

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**KOLON KANSERİNDE RADİYAL SINIRIN
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

DR. MÜCAHİT ÖZBİLGİN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2008

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**KOLON KANSERİNDE RADİYAL SINIRIN
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MÜCAHİT ÖZBİLGİN

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
PROF.DR. SELMAN SÖKMEN**

İZMİR – 2008

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince yenilikçi ve girişimci özellikleri sayesinde Genel Cerrahi alanındaki gelişmeleri takip etmemize olanak sağlayan, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum ve her konuda yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm başta bölüm başkanımız Prof. Dr. İbrahim Astarçioğlu ve değerli tüm hocalarıma ve asistanlığım süresince öğretim görevlisi kimliği yanı sıra bir ağabey olarak, her zaman güvenini ve sonsuz desteğini yanımda hissettiğim tezimin planlanması ve hazırlanmasında her zaman yardım ve önerilerini esirgemeyen tez danışmanım ve Hocam Prof. Dr. Selman Sökmen'e ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın temelini oluşturan patoloji raporları, verileri ve resimlerinin tanımlanması aşamasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Sülen Sarıoğlu'na, tez yazımı ve istatistiksel verilerin elde edilmesindeki katkılarından dolayı Yard. Doç.Dr. Tarkan Ünek ve Uzm. Dr. Aras Emre Canda'ya da teşekkürü bir borç bilirim.

Birlikte çalışmaktan gurur duyduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, 5 yıllık süre içinde uyumlu, yardım ve dostluğa dayanan bir iş ortamı oluşturdukları için çok kıymetli ameliyathane ve servis hemşire ve çalışanlarına, bu yüce mesleği layıkıyla taşıyabilmem için gereken insani değerleri bana sevgiyle verdikleri ve hayatımın her aşamasında beni sabırla destekledikleri için anne ve babama,

Asistanlık eğitimim boyunca hep yanımda olan, mesleki yaşantımda titiz çalışması ve iş disiplini ile kendisini örnek aldığı sevgili eşim Şule ve biricik oğlum Dolunay'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mücahit Özbilgin
Nisan 2008
İzmir

İÇİNDEKİLER

Tablolar ve Resimler	5
Şekiller ve Grafikler	6
Kısaltmalar.....	7
Özet.....	8
İngilizce Özet	10
Giriş ve Amaç.....	12
Genel Bilgiler.....	13
Kolon Kanserlerinde Radyal Sınır.....	40
Gereç ve Yöntem.....	42
Bulgular.....	48
Tartışma.....	57
Sonuç	59
Kaynaklar.....	60

TABLULAR

Tablo 1	27
Tablo 2	27
Tablo 3	28
Tablo 4	28
Tablo 5	31
Tablo 6	31
Tablo 7	48
Tablo 8	50
Tablo 9	52
Tablo 10	55

RESİMLER

Resim 1	14
Resim 2	15
Resim 3	16
Resim 4	17
Resim 5	29
Resim 6	44
Resim 7	45
Resim 8	45
Resim 9	45
Resim 10	46
Resim 11	46

ŞEKİL ve GRAFİKLER

Şekil 1	21
Şekil 2	28
Şekil 3	29
Şekil 4	29
Şekil 5	41
Şekil 6	49
Şekil 7	49
Şekil 8	51
Şekil 9	53
Şekil 10	53
Şekil 11	53
Şekil 12	54
Şekil 13	54
Şekil 14	54
Grafik 1	55
Grafik 2	56

KISALTMALAR

Kısaltma	İngilizce Karşılığı	Türkçe Karşılığı
CRM	Circumferential Resection Magrin	Sirkumferansiyel Rezeksiyon Marjini
RM	Radial Magrin	Radiyal Marjin
RT	Radiotherapy	Radyoterapi
KT	Chemotherapy	Kemoterapi
TME	Total Mesorectal Excision	Total Mezorektal Eksizyon
Cm	Centimeter	Santimetre
mm	Milimeter	Milimetre
DEÜTF	Dokuz Eylül University Faculty of Medicine	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
G	Gram	Gram
EGF	Epidermal Growth Factor	Epidermal Büyüme Faktörü
hCG	Human Chorionic Gonadotropin	İnsan Koryonik Gonadotropin
GH	Growth Hormone	Büyüme Hormonu
H-E	Hematoxylin-Eosin	Hematoksilin-Eozin
L	Liter	Litre
Mg	Miligram	Miligram
ml	Milliliter	Mililitre
mRNA	Messenger RNA	Haberci RNA
RNA	Ribonucleic Acid	Ribonükleik asit
SEM	Standart Error of Mean	Ortalamanın Standart Hatası
TPN	Total Parenteral Nutrition	Total Parenteral Beslenme
WHO	World Health Organisation	Dünya Sağlık Örgütü
U	Unit	Birim
ACC	American Cancer Committee	Amerikan Kanser Komisyonu
DCC	Deleted in Colorectal Cancer	Kolorektal Kanserde Delasyon
AJCC	American Joint Comittee on Cancer	Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
UICC	Union Internationale Centre Le Cancer	Uluslararası Birleşik Kanser Merkezi
HPCC	Hereditary Polyposis Colorectal Cancer	Herediter Polipozis Kolorektal Kanser
HNPCC	Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer	Herediter Polipozis Dışı Kolorektal Kanser

ÖZET

Kolon Kanserinde Radyal Sınırın Prognostik Önemi Üzerine Prospektif Çalışma

Dr. Mücahit Özbilgin

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

İnciraltı, İzmir – TÜRKİYE

Tel: 0 232 4122901

GSM: 0 505 5252900

E-mail: mucahit.ozbilgin@deu.edu.tr

Amaç: Kolon kanseri için cerrahi uygulanan hastalarda tümör yerleşiminin kolonun peritonsuz kısmında ya da anatomik olarak dar mezenterli parçasında olması ile lokorejiyonel reküren hastalık ve azalmış sağkalım arasında bir nedensel ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada kolon kanseri nedeniyle potansiyel kütatif rezeksiyon geçiren hastalarda sirkumferansiyel rezeksiyon marjini (CRM) tutulumunun prognostik öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2005 – Ocak 2008 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kolorektal Cerrahi Biriminde radikal rezeksiyon yapılan 179 kolon kanserli(sadece pT₃-pT₄ kolon tümörleri) hastanın prospektif olarak kayıt altına alınan klinikopatolojik verileri analiz edildi. Histopatolojik incelemede CRM, tümörün en derin penetrasyonuna en yakın retroperitoneyal ya da peritoneyal adventitsiyel yumuşak doku marjini olarak değerlendirildi.

Sonuçlar: CRM pozitifliği 25 hastada (%14) izlendi. CRM tutulumu ile diferansiyasyon derecesi, tümör invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu, venöz invazyon, lenfatik invazyon, tümör invazyon sınır tipi ve lokal nüks gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı($p<0.05$). Çok değişkenli analizde venöz invazyon pozitifliği ve tümör invazyon derinliği ile CRM arasında anlamlı ilişki saptandı($p<0.05$). Lokal nüks görülme sıklığı CRM pozitifliği izlenen hastalarda CRM negatifliği olan hastalara göre artmış olarak bulundu($p<0.01$). CRM tutulumu olan hastalarda hastaliksız sağkalım(355±74 gün), CRM tutulumu olmayan hastalara göre (609±45 gün) anlamlı düzeyde azalmıştı($p<0.05$). CRM pozitifliğinin hastaliksız sağkalım üzerinde 0.5 kat negatif etkisinin olduğu bulundu ($p=0.027$; CI=0.276-0.926).

Sonuç: Bu çalışmada kolon kanserinde CRM tutulumunun varlığı ilerlemiş tümör yayılımının göstergesi olarak belirlenmiştir. CRM pozitifliği onkolojik açıdan nüks ve sağkalımın ne oranda gerçekleşeceğini önemli bir belirleyicisidir. CRM pozitif olan hastalar sistemik hastalık riskinin artması nedeniyle postoperatif adjuvan kemoterapi ve radyoterapiden fayda görebilir. Bu nedenlerle kolon kanserli hastaların histopatolojik raporlarında bu prognostik faktörün yorumlanması rutin olmalıdır.

SHORT HEAD AND SUMMARY

The Prognostic Significance of Circumferential Resection Margin Involvement in Colon Cancer

Mücahit ÖZBİLGİN, MD.

Dokuz Eylül University School of Medicine, Department of Surgery,

Inciraltı, Izmir – TURKEY

Phone: 0 232 4122901

GSM: 0 505 5252900

E-mail: mucahit.ozbilgin@deu.edu.tr

Objective: Failure patterns after colon cancer surgery demonstrated that tumors localized at non-peritonealized part of the colon and sited adjacent to anatomically narrow mesentery were responsible for locoregional recurrent disease and reduced survival. The aim of this study was to assess the prognostic significance of circumferential resection margin(CRM) involvement in patients who underwent potentially curative resection for colonic cancer.

Material and Methods: Between January 2005 and January 2008, 179 patients who underwent curative radical resection for colon carcinoma(pT₃-pT₄) in Dokuz Eylül University School of Medicine, Department of Surgery, Division of Colorectal Surgery were evaluated for clinicopathologic data and final oncologic outcomes prospectively. In histopathological assessment, CRM represents the retroperitoneal or peritoneal adventitial soft tissue margin closest to the deepest penetration of tumor.

Results: CRM was involved in 25(%14) patients. There were significant associations between CRM involvement and tumor differentiation, tumor invasion depth, lymph node involvement, venous invasion lymphatic vessel invasion, type of tumor invasion border, and local recurrence ($p<0.05$). Significant relation was observed between CRM and venous invasion positivity and tumor invasion depth in multivariate analysis($p<0.05$). Compared with CRM negative tumors, CRM positive tumors were associated with increased local recurrence($p<0.01$). Median disease free survival was 355±74 days for patients with CRM involvement whileas, 609±45 days for patients without CRM involvement($p<0.05$). CRM involvement has 0.5 times negative effect on disease free survival($p=0.027$; CI=0.276-0.926).

Conclusion: CRM involvement in colon carcinoma was determined as indicator of advanced tumor spread. The CRM status was an important predictor of local and distant recurrence as well as survival. Patients with CRM involvement may benefit from postoperative chemotherapy and/or radiotherapy. It should be routine to comment on this prognostic factor in histopathology reports of resected colonic specimens.

GİRİŞ ve AMAÇ

Kolon kanserlerinin multidisipliner tedavisinde cerrahi rezeksiyon temel tedavi yöntemidir. Cerrahi girişim sonrası rezeksiyon piyesinin patolojik analizi prognozu değerlendirmede, cerrahi yeterliliğinin takibinde ve kalite kontrolünü sağlamada en güçlü dayanaktır. Patolojik evre postoperatif sonuçların en güçlü prediktörü olsa da evreden bağımsız olarak prognostik anlama sahip bir grup patolojik özellik daha vardır: Histolojik derece, lenfatik ve venöz invazyon, tümör invazyon sınırının biçimi ve cerrahi sınırlar. Radyal sınırın değerlendirildiği rezeke solid organ piyeslerinden tümörün onkolojik cerrahi açıdan tam olarak temizlenip temizlenmediği bilgisi de öğrenilebilir. Kolon tümörlerinde bu “rezeksiyonun yeterliliği” onkolojik ilkesi çok önemli bir prognostik faktördür(1).

Kolorektal kanser piyeslerinin geleneksel cerrahi rezeksiyon sınırları proksimal ve distal marjinleri içerir. Quirke ve ark. 1980 başlarında yaptıkları ve bugün için temel kabul edilen çalışmalarında rektum kanserinin rezeksiyon piyeslerinde yeni bir rezeksiyon sınırı tanımlamışlardır ve buna “Sirkumferansiyel Rezeksiyon Marjini” ya da “Radyal Marjin” adını vermişlerdir. Onkolojik sonuçlar açısından çok önemli olduğunu vurguladıkları bu cerrahi sınırı, bütünlüğü bozulmadan bir blok olarak diseke edilen ve cerrahi tekniğe uygun olarak rezeke edilen mezorektumda tümörün en derin invazyon gösterdiği yere yakın yumuşak doku adventisyal sınırı olarak tanımlamışlardır. Peritoneyal refleksiyonun altında kalan rektum tümörleri retroperitoneyal yerleşimleri ve o bölgenin anatomik yapısı nedeniyle zor ulaşılabilir olmaları dolayısıyla çoğu zaman CRM pozitifliği riski altındadır. Refleksiyonun altındaki tümörlerde tam uygulanmış TME ilkelerine rağmen ortaya çıkan yüksek lokal rekürens oranları aşağı çekilmek isteniyorsa öncelikli olarak tümör rezeksiyonunda radyal marjinin negatif(tümörsüz) olarak diseksiyonuna özen gösterilmelidir(2). Bu bilgiler temelinde kolon kanserlerinde de sirkumferansiyel rezeksiyon marjin lokal nüks, uzak metastaz, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalıma etkisi olabilecek bir değişken ya da prediktör olarak kullanımı araştırılabilir. Bu potansiyel marjinin değerlendirilmesi, cerrahi sonrası adjuvan tedavi uygulanması kararını özellikle endikasyonu tartışmalı olgularda güçlü bir şekilde aldırtacaktır. Ancak, bildiğimiz kadarıyla ilgili tıp literatüründe bu konuda yeterli çalışma yer almamaktadır.

Bu çalışmada CRM'nin kolon kanserinde lokal nüks, uzak metastaz, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalıma olan etkisi ele alınmıştır.

GENEL BİLGİLER

I) KOLON KANSERLERİ

A) ANATOMİ

Kolon gastrointestinal sistemin ileoçekal valv ile rektum arasında kalan yaklaşık 150 cm'lik bölümüdür. Embriyolojik olarak çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun sağ yarısı orta barsaktan(midgut), transvers kolonun sol yarısı, inen kolon ve sigmoid kolon alt barsaktan(hindgut) köken alır. İnce barsaklardan farklı olarak longitudinal kas liflerinin yoğunlaşması ile oluşan tenyalara(tenya libera, tenya omentalis, tenya mezokolika), yağ dokusundan oluşan yaprak şeklinde periton ile örtülü “appendices epiploica”lara ve sirküler kas liflerinin oluşturduğu fonksiyonel ceplenmeler olan haustrumlara sahiptir. Kalın barsaklar ince barsaklardan daha geniştir ve ileum-çekum birleşme yerinde kalın barsak içeriğinin ince barsağa geçişini engelleyen ileoçekal valv olarak adlandırılan bir kapak bulunur(3).

Kalın barsak çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura, transvers kolon, splenik fleksura, inen kolon ve sigmoid kolon bölümlerine ayrılır.

Çekum kalın barsağın başlangıç bölümüdür. Sağ iliyak fossada intraperitoneal yerleşmiştir. Uzunluğu 4-8 cm, çapı 7.5-8.5 cm olup kolonun en geniş yeridir. Mezenteri olmayan geniş bir poşdur. Çekum hareketli bir organdır, tüm yüzeyleri peritonla kaplıdır ve genellikle kısa bir mezosu vardır. Çekumun iç-yan ve arka bölümüne ileoçekal valv açılır. Terminal ileumun sirküler ve longitudinal kas liflerinin oluşturduğu bu sfinkter mekanizması ileum içeriğinin çekuma doğru hızlı geçişini engellediği gibi, çekumdan ileuma doğru reflüyü de önler. Çekumun iç yan ve arka yüzüne ileoçekal valvin 2 cm altına apendiks açılır(3).

Çıkan kolon çekumdan karaciğer sağ lobuna kadar uzanır, hepatik fleksura oluşur ve transvers kolonla devam eder. Yaklaşık 20 cm uzunluğundadır. Ön ve yan yüzleri peritonla kaplıdır, arka yüzünde yağlı-gözeli bağ dokusu(“Toldt fasyası”) ile karın arka duvarına tutunur. Sağ dış- yan kenarında periton ile Toldt fasyasının birleşme sınırında gözlenen beyaz çizgi(“Toldt çizgisi”) çıkan kolonun serbestleştirilmesi sırasında kılavuz görevi yapar(3).

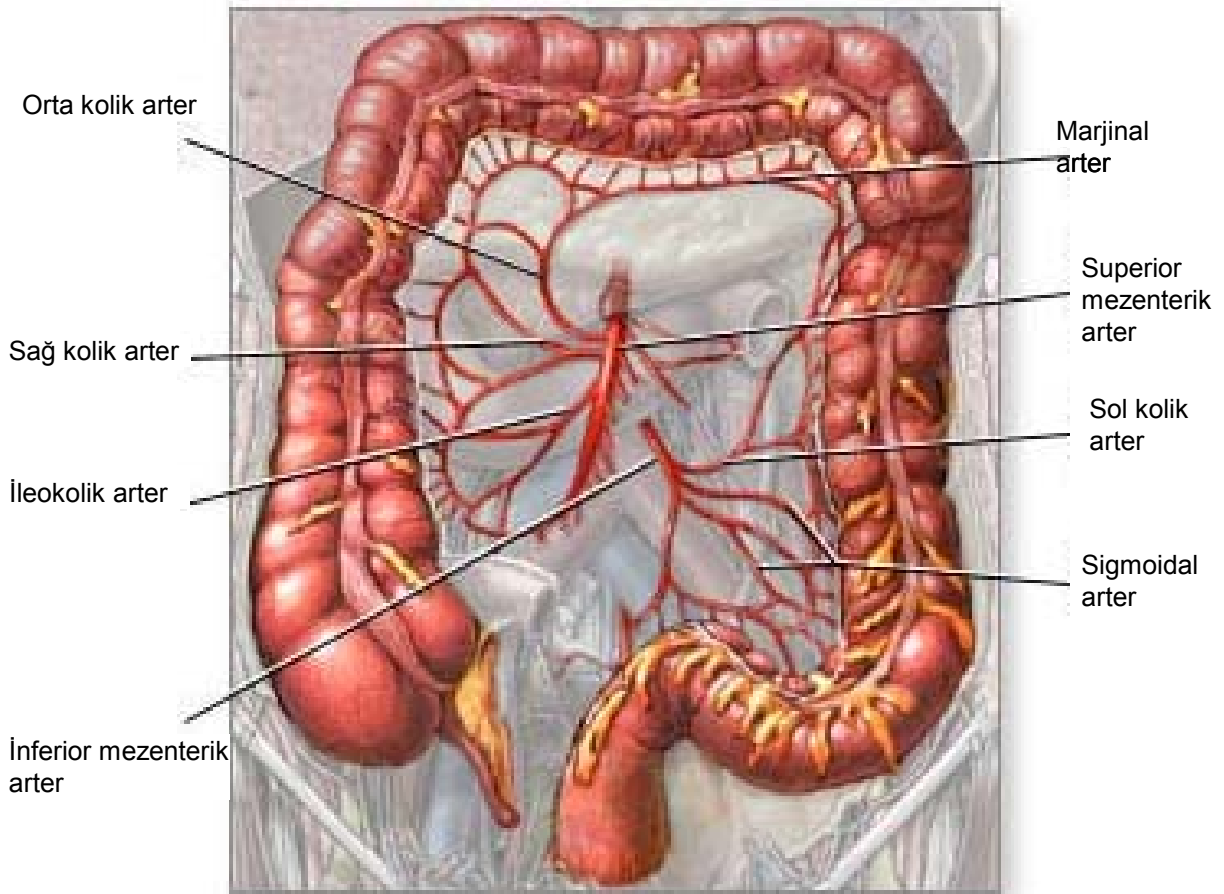
Transvers kolon hepatik ve splenik fleksuralar arasında uzanır ve yaklaşık 50 cm uzunluğundadır. Tüm yüzeyi periton ile kaplıdır. Transvers mezokolon karın boşluğunu kolon üstü ve kolon altı olmak üzere iki bölüme ayırır. Bu anatomik yapı bir bölgedeki infeksiyonun diğerine yayılması önünde doğal bir engel oluşturur(3) .

İnen kolon splenik fleksuradan sol iliyak fossa'ya kadar uzanır. Ortalama 25 cm uzunluğundadır, yan ve ön yüzü periton ile örtülüdür(3) .

