bu nedenle bu grup hastalarda yarar-zarar değerlendirmesi yapılarak adjuvan tedavi kararı verilmesi yönünde tavsiyeler yer almaktadır.

2.1.8.4.1.2. Rektum Kanseri:

Rektum kanseri gerek bulunduğu bölgede diğer organlarla yakın komşuluğu gerekse kanlanımının zengin olması nedeniyle kolon kanserine göre daha fazla lokal nüks ve metastaz oranlarına sahiptir. Bu nedenle günümüzde preoperatif veya postoperatif radyoterapi rektum kanseri için standarttır. Radyoterapiye radyoduyarlılaştırıcı olarak 5-FU 225 mg/m²/gün veya kapesitabin 825 mg/m²/günde iki kez olmak üzere kemoterapi ajanlarının eklenmesi, hem lokal kontrol hem de uzak metastaz oranlarını düşürmekte dolayısıyla genel sağkalımı arttırmaktadır (70, 71, 72). Preoperatif kemoradyoterapi alan evre II ve III rektum kanserli hastalarda postoperatif adjuvan kemoterapi çalışmaları yapılmaktadır. Bu çalışmalarda FOLFOX rejiminin tek başına ya da bevacizumab ile kombinasyonları üzerinde durulmaktadır(73).

2.1.8.5. Sistemik Tedaviler:

Metastatik kolorektal kanserlerin temel tedavisi sistemik tedavidir. Kolorektal kanserlere bağlı senkron karaciğer metastazı olan hastaların, metakron karaciğer metastazı saptananlara göre daha yaygın bir hastalığa ve kötü prognoza sahip olduklarına dair bilgiler

mevcuttur. Retrospektif bir çalışmada, senkron karaciğer metastazları saptanan hastaların metakron metastaz gelişen hastalarla karşılaştırıldığında daha çok karaciğer bölgesinde metastatik lezyon ve bilober tutulumuna sahip oldukları izlenmiştir(74). Metastatik kolorektal kanserli olgularda kemoterapi iki şekilde uygulanmaktadır. Bunlardan ilki preoperatif (neoadjuvan) kemoterapi olup çoğunlukla başlangıçta unrezektabl olan olgularda uygulanmaktadır. İkincisi ise postoperatif (adjuvan) kemoterapi olup rezektabl olgularda hepatic rezeksiyonu takiben rekürrens riskini azaltmak için kullanılmaktadır.

2.1.8.5.1. Hepatik rezeksiyon öncesi (preoperatif) kemoterapi:

Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık olarak % 15-25'i senkron karaciğer metastazları ve % 10'u senkron akciğer metastazları ile başvururlar(75). Metakron metastazlar ise, primer kolorektal kanser tedavisi sırasında veya tedavinin tamamlanmasını takiben, sıklıkla da karaciğerde ortaya çıkarlar. Tanı anında senkron karaciğer metastazı saptanan kolorektal kanserli hastaların % 80-90'ının başlangıç tetkikleri sonucunda unrezektabl hastalığa sahip oldukları izlenmiştir(76).

Karaciğer metastazlı olgularda metastazektomi sonrası uzun süreli sağkalım sonuçlarının elde edilmesi(77), son dönemlerde özellikle karaciğer metastazlarının rezektabilitesini artırmaya yönelik neoadjuvan yaklaşımlara ilgiyi artırmıştır. Neoadjuvan kemoterapi, mikrometastatik hastalığın daha erken dönemde tedavisinin sağlanması, kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesi (postoperatif tedavinin planlanmasında yardımcı ve prognostik olabilir) ve metastaz boyutunun küçülmesini sağlayarak rezektabiliteyi artırması gibi avantajlara sahiptir. Ayrıca neoadjuvan kemoterapiye rağmen progresyon gösteren olgularda hepatic rezeksiyon sonrası rekürrens riskinin yüksek olduğu, bu nedenle neoadjuvan kemoterapiye yanıt alınamayan hastaların gereksiz cerrahiye maruz kalmalarının önlenmiş olacağı belirtilmektedir (78, 79). Preoperatif dönemde kemoterapi uygulaması, sınırda rezektabl hastalığı olan ya da hastalığı başlangıçta unrezektabl olan ancak kemoterapi ile rezektabilite potansiyeli olan vakalarda uygundur. Neoadjuvan kemoterapinin daha önce kemoterapi almamış ya da ilk kemoterapisini 12 ay içerisinde almamış olan hastalarda daha faydalı olabileceği bildirilmektedir(78).

Başlangıçta unrezektabl olan kolorektal kanser karaciğer metastazlarında preoperatif kemoterapinin yerine ilişkin ilk değerlendirme bir retrospektif çalışmada Fransızlar tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu değerlendirmede rezeksiyon oranı % 16 ve 5 yıllık sağkalım oranı da % 40 olarak bildirilmiştir (80). Eski jenerasyon tedavilerle elde edilen sınırlı sonuçlar,

irinotekan (81) ve oksaliptatin (82) gibi yeni jenerasyon kemoterapötik ajanlarla, bevasizumab (73) ve setuksimab(83) gibi hedefe yönelik ajanların eklenmesinden sonra belirgin iyileşme göstermiştir.

Unrezektabl karaciğer metastazı olan olgularda sistemik kemoterapiyle birlikte intrahepatik kemoterapi uygulamaları da araştırılmıştır. Birkaç çalışmada sağkalım avantajı gösterilmiş olsa da sistemik kemoterapiye regional kemoterapinin eklenmesinin sağkalıma anlamlı bir katkısının olmadığı belirtilmektedir (9).

Rezektabl karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli olgularda preoperatif kemoterapinin rolü tam olarak bilinmemektedir. Bu durumda olası sorunlardan biri, preoperatif kemoterapi sonrasında hastalıkta progresyon gelişme riskidir. Bu nedenle başlangıçta rezektabl olan vakalara preoperative kemoterapi uygulanacaksa, kemoterapi süresinin yaklaşık üç aylık bir periyodu geçmemesi önerilmektedir. Diğer bir sorun, kemoterapi ilaçlarına bağlı karaciğerde gelişen hepatosteatoz tablosunun karaciğer rezervine olumsuz etkisidir. Potansiyel olarak rezektabl karaciğer metastazlarının tedavisi ile ilgili önemli sorulardan biri de optimal kemoterapi rejiminin hangisi olduğu ve hangi yolla uygulanması gerektiğidir. Bevacizumab'a eklenen FOLFOX, FOLFİRİ veya CAPEOX rejimlerinden biri tercih edilebilir. Üçlü kombinasyon rejimleriyle daha yüksek yanıt oranları bildirilmesine karşın toksisitesi de yüksek olmaktadır (9, 84).

2.1.8.5.2. Hepatik rezeksiyon sonrası (postoperatif) kemoterapi:

Yalnız hepatik rezeksiyon uygulanan hastalarda daha yüksek rekürrens oranlarının gözlenmesi, bu hastalardaki adjuvan tedavi uygulamasının rasyonelini oluşturmaktadır (85). Hepatik rezeksiyon uygulanan olgularda 5 yıllık sağkalım oranları % 25-44 arasında değişmesine karşın bu olguların % 50'sinde yine karaciğerde nüksler meydana gelmektedir (86). Adjuvan tedavi sistemik, intra-arteriyel veya her iki yoldan birlikte uygulanabilmektedir. Ancak hepatik arter infüzyonu (HAI)'nın sistemik uygulamaya üstün olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. FFCO adjuvan çalışmasında 167 olgu cerrahi takiben adjuvan 5-FU/LV ya da gözlem koluna randomize edilmiştir. Hem 5 yıllık hastaliksız sağkalım hem de 5 yıllık genel sağkalım bakımından, adjuvan kemoterapi uygulanan kol daha iyi bulunmuştur (sırasıyla %33 vs %24 ve %51 vs %44) (87).

Hepatik rezeksiyon uygulanan kolorektal kanserli olguların büyük bir kısmında, subklinik mikroskopik hastalık olması ve unrezektabl olgularda yeni jenerasyon kemoterapötik ajanların sağkalımı uzattığının bilinmesi nedeniyle, bugün için hepatik

rezeksiyon sonrası yeni jenerasyon kemoterapötik ajanlarını içeren 5-FU temelli kombinasyon rejimlerinden 4-6 ay kadar kullanılması önerilmektedir (88).

2.1.8.6. Karaciğer Rezeksiyonu:

Karaciğer ve akciğer metastazları, kolorektal kanserlerde non-nodal sistemik hastalık vakalarının çoğunluğundan sorumludurlar. Karaciğer, oldukça büyük boyutu, yüksek kan akımı varlığı, hepatik arter ve portal venden çift taraflı kanlanma özelliğinin olması ve kupffer hücrelerinin filtrasyon yeteneği gibi özellikleri nedeniyle tüm kanser türleri için olduğu gibi kolorektal kanserler için de en sık metastaz bölgesidir; primer tümörün rezeksiyonundan sonra ortaya çıkan rekürrenslerin % 50'sinin karaciğerde sınırlı olduğu bildirilmektedir (89).

Karaciğer metastazı primer tümörün lokalizasyon ve venöz drenajına bağlıdır. İki tip metastaz vardır; kava ve porta tipi. Kava tipinde metastaz yolu hepatik arterdir; tümör hücreleri direk tümörden veya akciğer filtresinde tutulduktan sonra gelebilirler. Bu nedenle izole karaciğer metastazı daha azdır ve daha ziyade terminal dönemde ortaya çıkarlar. Kemik, meme, prostat, akciğer ve böbrek kanserleri bu yolla karaciğere metastaz yaparlar. Porta tipinde ise gastrointestinal organ kanserlerinden metastaz söz konusudur ve çoğu izole metastazdır, ancak multipl de olabilirler(90).

Karaciğerdeki metastatik tümör odağı veya odaklarının çıkarılması, sonuçları bakımından özellikle kolorektal kanserlerde yüz güldürücüdür; % 37-50 oranında 5 yıllık sağkalım oranları sağlamaktadır (91).

İlk karaciğer rezeksiyonu, 1888'de Langenbuch tarafından yapılmıştır. Son 20- 25 yılda cerrahi tekniklerdeki gelişmeler, peri ve postoperatif hazırlık, bakım, imkan ve tekniklerinin gelişmesine paralel olarak morbidite ve mortalite oranları azalmıştır. Karaciğer rezeksiyonu ile ilgili tecrübelerin artmasına rağmen hali hazırda endikasyon ve kontrendikasyonlar değişiklik taşımaktadır. En kesin kontendikasyon, inoperabl ekstrahepatik organ metastazının olmasıdır.

Rezeksiyon ile küratif sonuç sağlanabilecek ise her metastazda uygulanabilir. Çöliak ve portal lenf nodlarında metastaz varlığı rölatif kontrendikasyonlardır(90). Yeterli karaciğer rezervinin olmadığı, sayı ve lokalizasyon açısından rezektabl olmayan yaygın metastazlarda palyatif tedavi seçenekleri denenmelidir. Yapılan cerrahi girişim şekli, tümörün histolojik yapısı, bilober tutulum, kolondaki tümörün lokalizasyonu, sonucu etkilememektedir. Prognoz ile hastanın cinsiyeti, tümörün lokalizasyonu, tümörün tek ya da iki lobu tutması

arasında ilişki bulunmazken, metakron metastazlı, lezyon sayısı 4'den az olan hastalarda prognozun daha iyi olduğu bildirilmektedir(92). CEA'nın rekürrensiz sağkalımla güçlü bir ilişkisi vardır. 1 cm'lik tümör, negatif sınır, sağkalım üzerinde olumlu etkiye sahiptir. Cerrahi olarak çıkarılmayacak ekstrahepatik yayılımı olmayan hastaların tüm tümör depozitleri, tümör negatif cerrahi sınır olacak şekilde rezeke edilip, karaciğer yetmezliğini önlemek için yeterli karaciğer parankimi bırakılmalıdır(91).

