



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK HİZMETLERİ
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ



KOLOREKTAL KANSER KLİNİK PROTOKOLÜ

Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı

ANKARA • Ağustos/2019

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden acd9adaf-9302-478b-b28d-47e62567b13c kodu ile erişebilirsiniz.

Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.



T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı
Kolorektal Kanser Klinik Protokolü (Versiyon 1.0)

ISBN: 978-975-590-710-9

Telif Hakkı Sahibi: © Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2019

Tüm hakları Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'ne aittir. Kaynak gösterilmeksizin alıntı yapılamaz. Alıntı yapıldığında kaynak gösterimi: "T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, yayın yeri, yayın yılı" belirtilmesi şeklinde olmalıdır.

İLETİŞİM

T. C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı

Adres: Bilkent Yerleşkesi Üniversiteler Mah. Dumlupınar Blv. 6001. Cadde No: 9, Kat: 8, PK: 06800 Çankaya/ANKARA

Tel: 0312 471 15 37 • Web: www.shgm.saglik.gov.tr, www.hta.gov.tr, www.klinikkalite.saglik.gov.tr



ÖNSÖZ

Sağlık hizmetlerinin temel hedeflerinden biri, nitelikli ve etkili sağlık hizmetlerini hakkaniyet içinde sunmaktır. Bu kapsamda hazırlanan klinik protokoller, sağlık olgularının yönetiminde kanıta dayalı iyi klinik uygulamaları tanımlamayı, hasta bakım ve güvenlik standartlarını belirlemeyi, etkili ve sürdürülebilir stratejilerin seçiminde tüm sağlık profesyonellerine rehberlik etmeyi hedefler.

Bu amaçla, sağlık olgularının tanı, tedavi, rehabilitasyon ve izlem süreçleri ile koruyucu ve önleyici hizmetlerin yönetimine ilişkin, uluslararası kanıtların, yerel yapılara uyumu göz önünde bulundurularak hazırlanan rehber, protokol ve algoritmalar ile müdahale ve bakım süreçlerinin standart hale getirilmesi için çalışmalar yürütülmektedir.

Kolorektal kanserler, dünyada en sık görülen kanser türlerinden biridir. Bu kanser türü, kadın ve erkeklerde ölüme yol açan kanserler arasında 3. sırada yer almaktadır. Kolorektal kanser tedavisinde son yıllarda önemli gelişme ve değişimler yaşanmaktadır. Güncel tanı, tarama ve tedavi ilkelerini vurgulayan hem de olası gelişmelere ışık tutması amacıyla hazırlanan bu protokolün sağlık hizmetleri sunumunda klinik kalitenin iyileştirilmesi adına beklenen katkıyı sağlamasını ve faydalı olmasını diler emeği geçen çalışma ekibi üyelerine teşekkür ederim.

Prof. Dr. Ahmet TEKİN
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü



KOLOREKTAL KANSER KLİNİK PROTOKOLÜ ÇALIŞMA GRUBU

Prof. Dr. Selman SÖKMEN

Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği Başkanı,
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayhan KUZU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ahmet Serdar KARACA

Başkent Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ahmet Keşşaf AŞLAR

Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

Prof. Dr. Barış BAKIR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı

Prof. Dr. Güngör UTKAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümleri Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. İlknur BİLKAY GÖRKEN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nüket ÖRNEK BÜKEN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Tıp Etiği Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yersu KAPRAN

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Bilgehan KARADAYI

Radyasyon Onkolojisi Uzmanı,
Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

Adile ACAR

Araştırmacı/İletişim Uzmanı
Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı

*Dizgi/Tasarım SHGM- Arge ve Sağlık Sistemleri Geliştirme Dairesi Başkanlığı personeli Grafiker **Selda CAN** tarafından yapılmıştır.



TÜRK TIBBİ ONKOLOJİ DERNEĞİ
Kaynat için bilimin izinde...



**PATOLOJİ DERNEKLERİ
FEDERASYONU**



ANKARA ÜNİVERSİTESİ
Cumhuriyet'in İlk Üniversitesi



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ



**DOKUZ EYLÜL
ÜNİVERSİTESİ**



**HACETTEPE
ÜNİVERSİTESİ**



**KOÇ
ÜNİVERSİTESİ**



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK HİZMETLERİ
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden acd9ada9-9302-478b-b28d-47e62567b13c kodu ile erişebilirsiniz.

Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.