Sigmoid kolon krista iliyaka hizasında psoas major kasının iç kenarından başlar ve üst rektumda sonlanır. Yaklaşık 40 cm uzunluğunda olup kolonun en dar yeridir (iç çapı ortalama 2.5 cm). Tamamen periton ile sarılıdır. Sigmoid kolon ortalarına doğru tenyalar inceler ve rektuma yakın tamamen kaybolur(3).

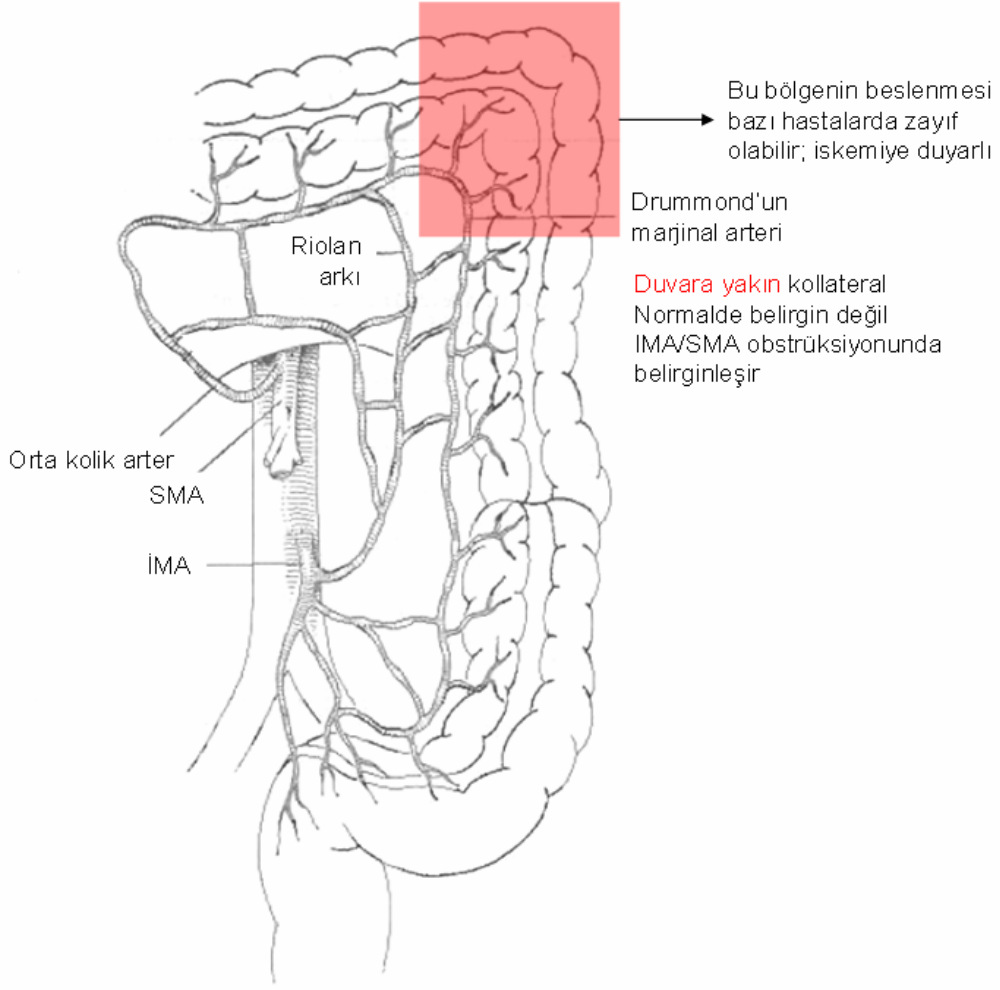
1) Kolonun Arteriyel Dolaşımı

Kalın barsaklar inferior mezenterik arter ve süperior mezenterik arterden beslenir. süperior mezenterik arterin ileokolik, sağ kolik, orta kolik dalları; çekum, appendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun sağ yarısını, inferior mezenterik arterin ise sol kolik, sigmoid ve süperior hemoroidal dalları; transvers kolonun sol yarısı, splenik fleksura, inen kolon ve sigmoid kolonu kanlandırır (4,5)(Resim 1). Alt ve üst mezenterik arterin dallarından çıkan yan dallar çekumdan rektosigmoid bölgeye kadar kolon boyunca uzanan Drummond'un marjinal arterini meydana getirir. Marjinal arterden kolona dik olarak çıkan kısa dalcıklar, kolonun mezoya yakın olan 2/3'lük bölümünü, uzun dalcıklar ise antimezenterik kısımda kalan 1/3'lük bölümünü besler. Orta kolik arter ile sol kolik arter arasında var olan bir diğer kollateral ise "Riolan arkusu" adını alır(3)(Resim 2).



Resim 1. Kolonun arteriyel dolaşımı

SMA – İMA arası kollateraller



Resim 2. SMA – İMA arası kollateraller

2) Kolonun Venöz Dolaşımı

Kolonun venöz anatomisi arteriyel anatomisine benzerdir. Sağ kolon venöz dönüşü VMS(Vena mezenterika süperior) aracılığıyla sol kolonun venöz dönüşü de VMİ (Vena mezenterika inferior) aracılığıyla portal sisteme olur. VMİ Treitz ligamanının komşuluğunda yukarı doğru ilerleyerek dalak venine ulaşır. Dalak veni VMS ile birleşerek portal veni meydana getirir.

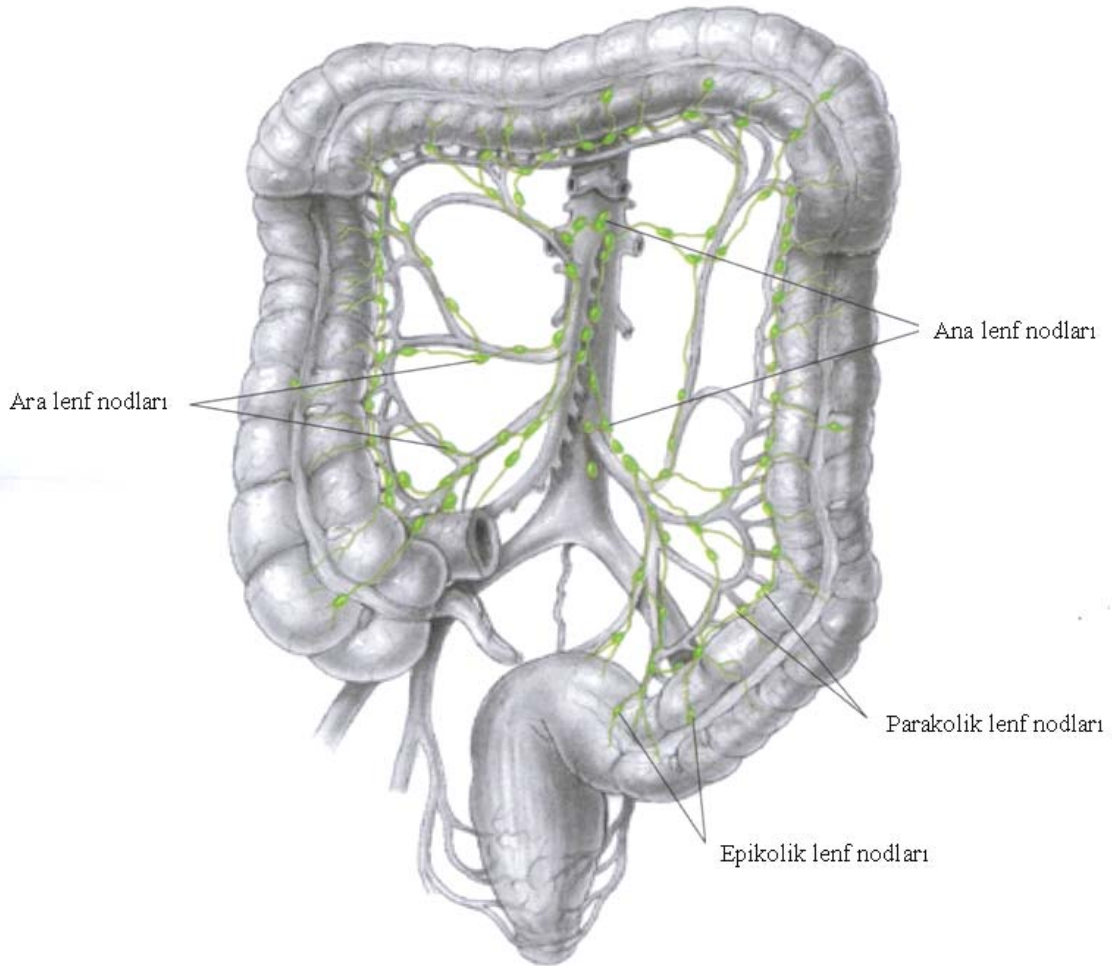
3) Kolonun İnnervasyonu

Kolonun innervasyonu otonom sinir sistemi ile olur. Sempatik lifler T 7-12 den çıkar ve submukozal(“Meissner”) ve miyenterik(“Auerbach”) sinir ağlarında sonlanır.

Parasempatik innervasyon sağ kolonda sağ vagus siniri ile olurken, sol kolonda L1-3'den gelen sinir lifleriyle olur. Sempatik sistem intestinal sistemin sekresyonu ve hareketleri inhibe ederken, parasempatik sistem uyarıcı etki gösterir(5).

3) Kolonun Lenfatik Dolaşımı

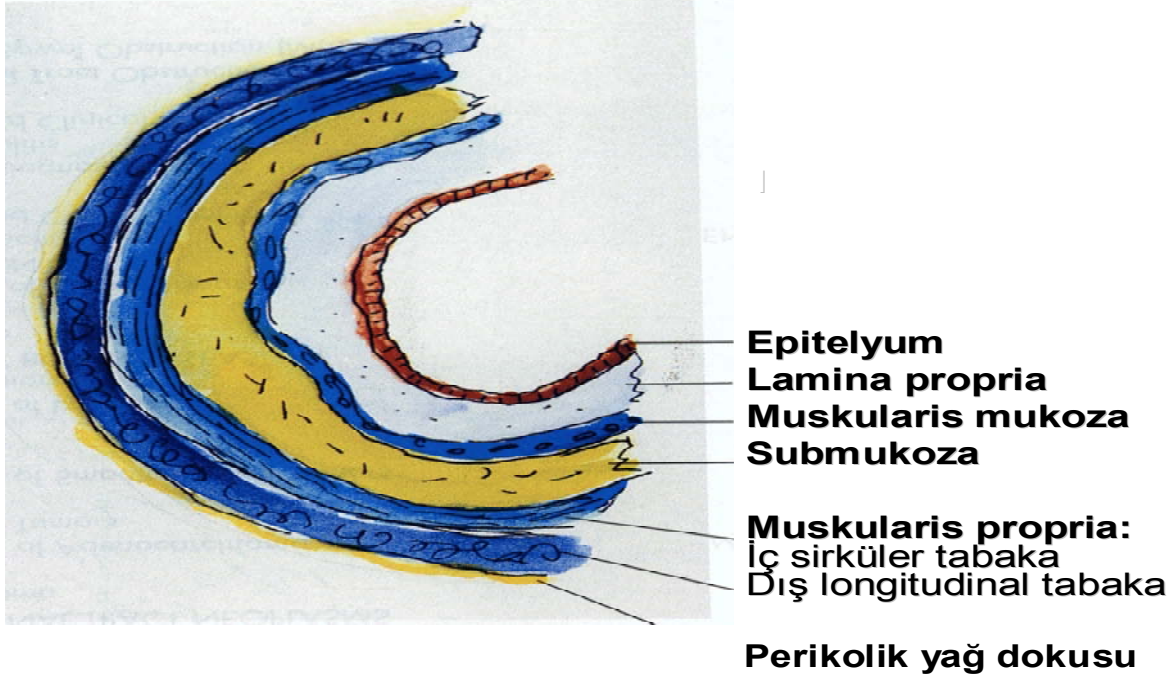
Kolonun lenfatik drenajı arterler boyunca yer alır ve dört kademededen oluşur. Submukoza ve subseroza tabakalarından çıkan lenf kanalları ilk olarak kolon duvarı komşuluğundaki epikolik lenf bezlerine boşalır. İkinci lenfatik istasyon ise marjinal arter boyunca yer alan parakolik lenf bezlerinden oluşur. Ara (İntermedier) lenf bezleri ise üst ve alt mezenterik arterlerin ana dalları boyunca yer alırlar. Dördüncü grup lenf bezleri SMA-İMA'nın aortadan çıktıkları yere yakın ana ("main-prinsipal") lenf bezleridir(Resim 3).



Resim 3. Kolonun lenfatik dolaşımı

B) HİSTOLOJİ

Kalın barsak duvarı dört tabakadan oluşmaktadır: Mukoza, submukoza, muskularis propriya ve seroza (perikolik yağ dokusu). Mukoza da epitelyum, lamina propriya ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakaya ayrılır(Resim 4).



Resim 4. Kolon duvarının histolojik yapısı

1. Tunika mukoza: Mukozal yüzey tek sıralı alçak kolumnar veya küboidal epitelle döşeli olup absorbtif hücreler ve goblet hücreleri içerir. Mukozal yüzeye açılan Liberkühn kripleri de matür absorbtif hücreler ve goblet hücreleriyle devamlılık gösterir. Buna ek olarak immatür ve indiferansiye prekürsör hücreler, endokrin hücreler ve Paneth hücreleri de kriptlerin bazalinde çok miktarda bulunur. Absorbtif hücreler su ve elektrolitleri absorbe ederken goblet hücreleri müsin sentez, depo ve salınımından sorumludur. Kolon mukozası ince barsak mukozasından daha fazla goblet hücresi içerir. Paneth hücrelerinin çok sayıda eozinofilik sekretuar granülü bulunur ve lizozim, epidermal büyüme faktörü gibi ürünler içerir. Bunlar normalde çekum ve proksimal sağ kolonda bulunurlar. Muskularis mukoza kapillerler ve lenfatiklerle sarılı kas ve sinir lifleri içerir.

2. Tunika submukoza: Lamina proprianın hücresel içeriğine sahip, nöral pleksusu(Meissner pleksusu) bulunan, gevşek bağ dokusundan oluşmuş bir tabakadır.

3. Tunika muskularis: İte sirküler, dışta longitudinal kas tabakalarından oluşmuştur ve bunların arasında myenterik Auerbach pleksusu mevcuttur.

4. Tunika seroza: Tek sıralı yassılaşmış ya da küboidal mezotelyal hücreler ile döşeli peritondan ve fibroelastik dokudan oluşur. Kan damarları ve lenfatikler içerir. Çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sarar(6-7).

C) KOLON KANSERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Kolorektal kanseri görülme sıklığı bakımından tüm kanserler arasında meme, prostat ve akciğer kanserlerinden sonra 4. sırada yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri istatistiklerinde 3. sıklıkta görülen malign tümördür ve akciğer kanserinin ardından kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 2. sırada yer alır. Tüm kanser ölümlerinin %10'nundan sorumludur. Erkek/kadın oranı 1.3'dr(3,8).

Son 10 yılda kolorektal kanser insidansında bir azalma olduğundan, kolorektal kanser sıklığının 50/100.000'den 40/100.000'a indiğinden bahsedilmektedir. Bu azalma özellikle beyaz ırkta belirgindir(3,8).

Kolorektal kanser sıklığı değişik coğrafyalarda yaşayan toplumlara göre farklılık göstermektedir. Kuzey Amerika'nın gelişmiş eyaletlerinde, Avustralya, Yeni Zelanda ve Orta Avrupada insidans yüksek iken Asya ve Güney Amerika'da düşüktür.

Kolon kanserleri kolorektal kanserlerin üçte ikilik bölümünü oluşturur. Kolon tümörleri anatomik kolon bölümlerine göre şu oranda bir dağılım gösterir: Çekum %15, çıkan kolon %10, transvers kolon %10–15, inen kolon %5–10, sigmoid kolon %25. Son yıllarda sağ kolon tümörlerinin sıklığında bir artış dikkati çekmektedir(3,8).

Son birkaç on yılda tanıda kullanılan yöntemlerin gelişmesi, tarama programlarının uygulanmaya başlanması, yeni cerrahi tekniklerin keşfi ve RT, KT'de yeni kemoterapötik ajanların adjuvan tedavide kullanıma girmesi kolorektal kanserlerin daha erken dönemde teşhis edilmesine, daha etkin olarak tedavi edilmesine ve hasta mortalitesinin azalmasına yol açmıştır. Kolorektal kanserli hastaların %70'ine küratif amaçlı radikal cerrahi tedavi uygulanabilmektedir. Lokal invazyon nedeniyle vakaların %10'unda rezeksiyon mümkün olmamakta ve vakaların %20'sinde de teşhis esnasında uzak metastaz saptanmaktadır. Kolorektal kanserde 5 yıl yaşama oranı hastalığın evresine bağlı olmak üzere ortalama %50 civarındadır. Teşhis anında uzak metastazı olmayan ve küratif amaçlı cerrahi tedavi uygulanan hastalarda bu oran %75-80'e kadar yükselebilmektedir.

D) KOLON KANSERİNİN ETİYOLOJİSİ

1. Adenomlar: Kolorektal karsinomların büyük çoğunluğunun adenom zemininden geliştiği kabul edilir(4,5,9,10,11,12). Adenomlar displastik kalın barsak epiteli ve destekleyici stroma içeren benign tümörlerdir. Tek ya da çok sayıda olabilirler. Adenomlar boyutlarına, makroskopik görünümüne (sesil, saplı, düz), yapısal oranlarına (tübüler, villöz, tubulovillöz) ve displazi derecelerine (hafif, orta, ağır) göre sınıflandırılabilirler. Elli yaş altında sık görülmezler. Yetmiş yaş ve üstünde görülme sıklıkları %53-63 arasındadır. Kanser gelişme sıklığı benzer olmakla birlikte adenomlar erkeklerde kadınlardan üç kat fazla görülür. Adenomların kansere dönüşme riski polibin çapı, sayısı, histolojik tipi ve atipi derecesi ile ilişkilidir. Histolojik tiplerine göre kanser gelişme sıklığı villöz adenomda %15-40, tubulovillöz adenomda %15-20, tubuler adenomda %5-8 şeklinde bulunmuştur. Bu oran, çapı 1 cm'nin altında olan tubuler adenomlarda %0.3, tubulovillöz adenomlarda %1.5, villöz adenomlarda %2.5 iken 2 cm'nin üstündeki tubuler adenomlarda %6.5, tubulovillöz adenomlarda %11.4, villöz adenomlarda %17'dir(4,5,7,9,10,11,12).

2.Genetik faktörler: Herediter kolorektal kanserler tüm vakaların %6-10'unu oluşturmaktadır. Bu hastalıklar klasik olarak çok sayıda polip ile karakterize polipozis sendromları ve polip içermeyen ya da çok az sayıda polip içeren non-polipozis sendromları şeklinde sınıflandırılabilir(10,5,12). Herediter polipozis kolorektal kanserler(HPCC) otozomal dominant geçiş gösteren Familyal Adenomatöz Polipozis, Gardner sendromu ve otozomal resesif geçiş gösteren Turcot sendromu zemininde gelişir. Sporadik vakalara oranla daha genç yaşta ortaya çıkarlar.Herediter non-polipozis kolorektal kanserler(HNPCC) otozomal dominant geçiş gösterirler ve Lynch Sendromu olarak adlandırılırlar. Bunlar kolon dışı tümörlerle birlikte olup olmamalarına göre iki alt gruba ayrılırlar: Lynch I, kolon dışı tutulumun olmadığı bu grupta tümör genellikle erken(ortalama 45) yaşlarda başlayıp %70 oranında proksimal kolonu tutar.Lynch II, başta endometriyum, over, üreter/renal pelvis, mide, ince barsak, hepatobiliyer trakt olmak üzere kolon dışı tümörlerin eşlik ettiği gruptur. HNPCC tanısı için 1990 yılında alınan ve "Amsterdam kriterleri" olarak geçen "International Collaborative Group on Hereditary Non-polyposis Colorectal Carcinoma" (ICG-HNPCC) kriterleri revize edilerek şu şekilde belirlenmiştir:

- a. Ailede biri 1. derecede olmak üzere iki ya da üç bireyde histopatolojik olarak tanı almış kolorektal karsinom bulunması.
- b. Kolorektal karsinomun en az iki jenerasyonda ortaya çıkması.

c. En az bir vakanın 50 yaş altında tanı alması.

d. Kolorektal karsinoma neden olabilecek Familial Adenomatöz Polipozis sendromlarının olmaması(10).