Kolorektal karaciğer metastazlarında karaciğer rezeksiyonu sonrası prognozun iyi olmadığı durumlar şunlardır(90);

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

2.2. Kolorektal Kanselerde Akciğer Metastazı Ve Tedavisi

Kolorektal kanserlerin akciğer metastazlarında potansiyel küratif tedavi komplet rezeksiyondur.(93) Kür sağlanması ve hastalıksız yaşam süresinin uzatılması, akciğerin metastazlarının rezeksiyonundaki başlıca amaçlardır. Metastatik akciğer hastalığından kaybedilen hastalar üzerinde yapılan bir otopsi çalışmasında, hastaların %20'sinde akciğerlerin tek başına metastaz alanı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın doğrultusunda, akciğer metastazlarının cerrahi rezeksiyonunun yaşam süresini uzatabileceğini düşündürmektedir. Anrezektabl ve sistemik yayılım gösteren metastatik kolon kanserlerinde median sağ kalım süresi 20-22 ay ve 5 yıllık yaşam beklentisi %5 iken, rezektabl pulmoner metastazlı hastaların yaklaşık olarak yarısında 5 yıldan daha uzun sağ kalım oranları tespit edilmiştir. (11)

Metastazektomi yapılacak hastaların seçiminde dikkat edilmesi gereken hususlar, primer tümörün kontrol altında veya tedavi edilebilir olması, metastazların radyolojik olarak incelendiğinde rezeke edilebilecek sayı ve lokalizasyonda olması, rezeksiyon sonrasında rezerv akciğer dokusunun yeterli olması, hastanın yandaş hastalıklarının ve performans durumunun operasyona elverişli olması, ekstrapulmoner hastalığın olmaması yada rezeke edilebilir olması olarak sıralanabilir.

Blalock ve arkadaşlarının 1944 yılında bildirdikleri kolorektal kanser metastazları için ilk akciğer rezeksiyonu uygulanana kadar, akciğer metastazları terminal bir fenomen olarak düşünülmüş, genel olarak sistemik kemoterapiyle tedavi edilmeye çalışılmış ve çok az vakada rezeksiyon düşünülmüştür(11). Daha sonra Thomford 1965 yılında akciğerin metastatik tümörleri için rezeksiyon endikasyon kriterlerini belirlemiştir. Morrow, Mountain, Takita gibi bilim adamları Uluslararası Akciğer Metastazları Kayıt Merkezi (IRLM) cerrahi sonuçlarını değerlendirmiş ve McCormack kolorektal kanser metastazları ile ilgili cerrahi endikasyonlarını tartışmaya açmıştır(46). Günümüzde artık metastazlara yönelik cerrahi sonuçlar daha önce de bildirildiği gibi ya hastaliksız yaşam süresini uzatmak ya da kür sağlamak amacı ile planlanmaktadır.

2.2.1. Akciğer Metastazının Fiziopatolojisi

Primer tümör büyümesi, başlangıç aşamasında patolojik hücrenin mikroskopik çevresinde esas olarak difüzyonla sağlanan besinlerle olur. Tümör 1-2 mm boyutlarına geldiğinde neovaskülarizasyon ya da anjiyogenezis oluşur. Bu süreç hem konak tarafından hem de fibroblast growth faktör (FGF), basic fibroblast growth faktör (bFGF), ve vasküler endotelial growth faktör (VEGF) gibi tümör derivesi faktörler tarafından stimüle edilirler(94).

Konak ve tümörün proteolitik enzimleri(matriks metalloproteinazları, kollajenazlar, serin proteinazları, sistein proteinazlarıgibi) üretmesiyle invazyon aşamasına girilir. Bu proteolitik enzimlerin ekstrasellüler matriksi zayıflatmasıyla, tümör hücrelerinin tutunabilirliği azalır. Böylece hücre migrasyonu ve kemotaksis uyarılır. İnvazyon aşamasında tümör hücreleri, tutucu proteinlerin ekspresyonunu yeniden düzenleyerek azaltılmasını sağlar. Anjiyogenik, proteinaz ve tutucu moleküllerin çeşitli hücre faktörlerini uyarması ve inhibisyonu arasındaki denge, tümörün metastatik potansiyelini belirler(95).

Tümör hücreleri komşu hücrelerden ayrıldığında bazal membrana doğru ilerler ve böylece lenfatiklere, kan damarına ulaşarak intravazasyon aşamasına geçer. Dolaşım sistemine ulaşan tümör hücreleri, çeşitli organların ve/veya lenf nodlarının kapiller yataklarına tutunur. Ancak dolaşımdaki tümör hücrelerinin yalnızca %0,1'i metastaz yapma potansiyeline sahiptir. Hücrelerin metastaz yapabilmeleri için; naturel killer hücreleri, makrofajlar gibi saldırgan hücrelerden, konak savunma sisteminin yıkıcı eylemlerinden ve transportun fiziksel yıkımından kaçabilmeleri gerekir. Bütün bu engelleri aşabilen tümör hücreleri yayılım yapabilecekleri kapiller ağda tutunurlar.

Akciğer ve karaciğerin kapiller ağlardan zengin olması bu iki organa metastatik yayılımın prevalansının yüksek olmasını açıklamaktadır. Damar yatağında bir kez tutulma olduğunda tümör hücrelerinin intersitisyumu invaze etmesi gerekir ki bu durum ekstrasvazasyon olarak adlandırılır. Yeni metastaz bölgesine ulaştıktan sonra sitokinler (epidermal growth faktör (EGF), transforming growth faktör (TGF- α), platelet derived growth faktör (PDGF) ve human growth faktör (HGF) gibi) konak ve tümör hücresi arasında kimyasal haberci görevi görür ve büyümeyi hızlandırır. Metastatik kaskad integrinler, kadherinler, immunoglobulinler, selektinlerin yönlendirmesi ile şekillenir. Bunlara karşılık konak organ metastatik yerleşmeyi önleyebilmek için TGF- β , mammastatin ve amfiregulin gibi inhibitörleri salgılar(95).

Primer lezyon gibi metastatik nodül de; anjiyogenezisi takiben büyüyecek ve intravazasyon, tutulum, ekstrasvazasyon aşamalarından sonra metastaz yapma potansiyeline ulaşacaktır(96, 97).Akciğere lenfatik yolla da tümör yayılımı olabilir. Lenfatik yayılım, tutulan lenfnodlarından retrograd yolla, plevra ve diyafragmadaki lenfatik kanallar aracılığıyla ve duktus torasikus aracılığıyla mediastinal ve hiler lenf nodlarına tümör hücrelerinin yayılması sonucu oluşur. Akciğere yaygın lenfatik yayılım lenfanjitis karsinomatoza olarak bilinir.

2.2.2. Akciğer Metastazının Semptomları

Akciğer metastazlarına bağlı belirtilere nadiren rastlanır. Hastaların %75–90'ı asemptomatiktir. Bunun nedeni lezyonların genellikle herhangi bir obstrüksiyona neden olmayacak şekilde periferde yerleşmeleridir. Genellikle primer hastalığın rutin kontrolleri sırasında fark edilirler. Bu da kanser hastalarının rutin takiplerinde akciğer görüntülemesinin ne kadar değerli olduğunu gösterir(42).

Semptomlar ortaya çıktığında bu, geç tanı nedeniyle plevral tutulumla, endobronşiyal tutulumla, sistemik yayılıma ya da santral yerleşimli kitlelere bağlı olabilir. Hastalar;öksürük, hemoptizi, dispne, göğüs ağrısı, wheezing gibi çok da özgün olmayan semptomlarla başvurabilirler. Obstrüksiyona neden olan kitleler nedeniyle postobstrüktif pnömoni görülebilir(42).

2.2.3. Akciğer Metastazı Radyolojik Bulguları

Birçok metastatik lezyon tanı esnasında semptom vermediği için ancak ayrıntılı incelemeler sırasında fark edilebilir. . Malignitesi olduğu bilinen hastaların düzenli olarak akciğer metastazı açısından takip edilmesi önemlidir. Akciğer metastazları tipik olarak akciğer

grafisinde ya da bilgisayarlı toraks tomografisinde rutin kontroller sırasında tespit edilir. Soliter, multipl ya da diffüz, milier yayımlı opasiteler olarak görülebilir.

Bilinen bir malignitesi olan hastalarda yeni oluşan bir soliter pulmoner nodül hastayı metastatik kanser tanısına götürebilir. Ekstratorasik yerleşimli 800 kanser hastası üzerinde yapılan bir çalışmada yeni oluşan soliter pulmoner nodüllerin %87' sinde malignite (%63 primer akciğer kanseri, %24' ünde metastatik hastalık) olabileceği bilinmektedir(95, 98). Bir başka çalışmada (955 olgu) hastaların %73' ünün önceki primeri bilinmediği halde %49' undaki nodüllerin malign olduğu gözlenmiştir. Bu hastaların da yalnızca %19' unda (bütün hastaların %9' u) metastatik hastalık saptanmıştır(99). Sonuç olarak primer ekstratorasik malignitesi bilinen hastalarda soliter pulmoner nodül saptanması metastatik hastalığı akla getirmelidir.

Metastatik akciğer nodülleri genellikle iyi sınırlı, yuvarlak ve düzgün kenarlı olarak tarif edilirler. Akciğerin metastatik hastalıklarının %75'i multipl lezyonla seyreder. Sonuç olarak akciğerde saptanan multipl lezyonların %73' ü de metastatik tutulumu işaret eder(100).

Direk Akciğer Grafisi; Diğer görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında akciğer grafisinin duyarlılığı daha az gibi görünse de akciğer metastazının tanısında özgüllüğü en yüksek olan tanı araçlarından birisidir(100). Takip çalışmalarında en sık kullanılan yöntem olan akciğer grafisi, akciğer metastazlarında da ilk yapılması gereken tetkiktir. Akciğer nodüllerinin yanı sıra lobar ya da segmenter kollaps, lenfatik yayılım, plevral efüzyon gibi indirek bulguları da göstermede yararlıdır(42, 43).

Bilgisayarlı Tomografi (BT); Gelişmiş derinlikli çözünürlüğü ile bilgisayarlı tomografi, akciğer metastazlarını görüntülemeye en etkili yöntemdir . Hiler, mediastinal, plevral lezyonları değerlendirmede akciğer grafisine göre daha üstündür. Ayrıca direk grafilerde yakalanamayan metastatik lezyonları BT ile yakalamak mümkün olabilmektedir(101)

Spiral BT, 5 mm'den küçük nodülleri ortaya çıkarabilmektedir(101, 102). Buna karşın BT, cerrahi sırasında palpe edilen tümör nodüllerinin hepsini yakalamada çok başarılı değildir.