İÇİNDEKİLER

1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Protokolün Amacı	1
1.2. Geliştirme Süreci	1
1.3. Multidisipliner Yaklaşımın Gerekliliği	1
1.4. Kolorektal Kanserde Aydınlatılmış Onamın Önemi	1
2. KOLOREKTAL KANSERDE EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE GENETİK/AİLESEL YATKINLIK	8
2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans	8
2.2. Kolorektal Karsinogeneizde Risk Faktörleri	8
2.3. Genetik Ailesel Yatkınlık	8
2.4. Tarama Programlarının Toplumsal Faydaları	9
3. KOLON KANSERİ	10
3.1. Kolon Kanserini Tanısal Çalışma ve Evreleme	10
3.1.1. Anamnez - Fizik Muayene	10
3.1.2. Klinik Tanı için Laboratuvar- Endoskopik- Radyolojik İncelemeler	12
3.1.3. Kolonda Polipoid Lezyon	20
3.2. Kolon Kanserinde Cerrahinin Rolü	21
3.2.1. Hasta Hazırlık Süreci	21
3.2.2. Kolon Polipinde Karsinom	25
3.2.3. Kolon Kanserini Cerrahisi	28
3.2.4. Kolonun Karaciğer Metastatik Hastalığı	42
3.2.5. Kolon Kanserinde Peritoneal Metastaz	42
3.2.6. Kolon Kanserinde Perfore/Tıkayıcı Lezyona Yaklaşım	43
3.2.7. Özel Durumlar	45
3.3. Kolon Kanserinde Kemoterapinin Rolü	46
3.3.1. Lokal İleri evrede Neoadjuvan Kemoterapinin Yeri	46
3.3.2. Rezektabl Hastalıkta Adjuvan Kemoterapinin Yeri	47
3.3.3. Metastatik Hastalıkta Adjuvan Kemoterapinin Yeri	48
3.4. Kolon Kanserinde Radyoterapinin Rolü	49
3.4.1. Rezektabl Hastalıkta Adjuvan Radyoterapinin Yeri	49
3.4.2. Metastatik Hastalıkta Radyoterapinin Yeri (İntraoperatif Radyoterapi - SBRT)	50
3.4.3. Radyoterapi Yan Etkileri ve Yönetimi	50
4. REKTUM KANSERİ	52
4.1. Rektum Kanserini Tanısal Çalışma ve Evreleme	52



4.1.1. Anamnez- Fizik Muayene	52
4.1.2. Klinik Tanı İçin Laboratuvar-Endoskopik-Radyolojik İncelemeler	51
4.1.3. Rektumda Polipoid Lezyon	55
4.2. Rektum Kanseri Tedavisi.....	55
4.2.1. Hasta Hazırlık Süreci	55
4.2.2. Rektum Polibinde Karsinom	56
4.3. Erken Evre Rektum Kanserine Yaklaşım.....	57
4.4. Lokal İleri Rektum Kanserine Yaklaşım	57
4.4.1. Neoadjuvan Kemoterapi	57
4.4.2. Neoadjuvan Tedaviye Yanıt Değerlendirmesi	62
4.4.2.1. Radyolojik Değerlendirme	62
4.4.2.2 Patolojik Yanıt Değerlendirme	64
4.5. Komşu Organ Yayılımı Olan Rektum Kanserinde Cerrahi Yaklaşım	64
4.6. Senkron Metastatik Hastalığa Multidisipliner Yaklaşım	65
4.7. Özel Durumlar	65
4.7.1 .Tıkayıcı Tümör.....	65
4.7.2. Postoperatif Radyoterapi	66
4.8. Rektum Kanserinde Adjuvan Kemoterapinin Rolü.....	67
4.9. Metastatik Hastalığa Yaklaşım	68
4.9.1. Rektum Kanserinde Radyoterapinin Yeri (İntraoperatif Radyoterapi - SBRT).....	69
4.10. Multimodal Tedavi Yan Etkileri, Komplikasyonları ve Yönetimi.....	70
4.10.1. Cerrahi Tedaviye Bağlı	70
4.10.2. Radyoterapiye Bağlı	70
4.11. Rektum Kanserli Hastanın İzlemi	72
4.12. Lokal Yineleyen Rektum Kanserine Multidisipliner Yaklaşım	72
4.13. Rektum Kanserinde Tanı ve Tedavi Algoritması	73
5. ANAL KANSERLER	78
5.1. Prekanseroz Lezyonlar.....	78
5.2. Tanısal Çalışma ve Evreleme	79
5.3. Perianal Bölge KanseriNe Multimodal Yaklaşım -Cerrahi.....	80
KAYNAKÇA	89
EK	94



1. GENEL BİLGİLER

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Protokolün Amacı

Kolorektal kanserler tüm dünyada ve Avrupa'da 3. sırada olup her yıl yaklaşık 1.250.000 yeni vaka ve yaklaşık 500.000 ölüme sebep olmaktadır. Ülkemizde de 2014 Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre hem erkekte hem de kadın bireylerde insidans olarak 3. sıraya yükselmiş olup her yıl yaklaşık 15.000 yeni vaka ve 7000 civarında ölüme sebep olan bir sağlık problemi olarak ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden ciddi olarak tanı konması ve tedavisi hem sağlıklı bir toplum açısından hem de oluşturduğu mali yük açısından bu klinik protokolün uygulamaya geçmesi önem arz etmektedir.