3. Diyet: Ülkeler arasındaki insidans farklarından çevresel faktörler özellikle de beslenme alışkanlıkları sorumlu tutulmuştur. Bitkisel liflerden fakir, karbohidrat ve yağdan zengin, antioksidan içermeyen, vitamin ve eser elementlerden yoksun beslenme tarzı kolorektal kanser gelişiminde etkili olmaktadır(4,5,9,11,14).

4. Kronik inflamatuvar barsak hastalıkları: Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı bu grubun tipik örnekleridir. Ülseratif koliti olan hastalarda kalın barsak karsinomu insidansı artmış olarak belirtilmiştir. Bu oran önceki serilerde %5-10 arasında bulunurken günümüzde %2'ye yakındır ve tüm kolorektal karsinomların yalnızca %1'ini oluşturmaktadır. Bu risk çocukluk çağında başlayan, 10 yıldan uzun süredir ve aralıksız devam eden tüm kolonu tutmuş vakalarda daha yüksektir. Yapılan bir çalışmada karsinom gelişme riski 10 yıl içinde %3, 20 yıl içinde %23, 35 yıl içinde %43 olarak bulunmuştur(4,5,9). Kalın barsak karsinomu Crohn hastalarının da önemli bir komplikasyonudur. Crohn hastalarında kalın barsak karsinomu gelişme riski, normal populasyondan daha yüksek (yaklaşık üç kat) iken ülseratif kolitten daha düşüktür(9,10,11).

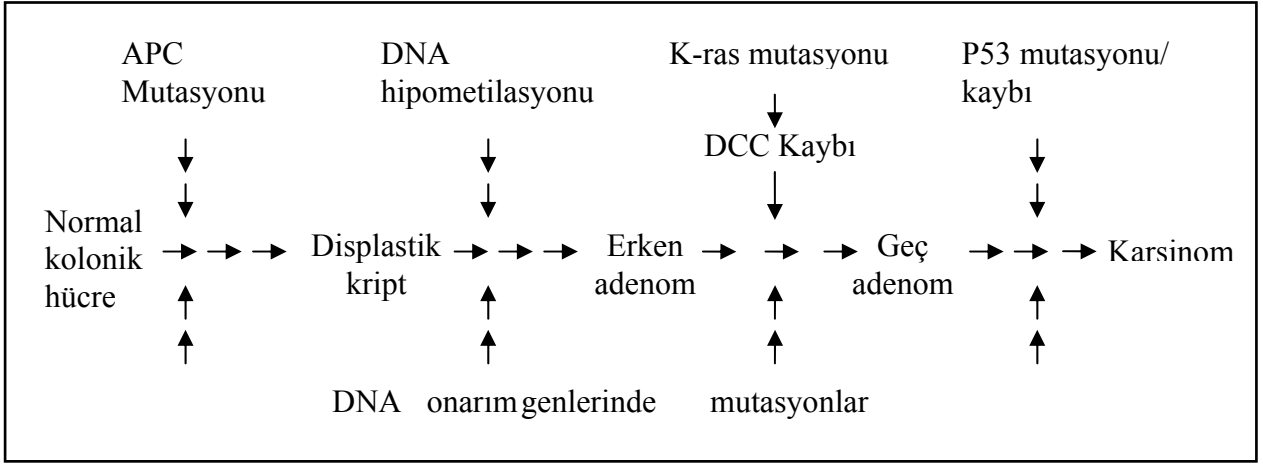
5. Radyasyon: Karsinomun oluşmasında radyasyon tedavisi nadir fakat iyi tanımlanmış etyolojik bir nedendir(10,11).

6. Çevresel faktörler: Kolon kanser sıklığı bölgelere göre değiştiğinden hastalığın etyopatogenezinde ve önlenmesinde çevresel faktörler önemli gibi görünmektedir.

E) KOLON KANSERİ KARSİNOGENEZİ

Kolorektal karsinogenezde birden fazla sayıda mutasyonun aşamalı olarak birikiminin görüldüğü iki farklı yol vardır. Bu mutasyonlar gerçekleştikleri genler ve birikim mekanizmaları itibarıyla farklılık gösterirler(14). Adenom-karsinom süreci olarak da adlandırılan ve sporadik kolorektal karsinomların yaklaşık %80'inde görülen APC/B-cathenin yolu; kromozomal dengesizlik ile karakterize moleküler olayların yanısıra morfolojik olarak da tanımlanabilen aşamalarla gerçekleşir. Lokalize bir epitel proliferasyonu ile başlayan süreç, artan displazi derecesinin eşlik ettiği küçük adenomların oluşumunun ardından bunların progresif olarak genişlemesiyle devam eder ve sonunda invaziv kansere dönüşür(14). Bunun moleküler gelişimi şekil 2' de gösterilmiştir. DNA tamir genlerinin inaktivasyonu ile ilişkili

olan ikinci yol ise sporadik vakaların %10-15'inde saptanmıştır. Bu yolda mutasyonlar farklı genlerde gerçekleşir. Tanımlanmış morfolojik değişimler yoktur (14)(Şekil 1).



Şekil 1. Kolorektal karsinomlarda adenom-karsinom süreci

F) KOLON KANSERİNDE KLİNİK BULGULAR

Kolorektal karsinomların görülme sıklığı 50 yaş üzerinde giderek artar ve 80 yaşında maksimuma ulaşır. Ortalama yaş erkeklerde 63, kadınlarda 62'dir. Cinsiyet açısından belirgin bir fark olmamakla birlikte erkeklerde biraz daha sık görülür(9,15). Kolon karsinomları barsak alışkanlıklarında değişiklikler, rektal kanama, anemi, non-spesifik karın ağrısı gibi semptomlar gösterir. İlk ve en sık bulgu ise dışkılama alışkanlıklarındaki değişimdir. Tümör sol kolonda yerleşmiş ise lümenin darlığı, feçesin sert olması, tümörün daha çok anüler tarzda büyümesi nedeniyle konstipasyon bulguları sık görülür. Sağ kolon tümörlerinde ise lümen geniş, feçes daha sıvı kıvamlı ve tümör sıklıkla egzofitik büyüme gösterdiğinden obstrüktif bulgular sık değildir. Nadiren karsinom bulunduğu alanda ya da rektosigmoidde yer alan tümörün obstrüksiyonuyla distansiyona uğrayan çekumda perforasyon meydana gelebilir. Rektal kanama ikinci sıklıkta bildirilen yakınmadır. Aşikâr ya da gizli olabilir. Tümör distale yaklaştıkça kanama daha belirgin kırmızı olur. Karın ağrısı, yemeklerden sonra şişkinlik, bulantı, hazımsızlık gibi non-spesifik şikâyetler akut apandisit, kolesistit veya peptik ülser ile karıştırılabilir. Rektum tümörlerinde ağrılı dışkılama görülebilmekle birlikte bu geç dönem bulgusudur. Hastaların yaklaşık %5'i kemik ağrısı, sarılık, patolojik kırık, nörolojik bulgular, tromboflebitler ve deri nodülleri gibi metastaz bulguları ile başvururlar. Ne yazık ki bu semptomlar ileri evre hastalıkta görülmektedir. Bu nedenle tümörün erken evrede yakalanabilmesi için 40 yaş üstü erkek ve kadınlara belli aralıklarla proktosigmoidoskopik inceleme yapılmalıdır. Bu tip araştırma ile olguların yaklaşık %50'si saptanabilir(4,9,10,11, 15).

G) KOLON KANSERİNDE MAKROSKOPİK BULGULAR

Kolorektal karsinomların büyük bir kısmı polipoid veya ülseratif/infiltratif tiptedir. Polipoid tipte olanlar lümene doğru büyüme gösteren, iyi sınırlı, normal kolon mukozasıyla keskin sınırlar oluşturan büyük kitleler şeklinde olup daha çok sağ kolonda yerleşirler. İnfiltratif olanlar yüzeysel olarak daha az kabarıktır ve santral ülserasyon alanı bulunur. Daha çok sol kolonda izlenir. Bu tümörlerin adenomun malign transformasyonundan çok de novo geliştikleri düşünülür. Genelde tümörün makroskopik ve mikroskopik sınırları arasında iyi bir korelasyon vardır. Kesit yüzü barsak duvarının yerini almış gri-beyaz görünümündedir. Sınırlar keskin ya da ana kitleden parmaklı çıkıntılar gösteren düzensizlikte olabilir. Yüksek derecede müköz içeren tümörler jelatinöz ve parlak görünümündedir. Makroskopik incelemede değerlendirilmesi gereken önemli özellikler tümörün duvarda sınırlı olup olmadığı, perikolik dokuya uzanıp uzanmadığı, makroskopik damar invazyonunun varlığı ve diğer alanlarda herhangi bir tip karsinom ya da polip bulunup bulunmadığıdır(4,5,9,10,12,15).

H) KOLON KANSERİNDE HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

1-Adenokarsinom: Kolorektal karsinomun tanımlayıcı özelliği muskularis mukozayı aşarak submukozaya girmesidir. İyi, orta ya da az derecede diferansiye, değişik miktarlarda müköz salgılayan bir tümördür. Tümör hücreleri kolumnar hücreler, goblet hücreleri, seyrek endokrin hücreler ve çok nadir Paneth hücrelerinin kombinasyonundan oluşur. Bez lümenleri sıklıkla hücre kalıntıları içerir. Karsinomlar daima inflamatuvar ve desmoplastik reaksiyon oluştururlar. Bu reaksiyon özellikle tümör çevresinde belirgindir. İnflamatuvar hücrelerin büyük bir kısmı T lenfositlerdir, fakat B lenfositler, plazma hücreleri, histiositler ve S-100 protein pozitif dentritik hücreler de görülebilir. Nadiren, interlökin 5 üretimine bağlı çok sayıda eozinofil görülebilir. Tümör barsak duvarının tüm katlarını tutup perikolik yağlı dokuya ulaşmış, perinöral alanları ve venleri invaze etmiş olabilir. Nadiren tümör stroması metaplastik kemik oluşumu gösterebilir(5,9,10). Tümör kenarları odaklar halinde rezidüel polip içerebilir, fakat bu bölgede glandlardaki hiperplastik değişiklikler daha sık bir bulgudur. Bu glandlar uzun, daha kıvrıntılı ve normal mukozadan daha çok goblet hücresi içerirler. Müköz sekresyonunda da değişikliklerin izlendiği bu bölge transisyonel mukoza olarak adlandırılır. Bu muhtemelen malign lenfoma ve metastatik karsinom gibi diğer tümörlerin kenarlarında ya da anastomoz alanlarında olduğu gibi tümör dışı durumlarda da görülebilen reaktif bir değişikliktir(4,5,9,11,12).

Diğer mikroskopik tipler:

2-Müsinöz karsinom: Kolorektal karsinomun geniş ekstraselüler müsin gölleri içinde tümör hücrelerinin birikimi ile karakterize tipidir. Bu tanıma göre, müsinöz alanlar tümörün en az %50'sini oluşturmaktadır. Bazı vakalarda ekstraselüler ve intraselüler müsin birikimi karışımı vardır. İntraselüler müsin birikimi taşlı yüzük görünümüne neden olur. Bu tümörler genellikle egzofitik büyüme gösterirler. Müsinöz tümörler kolorektal karsinomların %15'ini oluşturur ve en sık rektumda görülürler. Yapılan bir çalışmada %31'i villöz adenomla, %7'si ülseratif kolitle, %8'i nonspesifik kolit ile, %5'i geçirilmiş pelvik radyasyon ile ilişkili bulunmuştur. Müsinöz karsinomlar, kolonun diğer yerlerinde bulunan klasik adenokarsinomlara oranla, adenomlarla daha sık ilişkilidirler. Bunlar adenokarsinomun klasik tipinden biraz daha kötü prognoza sahiptir (4,5,9,10,11).

3-Taşlı yüzük hücreli karsinom (“linitis plastika” tipi karsinom) : Nadir olan bu tip genellikle genç hastalarda görülür. Tümör hücrelerinin %50'den fazlasında belirgin intrasitoplazmik müsin varlığı ile karakterizedir. Daha sık görülen gastrik taşlı yüzük hücreli karsinomlar gibi makroskopik olarak duvarı diffüz infiltrate eder, ancak adenomatöz bir polipten de gelişebilir. Mikroskopik olarak tümör diffüz şekilde yayılır, hiç glandüler yapı oluşturmaz ya da çok az oluşturur. Müsinöz karsinomdaki yapının aksine müsinin önemli bir kısmı ya da tümü intraselülerdir. Bu intraselüler birikim nükleusu kenara iterek taşlı yüzük görünümüne neden olur. Lenf düğümleri, peritoneal yüzey ve overe metastaz yapma eğilimindedir. Genellikle peritoneal yayılım gösterir ve bu hastalarda prognoz çok kötüdür. Primer taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı koymadan önce primer gastrik lezyonun kolorektal metastazı olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır(4,9,10,11).

4-Skuamöz diferansiyasyon gösteren karsinom: Kolorektal karsinomlarda skuamöz diferansiyasyon görülebilir. Bunların büyük çoğunluğu çekumda yerleşir. Çoğu olguda skuamöz komponent glandüler komponent ile birlikte (adenoskuamöz karsinom). Saf skuamöz hücreli karsinom kolonda oldukça nadirdir. Bu tümörün insidansı, kronik ülseratif kolitli hastalarda artış gösterir. Daha önceden var olan adenomatöz poliplerdeki skuamöz diferansiyasyon alanlarından skuamöz hücreli karsinom gelişebileceği bildirilmiştir. Ortalama tanı yaşı adenokarsinoma benzer şekilde 67'dir. Irk ya da cinsiyet ayrımı gözetmez. Klinik bulgular geleneksel adenokarsinoma benzer. Nadiren tümörün ürettiği paratiroid hormon benzeri madde nedeniyle hiperkalsemi bulguları görülür. Prognozu nispeten daha kötüdür. Beş yıllık sağ kalım oranı %31 olarak bildirilmiştir(5,9,10,13).

5-Bazaloid karsinom: Kolon ve rektumda oldukça az sayıda bildirilmiş olup anal kanalda görülen bazaloid karsinoma benzer. Metaplastik zeminde geliştiği tahmin edilmektedir(5,9).

6-Berrak hücre değişiklikleri içeren karsinom: Tümör hücrelerinde glikojen birikimine bağlı saydam bir görünümün izlendiği adenokarsinom varyantıdır(5,9).

7-Hepatoid adenokarsinom: Kolon mukozasından kaynaklanabilir. Daha sıklıkla görüldüğü midedeki hepatoid adenokarsinoma benzerdir(5,9).

8-Medüller (solid, az diferansiye) adenokarsinom: Genellikle kadınlarda çekumda ya da sağ kolonda görülür. Bazı hücresel özellikleri nöroendokrin karsinomu düşündürmekle birlikte nöroendokrin işaretleyiciler negatiftir. Geniş eozinofilik sitoplazmalı, belirgin nükleollü, veziküler nükleuslu malign hücre tabakalarından oluşan, belirgin intraepitelyal lenfosit infiltrasyonunun görüldüğü nadir bir tiptir. Bu tip tümörlerin sağ kolonda yerleşimi daha sık olup HNPCC zemininde gelişimi ve görece iyi seyirli olması beklenir(4,5,9,10).

9-Anaplastik (spindle ve giant cell, sarkomatoid) karsinom:

Diğer organlarda görülen anaplastik karsinoma benzer ve oldukça agresif seyreder(5,9,11).

10-Trofoblastik diferansiyasyon gösteren adenokarsinom: Mide ve safra kesesinde görülebildiği gibi kolorektal adenokarsinomda da trofoblastik hücreleri taklit eden koryokarsinomatöz alanlar bulunabilir. Tümörde immunohistokimyasal olarak hCG varlığı gösterilebilir. Bazen tümörün tamamı koryokarsinom yönünde boyanabilir. Bu durum, klasik adenokarsinomda görülen hCG reaktivitesinden ayırt edilmelidir(9,12).

11-Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren karsinom:

Nöroendokrin diferansiyasyon gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinde olduğu gibi kendini değişik şekillerde gösterebilir.

a) Özellikle müsinöz tip adenokarsinomda, olduğu gibi endokrin hücreler dağınık bir şekilde bulunabilir. Bu özellik prognostik bir anlam ifade etmez. Tüm adenokarsinomların %15-50'sinde immunohistokimyasal ya da hibridizasyon ile nöroendokrin işaretleyicilerin varlığı gösterilebilir. Bu durum radyoterapi ve kemoterapi sonrası daha sıktır.

b) Mikst komponentli tipinde, tipik adenokarsinom alanları içinde belirgin endokrin diferansiyasyon gösteren hücreler mevcuttur. Bu tümörlerin varlığı, kriptlerin bazalinde yerleşen endodermal kökenli multipotent kök hücrelerin, neoplastik değişiklik sırasında farklılaşmasının yanısıra birkaç farklı yol ile açıklanır.

c) Küçük hücreli nöroendokrin karsinomun intermediate varyantı, atipik karsinoid ve ‘high grade’ nöroendokrin karsinom olarak adlandırılan tipte nöroendokrin karsinoma benzer görünüm olmakla beraber yapı daha organoid ve hücreler daha büyüktür.

d) Küçük hücreli (nöroendokrin) karsinom, olarak bilinen ve mikroskopik olarak akciğerdeki eşdeğerine benzeyen tiptir. Büyük bir kısmı sağ kolonda yerleşmiştir. Elektron mikroskopu ile sitoplazmalarındaki yoğun sekretuar granüller, immunohistokimyasal yöntemle endokrin işaretleyicilerin pozitifliği gösterilebilir. Tümörün tamamı nöroendokrin diferansiyasyon gösterebilir ya da müsin üreten veya üretmeyen glandüler diferansiyasyon alanları olabilir. Skuamöz diferansiyasyon bulunabilir. Bazen küçük hücreli karsinom, genellikle villöz tip olmak üzere adenomdan gelişebilir. Prognoz kötüdür. Lenf noduna ve karaciğere erken metastaz saptanır.

e) Tipik karsinoid özellikleri gösteren tip, sıklıkla rektumda yerleşir. Kolonda yerleştiğinde daha büyük olma eğilimindedir. Barsak duvarı boyunca derinlere doğru ilerler ve bölgesel lenf düğümlerine yayılır. Yuvarlak şekillidir ve ülserasyon genellikle yoktur. Rektal karsinoidler ülseratif kolit ya da Crohn hastalarında rapor edilmiştir. Bu durumda multisentrik ve sıklıkla atipik olma eğilimindedirler. Kolorektal karsinoid tümör, pratik olarak karsinoid sendromla ilişkili değildir. Makroskopik olarak yassı ve hafifçe çökük plak ya da polipoid lezyon şeklindedir. Mikroskopik olarak stromayı invaze eden kordonlar, solid adalar, tubüler ya da asiner yapılar oluşturan benzer görünümde küçük hücrelerden oluşurlar. Tubüler ve/veya asiner komponentin bir kısmı müsin üretebilir. İmmunohistokimyasal olarak panendokrin işaretleyicilerle (nöron spesifik enolaz, kromogranin, sinaptofizin) ve çeşitli peptid hormonlarla boyanırlar. İki cm’den küçük, mukoza ya da submukozada sınırlı rektal karsinoidler lokal eksizyon ile tedavi edilebilirler. Daha büyük boyutlu olanlar ve/veya muskularis eksterna invazyonu gösterenlerde radikal cerrahiye gereksinim vardır (4,5,9,11, 12).

I) KOLON KANSERİNDE HİSTOLOJİK DERECE

Adenokarsinomlar glandüler yapıların baskınlığına göre iyi, orta ve az diferansiye ya da düşük ya da yüksek dereceli olarak sınıflandırılabilir. İyi ve orta derecede diferansiye adenokarsinomlar düşük dereceli, az diferansiye adenokarsinomlar ve undiferansiye karsinomlar yüksek dereceli olarak kabul edilir. Karsinomda, heterojen görünüm mevcutsa derece, en az diferansiye olana göre verilmelidir(10,12). Buna göre;

a) Derece I (iyi diferansiye): Tümörün %95'inden fazlasında glandüler yapılanma mevcut

b) Derece II (orta derecede diferansiye): Tümörün %50-95'inde glandüler yapılanma mevcut

c) Derece III (kötü diferansiye): Tümörün %5-50'sinde glandüler yapılanma mevcut

d) Derece IV (indiferansiye): Tümörün %5'inden azında glandüler yapılanma mevcut

Müsinöz karsinomlar ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar Grade III olarak kabul edilirler (10,11,12).