Spiral ya da yüksek çözünürlüklü BT' lerin nodül duyarlılığı sırasıyla, %82 ve %75' dir(103). Bu oran 6mm' nin altındaki tümörler için daha da düşmektedir.

Küçük nodüllerin enfeksiyon sekelleri, granülom ya da diğer parankimal değişikliklere bağlı olma olasılığı da vardır. Bu durumda kesin tanı histopatolojik inceleme ile mümkünse de derin parankimal yerleşimli nodüllerin cerrah tarafından palpe edilmesi zor olabilir. Bu nedenle genel yaklaşım radyolojik izlem yapmaktır. Bu durumda nodülde görülecek boyut artışı metastaz açısından uyarıcı olacaktır(42, 43).

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG); Hareket artefaktı ve düşük çözünürlüğü nedeniyle akciğer metastazlarında MR'ın sensitivitesi BT' ye göre oldukça düşüktür. Posterior mediasten, nöral foramen ve büyük damarların yakın komşuluğundaki lezyonlar için rezeksiyon planı açısından BT' ye ek katkısı olabilir(42).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET); Metastatik akciğer hastalığında PET BT' nin yeri aslında spesifitesi olmadan göz önünde bulundurulması gereken tanı yöntemidir. Hem primer hastalığın kontrolü için, hemde 1 cm ve daha büyük metastaz olabilecek tek veya multiple nodüllere erken müdahale şansı vermektedir. Kolon rezeksiyonlarından sonra, takiplerdeki CEA yüksekliğinin belirlenmesi hastanın lokal nüks ve/veya metastaz olması açısından PET BT ile taraması mutlak yapılmalıdır. Özellikle senkron metastazlarda yöntem daha da önem kazanmaktadır. Ancak günümüzde uygulanan tanı ve takip için görüntüleme yöntemleri içerisinde PET BT' nin rutin işlerlik kazanması zaman alacaktır

2.2.4. Kolorektal Kanselerde Akciğer Metastazektomisi İçin Uygun Hasta Seçimi

Kolorektal kanserler, insanlarda en sık görülen üçüncü kanser türüdür. Gastrointestinal sistem kanserleri içerisinde ise en sık görülen malignite olup kansere bağlı ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır. Bu hastalarda metastaz gelişimi başlıca ölüm nedeni olup en sık metastaz bölgeleri karaciğer, akciğer ve peritondur.

Rezeksiyon uygulanan ve adjuvan tedavileri yapılan hastaların ise yaklaşık %40-50'sinde takipler esnasında metastaz gelişebilmektedir. Tedavisiz bırakıldığında metastatik olguların prognozu kötü olup, median sağkalım 5-9 aydır. Ancak yalnız akciğer veya ilave karaciğer metastazlı olsun, hastalarda cerrahi rezeksiyon uygulandığı zaman sağkalımın arttığı yönünde bir çok görüş vardır.

Akciğer rezeksiyonu için hasta seçiminde dikkat edilmesi gereken hususlar şunlardır;

- 1-Primer tümör kontrol altında olmalı ya da kontrol edilebilir olmalı
- 2-Ekstrapulmoner yerleşimli tümör olmamalı
- 3-Bilinen daha iyi bir tedavi yöntemi olmamalı
- 4-Planlanan rezeksiyon için hastanın tıbbi durumu yeterli olmalı
- 5-Toraks bilgisayarlı tomografisine göre komplet rezeksiyon mümkün olmalı

Primer tümörün kontrol altında olması, olmazsa olmaz koşullardan birisidir. Senkron metastazlarda eğer primer tümöre radikal bir yaklaşımla komplet rezeksiyon sağlanabileceksen (kolektomi, miles operasyonları gibi) akciğere yönelik girişime öncelik verilebilir(105). Lokal nükle birlikte akciğer metastazı olduğu durumlarda akciğer rezeksiyonundan önce primer tümörün rezektabilitesi çok iyi değerlendirilmelidir(104, 105).

Operasyon öncesi primer tümöre göre yeniden klinik evreleme yapılmalı ve ekstrapulmoner metastaz olasılığı ekarte edilmelidir. İleri evre kanserlerde, akciğer metastazları beklenen bir durumdur. Bu hastaların üçte birinde sekonder nodüller görülebilir, ne var ki %75–85 oranında bu nodüller yaygın hastalıkla ilişkilidir.

Sonuç olarak, hastaların ancak %15–25' i küratif rezeksiyon için uygun aday olabilecektir(43, 95).

Plevral ya da perikardiyal efüzyon varlığında sıvının malign olduğu histolojik olarak gösterilirse rezeksiyon kontrendikedir ve ayrıca sıvı sitolojisini %40–60 oranında yalancı negatif sonuç gelebileceği unutulmamalıdır(95).

Sonuç olarak, metastatik kolorektal kanserli hastaların değerlendirilmesinde hastanın potansiyel rezektabl metastatik hastalığının varlığının değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu anlamda kemoterapi ve hedefe yönelik ajanlardan oluşan sistemik tedavilerle metastazektominin uygun sırayla yapılması hastaların sağkalımına anlamlı ölçüde katkı sağlamaktadır. Özellikle karaciğere yönelik metastazektomiler tüm dünyada yaygın olarak uygulanmakta, akciğer ve periton metatazlarına yönelik rezeksiyonlar ise daha azalan sıklıkta bunu takip etmektedir. Son yıllarda bu yaklaşımlara olan ilgi giderek artmaktadır.

Kolorektal kanserlerin akciğer metastazlarında, hastaların optimal düzeyde değerlendirilip, cerrahiye alınması en iyi tedavi modalitesidir. Komplet rezeksiyon uygulanmadığı takdirde uzun dönem sağ kalım oranlarının oldukça düşük olduğu bilinmektedir.

Son olarak lezyonların tümünün BT' de komplet rezeksiyonla çıkarılabilir olması gerekmektedir. İnkomples rezeksiyonlar hastalar için yarar sağlamaz.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta Özellikleri:

Ocak 2001–Mayıs 2013 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda kolorektal kanser tanısıyla izlenen ve akciğer metastazı olup metastazektomi uygulanmış olan hastalar değerlendirildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek demografik verilerin yanısıra metastazektomi operasyonuna ilişkin bilgiler, uygulanan tedavilerin etkinliği ve toksisitesi ile sağkalım verileri elde edildi.

Çalışmaya alınan hastaların evrelendirmesi American Joint Committee on Cancer's (AJCC) Cancer Staging 6th edition 2002 TNM evreleme sistemine göre yapıldı. Senkron metastaz; primer kolorektal tümörün tanısının konulduğu anda eş zamanlı karaciğer ve/veya akciğer metastazlarının varlığı olarak tanımlanırken, metakron metastaz; tanı anında saptanamamış ancak takip eden dönemde akciğer ve/veya karaciğer metastazlarının ortaya çıkması olarak tanımlandı.

Hastaların metastazektomi öncesi değerlendirmeleri toraks, alt ve üst abdomen bilgisayarlı tomografi, gerekli olgularda PET-CT ve Kolonoskopi ile yapıldı. Akciğere yönelik yapılan metastazektomi işlemi wedge rezeksiyon, segmentektomi ve lobektomi olarak gruplandırıldı. Rezeksiyon şekli de R0, R1 ve R2 rezeksiyon olarak değerlendirildi. Toksikite değerlendirmesi Dünya Sağlık Örgütü Toksikite Derecelendirme Kriterlerine göre yapıldı.

Tedavi Özellikleri:

Daha önceden evre II kolon kanseri olan ve yüksek risk faktörlerinden herhangi birini taşıyan hastalara adjuvan kemoterapi olarak De Gramont rejimi (Folinik asit 400 mg/m² + 5-FU 400 mg/m² bolus + 5-FU 2400 mg/m² 46 saat infüzyon, 14 günde bir) uygulanırken, evre III hastalara ise mFOLFOX-4 (Folinik asit 400 mg/m² + 5-FU 400 mg/m² bolus + 5-FU 2400 mg/m² 46 saat infüzyon + Oksaliptatin 85 mg/m², 14 günde bir) rejimleri uygulanmıştı. Rektum kanseri olan ve kemoradyoterapi (KRT) uygulanan hastalara ise radyoterapi 45 Gy, 25 fraksiyonda, günde 1,8 Gy fraksiyon dozunda uygulanmıştı ve beraberinde sürekli infüzyon halinde 5-FU 225 mg/m²/gün dozunda uygulanmıştı. Metastatik hastalık nedeniyle uygulanan kemoterapi rejimleri de kendi içerisinde gruplandırıldı.

Etkinlik Değerlendirme:

Sistemik tedavi uygulanan hastalarda 6 kürde bir yanıt değerlendirmesi yapıldı. Yanıt değerlendirmesi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tümör cevap değerlendirme kriterlerine göre yapıldı. Buna göre tümörün tamamen kaybolması ve bunun dört hafta içinde doğrulanması tam cevap (CR), hedef lezyonun %50 veya üzerinde gerilemesi ve herhangi bir lezyonda %25'ten fazla ilerleme olmaması ve bunun dört hafta içinde doğrulanması kısmi cevap (PR), hedef lezyonda herhangi bir değişikliğin olmaması stabil hastalık (SD) ve hedef lezyonda %25 veya üzerinde ilerleme veya yeni bir lezyonun saptanması ilerleyici hastalık (PD) olarak değerlendirildi. CR ile PR toplamı ise objektif cevap oranı (ORR) olarak değerlendirildi.

Sağkalım Analizi:

Metastazektomi operasyonu sonrası izlenen lezyonu olmayan hastalarda operasyondan nüks gelişinceye kadar olan zaman hastalısız sağkalım (DFS), yine operasyondan ölüme veya son izlem tarihine kadar olan zaman ise genel sağkalım (OS) olarak değerlendirildi. Metakron metastazı olan hastalar için hastalısız sağkalım, ilk metastazın rezeksiyon tarihinden herhangi ikinci bir metastazın ortaya çıkışına kadar geçen süre olarak belirlendi.

Hastaların yaşının, cinsiyetinin, primer tümör lokalizasyonunun, metastazektomi girişim yolunun, cerrahi rezeksiyon tipinin, rezeksiyonun komplet yada inkomplet olmasının, ekstratorasik metastazın, torakotomi öncesi karsinoembriyonik antijen (CEA) titresinin, hastalısız yaşam süresinin genel sağkalım sürelerine etkisi ve postoperatif morbidite ve mortalite oranları incelendi.

İstatiksel Analiz:

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for Social Scienses for Windows (SPSS) Version 15.0 bilgisayar programı kullanılarak; iki grubun bağımsız grup oranlarının karşılaştırılmasında Chi-Square testi ve fisher kesin test kullanıldı. DFS, ve OS analizleri Kaplan-Meier Metodu ile ve iki sağ kalım eğrisinin karşılaştırılmasında Logrank Testi kullanıldı. İstatistiki anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. SONUÇLAR

Hasta özellikleri:

Metastatik kolorektal kanser tanısıyla takip ve tedavi edilen ve akciğere yönelik metastazektomi operasyonu uygulanmış olan toplam 29 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 16 (%55, 2)'sı kadın, 13 (%44, 8)'ü erkekti (Tablo 1). Hastaların median yaşı 58 olarak hesaplandı.