1.2. Geliştirme Süreci

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı, ilgili uzmanlık derneği yetkilileri ve bu konu ile ilgili akademisyenlerin çalışması sonucu bu klinik protokol hazırlanmıştır. Çalışma grubunun hiçbir üyesi, bu protokoldeki önerilerin yanlılığına yol açacak herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir.

1.3. Multidisipliner Yaklaşımın Gerekliliği

Kolorektal kanserler, birçok diğer kanser tipi gibi tanı ve tedavisinde bir çok tıp disiplinin birlikte çalışmasını gerektiren kanserlerdir. Bu konuda bir çok meta analiz yayınlanmış ve multidisipliner çalışmanın tanı ve tedavisindeki başarısı bir çok kez kanıtlanmıştır.

1.4. Kolorektal Kanserde Aydınlatılmış Onamın Önemi

Tıbbın başta gelen amacı, özerkliği sınırlayıcı etkenlerin başında gelen “hastalık” olgusunu engellemek, olanaklar ölçüsünde iyileştirmek ve ortadan kaldırmaktır. Kişi hasta olduğunda özerkliği azalmakta, yeterli bilgiye sahip olmadığında seçme özgürlüğü de sınırlandırılmış olmaktadır. Hekimin görevi bireyin özerkliğini zayıflatan hastalığı tedavi ederek, aydınlatarak onun özerkliğini yükseltmeye çalışmak olmasıdır. Sağlık uğraşlarında “hasta özerkliğine saygı” ilkesinin yaşama geçirilmesi, sağlık çalışanlarının başta gelen yükümlülüklerinden biridir, bu ilke hastayı dikkatli biçimde dinleme, sorularını yanıtlama, hastalığına ilişkin bilgileri aktarma ve sonuçta bu bilgiler ışığında, hastanın kendi “özerk” seçim ve eylemine olanak tanımayı amaçlamaktadır.

Tıp etkinliğinde “aydınlatılmış onam” terimi temel olarak iki öğeyi içermektedir. Terimin “aydınlatma” bölümü; uygulanacak yöntemin kapsamını, yapısını, yararlarını, olumsuz sonuçlarını, bu yönetime seçenek oluşturabilecek öteki yöntemleri ve bunların yapısal ve sonuçsal özelliklerini kapsamaktadır. “Onam” bölümü ise, bu aydınlatmanın ışığında kabul ya da reddetme eylemini içermektedir; söz konusu eylemin, yeterliği olan kişi tarafından özgürce usavurularak yapılması temel koşuldur. Bu bağlamda aydınlatılmış onam, yeterliği olan bir kişinin kendisine uygulanacak tıbbi yönetime ilişkin kararını, bu yöntemle ve ona seçenek olan öteki yöntemlerle ilgili aydınlatıcı bilgi aldıktan sonra, hiçbir baskı altında kalmaksızın özgürce vermesi biçiminde tanımlanabilir.



1. GENEL BİLGİLER

Hekim hastasını, hastanın sağlık durumu ve konulan tanı, önerilen tedavi yönteminin türü, başarı şansı ve süresi, tedavi yönteminin hastanın sağlığı için taşıdığı riskler, verilen ilaçların kullanılışı ve olası yan etkileri, hastanın önerilen tedaviyi kabul etmemesi durumunda hastalığın yaratacağı sonuçlar, olası tedavi seçenekleri ve riskleri konularında aydınlatır. Aydınlatmanın bilgilendirmeden farkı, bu uygulamanın tek taraflı bir bilgi verme işlemi olmaması, aynı zamanda bu bilgiyi alan hasta/hasta veli-vasisinin, verilen bilgiyi doğru şekilde aldıkları ve anladıklarının teyit edilmesi, güvence altına alınmasıdır. Yani bu süreç tek taraflı pasif bir süreç değil, iki taraflı bir bilgilendirme ve anlama süreci olup karşılıklı etkin iletişimi gerektirmektedir.