İ) KOLON KANSERİNDE TÜMÖR YAYILIMI VE METASTAZ

Tüm kolorektal tümörler çevre dokulara/yapılara direkt olarak invazyon ile ya da lenfatikler ve kan damarları ile metastaz yaparak yayılırlar. Metastatik yayılım en sık bölgesel lenf düğümleri ve karaciğerde görülür. Lenf düğümü metastazı, az diferansiye alanlar içeren ve yüksek infiltratif büyüme paterni gösteren tümörlerde daha sıktır. Lenf bezinde tutulum varsa, lenf bezinin yakınındaki dokuların incelenmesi gerekir. Bu, tümörün lenf düğümü kapsülünü aşarak çevre venlere invazyonunu tespit açısından önemlidir(4,9,11).

Lenf düğümünün mikrometastazı; kademeli hematoksileneosin kesitler, immunhistokimyasal olarak sitokeratin ve diğer markerlerin boyanması, CK19/20 için ya da mutant K-ras geni için PCR tekniğiyle tespit edilebilir(4,9). Karaciğer metastazı kan damarı invazyonunun yaygın bir göstergesidir(9). Diğer sık görülen metastaz bölgeleri; periton, akciğer ve overlerdir. Over metastazının insidansı, kolorektal tümörün rezeksiyonu sırasında postmenopozal kadınlarda bilateral ooferektomi yapmayı gerektirecek kadar yüksektir. Daha nadir metastaz bölgeleri santral sinir sistemi,kemik,testis,uterus ve oral kavitedir(4,5,9,11,14)

J) KOLON KANSERİNDE EVRELEME

Kolorektal karsinomları evrelemede üç farklı sistem kullanılır:

- **Dukes sistemi**

- **Astler-Coller sistemi**

- **TNM sistemi**

1932’de Dukes rektal karsinomların evrelemede yeni bir sistem oluşturdu ve bu kolon karsinomlarına da uygulandı. Prognozla direkt ilişkisi olduğundan dolayı bu evreleme sistemi günümüzde pek çok kişi tarafından kullanılmaktadır. Bu sistemde sınıflama tümörün derinliği ve lenf bezi tutulumuna göre A,B,C olarak yapılmıştır (Tablo 1). 1936 yılında Dukes, kendi sınıflamasını modifiye ederek C evresini C1 ve C2 şeklinde ayırmıştır (Tablo 2). Dukes sınıflaması kolay ve anlaşılır olması nedeniyle önemini korumaktadır(15,7).1954 yılında Astler ve Coller tarafından başka bir evreleme sistemi geliştirilmiştir. Temelde Dukes sistemine benzemekle birlikte, derinlikleri farklı olan tümörlerde lenf düğümü tutulumunu da değerlendirmesiyle farklılık göstermektedir (Tablo 3) (9,13). Daha ayrıntılı fakat prognozla Dukes kadar ilişkili olmayan başka bir evreleme sistemi olan TNM; Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Birliği(UICC)’nin tümör, lenf bezi ve metastaz komponentlerini gruplandırmasıyla ortaya konmuştur (Tablo 4) (9,13). Tablo 5’de kolorektal karsinomların farklı evreleme sistemlerine göre evreleme kriterleri, Tablo 6’ da 5 yıllık sağ kalım oranları verilmiştir.

Tablo 1. 1932 Dukes evrelemesi

Evre A	Tümör tüm kolon duvarında sınırlı, muskularis propriayı aşmamış.
Evre B	Tümör tüm kolon duvarını tutup muskularis propriayı aşmış, kolonda serozayı invaze etmiştir. Lenf bezi tutulumu yok.
Evre C	Tümör lenf bezi metastazı göstermektedir.

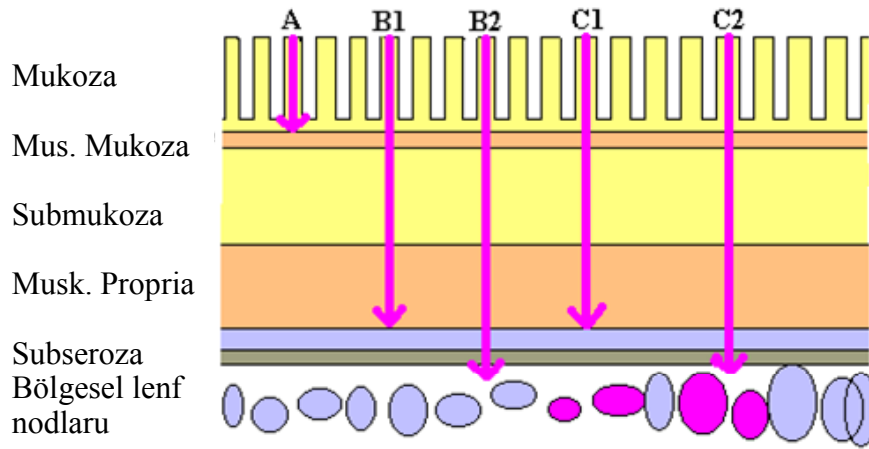
Tablo 2. 1936 Dukes evrelemesi

Evre A	Tümör kolon duvarında sınırlı, muskularis propriayı aşmamış
Evre B	Tümör tüm kolon duvarını tutup muskularis propriayı aşmış, kolonda serozayı invaze etmiştir. Lenf bezi tutulumu yok.
Evre C1	Lenf bezlerinde metastaz yok.
Evre C2	Mezenterik kan damarları etrafındaki lenf bezlerinde metastaz mevcut.

Tablo 3. Astler-Coller evrelemesi

Evre A	Tümör mukozada sınırlı
Evre B1	Tümör submukozaya sınırlı, lenf bezi invazyonu yok
Evre B2	Tümör kas tabakasına sınırlı, lenf bezi invazyonu yok
Evre C1	Tümör barsak duvarını aşmadığı halde lenf bezi metastazı mevcut
Evre C2	Tümör barsak duvarını aşmış, lenf bezi metastazı mevcut.

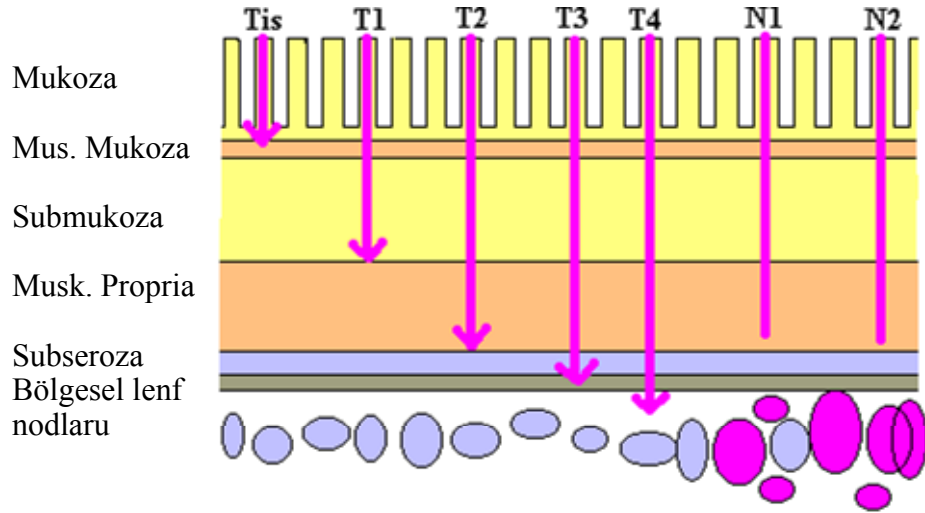
(B3 ve C3: komşu organ ya da yapılara perforasyon ya da invazyon)



Şekil 2. Astler-Coller evrelemesi.

Tablo 4. TNM sınıflaması

Evre 0	Tis	No	Mo
Evre 1	T1	No	Mo
Evre 2	T2	No	Mo
	T3	No	Mo
Evre 3	T4	No	Mo
	Herhangi bir T	N1	Mo
	Herhangi bir T	N2	Mo
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1



Şekil 3. TNM evrelemesi

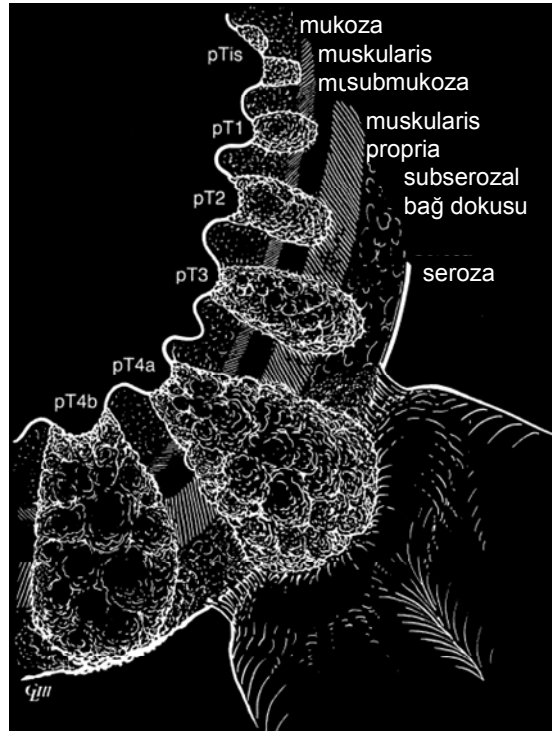
Tis – Karsinoma in situ

T₁ – Tümör submukozada

T₂ – Tümör muskularis propriada

T₃ – Tümör muskularis propriayı invaze eder ve subserozaya ulaşır ancak, peritoneal / perikolonik dokuya girmez

T₄ – Tümör doğrudan diğer organ / yapıları ve / veya visseral peritonu invaze eder



Resim 5. TNM evrelemesinin histopatolojik görüntüsü

T= Primer tümör

TX: Primer tümörü bilinmeyen

T0: Primer tümörü yönünde bulgu yok

Tis: Karsinoma in situ

T1: Tümör submukozaya invaze

T2: Tümör muskularis propria'ya invaze

T3: Tümör muskularis propria'yı subserozaya ya da non-peritonealize perikolik dokuya kadar invaze ediyor

pT3a: Muskularis propria sınırından <1 mm öteye invazyon

pT3b: Muskularis propria sınırından 1-5 mm öteye invazyon

pT3c: Muskularis propria sınırından 5-15 mm öteye invazyon

pT3d: Muskularis propria sınırından >15 mm öteye invazyon

T4: Tümör komşu organ ya da yapılara invazyon göstermekte (pT4a) ve/veya visseral peritonu perforasyon etmektedir (pT4b).

N= Bölgesel lenf bezleri

NX: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilememekte

N0: Lenf bezi metastazı yok

N1: 1-3 lenf bezi metastazı mevcut

N2: 4 ya da daha fazla lenf bezi metastazı mevcut

M= Uzak metastaz

MX: Uzak metastaz değerlendirilememekte

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz mevcut

Tablo 5. TNM evre sisteminde evre gruplaması ve diğer sistemler ve sağkalım ile ilişkisi

TNM evre	TNM kriteri	Dukes	Astler-Coller	5 yıllık sağkalım (%)
Evre 0	Tis,N0	A	A	100
Evre 1	T1,N0	A	B1	90
	T2,N0	A	B1	80
Evre 2	T3,N0	B	B2	55
	T4,N0	B	B2	45
Evre 3	Herhangi bir T, N1-3,	C	C1, C2	40
Evre 4	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1	D	D	<5

Tablo 6. Farklı evreleme sistemlerine göre kolorektal karsinomlarda evreleme kriterleri

	Dukes	Aster-Coller	TNM
Mukozaya sınırlı tümör invazyonu	A	A	Tis, N0
Submukozaya sınırlı tümör invazyonu, lenf bezi tutulumu yok	A	B1	T1, N0
Submukozaya sınırlı tümör invazyonu, lenf bezi tutulumu mevcut	C	C1	T1, N1-3
Kas tabakasına sınırlı tümör invazyonu, lenf bezi tutulumu yok	A	B2	T2, N0
Kas tabakasına sınırlı tümör invazyonu, lenf bezi tutulumu	C	C1	T2, N1-3
Kas tabakasının tamamı boyunca tümör tutulumu, lenf bezi tutulumu yok	B	B2	T3, N0
Kas tabakasının tamamı boyunca tümör tutulumu, lenf bezi tutulumu mevcut	C	C2	T3, N1-3
Tümör komşu organları tutmuş, lenf bezi tutulumu yok	B	B2	T4, N0
Tümör komşu organları tutmuş, lenf bezi tutulumu yok	C	C2	T4, N1-3
Diğer faktörlere bakılmaksızın uzak metastaz varlığı	D	D	T1-4, N0-3, M1

K) KOLON KANSERİNDE TEDAVİ

Kolorektal kanserlerin standart tedavisi cerrahidir. Kemoterapi ve radyoterapi yardımcı tedavi yöntemleridir.

a) Cerrahi tedavi

Kolorektal karsinomlar, akciğer kanserinden sonra kanserden ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alırlar. Dünyada yıllık 900.000'den fazla yeni olgu bildirilmekte ve yılda yaklaşık 500.000 kişi kolorektal karsinom nedeniyle kaybedilmektedir(4,5,9,11,12,16,17,18,19,20,21).

Günümüzde kolon kanserlerinin elektif şartlarda cerrahi mortalite %5'lerin altında ve rezektabilite oranı %90 civarındadır. Primer kolon kanserlerinin rezeksiyonunda cerrahi amaç yeterli proksimal ve distal sınır bırakacak şekilde normal kolon dokusuyla birlikte tümörün bir bütün olarak çıkarılmasıdır. Birincil tümörün yapışıklık gösterdiği komşu dokular da tümüyle ya da kısmi olarak yeterli radyal sınır elde edilecek şekilde çıkarılmalıdır. Kolon cerrahisinde primer olarak cerrah tarafından belirlenen lokal nüks, uzak metastaz ve genel sağkalım üzerine predüktör etkisi olduğu düşünülen radyal sınıra ayrıca özen gösterilmelidir Lenf nodu invazyon durumunun uygun şekilde değerlendirilebilmesi için bölgesel lenf nodları da çıkarılmalıdır. Doğru evreleme için en az 12 adet bölgesel lenf nodu patolojik olarak değerlendirilmelidir. Bu sayede yanlış "negatif nodal hastalık" kararı en alt düzeyde tutularak adjuvan kemoterapiye karar verilebilir(22).

Kolon kanseri için küratif girişimin amacı tüm kanserli dokuların çıkarılmasıdır. Kolon kanserlerinin yayılımı doğrudan invazyon, transperitoneal yayılım, lenfatik yayılım, hematojen yayılım ve implantasyon şeklindedir. Tümörün görülen sınırlarından 1 cm'den daha uzağa mikroskopik intramural yayılımı beklenen bir bulgu değildir. Kanserinin eksizyonu için uygulanan ameliyat tekniği, primer lezyonun yeterli sınırlarla ve lenfatik drenaj alanının tümüyle çıkarılmasıdır. Çıkarılacak alanın boyutlarını arteriyel sistem belirler. Küratif kolon rezeksiyonu yapılan hastaların %50'sinde bölgesel lenf bezlerinde metastaz bulunur. Uygun mezenterik rezeksiyon yapabilmek için kanserin yerleştiği kesimi besleyen arter kökünden bağlanıp kesildikten sonra bu sahanın lenfatikleri ile birlikte tümör çıkarılır. Arteriyel dallar ortadan kaldırıldığında proksimal ve distal uçlar genellikle anastomoza uygun konumda olurlar. Bunun tek istisnası tümörün distal sigmoid kolonda yerleşmişidir. Bu durumda, yeterli mezenterik sınırları sağlamak için rezeksiyonun distal ucu proksimal rektum olmalıdır(4,8,9,11,12).

Cerrahi tedavi prensipleri tümörün evresine göre değişir. Uzak organ metastazı olmayan tümörlerde küratif radikal rezeksiyon uygulanır. Karaciğer, kolorektal kanser metastazları tarafından sıkça tutulan bir organdır(%75). Kolorektal kanserlerin %25 kadarında başvuru esnasında, %50'sinde ise 5 yıl içinde karaciğer metastazı saptanır. Tedavi edilmeyen olguların ortalama yaşam süresi 5 ay, 3 yıllık yaşam süresi %20 ve 5 yıllık yaşam süresi %1-2'dir.Karaciğer rezeksiyonu kolorektal kanser metastazları için kesin tedavi şansı kanıtlanmış olan tek yöntemdir.Karaciğer rezeksiyonu sonrası 5 yıllık yaşam oranı %20-40 ve ortalama yaşam süresi 28-40 aydır(8). Karaciğerde metastaz olması operabilite yönünden en önemli kriterlerden biridir. Karaciğer ve akciğer metastazlarında rezeksiyon için kesin bir kontrendikasyon yoktur hatta aksine primer tümör rezeksiyonu ile beraber mümkünse metastatik kitlenin de çıkarılması gerektiği görüşü ağırlık kazanmaya başlamıştır. Karaciğer ve diğer organlardaki izole uzak metastazların cerrahi eksizyonunun bazı vakalarda uzun dönem yaşama şansını artırdığı gösterilmiştir(9,12).

Kolon kanserlerinin yaklaşık %15'i barsak tıkanması, tümörlü bölgede delinme yada tıkanma ve tümörlü bölgenin proksimalinde delinme şeklinde acil bir tablo ile ortaya çıkar.Sağ kolon kanserlerinde rezeksiyon ve ileokolik anastomoz benimsenen yöntemdir. Perfore sol kolon kanserlerinde anastomozun daha sonra yapılacağı rezeksiyon standart bir yöntem olarak kabul edilir.

Bu prensipler dahilinde kolonun değişik yerlerinde lokalize tümörlerde yapılacak cerrahi rezeksiyonlar şu şekilde özetlenebilir:

Çekum ve çıkan kolon tümörlerinde: İleokolik arter, sağ kolik arter ve orta kolik arterin sağ dalını boyunca uzanan lenfatikleri içine alacak şekilde sağ hemikolektomi uygulanır. Terminal ileumun son 10-15 cm'lik kısmı rezeksiyona dahil edilmelidir.

Hepatik fleksurada lokalize tümörlerde: Orta kolik arteri içine alacak şekilde distal ileum, sağ kolon ve transvers kolonun proksimal kısmı rezeksiyon edilir(sağ hemikolektomi).

Transvers kolonun ortasında lokalize tümörlerde: Sağ kolik arter, orta kolik arter ve sol kolik arterin çıkan dalı ile birlikte tüm transvers kolon çıkarılmalıdır(transvers kolektomi) .