Tablo 1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	n	Yüzde
Kadın	16	%55,2
Erkek	13	%44,8

Hastaların tümünde tümör histolojisi adenokarsinom idi. Primer tümör yerleşimi olarak hastaların 17 (% 58, 6)'sinde kolon, 12 (% 41, 4)' sinde ise rektum yerleşimli idi (Tablo 2).

Tablo 2. Primer tümör lokalizasyonu

Tümör lokalizasyonu	n	Yüzde
Rektum	12	%41,4
Kolon	17	%58,6

Hastaların 6 (% 20.7)'sı tanı anında metastatik iken 23 (79.3)' ü ise daha sonra metastatik hale gelmiş olan hastalardı. Bu hastaların tümünde daha önceden adjuvan KT alma hikayesi vardı.

Metastazektomi operasyonu aşamasında toplam 29 hastanın tümünde akciğer metastazı olup, bunlardan 24 (% 82,8)'ü izole akciğer metastazı, gerikalan 5 (%17,2)' i ise hem akciğer hem karaciğer metastazına sahipti (Tablo 3). Akciğer metastazlarının yeri ve dağılımı ise Tablo 4' de gösterilmiştir.

Tablo 3. Akciğer metastazektomisi sırasında tümör metastazlarının yeri

Metastaz yeri	n	Yüzde
İzole akciğer	24	% 82,8
Akciğer + Karaciğer	5	% 17,2

Tablo 4. Akciğer metastazlarının yerleşimi

Akciğer metastaz yerleşimi	n	Yüzde
Sağ akciğer alt lob	6	% 20,6
Sağ akciğer üst lob	3	% 10,2
Sol akciğer alt lob	5	% 17,2
Sol akciğer üst lob	8	% 27,5
Sağ akc üst + sol akc alt lob	2	% 6,8
Sağ akc alt + sol akc üst lob	1	% 3,4
Sağ akciğer alt ve üst lob	2	% 6,8
Sol akciğer üst ve alt lob	1	% 3,4
Sağ akc alt + sol akc alt	1	% 3,4

Akciğer metastazektomisi öncesi karaciğer metastazı da bulunan ve karaciğer rezeksiyonu uygulanan toplam 5 hastanın primer tümör yeri değerlendirildiğinde 3'ünün kolon yerleşimli, 2'sinin ise rektum kaynaklı olduğu saptandı.

Primer tümör yerleşimi kolon olan toplam 17 hastanın 3 tanesi tanı anında metastatik iken, primer rektum tümörü olan 12 hastanın hiçbiri tanı anında metastatik değildi.

Metastazektomi:

Çalışmaya alınan hastaların tümüne akciğer metastazına yönelik rezeksiyon uygulanırken, 5 (%17,2) hastaya ise akciğer+karaciğer metastazektomisi uygulanmıştı (Tablo 5).

Tablo 5. Metastazektomi Uygulanan Organlar

Operasyon tipi	n	Yüzde
Yalnız Akciğer metastazektomisi	24	%82.8
Akciğer + karaciğer metastazektomisi	5	% 17,2

Akciğer metastazına yönelik uygulanan metastazektomi şekilleri değerlendirildiğinde 24 (% 82, 8) hastaya wedge rezeksiyon, 5 (%17, 2) hastaya da lobektomi uygulanmıştı (Tablo 6).

Tablo 6. Akciğer Metastazektomisinin şekli

Metastazektomi şekli	n	Yüzde
Wedge rezeksiyon	24	% 82,8
Lobektomi	5	% 17,2

Akciğer metastazektomisi uygulanan hastalarda R0 rezeksiyon yapılan 17 hasta (% 58, 6) , R1 rezeksiyon yapılan 12 hasta (%41, 4) idi. Hiç R2 rezeksiyon uygulanan hasta yoktu. Hiçbir hastada operasyonla ilişkili ölüm olmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Akciğer metastazektomisinde rezeksiyon şekli

Rezeksiyon şekli	n	Yüzde
R0	17	%58,6
R1	12	%41,4

Tedavi rejimleri:

Akciğer metastazektomi operasyonu öncesi hastaların 18 (% 62, 1)'ine neoadjuvan tedavi verilirken, kalan 11 (%37.9)'ine ise doğrudan akciğer metastazektomi operasyonu uygulanmıştı (Tablo 8).

Tablo 8. Neoadjuvan Kemoterapi uygulanan hasta oranları

Neoadjuvan kemoterapi	n	Yüzde
Uygulanan	18	% 62,1
Uygulanmayan	11	% 37, 9

Metastazektomi sonrası hastaların tümüne adjuvan tedavi uygulanmış olup, uygulanan tedavi rejimleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Metastazektomi sonrası uygulanan kemoterapi rejimleri

Kemoterapi tipi	n	Yüzde
Folfiri	3	% 10,3
Folfox6	3	% 10,3
Folfiri + Bevasizumab	10	% 34,5
Folfox + Bevasizumab	2	% 6,9
Folfox4	3	% 10,3
Folfox7	1	% 3,4
Raltitrexed + oksaliplatin	1	% 3,4
Folfiri + setüksimab	4	% 10,3

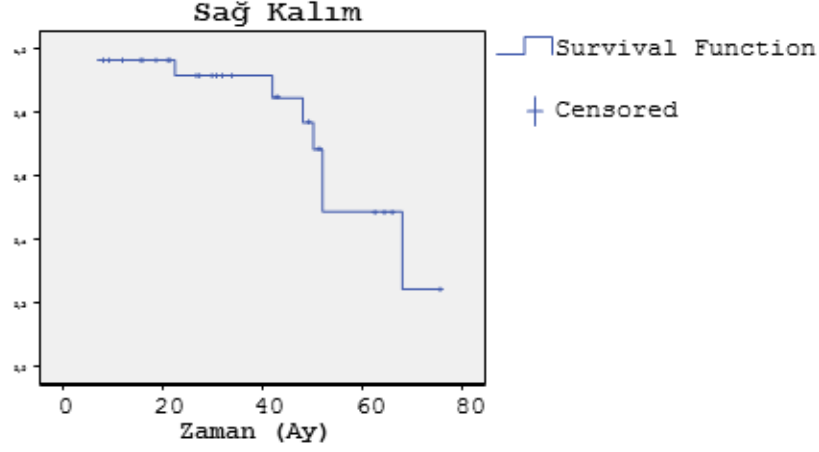
Metastazektomi sonrası adjuvan olarak uygulanan tedavi rejimleri ile ilgili grade 3-4 toksisite sıklığı Tablo 10’da sunulmuştur.

Tablo 10. Grade 3-4 toksisite görülme sıklığı

Grade 3-4 toksisite	n	Yüzde
Yok	20	% 68,9
Var	9	% 31,1

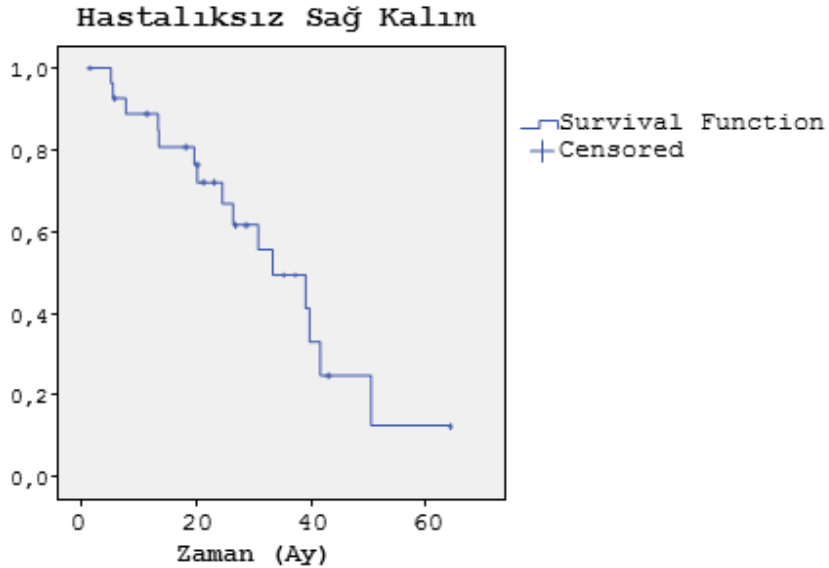
Sağkalım:

Tüm hasta grubunda median OS 57ay (SD±4 ay), 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %96, %92 ve %49 olarak tespit edildi (Grafik 2).



Grafik 2. Çalışmaya alınan hastaların akciğer metastazektomisi sonrası genel sağ kalımı (OS)

Metastazektomi operasyonu sonrası izlenen lezyonu olmayan hastalarda median DFS 31ay (SD±3 ay), 1, 3 ve 5 yıllık DFS oranları sırasıyla %86,3, %42 ve %1 olarak saptandı (Grafik 3).



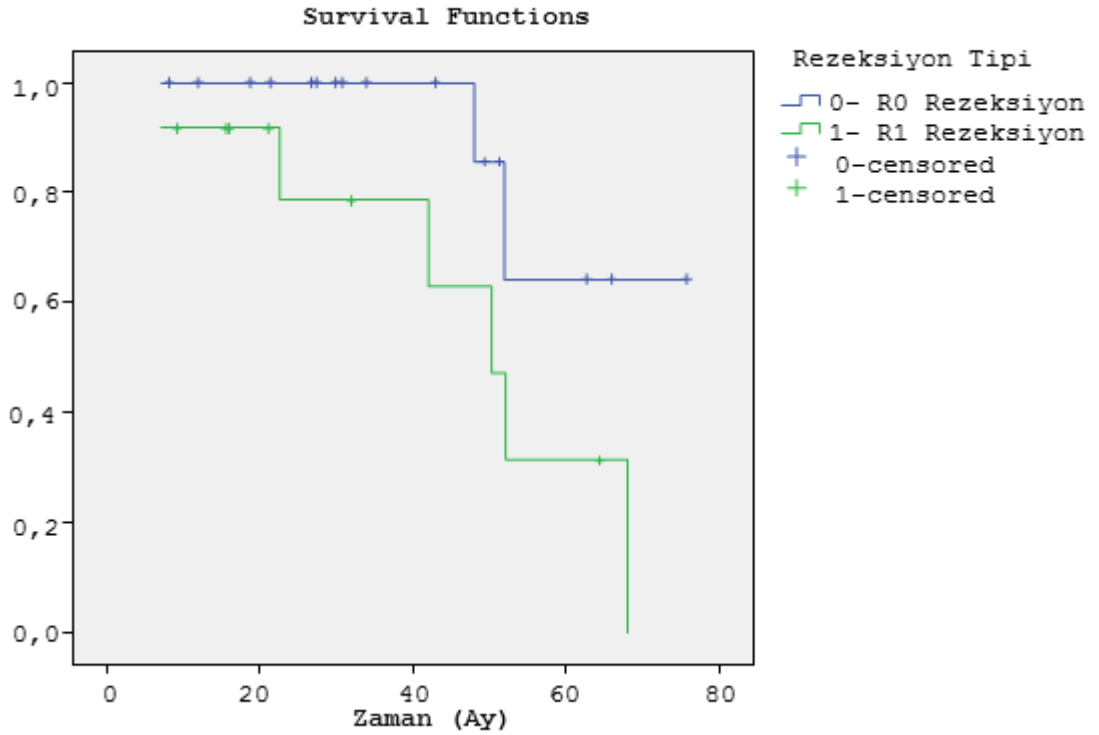
Grafik 3. Çalışmaya alınan hastaların akciğer metastazektomisi sonrası hastaliksız sağ kalım oranı (DFS)

Daha önceden erken evre kolorektal kanser tanısıyla tedavi alan ve daha sonra metastatik hale gelen hastalarda tanıdan metastatik hale geçinceye kadar geçen median süre 23 ay (SD±6 ay), idi.