Yapılacak aydınlatma hastanın kültürel, toplumsal ve ruhsal durumuna özen gösteren bir uygunlukta olmalıdır. Bilgiler hasta tarafından anlaşılabilir biçimde verilmelidir. Hastanın dışında bilgilendirilecek kişileri, hasta kendisi belirler. Sağlıkla ilgili her türlü girişim, kişinin özgür ve aydınlatılmış onamı ile yapılabilir. Alınan onam, baskı, tehdit, eksik aydınlatma ya da kandırma yoluyla alındıysa geçersizdir.

Acil durumlar ile hastanın reşit olmaması veya bilincinin kapalı olduğu ya da karar veremeyeceği durumlarda yasal temsilcisinin izni alınır. Hekim temsilcinin izin vermemesinin kötü niyete dayandığını düşünüyor ve bu durum hastanın yaşamını tehdit ediyorsa, durum adli mercilere bildirilerek izin alınmalıdır. Bunun mümkün olmaması durumunda, hekim başka bir meslektaşına danışmaya çalışır ya da yalnızca yaşamı kurtarmaya yönelik girişimlerde bulunur. Acil durumlarda müdahale etmek hekimin takdirindedir. Hasta vermiş olduğu aydınlatılmış onamı dilediği zaman geri alabilir.

Aydınlatılmış onamın temel özellikleri şunlardır:

- Hasta onam verme yeterliğinde olmalıdır. Yani var olan seçenekler hakkında düşünüp, akıl yürütebilmeli; kendisine anlatılan bilgileri anlayabilmeli, içinde bulunduğu durumun sonuçlarını değerlendirip, bilgiyi akılcı bir biçimde işleyebilmelidir
- Onam özgür ve gönüllü olarak verilmelidir.
- Onam açık olmalıdır. Tıbbi ilişkide haklar yaratan onam “açık onamdır. Açık onam, gönüllü ve aydınlatılmış onam demektir; bu durumda hasta kendisine verilen bilgileri anlamış ve onam formunu imzalamıştır. Böylece sağlık çalışanları üzerinde haklar yaratılmış olmaktadır.
- Onam yalnızca aydınlatılan konu üzerinde önerilen tedavi ya da işlem için geçerlidir. Genellikle, hastalar hastaneye kabul edildikleri zaman, kendilerinden yapılacak her şeye karşı genel bir izin formu imzalatılmaktadır. Bu onamı pek çok hastane yetkilisi ve doktorlar açık onam olarak kabul etmektedir. Bu genel yani her şeyi kapsayan onam, hastanın hastanede kaldığı süre içinde bildiği ya da bilmediği bütün işlemlere onam vermek anlamına gelmekte, hasta her şeye örtülü olarak onam vermiş kabul edilmektedir. Oysa açık onam, hastanın “her bir tıbbi uygulama için” aydınlatılmış olmasını gerekli kılar.

Görüldüğü gibi “**Aydınlatılmış Onam**”ın çeşitli öğeleri vardır, bunlar;

- Bilginin hastaya açıklanması,
- Bilginin hasta tarafından anlaşılması,



1. GENEL BİLGİLER

- Onamın gönüllü olması,
- Hastanın onam vermeye yeterli olmasıdır.

Matbu bir “Aydınlatılmış Onam Belgesi” geliştirilmesi pratik uygulamada hekimlerin işlerini kolaylaştırır da, hastalara bağlı farklı belirleyenler (yaş, cinsiyet, eğitim durumu, kültürel farklılıklar, bilgi talep etmede değişen tutumlar...) bu tür geniş kapsamlı ve kültürel farklılıkları da gözetmeyen şablon format uygulamalarının herhangi bir yarar sağlamayacağı, uygulama aşamasında bunun rutin hale geleceği ve yalnızca imzalanması istenen bir kağıt parçasına indirgeneceği ve olası farklılıkları yansıtamayacağı için bir takım olumsuzluklara da neden olabileceğini göstermektedir.

- Onam bir kağıt parçası değildir! (“Hastanın Onam belgesi nerede?” sorusu yersiz bir sorudur)
- Onam alınmaz verilir, pasif değil aktif bir eylemdir (“Hastanın onamını aldınız mı?” değil, “Hasta onamını verdi mi?”)
- Hastanın Aydınlatılmış Onamını verme süreci bir iletişim sürecidir. Sürecin herhangi bir aşamasında hasta verdiği onamı geri alabilir.