Splenik fleksura ve inen kolon kanserlerinde: Sol kolik arter veya inferior mezenterik arter boyunca mezenter ile birlikte sol hemikolektomi uygulanır

Sigmoid kolonda lokalize tümörlerde: Segmenter sigmoid kolektomi, daha distaldeki tümörlerde sol kolik arter korunarak anterior rezeksiyon uygulanır(8).

b) Kemoterapi

Kolorektal kanserler, tüm kanserler arasında her iki cinsiyette de üçüncü sıklıkta(46), tüm kanserlere bağlı ölümler içinde de 4. sırada yer almaktadır(23).Tanı anında hastaların yaklaşık üçte biri küratif rezeksiyon şansını kaybetmiş durumdadır. Kalanların yarısı ise potansiyel küratif cerrahi tedaviye rağmen nüks etmektedir. Bu durum, adjuvan olarak etkin bir kemoterapi uygulamasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Kanseri tam olarak rezeke edilmiş hastalarda en önemli prognostik faktör patolojik evre olup, bunu serozal penetrasyon, yüksek tümör derecesi, lenf nodu tutulumu ve lenfovasküler invazyon izlemektedir(24). Erken evrelerde cerrahi tedavi yeterli olmakla birlikte, cerrahi rezeksiyonun mümkün olduğu daha ileri evredeki hastalara adjuvan tedavilerin eklenmesi ile hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım sürelerinde uzama sağlanmaktadır. Randonize klinik çalışmalarda, adjuvan kemoterapinin evre III kolorektal kanserli hastalarda hastalık nüksü ve hastalığa ölüm riskinde sırasıyla yaklaşık %40 ve % 33 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir(25,26). Evre II kolon kanserlerinde adjuvan tedavi yaygın olarak kabul görmüş değildir. Ancak bu gruptaki hastaların yaklaşık %20'sinin nüksetme riski vardır. Penetrasyon ve perforasyon varlığı, komşu organlara invazyon ve kötü diferansiyasyon yineleme potansiyeline sahip yüksek riskli hastaların belirlenmesi bakımından önem taşıyan prognostik faktörler olarak tanımlanmaktadır. Geniş çaplı randomize çalışma sonuçları bu evrede adjuvan kemoterapinin sınırlı bir katkısının olduğunu göstermektedir(27). Günümüzde kolorektal kanser tedavisinde en çok kullanılan kemoterapötik ajan 5-fluorouracil (5-FU) dir. Leucovorin, İnterferon alfa veya levamisol ile kombine edilmesi 5-FU'in etkisini arttırmaktadır. 5-FU ile leucovorinin birlikte kullanılmasının nüks oranını azalttığı ve surviyi uzattığı saptanmıştır yapılan çalışmalarda 5-FU, İnterferon alfa ve interlökin 2' nin birlikte kullanılması ile daha iyi sonuçlar elde edildiği savunulmaktadır. Küratif cerrahi rezeksiyon sonrasında nüks ve metastazların önlenmesi amacıyla adjuvan kemoterapi uygulanabilir. Ancak adjuvan kemoterapinin lenf nodu tutulumu olan (Dukes C ve D) hastalarda etkili olduğu, lenfatik tutulumun olmadığı olgularda ise prognozu değiştirmediği ileri sürülmektedir.

Son yıllarda yeni kullanıma giren kemoterapötik ajanlar olan İrinotekan (FOLFOX) ve Oxaplatin'nin (FOLFİRİ) kolon kanser tedavisinde kullanıma girmesi ile 5-FU eski etkinliğini yitirmiştir.Yeni kuşak kemoterapötik ajanlara biyolojik ajanların da(Bevacizumab ve Cetuximab) eklenmesiyle kolon kanserlerinin adjuvan tedavilerinde yeni bir dönemin başlangıcı oluşmuştur.

c) Radyoterapi

Kolon kanserinde ana tedavi yöntemi cerrahi olmakla beraber lokal nüks ve uzak metastaz riski adjuvan tedavileri gerekli kılmaktadır. Kolon kanserlerinde tümör davranışı ve nüks eğilimi primer tümörün yerleşim yerine göre değişmektedir. Peritoneal boşlukta yer alan kolon kanserleri lokal nüksten çok karın içine yayılmaya eğilimlidir. Peritoneal boşluğun ardına uzanan kanserlerde ise lokal nüks ve uzak metastaz eğilimi daha fazladır.

Adjuvan radyoterapi ile amaç lokal rekürensi azaltmak ve sağkalımı artırmaktır. Bununla birlikte adjuvan radyoterapinin erken ve geç etkileri ile maliyeti de göz önüne alındığında hangi hasta grubunun bu tedavilerden yarar göreceğinin belirlenmesi önem kazanmaktadır. Bu nedenle bu grup olguları seçmek amacı ile prognostik faktörlerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Günümüze kadar kolon kanserlerinde gerek lokal kontrol, gerek uzak metastaz, gerekse sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörün evre olduğu bu faktörlerin analiz edildiği bütün çalışmalarda ortaya konmuştur. Diğer faktörler ise evre için izlendiği gibi tüm çalışmalar ile desteklenmemektedir. Bugün için adjuvan tedavi kararının verilmesinde özellikle evreden yararlanılmaktadır ancak diğer faktörlerin desteklenmesine ihtiyaç duyulduğu olguların oranı da az değildir. Cerrahi uygulanan Dukes A ve B₁ evresindeki olgularda lokal rekürens ve uzak metastazı azaltmaya yönelik ek bir tedaviye gereksinim olmadığı bilinmektedir. Adjuvan tedaviden yararlanacak asıl hasta grubunu Dukes ya da MAC (modiye astler-coller) evresine göre B₂ ve daha ileri olgular teşkil etmektedir. Bu grup olgularda özellikle cerrahi sınır pozitifliği lokal kontrol ve sağkalımı düşürmektedir. Bu da adjuvan tedavilerin yetersiz cerrahiye telafi edemeyeceğini göstermektedir.

Kolon kanserlerinde rezeksiyondan sonra lokorejiyonel nüks riski hastalığın yaygınlığına bağlıdır. Barsak duvarı ile sınırlı tümörü olan olgularda rezeksiyonu izleyen dönemde lokal nüks olasılığı düşüktür. Bu nedenle kolon kanserlerinde erken evrelerde cerrahi işlem sonrası ek bir tedavi yapılmasına gerek yoktur. Modifiye Astler Coller (MAC) evrelemesine göre A, B₁ ve C₁ olgularda lokal nüks %0-3, B₂ de ise %10'dur. Bu olgularda RT uygulanması düşünülemez. Ancak lokal ileri rezektabl tümörlerde lokal nüks olasılığı daha fazladır. MAC B₃, C₂ ve C₃ tümörlerde yalnız cerrahi ile lokal nüks oranları %36-53'dür. Retrospektif çalışmalar bu evrelerdeki olgularda RT'nin kolon kanserlerinde lokorejiyonel nüksleri azalttığı, riskli hastalarda da hastaliksız sağkalımı artırdığı gösterilmiştir. Schild ve arkadaşları Mayo klinikten yaptıkları çalışmada MAC'a göre B₃, C₂ ve C₃ kolon kanserlerinde

postoperatif, primer tümör yatağı ve bölgesel lenfatiklere RT vermişler. Cerrahi sınırlar negatif olan olgularda 5 yıllık lokal nüks ve sağkalım sırasıyla %10 ve %66 iken, mikroskopik tümörü olanlarda %57 ve %47, makroskopik tümörü olanlarda %79 ve %23 bulunmuştur (p=0.0009)(28).

Kolon kanserlerinde özellikle iki durumda RT önerilebilir:

- 1) Pozitif ya da çok yakın cerrahi sınırlar.
- 2) Pelvik yapılara invaze T₄ kolon kanserleri.

Kolon kanserlerinde RT preoperatif dönemde adjuvan olarak, postoperatif dönemde ise nüksleri önlemek amacıyla kullanılabilir. Postoperatif kemoterapi ve radyoterapi kullanımının lokal rekürrens riskini azalttığı da gösterilmiştir(9,12).

Kolon kanserlerinde RT tedavisinin avantaj ve dezavantajları:

Preoperatif avantajları: Tümörün hacmini küçültür, rezektabilitesini kolaylaştırır. İnce barsak hasarı daha az olur. Lokal tümör nüksünü azaltır ve lenf nodlarında tümör kontrolünü sağlar.

Preoperatif dezavantajları: Erken evre tümörlerde (T₁₋₂N₀M₀) gereksiz verilebilir. Cerrahi işlem gecikir.

Postoperatif avantajları: Histopatolojik bulgulara göre hastalar daha iyi seçilir. Lokorejiyonel nüks oranları azalır. Yüksek riskli hastalar tesbit edilir ve ameliyat esnasında klipler yerleştirilir. İnce barsakları RT sahasından uzaklaştıracak işlemler yapılır.

Postoperatif dezavantajları: Vaskülarite bozulduğu için RT'ye duyarlılık azalır. Cerrahi sırasında çevreye yayılan tümör hücrelerine etkisizdir. Cerrahi yapışıklıklar nedeniyle ince barsak hasarları daha fazla olur(29).

L) KOLON KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Çoğu geniş serilerde kolorektal karsinomun, küratif rezeksiyondan sonra 5 yıllık sağ kalım oranı %40-60 arasındadır. Rekürrenslerin %71' i ilk iki yılda, %91 'i beş yılda meydana gelir (5,9,12).

Kolorektal karsinomlarda prognostik faktörler beş alt grupta toplanmıştır.

Birinci grupta: Çok sayıda çalışma ile klinik sonuçları kanıtlanmış prognostik faktörler: Lokal yayılım, bölgesel lenf nodu metastazı, damar ya da lenfatik invazyon, rezidüel tümör varlığı ve preoperatif CEA seviyeleri.

İkinci grupta: Birçok çalışma ile prognoz üzerine etkisi gösterilmiş ancak üzerinde çalışmaların devam ettiği prognostik faktörler: Histolojik derece ve radyal cerrahi sınır durumu.

Üçüncü grupta: Çok sayıdaki çalışmada umut verici sonuçlar alınan fakat yeterli kesin kanıt bulunamayan prognostik faktörler: Histolojik tip ve tümör yayılım paterni.

Dördüncü grupta: Henüz yeterli sayıda çalışma yapılmamış prognostik faktörler: DNA içeriği, diğer moleküler genetik markerler, perinöral invazyon, mikrodamar yoğunluğu, diğer protein sekresyonları, peritümöral desmoplazi, peritümöral inflamatuvar reaksiyon, nöroendokrin diferansiyasyon alanı varlığı ve proliferasyon indeksi.

Beşinci grupta: Yeterince çalışma ile prognostik önemi olmadığı gösterilmiş faktörler: Tümör boyutu ve büyüme paterni(12).

Kolorektal karsinomların radikal küratif rezeksiyona rağmen belli bir oranda lokorejyonel rekürrens ve/veya metastatik hastalık ile tekrarlamaktadır. Bu durum belli tümör özellikleri gösteren hastalarda sadece tam bir rezeksiyon(R₀) gerçekleştirmenin yeterli düzeyde hasta sağkalımını sağlayamadığına işaret etmektedir. O halde, adjuvan tedavilere ihtiyaç vardır. Prognozu belirleyebildiği çok sayıdaki çalışma ile kanıtlanmış konvansiyonel prognostik faktörler lokal rekürrens ve uzak metastaz riskini tayin edebilmek için tek başına ya da panel halinde kullanılmaktadır. Kolorektal karsinomlarda değerlendirilen ve standart raporlandırmada bulunması gereken klinikopatolojik prognostik faktörler:

Yaş: Çok genç ve çok yaşlı hastalarda görülen tümörler kötü prognozla ilişkilidir. Gençlerdeki kötü prognoz, tanıdaki gecikme, zeminde ülseratif kolit varlığı, taşlı yüzük hücreli ve müsinöz karsinomların daha sık görülmesi ile ilişkilidir (4,5,9,11,19).

Cinsiyet: Prognoz kadınlarda erkeklerden daha iyidir (4,5,9).

Serum CEA düzeyi: 5.0 ng/ml den yüksek serum CEA seviyelerinin, tümörün evresinden bağımsız olarak prognoz üzerine kötü etkisi olduğu gösterilmiştir (5,9,12).

Tümör lokalizasyonu: Prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada, sol kolon karsinomlarının daha iyi prognozlu olduğu, sigmoid kolon ve rektumda yerleşen tümörlerin ise kötü seyirli olduğu gösterilmiştir. Başka çalışmalarda ise tümör lokalizasyonunun sağkalım ve lokal nüks üzerine etkisinin çok az olduğu sonucu elde edilmiştir(4,5, 9,30,31,32).

Birden fazla tümör odağı varlığı: Kolorektal karsinomlar multifokal olabilirler. Senkron ya da metakron malignitesi olan hastaların sağkalım oranı, soliter kolorektal karsinomlu hastalarinki ile benzerdir (9,13).

Lokal yayılım: Polipte insidental olarak yakalanmış fokal mikroskopik karsinomda, tümör genelde mukoza ve submukozaya sınırlı olduğundan prognoz mükemmeldir. Tümör serozaya yayıldığında ve bölgesel lenf bezlerini tuttuğunda prognoz kötüleşir (4,5,9,11).

Tümör boyutu: Tümör boyutu ile prognoz arasında korelasyon olmasına rağmen, bunun güvenilir prognostik faktör olmasını engelleyecek kadar çok istisna vardır. Tümör boyutu ve lenf nodu metastazi ilişkisi de benzer şekilde zayıftır(9,12).

Obstrüksiyon: Dukes'e göre evrelenen bazı serilerde obstrüksiyon, bağımsız kötü bir prognostik faktör olarak bulunmuştur(9).

Perforasyon: Barsak duvarında yaygın tümör invazyonu sonucu oluşan perforasyonda prognoz oldukça kötüdür(15).

Tümör sınırları ve inflamatuvar reaksiyon: Ekspansif sınırlı ve tümör ile komşu doku arasında inflamatuvar yanıt oluşturan tümörler daha iyi prognozludur. Bazı tümörler barsak duvarı içinde lateral olarak yayıldığı için, proksimal-distal ya da lateral sınırlarda tümör kalmamasına özen gösterilmelidir. Bu durumda büyük olasılıkla lokal rekürens gelişir. Rektal karsinomlarda barsak duvarı boyunca lokal ilerleme, kanıtlanmış prognostik göstergedir. Total mezorektal rezeksiyon sonrası tümör, radyal cerrahi sınıra 2 cm'den yakınsa lokal rekürens olasılığı artar(5,9).Belirgin peritümöral lenfosit infiltrasyonu ve Crohn'a benzer şekilde musküler tabaka ya da perikolik dokuda lenfoid agregat varlığı iyi prognozla ilişkilendirilmiştir. Tümör stromasının eosinofiller ve S-100 protein (+) dentritik hücreler ile infiltrasyonu da iyi bir prognoz göstergesidir(5,9).

Kolorektal kanserlerde preoperatif ve postoperatif radyoterapiyi karşılaştıran çok merkezli randomize İsveç çalışmasında(33) lokal kontrolü etkileyen prognostik faktörün tümörün cerrahi sınırdaki mikroskopik devam etmesi ya da yakın olması şeklinde belirtilmiştir.

Irena ve arkadaşlarının 1993'de rektal kanserli 80 olguda yaptıkları retrospektif bir diğer çalışmada ise tümörün cerrahi sınıra 1mm ve yakın olmasının sağkalım ve lokal kontrolü bağımsız olarak etkilediği görülmektedir(34).

Vasküler invazyon: Vasküler invazyon varlığında, beş yıllık sağkalım süresi belirgin azalma gösterir. Bu ekstramural damarlarda olduğu zaman barsak duvarında lokalize olanlardan daha önemli prognostik bulgudur. Lenfatik invazyon, kan damarı invazyonundan daha az önem taşımakla birlikte ileri evre hastalarda yaygın olarak bulunması durumunda prognozu kötüleştirir(4,5,9,11,12).

Bentzen ve arkadaşları (35) 1988 yılında yaptıkları prospektif randomize bir çalışmada prognostik faktörleri Dukes B ve C evresinde ayrı ayrı değerlendirmeleri sonucunda her iki grupta da vasküler invazyonun sağkalımda bağımsız bir prognostik gösterge olduğunu göstermişler.

Perinöral invazyon: Perinöral invazyon genellikle ilerlemiş hastalığa işaret eder ve diğer kötü prognostik bulgularla birlikte olma eğilimindedir(4,5,9).

Mikroskopik tümör tipi: Tümörün prognozu ile histopatolojik tipi ve diferansiyasyon derecesi arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Müsinöz karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve anaplastik karsinom genel adenokarsinoma göre kötü prognozludur(9,13).

Asiner morfoloji: Mikroasiner büyüme paterni bağımsız bir prognostik faktör olmamakla birlikte kötü prognozla ilişkili bulunmuştur(9).

Nöroendokrin hücre varlığı: Adenokarsinomlarda endokrin hücre varlığının prognoz yönünden olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir(5,9,12).

Müsin ile ilişkili antijenler: Müsin ile ilişkili olan sialyl-Tn ve sialyl-Lewis(x) antijenlerini eksprese eden karsinomlar daha agresif klinik seyir gösterirler(9).

Hücre proliferasyonu: Hücre siklusunun S-fazında ölçülmüş yüksek proliferatif aktivitenin kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(9).

Lenf nodu tutulumu: Lenf nodu tutulumu günümüzde en güçlü ve en önemli prognostik göstergedir. Tümör az diferansiye değilse lenf düğümü yayılımı %4 gibi düşük bir orandadır. Tam iyileşme umudu pozitif düğümlerin sayısının artmasıyla, ana vasküler gövdeler boyunca olan ya da vasküler kökün apeksindeki lenf düğümlerinin pozitifliğiyle yada retrograd lenfatik yayılım ile düğümlerin tutulmasıyla azalmaktadır. Tümör lenf düğümlerine yayıldığında beş yıllık sağkalım oranı belirgin bir düşüş gösterir. Tutulan lenf bezi sayısının fazla olması, bunların tümör apikalinde ve mezenter damar köklerinde olması ve perikapsüler yayılım bulunması kötü prognoz göstergeleridir. Pozitif lenf nodu sayısı 6'dan fazla ise beş yıllık sağ kalım oranı %10'dan daha azdır. İmmunhistokimyasal ya da moleküler tekniklerle tespit edilen mikrometastazlar da kötü prognozla ilişkilendirilmekle birlikte bu konu halen tartışmalıdır. Parakortikal immunoblastlarda ve/veya sinus histiyositlerinde artma şeklinde hücresel immunité bulguları izlenen lenf düğümü olan kolorektal karsinomlu hastaların sağkalımı, bu immün reaktif değişiklikleri içermeyenlere göre daha uzundur(5,9,10,11,12).

Evre: Kolon kanserlerinde klasik tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur ve patolojik evre en önemli prognostik faktördür(4,5,9,10,11,12,13,17,20). İleri evre hastalıkta(Evre IV, Dukes'D,

uzak metastaz) kemoterapi tedavisi kullanımı yaygındır. Adjuvan kemoterapi tedavisi, bölgesel lenf nodu metastazı olan(Evre III, Dukes'C, lenf nodu metastazı) vakalarda da kullanılmakla birlikte sınırlandırılmış hastalıkta(Evre II, Dukes'B, nonmetastatik) kullanımı tartışmalıdır. Erken evre kolon karsinomlarının %20-30'unda lokal ya da uzak nüks görülebilmektedir(9,12,19,20). Adjuvan tedaviden faydalanabilecek, yüksek rekürrens riski olan hastaların belirlenmesinde kullanılacak yeni prognostik göstergelere yönelik araştırmalar devam etmektedir(9,19,20,21).

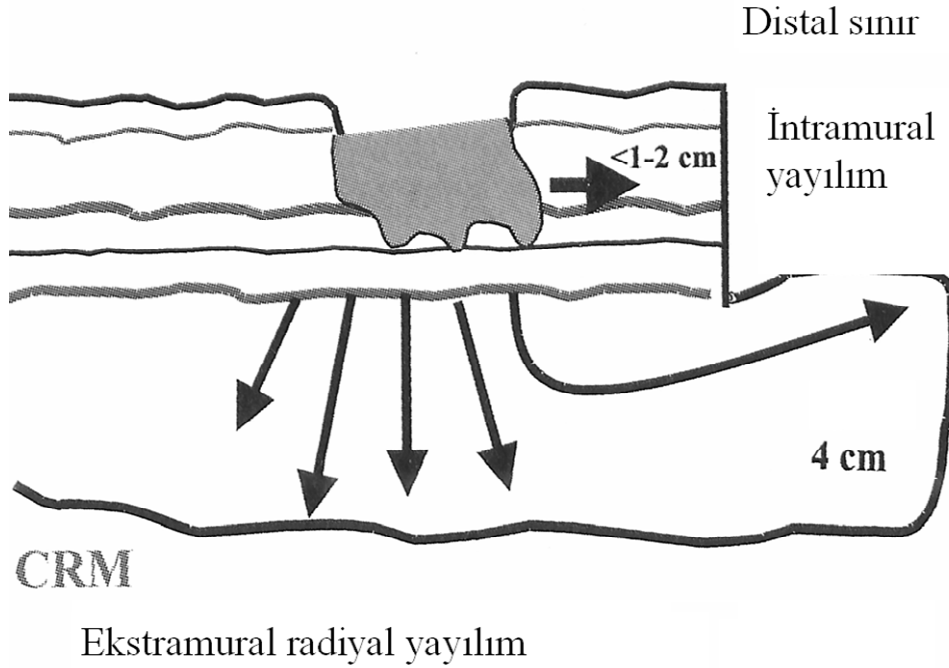
Anjiogenez: Neovaskülarizasyon tümör büyümesinde kritik bir rol oynar. Mikrodamarlanma yoğunluğundaki artış kötü prognostik faktör olarak yorumlanmıştır. Kolorektal karsinomlarda birbirinden bağımsız çalışmalarda anjiogenezin, nüks gelişimini öngördüğü ve sağ kalımda azalma ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır(5,10,11,12).