Rezeksiyon türüne göre sağkalım incelendiğinde R0 rezeksiyon yapılanlarda median OS 66 ay (SD±5 ay), R1 rezeksiyon yapılanlarda ise median OS 47 (SD±7 ay) ay olarak bulundu (Tablo 11) (Grafik 4).

Tablo 11. Akciğer metastazektomisindeki rezeksiyon şekline göre sağkalım

Rezeksiyon şekli	n	Median Sağkalım (ay)
R0	17	66
R1	12	47

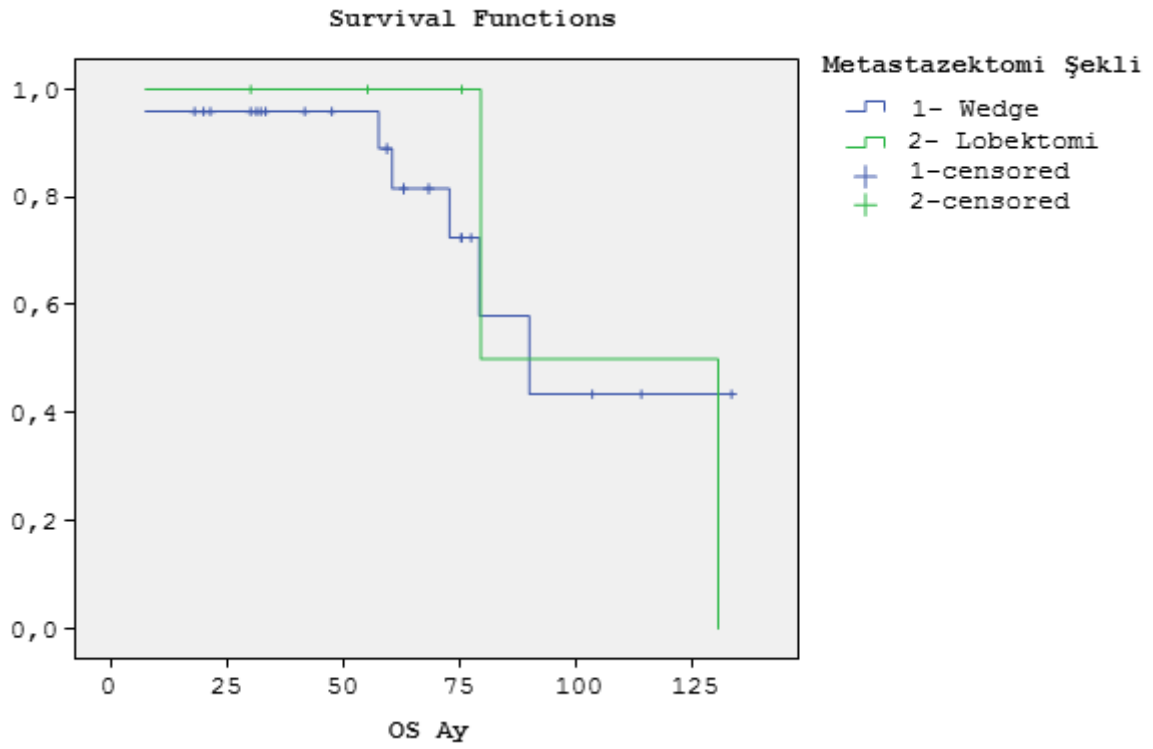


Grafik 4. Akciğer metastazektomisindeki rezeksiyon şekline göre sağkalım

Metastazektominin şekline göre sağkalım değerlendirildiğinde wedge rezeksiyon yapılanlarda median OS 58 ay (SD±5 ay), lobektomi yapılanlarda ise 50 ay (SD±2 ay) olarak bulundu (Tablo 12) (Grafik 5).

Tablo 12. Metastazektomi şekline göre sağkalım

Metastazektomi şekli	n	Median Sağkalım (ay)
Wedge rezeksiyon	24	58
Lobektomi	5	50

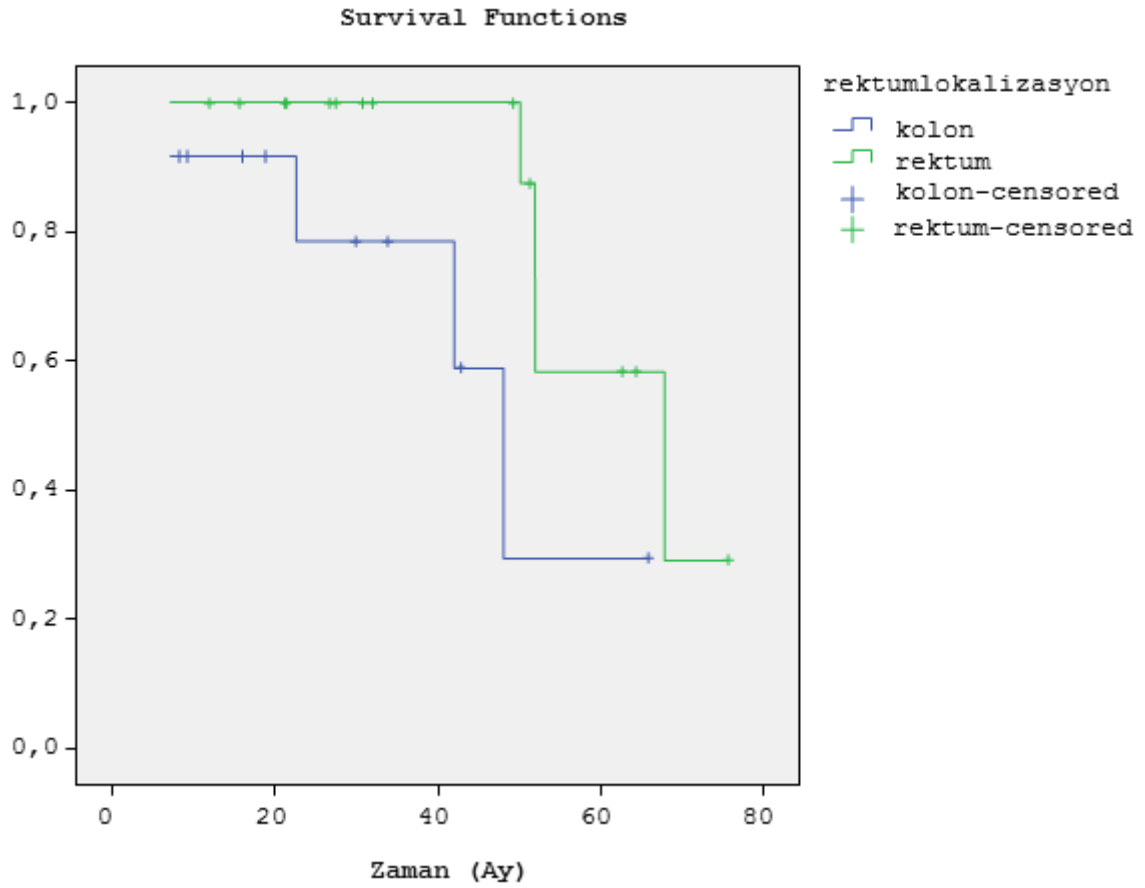


Grafik 5. Metastazektomi şekline göre sağkalım

Sağkalım analizleri primer tümör yerleşimine göre değerlendirildiğinde kolon yerleşimli tümörü olanlarda median OS 45 ay(SD±6 ay), rektum yerleşimli olanlarda ise median OS 63 ay(SD±4 ay) idi (Tablo 13) (Grafik 6).

Tablo 13. Primer tümör yerleşimine göre sağkalım oranları

Primer Tümör Yeri	n	Median Sağkalım (ay)
Kolon	12	45
Rektum	17	63



Grafik 6. Primer tümör yerleşimine göre sağkalım oranları

Metastazektomi sonrası nüks paterni:

Akciğer metastazektomisi sonrası 21 (%72,4) hastada nüks gelişti. Bunlardan 14 hastada tek organda metastaz, 7 hastada ise iki organda metastaz mevcuttu. Nükslerin yerleri ve dağılımı Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Metastazektomi sonrası nüks paterni

Nüks organı	n	Yüzde
İzole akciğer	12	% 41,3
Akciğer + karaciğer	1	% 3,4
Karaciğer + periton	2	% 6,9
Akciğer + beyin	4	% 13,8
Dalak	1	% 3,4
Rektum	1	% 3,4
Nüks yok	8	% 27,6

Nükseden hastalardan 7 (% 34.0)'sine tekrar akciğer metastazektomisi uygulanırken, 14 (% 66.0) hastaya palyatif kemoterapi uygulandı (Tablo 15).

Tablo 15. Postmetastazektomi sonrası nüks gelişen hastalarda tedavi şekli

Nüks sonrası tedavi şekli	n	Yüzde
Palyatif kemoterapi	14	% 66
Direkt akciğer metastazektomi	4	% 19
Neoadjuvan kt sonrası akciğer metastazektomisi	3	% 15

Akciğer metastazektomisi sonrası nükseden ve bu nedenle tekrar akciğer metastazektomi operasyonu uygulanan 7 hastanın 6'sı rektum kaynaklı, 1'i ise kolon kaynaklı idi.

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanserler kansere bağılı ölümler içerisinde ikinci sırada yer almaktadır. Kolorektal kanserlerin %10-20' sinde akciğer metastazı saptanırken, akciğer metastazlarının ise yalnızca %2-4' ünü kolorektal kanser metastazları oluşturmaktadır (1, 2, 3, 93, 106). Metastatik kolorektal kanserlerin temel tedavisi sistemik tedavi olup, karaciğer ve akciğer metastazlarında ilaveten metastazektomi uygulanması uzun süreli sağkalıma katkıda bulunmaktadır (93). Her ne kadar anrezektabl ve sistemik yayılım gösteren metastatik kolon kanserlerinde kemoterapi uygunsa da, cerrahi uygulanamayan bu hastalarda median sağkalım süresi 20-22 ay, 5 yıllık sağkalım beklentisi de yalnızca %5 kadardır (106).

Kolorektal kanserler en sık kolon yerleşimli olup, bunlar içinde inen kolon en sık yerleşim yeri olarak bildirilmektedir. Rektum yerleşimli olanlar ise bunu takip etmektedir (3). Çalışmamızdaki hastalar primer tümör yerleşim yerine göre değerlendirildiğinde literatüre paralel olarak en sık kolon yerleşimli olduğu saptanmıştır.

Akciğer metastazlarının yerleşimi incelendiğinde bizim çalışmamızda toplam 29 hastanın 4'ü bilateral akciğer metastazı iken 25'i tek taraflı akciğer metastazı idi. Literatürde yayınlanan serilerde de kolorektal kanserlerin akciğer metastazlarının %70-85'nin tek taraflı olduğu (106) bildirilmekte ve bu sonuçlar çalışmamızda elde edilen sonuçlarla paralellik göstermektedir.