KOLON KANSERİNDE RADİYAL SINIR

Sirkumferansiyel(radiyal) rezeksiyon marjini tümörün en derin invazyon gösterdiği yere yakın yumuşak doku adventisyal sınırır. Peritonla tam örtülü olmayan(çıkan kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve üst rektum) ya da hiç peritonu olmayan(alt rektum) kalın barsak segmentlerinde CRM, ameliyatta retroperitoneal ya da subperitoneal alandan keskin diseksiyonla oluşturulur(36). Rektum kanser cerrahisinde total mezorektal eksizyon (TME) savunucuları ve karşıtları bile rektumun diseksiyon ve tam mobilizasyonu sırasında mümkün olan en geniş CRM'yi sağlayan rezeksiyonların onkolojik cerrahinin önemli bir parçası olduğunu kabul etmektedir. Çünkü radiyal marjin tümör temelli ve hasta kaynaklı prognostik faktörlere göre cerrahin girişim tekniğiyle kontrol edebileceği yegane faktörlerden biridir.

Bugüne kadar rektum ve özofagus kanserlerinde yapılan bir çalışmada CRM pozitifliğinin ($CRM \leq 1$ mm) negatif olgulara göre artmış bir lokal rekürrens ve uzak metastatik hastalık ile seyrettiğini göstermişlerdir(%60-78 ile %10-17) (37,38). Benzer bir çalışmada Nagtegaal ark. daha önceki çalışmaların aksine CRM (+)'liğinin 2 mm ve altındayken de artmış lokal nüks ve azalmış sağkalım ile ilişkisini göstermişlerdir(39). Bu araştırmada toplam 656 hastanın patoloji raporları incelenmiş ve ortalama izlem süresi 35 ay olarak belirtilmiştir. Tümörü çevreleyen mezorektal dokudaki 2 mm veya daha az olan marjindeki lokal nüks %16 olurken, CRM (-) olan gruptaki lokal nüks %5.8 olarak bulunmuştur($p < 0.0001$). Bu çalışma da CRM (+)'liğinin evreden bağımsız bir prognostik belirleyici olduğu gösterilmiştir.

Sirkumferansiyel rezeksiyon marjini ölçümünün önemi konusunda güvenilir veriler giderek birikmektedir. Serbest CRM elde edilmesi doğru cerrahi teknik olarak kabul edilmektedir. Sirkumferansiyel rezeksiyon marjini pozitif ya da negatifliğinin cerrahi tedavinin kalitesinin izleminde yardımcı olarak öneren çalışmalar yanısıra tümör agresifliğini değerlendirmek üzere kullanan çalışmalar da mevcuttur(37,39).



Şekil 5. CRM'nin şematik gösterimi

Yetersiz CRM'nin(Şekil.5-Resim.6b) hastalığın lokal agresifliğini mi yoksa sistematik agresifliğini mi gösterdiği halen tartışmalıdır. Yeterli CRM sağlayan rezeksiyonlardan sonra bile lokal rekürrens izlenebilmektedir(%4) ve bundan lateral duvarda(ekstra-radyal marjin) yer alan yumuşak doku ve lenf nodlarındaki tümör hücre varlığı sorumlu tutulmaktadır. Bugün için CRM cerrahi girişimin yeterliliğini sınavan bir "marker" olarak ele alınmaktadır. Birçok çalışmada da hastalığın uzanımı ve adjuvan tedaviler için endikasyon olarak kabul edilmektedir. Özetle CRM, rektum kanserinin multidisipliner tedavisinde hem bağımsız bir faktör olarak öne çıkmakta(en az lenf nodu kadar) hem de tedavi yöntemlerinin şekillendirilmesinde ve zamanlamasında etkin bir rol oynar.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2005 – Ocak 2008 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kolorektal Cerrahi Birimi'nde küratif niyetli radikal rezeksiyon yapılan 179 kolon kanserli (pT₃-pT₄) hastanın klinikopatolojik verileri ve onkolojik sonuçları prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 67'si(%37,4) kadın, 112'si(%62,6) erkekti. Ortalama yaş 63 olarak bulundu. Çalışmada CRM, tümörün en derin invazyon gösterdiği yere yakın yumuşak doku adventisyal sınırı olarak tanımlandı.

1. Demografik özellikler ve tümörün klinik özellikleri

Çalışmada her hastanın klinik özellikleri ve aşağıdaki faktörler gözden geçirildi:

Yaş: Olgulara ait yaş bilgileri patoloji raporlarından elde edildi. İstatistiksel analizde 65 yaş üzeri ve altı olarak iki gruba ayrıldı.

Cinsiyet: Olgulara ait cinsiyet bilgileri patoloji raporlarından elde edildi.

Tümör yerleşim yeri: Kanserlerin yerleşimini, kolonun mezenteri dar (çekum, hepatik fleksura, splenik fleksura) ve geniş (çıkan, transvers, inen, sigmoid) alanları olarak iki gruba ayrıldı.

Klinik tanı: Ameliyat sırasında tümöre bağlı obstrüksiyon olup olmaması değerlendirildi.

2. Histopatolojik inceleme ve özellikler

Makroskopik inceleme: spesimen boyutları, tümör boyutları, yerleşimi, cerrahi sınırlara uzaklığı belirlendi. Tümöral bölge segmentinin tüm dış yüzü çini mürekkebi ile boyandı. Daha sonra bu bölge bir cm.lik aralıklarla lümene dik olarak dilimlendi. Klinik tarafından işaretlenmiş olan mezenterik cerrahi sınır (bir blok) ve varsa bu alandaki ana lenf nodu (bir blok), peritonla kaplı ve peritonla kaplı olmayan alanlardan ayrı olmak üzere tümörün en yakın olduğu gözlenen alanlardan(2-6 blok) mikroskopik inceleme için örnekler alındı. Ayrıca tümörden en az 3 doku bloğu hazırlandı. Lenf düğümleri diseksiyonu yapıldı. Bir cm çapın altındaki lenf düğümlerinden bir blok hazırlandı. Daha büyük olanlardan 0.5 cm başına bir blok yapıldı. Proksimal ve distal cerrahi sınırlar ve kolon mukozasında saptanan diğer değişiklikler de mikroskopta incelenmek üzere örneklendi.

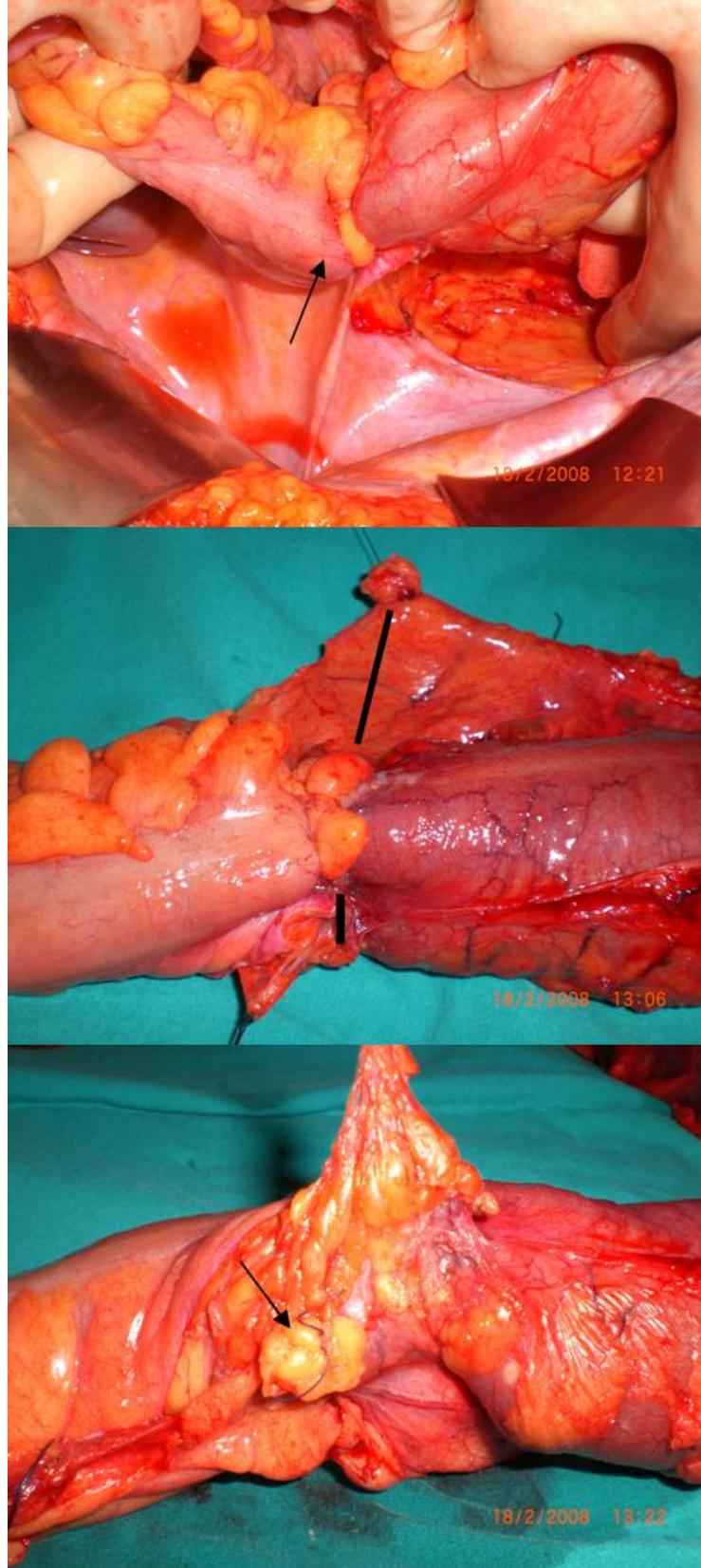
Rutin doku izlem işlemlerinden sonra 4 mikron metre kalınlığında kesitler alınarak hematoxilen&eoizin yöntemi ile boyanarak ışık mikroskopik olarak incelendi. Endokrin

ayrışma kuşkusu olan hastalarda kromogranin-A ve vb. immünohistokimyasal incelemeler de yapıldı.

Patoloji raporları “*American College of Pathologists*” rapor yöntemi önerisi ve listesi *AJCC/UICC TNM, 6. baskı(Ocak 2005’de güncellenmiş)* gözönüne alınarak gerçekleştirildi.

Patoloji raporlarındaki veriler şu şekilde düzenlenerek değerlendirildi.

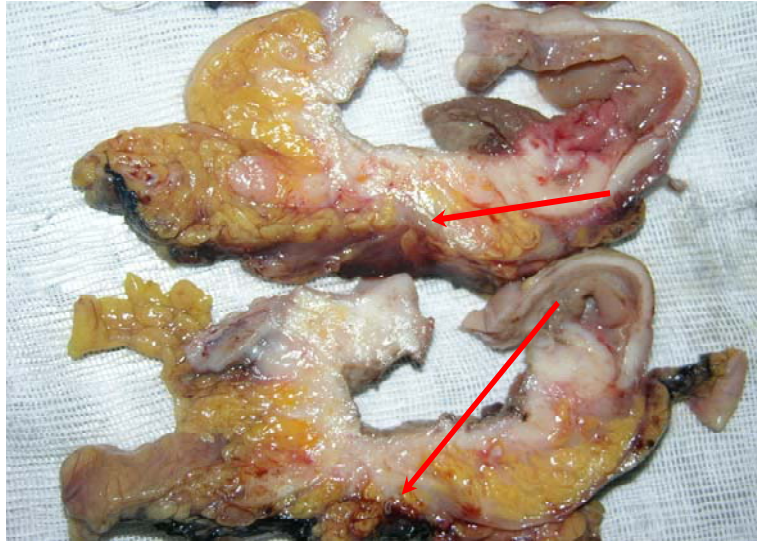
- 1) Histopatolojik tür: İstatiksel analizde adenokarsinom ve diğerleri olarak sınıflandırıldı.
- 2) Histolojik grade: Olgular glandüler yapılanmalarına göre 3 gruba ayrıldı. %95’inden fazlasında glandüler yapılanma bulunan tümörler Grade 1 (iyi diferansiye), %50-95’inde glandüler yapılanma bulunan tümörler Grade 2 (orta derecede diferansiye), %5-50 arasında glandüler yapılanma bulunan tümörler Grade 3 (az diferansiye) karsinom olarak belirlendi. İstatistiksel çalışmada Grade 1 ve 2’yi düşük dereceli, Grade 3’ü yüksek dereceli olarak sınıfladık (10,11,12).
- 3) Lokal invazyon: Lokal invazyonun derecesine göre submukozaya invaze tümörler pT₁, muskularis propria’ya invaze tümörler pT₂, subseroza ya da perikolik dokuya invaze tümörler pT₃, komşu organ ya da yapılara invaze tümörler pT₄ olarak gruplandırıldı. Çalışmaya pT₃ ve pT₄ tümörler dahil edildi.
- 4) Kan damarı invazyonu varlığı.
- 5) Lenf damarı invazyonu varlığı.
- 6) Perinöral invazyon varlığı.
- 7) Tümör invazyon sınır tipi: Tümör hücrelerinin çevre dokuya invazyonu ekspansif (iterik büyüme gösteren) ve infiltratif tip (normal yapıların arasına uzanarak büyüme gösteren) olarak ayrıldı.
- 8) Lenf bezlerinin durumu: Ayıklanan lenf nodu sayısı ve tutulum olan lenf nodu sayısına bakıldı. İstatiksel analizde lenf nod durumu tutulumu olan (+) ve olmayan (-) şeklinde gruplandırıldı.
- 9) Lenfatik invazyon şekli: İntramural; invazyon muskularis propria ve mukozada, ektramural; invazyon muskularis propria dışı alanlarda; ve intramural ve ektramural olarak üç grupta irdelendi.
- 10) Evre: Evrelendirmede TNM sistemi kullanıldı.



Resim 6. a.İnen kolonda anterolateral yerleşimli serozayı aşmış tümör; b₁.Radyal marjin pozitif tümör(pT_{4b}), b₂mezenterik marjin negatif; c.Retroperitoneal marjin negatif tümör



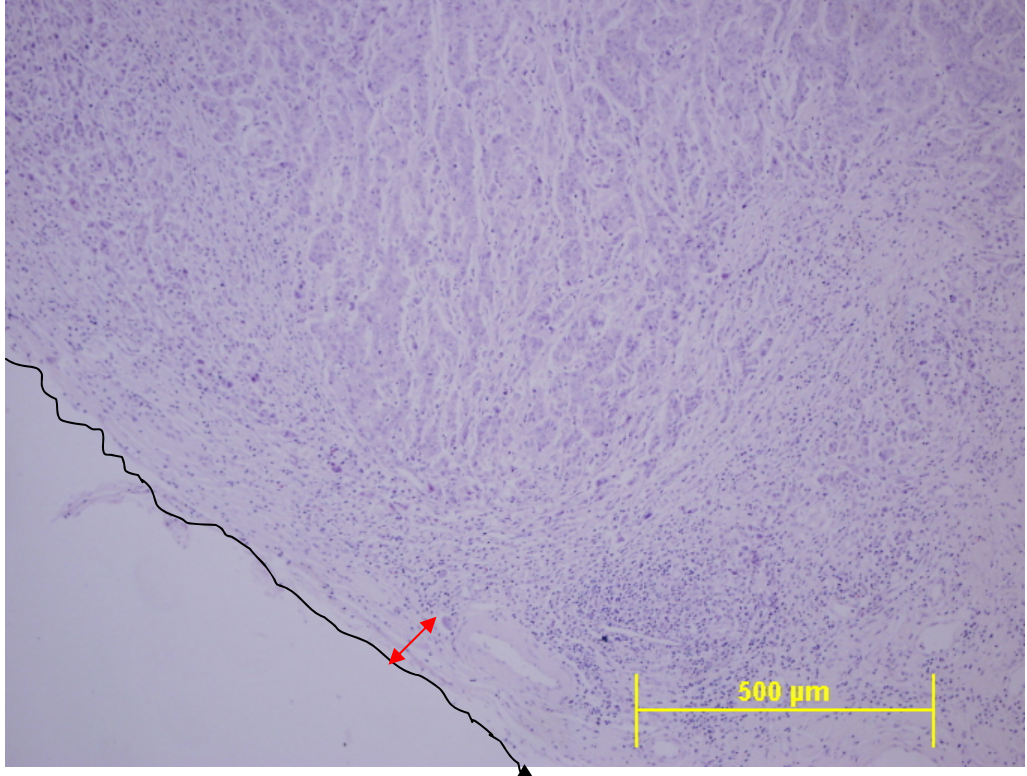
Resim 7. Kolonda makroskopik kesitlerin hazırlanması.



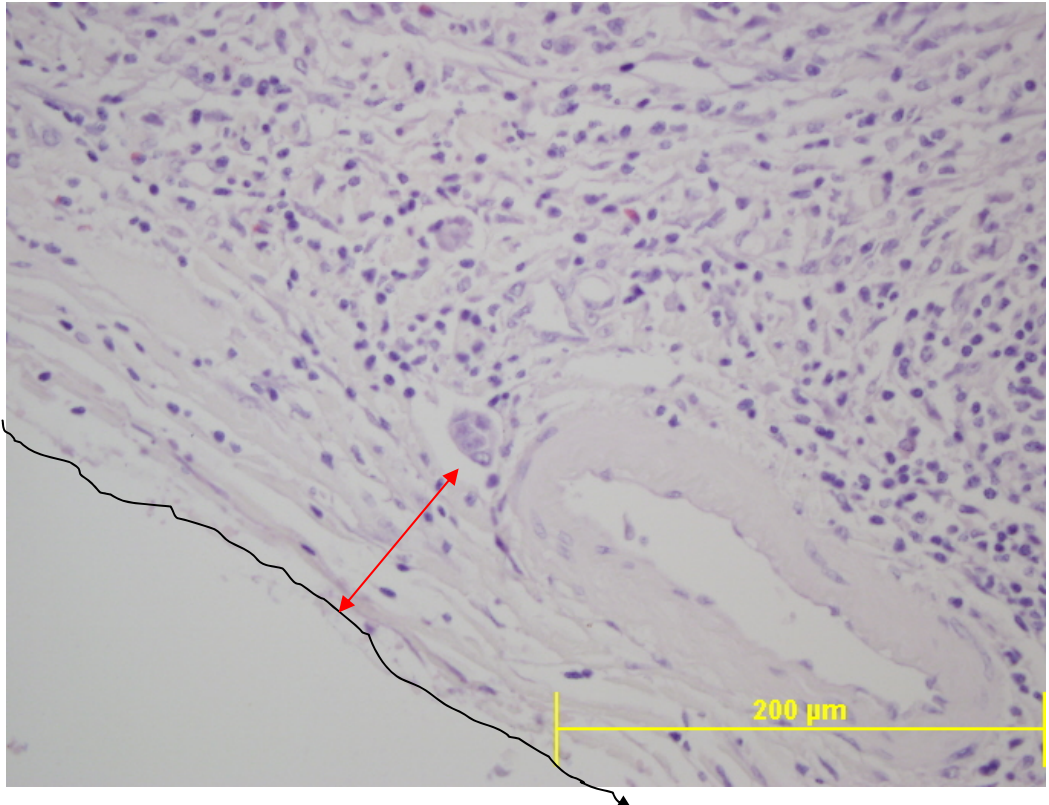
Resim 8. CRM pozitifliği kırmızı ok işareti ile gösterilmiştir.



Resim 9. CRM pozitifliği kırmızı ok işareti ile gösterilmiştir.



Resim 10: Radyal (sirkumferansiyel) cerrahi sınır pozitif. Kırmızı okla işaretli tümöral alan cerrahi sınıra 1 mm'den az uzaklıkta (H&Ex10)



Resim11: Tümör pozitifliği daha büyük büyütmede görülüyor (H&Ex40)

3. İzlem protokolü

Dokuz Eylül Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kolorektal Cerrahi Biriminde ameliyat sonrası izlem; ilk iki yıl üç ayda bir öykü, fizik bakı, CEA düzeyleri ile, 6 ayda bir toraks grafisi ve özellikle karaciğere yönelik abdominal ultrasonografi (USG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ve yine yılda bir kez kolonoskopi ile yapıldı.

4. Onkolojik sonuçlar

Nüks durumu ve tedavisi ile sağkalım sonuçları incelendi.

5. İstatiksel yöntem

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında One-way Anova testi ve bağımsız değişkenler *t*-testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi ve log-rank testi kullanıldı. CRM durumu ile klinikopatolojik değişkenler arasındaki ilişki univariate analiz ile değerlendirildi; anlamlı ilişki saptanan değişkenler multivariate analiz yöntemi (binary logistic regresyon testi) ile test edildi. CRM pozitifliği ile hastalısız sağkalım arasındaki ilişki Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

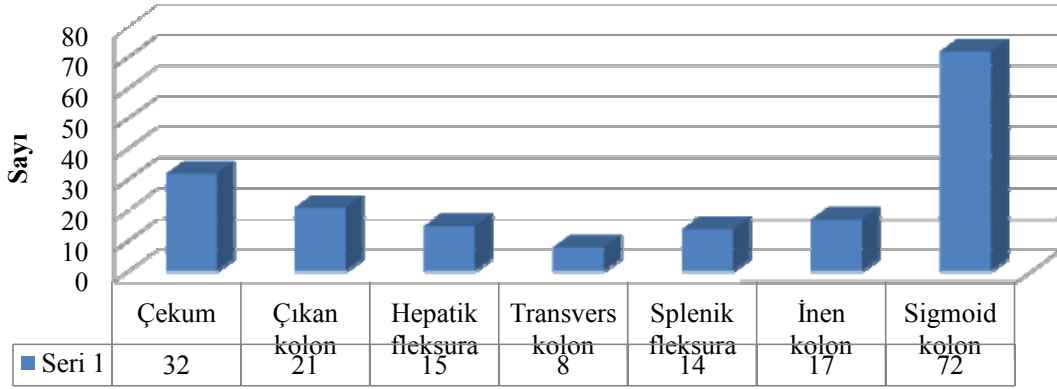
Ocak 2005 – Ocak 2008 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kolorektal Cerrahi Birimi'nde 201 hasta kolon kanseri nedeniyle ameliyat edildi. Bu olgulardan 22'si histopatolojik olarak pT₁-pT₂ tümöre sahipti. CRM durumunun pT₁ ve pT₂ tümörlerin lokal rekürrens ve genel sağkalımı üzerine bir etkisi olmadığı için bu olgular çalışmaya dahil edilmedi. 179 hasta pT₃-pT₄ tümörlü olarak tespit edilerek çalışmaya dahil edildi.

Hastaların 67'si(%37.4) kadın, 112'si(% 62.6) erkekti. Ortalama yaş 63.7±13.3 olarak bulundu, hastaların yaşları 18 ile 86 arasında değişmekte idi(Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri.

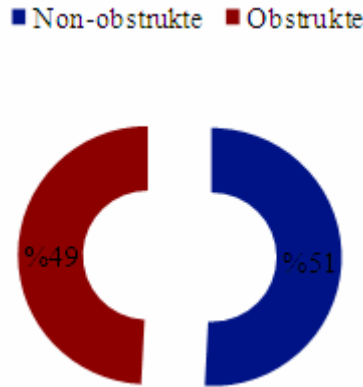
	Sayı, (%)
Cinsiyet	
Kadın	67 (37.4)
Erkek	112 (62.6)
Yaş	
<65	82 (45.8)
≥65	97 (54.2)
Klinik tanı	
Non-obstrükte	91 (50.8)
Obstrükte	88 (49.2)
Tanı anı metastaz	
Yok	156 (87.2)
Var	23 (12.8)

Olguların 72'si(%40.2) sigmoid kolon yerleşimli idi. Tümörlerin anatomik yerleşimi Şekil 6'de özetlenmiştir.



Şekil 6. Tümörlerin yerleşim yerleri

Hastaların 61'inde(%34,1) tümör yerleşimi dar mezenterli bölgede (çekum, hepatik fleksura, splenik fleksura) ve 118'inde(%65,9) geniş mezenterli bölgede (çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon) idi. Hastaların 88'inde(%49,2) tanı sırasında tümöre bağlı obstrüksiyon izlendi (Şekil 7).



Şekil 7. Tanı sırasında tümöre bağlı obstrüksiyon olup olmayışı.

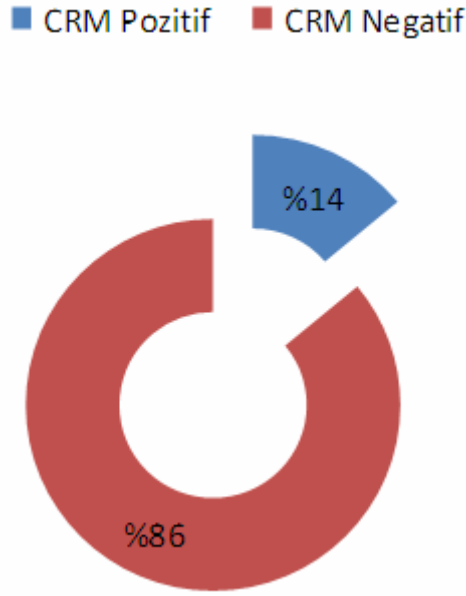
Olguların 48'inde(%26,8) ameliyat sonrası dönemde morbidite gelişti. En sık solunum sistemine ait morbidite gözlemlendi(22 olgu). Yedi(%3,9) hasta perioperatuar dönemde eksitus oldu.

Hastaların temel histopatolojik özellikleri Tablo 8'de özetlenmiştir. Lenf nodu tutulumu olan hastalarda tutulan ortalama lenf nodu sayısı 3.8 ± 6.4 , mikroskopik olarak incelenen ortalama lenf nodu sayısı 19.9 ± 9.6 idi.

Tablo 8. Hastaların histopatolojik özellikleri

	Sayı, (%)
Tümör invazyon derinliği	
T3	75 (41.8)
T4	104 (58.2)
Lenf nodu tutulumu	
N0	67 (37.5)
N+	112 (62.5)
Lenfatik invazyon şekli	
İntramural (İM)	42 (23.5)
Ekstramural (EM)	25 (14.0)
İM+EM	30 (16.8)
Evre	
II	64 (35.8)
III	92 (51.4)
IV	23 (12.8)
Histopatolojik tür	
Adenokarsinom	152 (84.9)
Diğerleri	27 (15.1)
Histolojik derece	
Düşük	143 (79.8)
Yüksek	36 (20.2)
Venöz invazyon	
Yok	136 (77.7)
Var	39 (22.3)
Lenf damar invazyonu	
Yok	77 (44.5)
Var	96 (55.5)
Perinöral invazyon	
Yok	129 (72.5)
Var	49 (27.5)

Tümör invazyon sınır tipi 120 (%67) hastada infiltratif, 54 (%30) hastada itici olarak saptandı. Hastaların 25'inde(%14) CRM pozitif, 154'ünde(%86) negatif olarak değerlendirildi (Şekil 8).



Şekil 8. Histopatolojik olarak değerlendirilen CRM durumu.

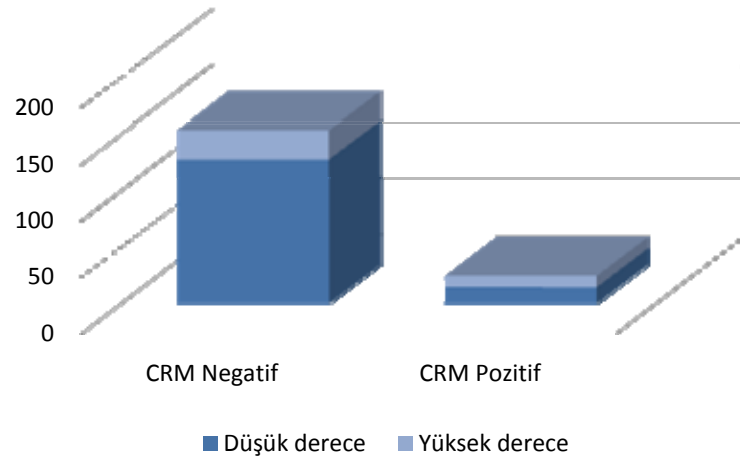
Adjuvan tedavi 142 (%79.4) hastada uygulanırken; 37 (%20.6) hastaya adjuvan tedavi uygulanmadı. Hastaların 137'si(%76.5) SKT, 3'ü(%1.7) hasta SKT + İPK, 2'si(%1.1) KT+RT aldı.

Çalışmada ortalama izlem süresi 375.8 (\pm 311.6) (dağılım, 0-1104) gün idi. Bu süre içerisinde 16 (%8.9) hastada lokal nüks, 40 (%22.3) hastada metastaz (uzak metastaz) olmak üzere toplam 51 (%28.5) hastada nüks izlendi. Nüks gelişen olguların 3'ünde(%5.8) sadece cerrahi, 8'inde(%15.7) cerrahi sonrası kemoterapi, 40'ında(%78.5) kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulandı.

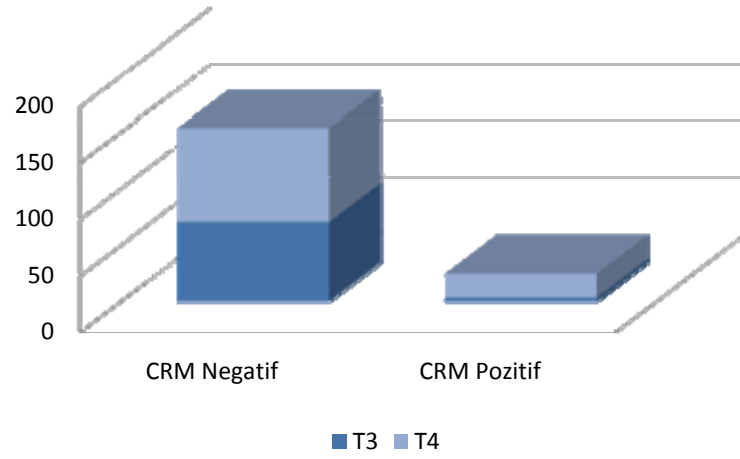
Çalışmada incelenen klinikopatolojik değişkenlerden diferansiyasyon, tümör invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu, venöz invazyon, lenfatik invazyon, tümör invazyon sınır tipi ve lokal nüks gelişimi ile CRM durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Klinikopatolojik değişkenler ile CRM durumu arasındaki ilişki.

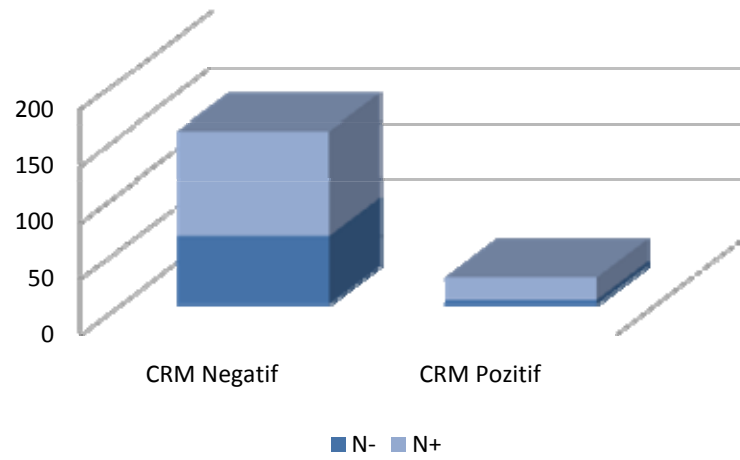
Klinikopatolojik değişkenler	CRM (-)	CRM (+)	P
Cinsiyet			
Erkek	99	13	0.269
Kadın	55	12	
Yaş			
<65	69	13	0.503
≥65	85	12	
Diferansiyasyon derecesi			
Düşük derece	128	15	0.007
Yüksek derece	26	10	
Tümör invazyon derinliği			
T3	71	4	0.004
T4	83	21	
Lenf nodu tutulumu			
N (-)	62	5	0.043
N (+)	92	20	
Tümör Yerleşimi			
Dar Mezenter	52	9	0.823
Geniş Mezenter	102	16	
Venöz İnvazyon			
Yok	125	11	0.000
Var	26	13	
Perinöral İnvazyon			
Yok	114	15	0.132
Var	39	10	
Lenfatik invazyon			
Yok	73	4	0.002
Var	75	21	
Preop klinik değerlendirme			
Nonobstrükte	77	14	0.668
Obstrükte	77	11	
Tanı anı metastaz			
Yok	136	20	0.249
Var	18	5	
Tümör İnvazyon Sınır Tipi			
İnfiltratif	98	22	0.034
İtici	51	3	
Lokal Rekürrens			
Yok	144	19	0.004
Var	10	6	
Metastaz			
Yok	121	18	0.464
Var	33	7	



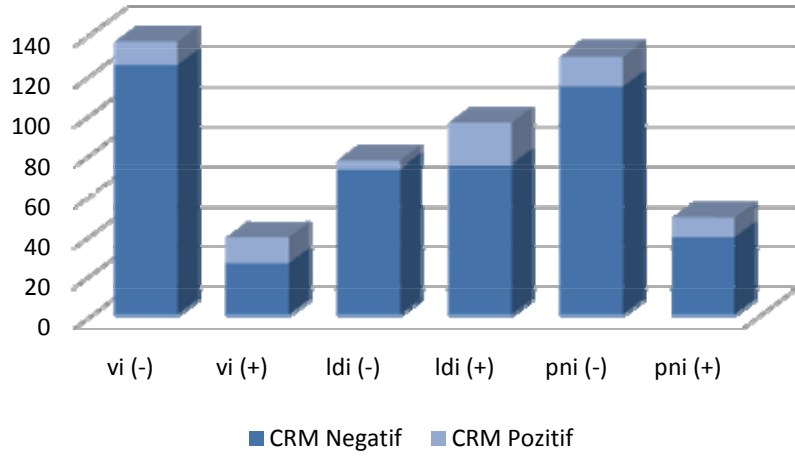
Şekil 9. CRM ile tümör diferansiyasyonu arasındaki ilişki



Şekil 10. CRM ile tümör invazyon derinliği arasındaki ilişki

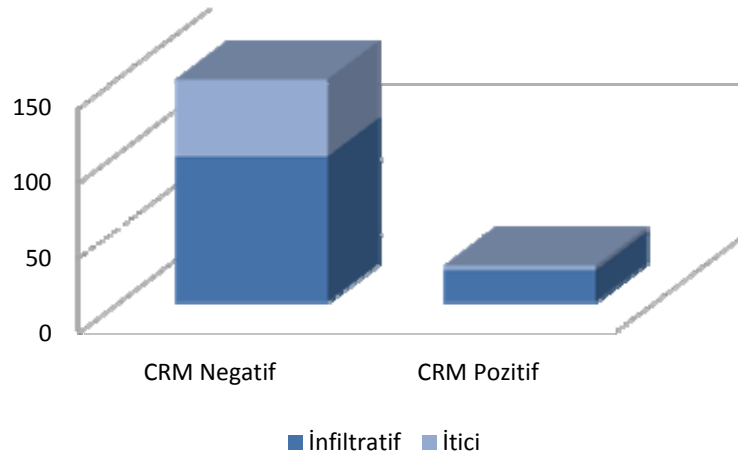


Şekil 11. CRM ile lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki

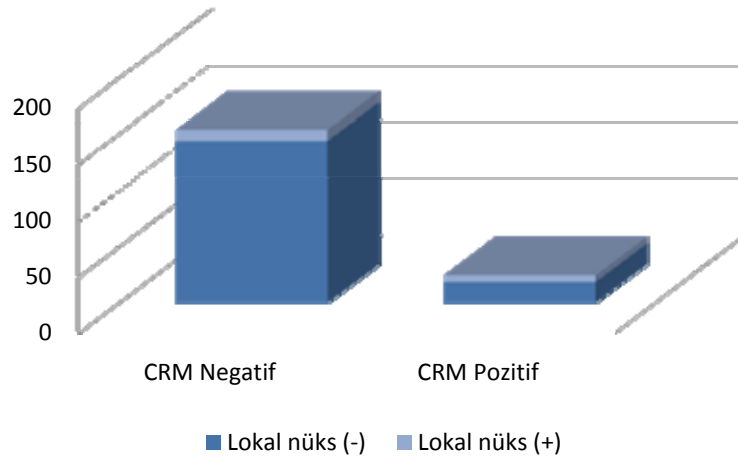


vi, venöz invazyon; ldi, lenf damar invazyonu; pni, perinöral invazyon

Şekil 12. CRM ile venöz invazyon, lenfatik invazyon ve perinöral invazyon arasındaki ilişki



Şekil 13. CRM ile tümör invazyon sınır tipi arasındaki ilişki



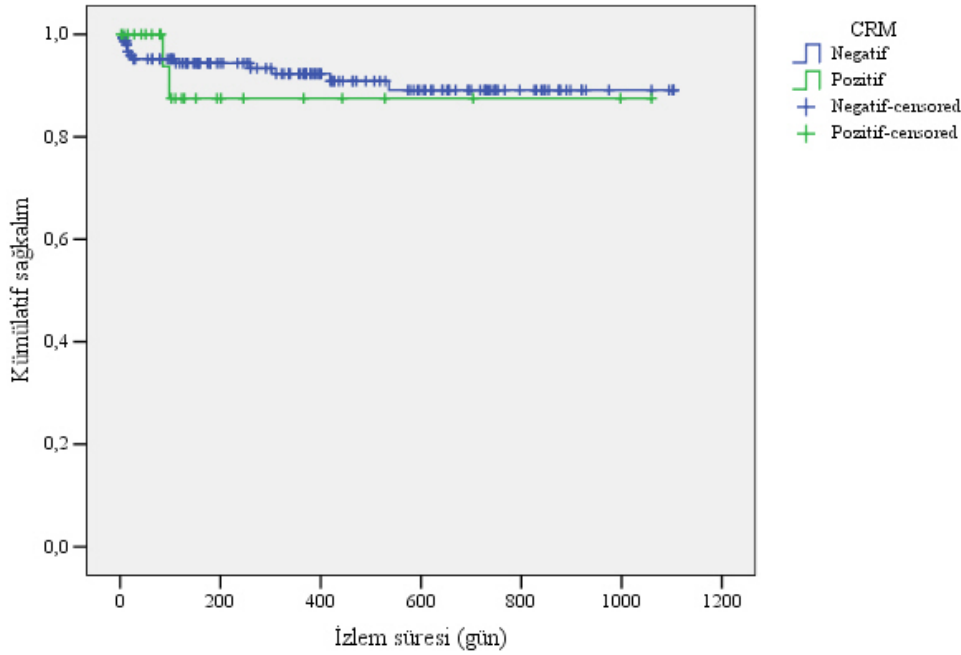
Şekil 14. CRM ile lokal nüks arasındaki ilişki

Tek değişkenli analiz sonuçlarında CRM durumu ile ilişkili çıkan histopatolojik faktörler (diferansiyasyon derecesi, tümör invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu, venöz invazyon, lenf damar invazyonu ve tümör invazyon sınır tipi) ok değişkenli analize alındı. Venöz invazyon pozitifliği ve tümör invazyon derinliği ile CRM arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla; $p=0.049$ ve $p=0.046$) (Tablo 10).