Literatürde akciğer metastazektomisi yapılmış kolorektal kanserlerin 5 yıllık yaşam sürelerinin %48 (%41-%56 arasında değişmekte) dolayında olduğu belirtilmektedir (106). Bizim çalışmamızda ise tüm hasta grubunda median OS 57 ay, 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %96, %92 ve %49 olarak tespit edildi. Yayınlanmış literatür bulguları ile karşılaştırıldığında çalışmamızda elde edilen sonuçların literatür verileri ile benzer olduğu görülmüştür. Benzer şekilde hastalısız sağkalım oranları da literatür ile paralellik göstermekte olup, median DFS çalışmamızda 31 ay olarak bulunurken, literatürde bu oran 43-47 ay dolayında bildirilmektedir. Ayrıca çalışmaların bir kısmında DFS süresinin önemi vurgulanmakta ve 36 aydan daha uzun DFS'ye sahip olanların kısa DFS'ye sahip olanlara göre daha uzun yaşadığı belirtilmektedir. Bu konuda 1997 yılında yayınlanan International Registry of Lung Metastases (IRLM) raporunda 36 aydan uzun süren hastalısız sağkalım döneminin prognoz üzerine pozitif etkisi olduğu bildirilmesine rağmen, Pfannschmidt ve arkadaşları birçok çalışmayı gözden geçirmiş ve 20 serinin sadece ikisinde hastalısız yaşam süresinin bağımsız olarak prognoz üzerinde etkili olduğunu belirtmişlerdir(75, 106, 110, 117, 126). Aksi görüşte bir çok yayın sadece kolorektal kanserlerin akciğer metastazları için bir

öngörüdür. <36 ay hastaliksız yaşam süresine sahip hastalarda sağkalım ortalaması 43,3 ay, >36 ay hastaliksız yaşam süresine sahip olanlar da ise 47,3 ay olarak belirlenmiştir (110).

Kolorektal kanserlerin akciğer metastazları ile yapılan çalışmalarda primer kolorektal kanserin tanı anındaki evresinin uzun süreli sağkalıma etkisinin olmadığı bildirilmektedir. Çalışmamızda da erken evre kolorektal tümörü olup sonradan metastaz yapmış olanlarla tanı anında metastatik olanlar arasında sağkalım açısından istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır(106).

Çalışmamızda primer tümör yerleşimi rektum olan metastatik hastalarda akciğer metastazektomisi sonrası sağkalım kolon yerleşimli olanlara göre daha uzun bulundu. Literatürde çoğunlukla rektum kaynaklı olanlarda sağkalımın daha kısa olduğu vurgulanmakta ve bunda rektumun büyük ölçüde peritoneal korumadan yoksun olmasının etkisinin olabileceği belirtilmektedir (kolon için ortalama 5 yıllık sağkalım %35-65, rektum için %30-53)(106, 110, 115, 116, 117, 125), ancak genel anlamda ise ortalama sağkalımda primer tümörün barsak içi lokalizasyonunun çok etkisi olmadığını belirten yayınlarda mevcuttur(106). Çalışmamızda yapılan analizde kolon kanseri ve rektum kanseri metastazları arasında metastazektomi sonrasında sağkalım bakımından anlamlı fark saptanmamıştır. Primeri kolon kanseri olan hastalarda ortalama sağ kalım süresi 45 ay (SD±6 ay), primeri rektum kanseri olan hastalarda ortalama sağ kalım süresi ise 63 ay (SD±4 ay) olarak saptandı. Çalışmamızda yukarıda bahsi geçen ilk çalışmaya göre (110, 115, 116, 117, 125) tersi yönünde sonuç elde edilmesinde rektum yerleşimli tümörü olan hasta sayısının az olmasının ve primeri kolon kanserli olguların büyük çoğunluğunun tanı anında metastatik olmasının etkili olabileceğini düşünüyoruz.

Kolorektal kanserlerin akciğer metastazlarında akciğer metastazektomisi sırasında cerrahi işleme bağlı ölüm oranı %0-2,5 arasında belirtilmiştir (93, 106, 107, 108, 109). Bizim çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda da literatüre paralel olarak akciğer ameliyatına bağlı hiç ölüm yaşanmadı.

Literatürde kesin olmamakla birlikte prognoz üzerine pozitif veya negatif etkili olabilecek çeşitli faktörler çalışılmıştır. Bunlardan belli başlıları yaş, cinsiyet, metastatik nodül sayısı, metastaz boyutu, hastaliksız yaşam süresi, CEA titresi, mediastinal lenf nodu tutulumu, ekstratorasik metastaz varlığı ve nüks olması olarak çalışmalarda yer almıştır(106). Riquet ve ark. çalışmasında kadınların median sağkalım süresi 38 ay ve erkeklerin sağkalımı 48 ay (p=0, 17)(32) olarak belirlenmişken, Pfannschmidt ve ark. kadınların median sağkalım süresini 40 ay ve 5 yıllık sağkalımı %32,3, erkeklerin median sağkalım süresini 39, 6 ay ve 5 yıllık sağkalım süresini %32,6 olarak saptamıştır (110). Inoue

ve Chung serilerinde cinsiyetin prognoz üzerine etkisinin olmadığı yönünde görüş bildirmişlerdir(11). Bizim çalışmamızda yapılan istatistiksel analizde kadın (n:16) ve erkek (n:13) hastaların ortalama sağ kalım sürelerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Kolorektal kansere bağlı akciğer metastazlarında, metastaz öncesi veya eş zamanlı olarak ekstratorasik metastazlar görülebilmektedir. Bunlar içinde en sık olanı karaciğer metastazlarıdır. Primer hastalığı olan vakalarda laparotomi esnasında %35'e kadar varan oranlarda karaciğer metastazları izlenmektedir. Primer kolorektal kanserli hastaların yapılan çalışmalarda yaklaşık olarak %5-10 arasında aynı anda akciğer ve karaciğer metastazının saptandığı bildirilmiştir (106, 123). Bir kısım çalışma sonuçları aynı anda karaciğer ve akciğer metastazı saptanan primeri kolorektal olan kanserlerde sistemik kemoterapinin radikal rezeksiyona göre daha iyi sonuç vereceğini ifade ederken (107, 124), bir kısım araştırmacı ise çalışmaları sonucu pulmoner metastazlı hastalarla birlikte karaciğer metastazlarının komplet rezeksiyonunun hemen hemen aynı sağkalım analizine sahip olabileceğini ifade etmektedir. Böylece seçilmiş hastalarda soliter karaciğer ve akciğer metastazlarına uygulanacak komplet rezeksiyon uzun dönem palyasyon ve cesaret verici sonuçlar ortaya çıkarabilir (110). Riquet ve ark 127 hasta üzerinden yapılan retrospektif çalışmada ekstratorasik metastaz gösteren 31 hasta da 5 yıllık sağkalım beklentisi %53,3 olarak bulunmuş, ekstratorasik metastaz göstermeyen grupta ise 5 yıllık sağkalım %39,2 saptanmıştır (111). Literatürde dikkat çeken diğer üç çalışmada ise hem akciğer hemde karaciğer rezeksiyonu yapılan kolorektal kanser tanıları hastalarda 5 yıllık sağkalım ortalama %31 olarak raporlanmıştır (112-114). Çalışmamızda da akciğer metastazına en sık eşlik eden metastazın karaciğer metastazı olduğu saptandı. Toplam 5 hastada ekstratorasik metastaz saptanmış olup, bunların tümü karaciğer metastazı idi. Bizim çalışmamızda kolorektal kanser tanısı olan ve hem akciğer hemde karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda ortalama yaşam süresi 40 ay olarak bulundu. Sonuçlarımızın diğer çalışmalarla örtüştüğü ve birden fazla metastazın ortalama yaşam süresini kısmi olarak azalttığı gözlenmekle beraber, hasta sayısının az olması nedeniyle bu konuda kesin ve iddialı bir yorumda bulunmak mümkün değildir.

Çok merkezli yapılan birçok çalışmada kolorektal kanserli hastaların akciğer metastazlarına yapılan R0 ve R1/R2 metastazektomi rezeksiyonları ortalama sağ kalım üzerine etkileri karşılaştırılmıştır (106). Çok net olmamakla birlikte çalışmaların sonucunda R0 ve R1/R2 rezeksiyonlar arasında sağ kalım üzerinde anlamlı etki saptanamadığı ancak R0 rezeksiyonun R1 rezeksiyona göre kısmi olarak daha iyi prognozu sağladığı ortak görüşüne varılmıştır (106). Bizim çalışmamızda ise R0 rezeksiyonu uygulanmış hastalarda ortalama sağ kalım 66 ay iken, R1 rezeksiyonu uygulanmış hastalarda ise bu oran 47 ay olarak saptandı.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, bu anlamda literatürde belirtilen çalışmalarda belirtilen R0 rezeksiyonun R1 rezeksiyona göre daha iyi prognozlu seyrettiği görüşlerini destekler nitelikte sonuç vermiştir(106).

Literatürde kolorektal kanser tanılı akciğer metastazlı hastalarda akciğer metastazektomisi öncesi bakılan CEA seviyesinin bazı çalışmalarda prognoza etkisinin olmadığı gösterilmişken, bazı çalışmalarda ise etkisinin olduğu belirtilmektedir. CEA düzeyinin etkisinin olduğunu vurgulayan altı ayrı çalışmada CEA seviyesi preoperatif <5ng/ml olan hastalarda 5 yıllık ortalama yaşam beklentisi %59 iken preoperatif CEA seviyesi>5ng/ml olan hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi ortalama %19'a gerilemiştir(93, 109, 110, 116, 117).Bizim yaptığımız çalışmada preoperatif CEA seviyesi <5ng/ml olan hastaların ortalama yaşam süresi preoperatif CEA seviyesi>5ng/ml olan hastalardan istatistiki olarak anlamlı olmamakla beraber biraz daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda muhtemel sebep hasta sayısının 29 ile sınırlı olmasından dolayı preoperatif CEA seviyesi düşük olanların prognozu CEA seviyesi yüksek olanlara oranla daha düşük bulunmuştur, bununla beraber bu parametre hakkında daha fazla çalışma yapılmasını öngörmekteyiz.

Çalışma sonuçları metastazektomi operasyonunun şekli bakımından değerlendirildiğinde, literatürde yer alan çalışmaların çoğunda cerrahi operasyon olarak wedge rezeksiyon veya segmentektomi (%60-65) yapıldığı, daha az oranda (%35-40) lobektomi uygulandığı, pnömonektominin ise sadece %1-2 hastada uygulandığı rapor edilmektedir (106). Vogelsang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 52 hastaya wedge rezeksiyonu yapılmış ve 23 hastaya yapılan anatomik akciğer rezeksiyonuna göre 5 yıllık yaşam beklentisi açısından daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (5 yıllık sağ kalım wedge rezeksiyon; %39, anatomik akciğer rezeksiyonu; %25) (118). Yapılan diğer büyük çalışmalarda ise rezeksiyon tipinin yaşam beklentisi üzerine prognostik önemi olmadığı saptanmıştır (93, 119, 120, 121, 122). Bizim çalışmamızda ise 24 hastaya wedge rezeksiyon, 5 hastaya ise lobektomi uygulandı. Yapılan wedge rezeksiyon ve lobektomi ameliyatları sonrasında sırası ile ortalama sağ kalımları 58 ay (SD±5 ay) ve 50 ay (SD±2 ay) olarak saptandı. Bizim çalışmamızda da akciğer metastazektomi türünün literatür ile paralel olarak prognoza kayda değer bir etkisinin olmadığı gözlenmekle beraber, beraber wedge rezeksiyon yapılanlarda lobektomi uygulanan olgulara göre daha biraz daha iyi uzun bir yaşam beklentisinin olduğu sonucu görülmüştür. Bu da primer akciğer tümörlerinde önerilen anatomik rezeksiyondan farklı olarak, kolorektal kanser metastazlarında sınırlı cerrahinin yeterli sonucu verebileceğini, böylece metastatik bir hastada anatomik rezeksiyonun

getireceđi akciđer kapasitesindeki olumsuz etkilenmeyi en aza indirerek morbiditeyi azaltıp sađkalımı uzatabileceđini dűşündürmektedir.