Tablo 10. CRM durumu ile tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı ilişki saptanan histopatolojik değişkenler arasındaki ilişkinin, çok değişkenli analiz sonuçları

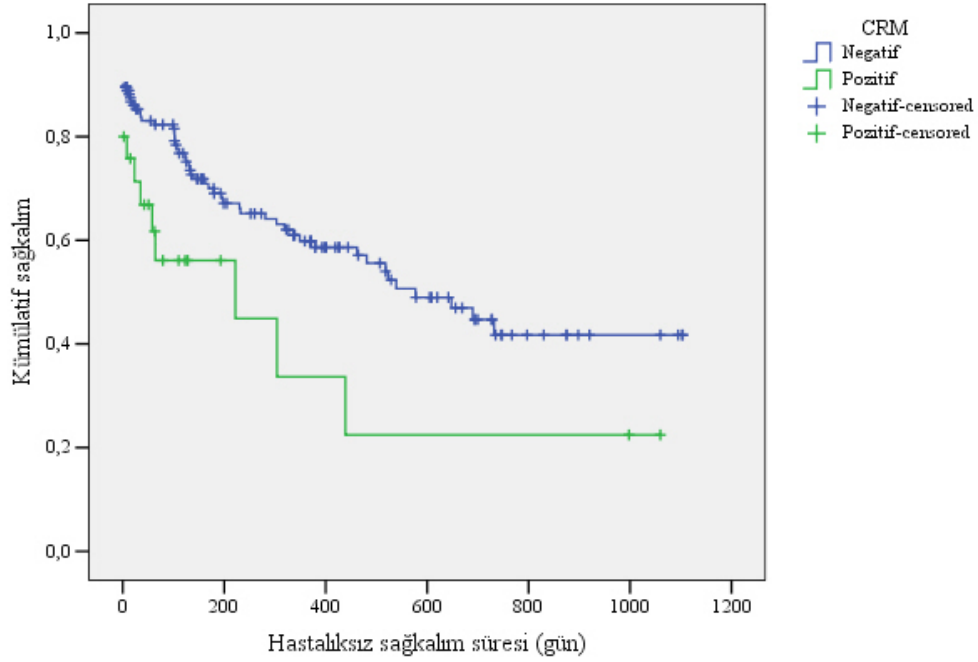
	β	p	Multivariate	%95 güven aralığı	
			OR	Alt sınır	Üst sınır
Venöz invazyon	-1,057	0.049	0.347	0.122	0.994
Tümör invazyon derinliği	-1,298	0.046	0.273	0.072	0.912

Genel sağkalım süresi 1003 (± 25) (dağılım, 0-1104) gün, hastalısız sağkalım 581 (± 42) (dağılım, 0-732) olarak hesaplandı. CRM pozitifliği ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. CRM negatif hastalarda genel sağkalım 1006 \pm 26 gün iken, CRM pozitif hastalarda 938 \pm 80 gün olarak saptandı ($p=0.696$).



Grafik 1. CRM ile genel sağkalım arasındaki ilişki.

CRM pozitifliği ile hastalıksız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. CRM negatif hastalarda hastalıksız sağkalım 609 ± 45 , CRM pozitif hastalarda 355 ± 74 gün olarak izlendi ($p = 0.022$).



Grafik 2. CRM ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki.

CRM pozitifliği ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki Cox regresyon analiz yöntemi ile değerlendirildiğinde; CRM pozitifliğinin hastalıksız sağkalım üzerinde 0.5 kat negatif etkisinin olduğu bulundu ($p = 0.027$; $CI = 0.276 - 0.926$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada kolon kanserlerinde CRM pozitifliğinin lokal nüks, metastaz ve sağkalım üzerine etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Rektum kanserinde CRM pozitifliği hem lokal nüks hem de metastatik hastalığın iyi tanımlanmış prognostik bir faktörü olmasına karşın, kolon kanserinde bu konuda çok az çalışma bulunmaktadır. Bateman ve ark.(34) tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada sağ kolektomi yapılan 100 hastanın patoloji spesimenleri incelenmiş ve CRM pozitifliği %7 olguda saptanmıştır. Bu çalışmada CRM'nin 1 mm ve altında olması pozitif olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olgularda CRM pozitifliğinin lokal nükse yol açabileceği ve bunun da adjuvan radyoterapi için bir endikasyon oluşturabileceği belirtilmiştir. Ancak araştırmacılar bu çalışmada patolojik ve klinik evreleme sağlayamamışlar ve hastaları klinik olarak izleyememişlerdir.

Çalışmamızda hasta cinsiyetinin onkolojik sonuçlar (lokal nüks ve sağkalım) ve CRM pozitifliği üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır ($p=0.269$). Literatürde bunu destekleyen çalışmalar olduğu gibi (40), karşıt yönde sonuçların elde edildiği çalışmalar da vardır (41).

Çalışmamızda hasta yaşının onkolojik sonuçlar ve CRM pozitifliği üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır ($p=0.503$). Literatürde hasta yaşı ile onkolojik sonuçlar ve CRM pozitifliği arasında var olan ilişkiyi destekleyen çalışmalar(30,41) olduğu gibi bizim çalışmamıza benzer sonuçların elde edildiği karşıt çalışmalarda mevcuttur (35).

Tümör yerleşim yeri ile onkolojik sonuçlar ve CRM pozitifliği arasında ilişki olduğu literatürde rektum tümörlü hastalarda gösterilmiş(30,35) olmasına karşın kolon kanserlerinde halen tartışmalıdır(30,32). Bizim çalışmamızda tümör yerleşimi ile onkolojik sonuçlar ve CRM pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir($p=0.823$). CRM pozitifliğinin doğası gereği özellikle rezeksiyonu zor olan ve dar mezenterie sahip hepatik ve splenik fleksuralarda anlamlı çıkması bekleniyordu. Ancak tümör yerleşimi örneklem sayısı ile pozitif CRM'li hasta sayısı azlığından bu değerlendirmenin etkilenmiş olması olasıdır.

Literatürde kolon kanserine bağlı obstrüksiyon ile onkolojik sonuçlar ve CRM pozitifliği arasında bir ilişki varlığını gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda da bu iki değişken arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir ($p=0.668$).

Rektum kanseri için lenf nodu tutulumu ile CRM pozitifliği arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma vardır(2,42). Nagtegaal ve ark.'nın yaptıkları çalışmada lenf nodu

pozitifliği ve CRM pozitifliğinin birlikte olduğu hastalarda mezorektum bütünlüğü daha fazla bozulmuş ve dolayısıyla bu olgularda lokal nüks ve uzak metastazın daha fazla oranda görüldüğü gösterilmiştir(39). Benzer bir çalışma özofagus kanserli hastalarda Griffiths ve ark. tarafından yapılmış ve potansiyel olarak küratif rezeksiyon geçiren özofagus kanserli hastaların patolojik verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Toplam 249 hastanın 170'inde CRM negatif, 79 hastada CRM pozitif olarak bulunmuş ve bu gruplarda ortalama sağkalım sırasıyla 37 ve 18 ay olarak saptanmıştır (43). Bu çalışmada CRM pozitif hastalarda birlikte var olan lenf nodu pozitifliğine dikkat çekilmekte ve CRM durumunun prognostik etkisinin lenfatik nodal yükün derecesi ve rezeksiyon genişliği ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Özofagusun özellikle pT₃ tümörlerinde daha iyi prognoz varlığı, sadece düşük lenf nodu metastaz yüzdesi bulunan ve radikal rezeksiyon ile negatif CRM elde edilmiş olgularda mümkün olabileceği gösterilmiştir.

Birbeck ve ark. 2002'de yaptığı diğer bir çalışmada rektum tümöründe CRM durumunun sağkalım üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Rektum kanser cerrahisi geçiren 608 hastalık bu çalışmada CRM durumunun onkolojik sonuçlar üzerine erken prediktör olarak rolü sorgulanmıştır. Sonuç olarak tam klinik izlemi elde edilen 586 hastanın patolojik değerlendirmesinde 165'inin(%28.2) CRM(+) ve 105 hastanın(%17.9) lokal yineleme gösterdiği bildirilmiştir. CRM(+) hastaların anlamlı olarak yüksek bir kısmında(%38.2) lokal rekürens izlenirken, CRM(-) olan olgularda sadece %10 oranında lokal rekürens görüldü. Bu sonuçlar da CRM durumunun, rektal kanser cerrahisi sonrasında sağkalım prediktörü olarak kullanılabileceğini ve cerrahinin niteliği için faydalı bir indikatör olduğunu kanıtlamıştır(42).

Luno-Perez ve ark. ise 2005 yılında preoperatif KRT ve LAR ile tedavi edilen rektal kanserli hastalarda CRM tutulumunun prognostik anlamını irdelemiştir. Özellikle RT almamış rektal kanserli hastalarda lokal ve uzak rekürens belirlenmesinde CRM'nin histolojik değerlendirmesinin önemine dikkat çekmişlerdir. Bu çalışmada CRM tutulumu olan hastalarda uzak metastaz ve kanser nedeni ölüm insidansının daha yüksek olduğunu saptamışlardır(44).

SONUÇLAR

Bu çalışmada Ocak 2005 – Ocak 2008 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kolorektal Cerrahi Birimi'nde radikal rezeksiyon yapılan 179 kolon kanserli(pT₃-pT₄) hastanın klinikopatolojik verileri ve onkolojik sonuçları prospektif olarak değerlendirildi. CRM'nin lokal nüks, uzak metastaz, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine olan etkileri incelendi.

CRM pozitifliği ile tümör invazyon derinliği,diferansiyasyon derecesi, lenf nodu tutulumu, lenfatik ve venöz invazyon, tümör invazyon sınır tipi, lokal nüks ve hastalıksız sağkalım arasında anlamlı ilişki saptandı.

CRM pozitifliği ile hastalıksız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. CRM negatif hastalarda hastalıksız sağkalım CRM pozitif hastalara göre daha uzundu. CRM pozitif radikal rezeksiyon geçiren hastalar daha kısa hastalıksız sağkalım süresine sahipti.

CRM pozitifliği ile lokal nüks arasında literatürle uyumlu olarak istatistiksel anlamlılık saptandı.

CRM pozitifliğinin genel sağkalımı azalttığı yönündeki literatür bilgisinden farklı olarak bizim çalışmamızda anlamlı sonuç şu veri değerlendirme aşamasında saptanmadı. Bu durum hasta izlem süresinin kısa olması ile açıklanabilir.

Kolorektal kanser tedavisinin multidisipliner değerlendirmesinde CRM durumu standart patolojik raporlandırmada, prognostik kategorizasyonlandırmada ve adjuvan tedavi kararı alınmasında yerini almalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Compton C. Pathology Report in Colon Cancer: What Is Prognostically Important? Department of Pathology, Dig Dis 1999; 17: 67-79
- 2- Quirke P, Dixon M. The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination Department of Pathology, International Journal of Colorectal Disease 1988; 3:2
- 3- Griffiths EA, Brummell Z, Gorthi G. The prognostic value of circumferential resection margin involvement in oesophageal malignancy. EJSO 2006; 32: 413–419
- 4- Pedro LP, Efrain BC, Isabel A, Antonio M et al:Prognostic significance of circumferential margin involvement in Rectal Adenocarcinoma Treated With preoperative Chemoradiotherapy and Low Anterior Resection.Journal of Surgical Oncology2005;90:20-25
- 5-Bozfakioğlu Y, Müslümanoğlu M: Cerrahi Gastroenteroloji. Edit. :Değerli Ü, Bozfakioğlu Y. Kolon Hastalıkları. 4. baskı, İstanbul:Nobel tıp Kitabevi, 1997:142-168.
6. Crawford JM, Kumar V:Robbins Temel Patoloji. In Çevikbaş U. Ağız Boşoğlu ve Gastrointestinal Sistem. 7. ed, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi,2003:563-590.
7. Harpaz N, Saxena R: Modern Surgical Pathology. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM. Gastrointestinal Tract, Large Intestine. Vol 1, 1 st ed: Saunders, 2003:749-852.
8. Levine DS, Haggitt RC:Histology for Pathologists. In: Sternberg SS. Colon. 1 st ed. New York:Raven Press Ltd,1992:573-591.
9. O'Connell J, Bennett MW, O'Sullivan GC, Roche D, Kelly J, Collins JK Shanahan F. Fas ligand expression in primary colon adenocarcinomas: Evidence that the Fas counterattack is prevalent mechanism of immune

Evasion in human colon cancer. *Journal of Pathology* 1998;186:240-246.

10. Cooper HS: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. In: Mills SE. *Intestinal Neoplasms*. Vol 2, 4 th ed:Lippincott Williams &Wilkins, 2004: 1543-1601.

11. Jass JR:Diagnostic Histopathology of Tumours. In Fletcher CDM, Livingstone C. *Tumours of the Small and Large Intestines (Including the Anal region)*. Vol 1, second ed: 2000:369-409.

12. Elkablawy AM, Maxwell P, Williamson K, Anderson N, Hamilton PW. Apoptosis and cell-cycle regulatory proteins in colorectal carcinoma: Relationship to tumour stage and patient survival. *Journal of Pathology* 2001; 194:436-443.

13. Garrity MM, Burgart LJ, Mahoney MR, Windschitl HE, Salim M, Wiesenfeld M, Krook JE et al. Prognostic value of proliferation, Apoptosis, defective DNA mismatch repair, and p53 overexpression In patients with resected Dukes'B2 or colon cancer: A north central Cancer treatment group study. *J Clin Oncol* 2004; 22:1572-1582.

14. Belluco C, Esposito G, Bertorelle R, Alaggio R, Giacomelli L, Bianchi LC, Nitti D, Lise M. Fas ligand is up-regulated during the colorectal Adenoma-carcinoma sequence. *EJSO* 2002; 28: 120-125.

15. Rosai J:Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. In: Rosai J. *Gastrointestinal Tract, Large Bowel*. Vol 1. 9 th ed:Mosby, 2004:776-855.

16. Hamilton Sr, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S, Hainaut P, Rubio CA, Sobin LH, Fogt F, Winawer SJ, Goldgar DE, Jass JR: World Health Organization Classification of Tumours. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. In: Hamilton SR, Aaltonen LA.

Tumours of Colon and Rectum. 1 st ed, Lyon, France: IARC Press;2000:103-143.

17. Dalton P, Chandrasoma P:Gastrointestinal Pathology. In: Chandrasoma P. Colorectal Malignant Neoplasm. 1st ed. Stamford Connecticut: Appleton&Lange, 1999:339-364.

18. Redston M. Surgical Pathology of the GI tract, Liver, Biliary tract, and Pancreas. 1 st ed: Saunders, 2004:441-472.

19. İlgi S, Gökşen Y, Sayek İ:Temel Cerrahi. Edit. : Sayek İ. Gastrointestinal Sistem Anatomisi, Kolorektal Polipler ve Polipozis sendromları, Kolorektal Karsinomlar. Cilt 1,1. baskı, Ankara:Güneş Kitabevi, 1991:555-67,816-839.

20. Khorana AA, Ryan CK, Cox C, Eberly S, Sahasrabudhe DM. Vascular endothelial growth factor, CD68, and epidermal growth factor receptor expression and survival in patients with stage II and stage III colon carcinoma. Cancer 2003;97:960-8.

21. Mayer A, Takimoto M, Fritz E, Schellander G, Kofler K, Ludwig H. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and mdr gene expression in colorectal cancer. Cancer 1993; 71:2454-60.

22. Galizia G, Ferraraccio F, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Imperatore M et al. Prognostic value of p27, p53, and vascular endothelial growth factor in Dukes A and B colon cancer patients undergoing potentially curative surgery. Dis Colon Rectum 2004;47:1904-1914.

23. Alemdar K,Akçal T, Buğra D:Kolon rektum ve anal bölge hastalıkları.2. baskı,İstanbul-2004;1:17-18

24. Kendal WS, Cripps C, Veirtelhausen S, Stern H. Multimodality management of locally recurrent colorectal cancer. *Surg. Clin North Am* 2002;82:1059–73.
25. Compton C. M.D. Colorectal Carcinoma: Diagnostic, Prognostic, and Molecular Features *Mod Pathol* 2003;16(4):376–388 Accepted 8 January 2003.
26. McKay JA, Murray LJ, Curran S, Ross VG, Clark C, Murray GI, Cassidy J, McLeod HL. Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in colorectal tumours and lymph node metastases. *European Journal of Cancer* 2002;38:2258-2264.
27. Resnick MB, Routhier J, Konkin T, Sabo E, Pricolo VE. Epidermal growth factor receptor, c-MET, beta-Catenin, and p53 expression as prognostic indicators in stage II colon cancer: a tissue microarray study. *Clinical Cancer Research* 2004;10:3069-3075.
28. Galizia G, Lieto E, Ferraraccio F, Orditura M, De Vita F, Castellano P, et al. Determination of molecular marker expression can predict clinical outcome in colon carcinomas. *Clinical Cancer Research* 2004;10:3490-99.
29. Birbeck, Kevin F. Macklin Christopher P. Nicholas J. Ann Rates of Circumferential Resection Margin Involvement Vary Between Surgeons and Predict Outcomes in Rectal Cancer Surgery *Surg.* 2002 April; 235(4): 449–457.
30. Nagtegaal, Iris D. MD. Marjinen C. et al: Circumferential Margin Involvement Is Still an Important Predictor of Local Recurrence in Rectal Carcinoma: Not One millimeter but Two Millimeters Is the Limit. *The American Journal of Surgical Pathology.* 26(3):350-357, March 2002.
31. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-6

32. Wibe A, Rendedal RR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 327-34.
33. Beets-Tan RGH, Beets GL, Vliegen RFA, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery *Lancet*. 2001; 357: 497-504
34. Bateman AC, Carr NJ, Warren BF. The retroperitoneal surface in distal caecal and proximal ascending colon carcinoma: the Cinderella margin? *J Clin Pathol* 2005; 58: 426-8
35. Hamilton Sr, Vogelstein B, Aaltonen LA. *Tumours of Colon and Rectum*. 1st ed, Lyon, France: IARC Press; 2000: 103-143.
36. Pollock R.E, Doroshow J.H, Nakao A. Et al: *UICC Manual of clinical oncology Eighth Edition* 2007; 22: 487-505.
37. Fazio V, Church J, Delaney C. *Current Therapy In Colon and Rectal Surgery* 2005; 31: 177-185
38. Schild SE, Gunderson LL, Haddock MW, et al. The treatment of locally advanced colon cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 51-58, 1997
39. Kınay M, Cooper Ş, Koca Ş ve ark. *Radyasyon Onkolojisi Tedavi Kararları ve Kanıt Dayalı Radyasyon Onkolojisi Kurs Kitabı* 2001
40. Larhs Pahlman, Glimelius Bengt: Pre-op postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. *Ann. Surg* 1990; 2: 187-195
41. Bentzen SM, Balslev I, Pederson M et al: A regression analysis of prognostic factors after resection of Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. Does post-operative radiotherapy change the prognosis? *Br J Cancer* 1988; 58: 195-201

42. Tominaga T, Sakebe T, Koyama Y et al: Prognostic factors for patients with colon or rectal carcinoma treated with resection only. *Cancer* 1996;78(3):403-408
43. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A and Chaffey J T: Potentially curative surgery of colon cancer: Patterns of failure and survival. *J Clin Oncol* 1988;6(1):106-118.
44. Gunderson LL, Sosin H, Levit S: Adenocarcinoma of the colon: Areas of failure in a reoperation series (second or symptomatic looks). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:731-741
45. Irena OL, Path MRC, Ivy S et al: Surgical lateral clearance in resected rectal caecinomas. A multivariate Analysis of clinicopathologic features. *Cancer* 1993;71:1972-1976
46. Skibber JM, Minsky B, Hoff PL. *Cancer of the Colon*. In Devita (eds): *Principles and Practice of Oncology*. 6 th edition, Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins, pp 1216-1318, 2001
47. Ries LA, Wingo PA, Miller DS, et al. The Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-97 , with a special section on colorectal cancer. *Cancer* 15: 2398-2424, 2000.
48. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, Fluorouracil and levamisole, and Fluorouracil, Leucovorin, and Levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: Result from national surgical adjuvant breast and bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 17:3553-3559, 1999.
49. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patient. *N Engl J Med* 345:1091-1097, 2001.

50. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trial (IMPACT B2) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 17:1356-1363, 1999.

51. Bokey EL, Chapius PH, Dent OF et al: Factors affecting survival after excision of the rectum for cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;40(1):3-10

52. Treurnit-Donker AD, van Putten WLJ, Wereldsma JCJ et al: Postoperative Radiation Therapy for rectal cancer. An interim Analysis of a Prospective Randomised Multicenter Trial in the Netherlands. *Cancer* 1991;67:2042-2048.