Literatűrde yayınlanan akciđer metastazlı kolorektal kanserlerin akciđer rezeksiyonu sonrası izole akciđer nűksű izlenme oranının % 36 dolayında olduđu (93) bildirilirken, bizim çalıřmamızda bu oran %41 olarak bulunmuřtur, bu sonuç ta yayınlanmış çalıřmalara benzerlik gűstermektedir.

Çalıřmamıza dahil edilen akciđer metastazektomili kolorektal kanser tanılı hastaların 18 (% 62,1)'ine neoadjuvan tedavi verilirken, kalan 11 (%37.9)'ine ise dođrudan akciđer metastazektomi operasyonu uygulanmıřtı, operasyon sonrası ise bűtűn hastalara adjuvan kemoterapi verildi. Literatűrde yayınlanan çalıřmalarda verilen neoadjuvan kemoterapi ve adjuvan kemoterapi tűrleri birbirinden çok farklı olduđundan kemoterapinin beklenen yařam sűresine etkisini net olarak ortaya koymak gűtűr (106). Bununla beraber yapılan 4 farklı çalıřmada hastalara akciđer rezeksiyonu sonrası adjuvan kemoterapi verilmiř ve bunun prognoza, beklenen yařam sűresine etkisinin olmadıđı belirtilmiřtir (108, 118, 119, 121). Bizim alıřmamızda da metastazektomi öncesi ve sonrasında uygulanan kemoterapi rejimleri heterojen olduđundan bu anlamda istatistiki bir veri elde edilememiřtir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, sınırlı sayıda kolorektal kanserli hastada gerçekleştirilmiş olan bu çalışmada izole akciğer metastazlara yönelik olarak uygulanan metastazektomi yaklaşımları literatürdeki sonuçlara yakın düzeyde sonuçlar sağlamıştır. Geçmiş yıllara nazaran metastatik kolorektal tümörlerdeki multidisipliner yaklaşım, erken tanı, yeni geliştirilmiş ve etkili kemoteropatik ajanların ve etkili karaciğer ve akciğer metastazektomisinin beklenen yaşam süresinde oldukça anlamlı ve yüzgüldürücü seviyelere geldiği aşıkardır. Özellikle uzun hastalısız sakalım sonrasında ortaya çıkan metastazlarda etkin neoadjuvan tedavi sonrası uygulanacak tam rezeksiyonlar (R0) ve wedge rezeksiyonlar hastaların sonuçlarında anlamlı iyileşmeler sağlamaktadır. Hastaların seri izlemleri de oldukça önemli olup, nükslerde uygulanacak olan seri metastazektomiler de sağkalıma katkıda bulunmaktadır. Bu nedenlerle diğer kanser türlerinde olduğu şekilde kolorektal kanserli hastaların da izlemlerinde multidisipliner yaklaşım büyük önem taşımaktadır. Tüm bu olumlu gelişmelere rağmen metastatik tümörlerde tam kür sağlanamadığı gerçeği göz önüne alındığında, hemen hemen bütün kanserlerin tedavisinde prekanseröz lezyonların erken tanınması ve riskli insanlara yönelik tarama yöntemlerinin arttırılarak erken tanı ve tedavi yapılması çok daha maliyet etkin bir yaklaşım olacaktır.

7. KAYNAKLAR

- 1) Steven K. Libutti, Leonard B. Saltz, Anil K. Rustgi, Joel E. Tepper Cancers of the Gastrointestinal Tract: Section 8: Cancer of the Colon. In Devita (eds). Principles and Practice of Oncology. 7 th edition, Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins, 2005, pp 1061-1109.
- 2) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007;57:43-66.
- 3) Joshua D. I. Ellenhorn, MD, Carey A. Cullinane, MD, Lawrence R. Coia, MD, and Steven R. Alberts, MD. Colon, Rectal, and Anal Cancers. In Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 10 th Edition, 2007-2008, pp339-371.
- 4) Kemeny N, Fata F. Arterial, portal, or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 1999, 6: 39-49.
- 5) Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. Lancet 1994; 343: 1405–1410.
- 6) Günel N, Yamaç D, Akçalı Z, Taneri F, Ouz M. The clinico-pathologic characteristics of colorectal cancer under 50 years of age; experience of an oncology center. Tumori 2001; 87;2: 74-77.
- 7) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC): Results of a phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: (Abstr 3646).
- 8) Adam R, Avisar E, Ariche A et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectabl colorectal cancer. Ann Surg Oncol 2001;8: 347-353.
- 9) Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. Eur J Cancer 2006, 42:2212-2221.
- 10) Fong Y. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. CA Cancer J Clin 1999; 49:231-255

- 11) Inoue M, Ohta M, Iuchi K. et al. Benefits of Surgery for Patients With Pulmonary Metastases From Colorectal Carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004;78:238-44.
- 12) Fong Y, Cohen AM, Fortner JG et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15:938-946.
- 13) Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63:11
- 14) Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, Featuring the Burden and Trends in Human Papillomavirus (HPV)-Associated Cancers and HPV Vaccination Coverage Levels. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:175.
- 15) Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, et al. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J* 1991; 84:575.
- 16) Hemminki K, Eng C. Clinical genetic counselling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. *J Med Genet.* 2004;41:801-807.
- 17) Ahsan H, Neugut AI, Garbowski Gc, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 1998;128:900-905.
- 18) HW. Brucner, J. Pitrelli, M. Merrick. Adenocarcinoma of the colon and rectum. In *Cancer Medicine*. 5th edition, JF. Holland and E. Frei, 2001, pp 1472-1520.
- 19) Steinberg Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 1986; 57:1866.
- 20) Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SJ, Rodgers CC, et al. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008; 57:1545.
- 21) Goodman D, Irvin TT. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *Br J Surg* 1993; 80:1327.
- 22) Adelstein BA, Macaskill P, Chan SF, et al. Most bowel cancer symptoms do not indicate colorectal cancer and polyps: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2011; 11:65.
- 23) Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:10
- 24) Behars OH, Sanfelippo PM. Factors in prognosis of colon and rectal cancer. *Cancer* 1971; 28:213.

- 25) Copeland EM, Miller LD, Jones RS. Prognostic factors in carcinoma of the colon and rectum. *Am J Surg* 1968; 116:875.
- 26) Amanda SS, McLaughlin SJ, Chen F, et al. Initial impact of Australia's National Bowel Cancer Screening Program. *Med J Aust* 2009; 191:378.
- 27) Griffin MR, Bergstralh EJ, Coffey RJ, et al. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1987; 60:2318.
- 28) Crucitti F, Sofo L, Doglietto GB, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: current status and new trends. *J Surg Oncol Suppl* 1991; 2:76.
- 29) Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, 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.
- 30) Halvorsen TB, Johannesen E. DNA ploidy, tumour site, and prognosis in colorectal cancer. A flow cytometric study of paraffin-embedded tissue. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25:141.
- 31) Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD Jr, et al. The National Cancer Data Base. Report on colon cancer. *Cancer* 1996; 78:918.
- 32) Rabeneck L, Davila JA, El-Serag HB. Is there a true "shift" to the right colon in the incidence of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1400.
- 33) Langevin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study. *Am J Surg* 1984; 147:330.
- 34) Passman MA, Pommier RF, Vetto JT. Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:329.
- 35) Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA* 2008; 299:1027.
- 36) The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58:S3.
- 37) Morrin MM, Farrell RJ, Raptopoulos V, et al. Role of virtual computed tomographic colonography in patients with colorectal cancers and obstructing colorectal lesions. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:303.

- 38) Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011; 259:393.
- 39) HW. Brucner, J. Pitrelli, M. Merrick. Adenocarcinoma of the colon and rectum. In *Cancer Medicine*. 5th edition, JF. Holland and E. Frei, 2001, pp 1472-1520.
- 40) American Joint Committee on Cancer Staging Manual, Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al (Eds), Springer, New York 2002.
- 41) Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer--when, why, and how? *N Engl J Med*. 2004;351:1790-1792.
- 42) Johnston MR, De Perrot M. Metastatic cancer to the lung. In: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer: principles and practise of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:2337–2352.
- 43) Rodriguez E, Cohn HE, Friedberg JS. Secondary lung tumors. In: Sellke FW, delNido PJ, Swanson SJ eds. *Sabiston and Spencer Surgery of the chest*. 7th ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders 2005:337–354.
- 44) **44)** Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, Johnston M, McCormack P, Pass H, Putnam JB Jr. Long term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:37–49.
- 45) Putnam JB Jr, Roth JA. Prognostic indicators in patients with pulmonary metastases. *Semin Surg Oncol* 1990; 6(5):291–296.
- 46) Putnam JB Jr. Secondary tumors of the lung. In: *General Thoracic Surgery*, Ed: Shields TW. 5th edition, Philadelphia; William & Wilkins 2000 :1555-76
- 47) Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, et al: Colon cancer; A review of the epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993; 15:499-545.
- 48) Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvan therapy of colon cancer: Why we stil don't know. *JAMA* 1988; 259:3571-3578.
- 49) Yoshikawa R, Kusunoki M, Yanagi H, Noda M, Furuyama JI, Yamamura T, Hashimoto-Tamaoki T. Dual antitumor effects of 5-fluorourasil on the cell cycle in colorectal carcinoma cells: Anovel target mechanism concept for pharmacokinetic modulating chemotherapy. *Cancer Res* 2001; Feb 1:61(3):1029.

- 50) Köhne CH, Schöffski P, Wilke H, Kaufers C, et al. Effective biomodulation by leucovorin of high-dose infusion fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion: results of a randomized trial in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:418-426.
- 51) Waters JS, Cunningham D. New drugs in colorectal cancer. Eighth International Congress on Anti-cancer Treatment. Abstract Book, pp:48-50.
- 52) DeGramont A, Vignoud J, Tournigand C, et al. Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33:2:214-219.
- 53) Boisseau M, Guichard S, Canal P, Bugat R. Irinotecan (CPT-11): Current status and perspectives. *Exp Opin Invest Drugs*. 1996; 31A/7/8:1264-1270.
- 54) Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905–914.
- 55) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041–1047.
- 56) Becouarn Y, Ychou M, Ducreux M et al. Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Digestive Group of French Federation of Cancer Centers. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2739–2744.
- 57) Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil–leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 136–147.
- 58) Clarke JS, Ward J, De Boer M, et al. Phase I study of the new thymidylate synthetase inhibitor “Tomudex” (ZD1649) in advanced malignancy. *Ann Oncol* 1994; 5: Suppl 5:132.
- 59) Jaiyesimi IL, Pazdur R, Rhodes V, et al. Phase I study of tegafur plus uracil coadministered with oral leucovorin. *Proc ASCO* 1994;13:164.
- 60) Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab (C225) alone or in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: (Abstr 1012).

- 61) Arnold D, Siewczynski R, Schmoll HJ. The integration of targeted agents into systemic therapy of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2006, 17 (Suppl 10):122-128.
- 62) Sun W, Haller DG. Adjuvant therapy of colon cancer. *Semin Oncol*. 2005;32:95-102.
- 63) Benson III AB. New approaches to the adjuvant therapy of colon cancer. *Oncologist*. 2006;11:973-980.
- 64) Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2343-2351.
- 65) DeGramond A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median followup of 4 years. *J Clin Oncol*. 2005;23:16S (June 1 suppl). Abstract 3501.
- 66) Wolmark N, Wienad H, Kuebler J, et al. A phase III trial comparing FULV to FULV+oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. *J Clin Oncol* 2005;23:No. 16S(June 1 suppl). Abstract 3500.
- 67) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2696-2704.
- 68) Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet*. 1995;345:939-944.
- 69) Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, 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;22:1797-1806.
- 70) Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of rectum. A progress report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol RO-3. *Dis Colon Rectum* 1997;40:131.
- 71) O'connor M, Martenson JA, Wieand H, et al: Improving adjuvant therapy for colorectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Eng J Med* 1995;331:502-507.
- 72) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351:1731-1740.

- 73) Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, Cha Ch. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer*. 2006;6:202-207.
- 74) Tsai M, Su Y, Ho M, et al. Clinicopathological features and prognosis in respectable synchronous and metachronous colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*.2007;14:786-794.
- 75) Süleyman Yedibela, MD, Peter Klein, MD, Karsta Feuchter, MD, Martin Hoffmann, MD, Thomas Meyer, MD, Thomas Papadopoulos, MD, Jonas Göhl, MD, and Werner Hohenberger, MD. Surgical management of pulmonary metastases from colorectal cancer in 153 patients. *Annals of Surgical Oncology*, 13(11):1538-1544.
- 76) Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2006;20:1161-1176;discussion 1179-1180, 1185-1166.
- 77) Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in longterm survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2002;235:759-766.
- 78) Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5FU plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2004;15:933-939.
- 79) Monga DK, O'Connell MJ. Surgical adjuvant therapy for colorectal cancer: current approaches and future directions. *Ann Surg Oncol* 2006, 13: 1021-1034.
- 80) Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996, 224: 509-520.
- 81) Souglakos J, Ziras N, Polyzos A, et al. Oxaliplatin combined with irinotecan, leucovorin and fluorouracil as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: preliminary results of a randomized phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004, 23 (abstr. 3532).
- 82) Falcone A, Masi G, Murr R, et al. Biweekly irinotecan, oxaliplatin and infusional 5-FU/LV (FOLFIRI) versus FOLFIRI as first-line treatment of metastatic CRC (MCRC). *ASCO Gastrointestinal Symposium*. Available from: www.asco.org; 2006 (abstr. 227).

- 83) Folprecht G, Lutz MP, Schoffski P, et al. Cetuximab and irinotecan (5-fluorouracil/folinic acid) is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2006, 17: 450-456.
- 84) Van de Velde CHJ. Treatment of liver metastases of colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005, 16: 44-49.
- 85) Lopez-Landron A, Salvador J, Bernabe R, et al. Observation versus postoperative chemotherapy after resection of liver metastases in patients with advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003, 22: (abstr. 373).
- 86) Monga DK, O'Connell MJ. Surgical adjuvant therapy for colorectal cancer: current approaches and future directions. *Ann Surg Oncol* 2006, 13: 1021-1034.
- 87) Portier G, Rougier P, Milan C, et al. Adjuvant systemic chemotherapy using 5-fluorouracil and folinic acid after resection of liver metastases from colorectal origin. Results of an intergroup phase III study (trial FFCD-ACHBTH-AURC 9002) *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002, 21 (abstr. 528).
- 88) Chari RS, Helton WS, Marsh RD. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: Expert Consensus Statement by Bartlett et al. *Ann Surg Oncol* 2006, 13: 1293-1295.
- 89) O J Garden, M Rees, G J Poston, D Mirza, M Saunders, J Ledermann, J N Primrose, R W Parks. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut* 2006; 55(Suppl III):iii1-iii8.doi.
- 90) Göksoy E, Kapan M. Karaciğerin metastatik tümörleri. _Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp E_itimi Etkinlikleri. Hepatobilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No:28 Ocak 2002;s.183-190.
- 91) Nakamura S, Suzuki S. Treatment strategy for hepatic metastases of colorectal cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2003;104;701-706.
- 92) Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, Imamura H. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long term results. *Ann Surg* 2000;231:487-499.
- 93) Rena O, Casadio C, Viano F, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 21;2002:906-912

- 94) Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 1991; 64(2):327–336
- 95) Greelish JP, Friedberg JS. Secondary pulmonary malignancy. *Surg Clin North Am.* 2000; 80(2):633–657.
- 96) Pass HI, Temeck BA. Biology of metastatic disease. *Chest Surg Clin North Am.* 1998; 8:1–11.
- 97) Hoover HC Jr, Ketcham AS. Metastasis of metastases. *Am J Surg* 1975;130(4):405–11.
- 98) Cahan WG, Shah JP, Castro EB. Benign solitary lesions in patients with cancer. *Ann Thorac Surg* 1978;187:241–249
- 99) Toomes H, Delphendahl A, Manke HG, Vogt-Moykopf I. The coin lesion of the lung. A review of 955 resected coin lesions. *Cancer* 1983; 51(3):534–537.
- 100) Gross BH, Glazer GM, Bookstein FL. Multiple pulmonary nodules detected by computed tomography: diagnostic implications. *J Comput Assist Tomog.* 1985; 9(5):880-885.
- 101) Snyder BJ, Pugatch RD. Imaging characteristics of metastatic disease to the chest. *Chest Surg Clin North Am.* 1998; 8(1):29–48.
- 102) Remy-Jardin M, Remy J, Giraud F, Marquette CH. Pulmonary nodules: detection with thick-section spiral CT versus conventional CT. *Radiology* 1993; 187(2):513–520.
- 103) Margaritora S, Porziella V, D’Andrilli A, Cesario A, Galetta D, Macis G, Granone P. Pulmonary metastases: can accurate radiological evaluation avoid thoracotomic approach? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002; 21(6):1111–1114.
- 104) Stevenson-Stetler WG. Invasion and Metastases. In: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer: principles and practise of oncology.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005:113–127.
- 105) Pastorino U, Grunenwald D. Pulmonary metastases. In: Pearson FG, Ginsberg RJ, Cooper JD eds. *Thoracic surgery* 2th ed. Pennsylvania: Churchill Livingstone 2002:962–973.
- 106) Surgical Resection of Pulmonary Metastases From Colorectal Cancer: A Systematic Review of Published Series** Joachim Pfannschmidt, MD, PhD, Hendrik Dienemann, MD, PhD, and Hans Hoffmann, MD, PhD Department of Thoracic Surgery, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

- 107) Ike H, Shimada H, Ohki S, Togo S, Yamaguchi S, Ichikawa Y. Results of aggressive resection of lung metastases from colorectal carcinoma detected by intensive follow-up. *Dis Colon Rectum* 2002;45:468–73; discussion 473–5.
- 108) Moore KH, McCaughan BC. Surgical resection for pulmonary metastases from colorectal cancer. *ANZ J Surg* 2001;71:143–6.
- 109) Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, Matsuoka H, Yoshimura M. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 2001;119:1069–72.
- 110) Pfannschmidt J, Muley T, Hoffman H, et al. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: Experiences in 167 patients. *J Thorac Cardio Vasc Surg* 2003;126:732–9
- 111) Riquet M, Foucault C, Cazes A, et al. Pulmonary Resection for Metastases of Colorectal Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:375–80
- 112) DeMatteo RM, Minnard EA, Kemeny N, et al. Surgical resection of both hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal cancer. *Proceedings of ASCO* 1999:abstract 958.
- 113) Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:975–9; discussion 979–80.
- 114) Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T. Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:1090–6.
- 115) Saito Y, Omiya H, Kohno K, et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:1007–13.
- 116) Higashiyama M, Kodama K, Higaki N, et al. Surgery for pulmonary metastases from colorectal cancer: the importance of prethoracotomy serum carcinoembryonic antigen as an indicator of prognosis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;51:289–96.
- 117) Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis* 2006 (Epub ahead of print).
- 118) Vogelsang H, Haas S, Hierholzer C, Berger U, Siewert JR, Prauer H. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2004;91:1066–71.

- 119) Kanemitsu Y, Kato T, Hirai T, Yasui K. Preoperative probability model for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2004;91:112–20
- 120) Melloni G, Doglioni C, Bandiera A, et al. Prognostic factors and analysis of microsatellite instability in resected pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2006;81:2008–13.
- 121) Welter S, Jacobs J, Krbek T, Poettgen C, Stamatidis G. Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:167–72.
- 122) Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:975–9; discussion 979–80.
- 123) Pihl E, Hughes ES, McDermott FT, Johnson WR, Katrivessis H. Lung recurrence after curative surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1987;30:417–9.
- 124) McCormack PM, Martini N. The changing role of surgery for pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1979;28:139–45.
- 125) Iizasa T, Suzuki M, Yoshida S, et al. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2006;82:254–60.
- 126) Rotolo N, De Monte L, Imperatori, et al. Pulmonary resections of single metastases from colorectal cancer. *Surgical Oncology*, 2007;16:141-144

EKLER

EK-1

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.- 535

20.08.2013

Sayın Prof.Dr.İlhan ÖZTOP,

Kurulumuz tarafından 15.08.2013 tarih ve 1100-GOA protokol numaralı 2013/30-13 karar numarası ile görüşülen "Akciğer Metastazı Saptanmış Kolorektal Kanserli Olgularda Akciğer Metastazektomisinin Sağkalıma Olan Katkısının Değerlendirilmesi" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

ASLI GİBİDİR

Yunus KARSLI
Fakülte Sekreteri

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	1100-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akciğer Metastazı Saptanmış Kolorektal Kanserli Olgularda Akciğer Metastazektomisinin Sağkalıma Olan Katkısının Değerlendirilmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.İlhan ÖZTOP Dr.Serdar CENGİZHAN
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

ASLI GİBİDİR
Yunus KARSLI
Bakım Sekreteri

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2013/30-13	Tarih: 15.08.2013
	Prof.Dr.İlhan ÖZTOP'un sorumlusu, Dr.Serdar CENGİZHAN'ın yürütücüsü olduğu "Akciğer Metastazı Saptanmış Kolorektal Kanseri Olgularında Akciğer Metastazektomisinin Sağkalıma Olan Katkısının Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
---------------	--

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr..Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Psikiyatri Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	katlanmadı
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	katlanmadı
Prof.Dr.Bilgin CÖMERT	İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	katlanmadı
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	katlanmadı
Doç.Dr.Işıl TEKME	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	katlanmadı
Doç.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

ASLI GİBİDİR

Yunus KARŞLI
Sekreteri