Bilgilendirmede, alınacak rıza/onam ve düzenlenecek belgede, özellikle Hasta Hakları Yönetmeliği ve TTB Hekimlik Meslek Etiği Kurallarında yapılan ayrıntılı açıklamaların esas alınması yerinde olacaktır. Düzenlenecek belgede, hukuki sorumluluk oluşturmaması bakımından, madde içeriğine uygun olarak, bir **“Aydınlatılmış Onam Formu”**nun standart içeriği;

- Hastanın sağlık durumu ve konulan tanı,
- Hastalığın nedenleri
- Hastalığın seyri
- Önerilen tedavi yönteminin/cerrahi yöntemin türü,
- Önerilen tedavi veya uygulamanın yapısı ve amacı
- Tedavi için öngörülen girişimin süresi
- Önerilen tedavi veya uygulamanın riskleri, komplikasyonları ve sonuçları
- Önerilen tedavi veya uygulamaya alternatif tedavi seçenekleri
- Önerilen tedavi veya uygulama reddedilirse hastalığın yaratabileceği sonuçlar
- Önerilen tedavi veya uygulama kabul edilirse avantajları ve beklenen sonuçları
- Tedaviyi ya da uygulamayı kimin sağlayacağı, gerçekleştireceği
- Tedavi ücreti

Bilgilerine yer verilmeli, hastanın da yazılanları doktorunun kendisine anlattığı ve anladığına dair el yazısı ile adı soyadı, imzası bulunmalı ve tarih atılmalıdır.

Tüm bu bilgilerden sonra aşağıda kolorektal kanserin hem tanı hem de tedavisi sürecinde yapılacak işlemler/girişimler konusunda “aydınlatılmış onam süreci”ni işletmek konusunda yol gösterici olacak örnek form taslakları tanımlanmıştır.



1. GENEL BİLGİLER

Bölüm:

Protokol No:

Kabul Tarihi:

..... HASTANESİ

Tanısal, Tedavi Amaçlı Girişim ve Tedaviler İçin AYDINLATILMIŞ ONAM BELGESİ*

Ad-Soyadı:

Doğum Tarihi:

Adresi:

Tel. No:

Acil Durumlarda Onam Alınacak Yasal Temsilcisinin

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel. No:

Kanuni Yeterliliği Olmayan Hastalar İçin

Veli / Vasinin Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel. No:

- Sayın hastamız lütfen bu belgeyi dikkatlice okuyunuz.
- Tıbbi durumunuz ve hastalığınızın tedavisi için size önerilen işlem/ tedaviler hakkında bilgi sahibi olmak en doğal hakkınızdır.
- Bu açıklamaların amacı sağlığınız ile ilgili konularda sizi bilgilendirmek ve bu süreçte sizi daha bilinçli bir biçimde ortak etmektir.
- Burada belirtilenlerden başka sorularınız varsa bunları cevaplamak görevimizdir. Bizler size yardım için buradayız.
- Tanısal girişimlerin, tıbbi ve cerrahi tedavilerin yararlarını ve olası risklerini öğrendikten sonra yapılacak işleme rıza göstermek ya da göstermemek kendi kararınıza bağlıdır.
- Arzu ettiğiniz takdirde sağlığınız ile ilgili tüm bilgi ve dokümanlar size veya uygun göreceğiniz bir yakınınıza verilebilir.
- Okuma-yazma sorunu yaşıyorsanız ya da size yapılacak işlemlere izin verme sürecine sizin belirleyeceğiniz bir kişinin daha katılmasını istiyorsanız, görüşme tanığı olarak belirlediğiniz kişinin katılmasına izin verebilirsiniz.
- Yasal ve tıbbi zorunluluk taşıyan durumlar dışında bilgilendirmeyi reddedebilirsiniz.
- İstedığınız zaman verdiğiniz izni geri çekme hakkına sahipsiniz. Bu durum sizin bundan sonraki tedavinizi hiçbir şekilde aksatmayacaktır. Ancak, yasal açıdan bu hakkınız “tıbbi yönden bir sakınca bulunmaması” şartına bağlıdır. Bu durum gerçekleştiğinde, Aydınlatılmış Onamı Geri Çekme Tutanağı düzenlenerek bu belgenin arkasına eklenecektir.

* Her bir invaziv ve yüksek risk taşıyan girişim / tedavi için ayrı bir belge düzenlenerek onam alınması hekimin sorumluluğundadır. Aydınlatılmış Onam Belgesi'nin bir kopyası hastaya verilir.



1. GENEL BİLGİLER

I. BİLGİLENDİRME

BU BÖLÜM HASTANIN HEKİMİ TARAFINDAN DOLDURULACAKTIR:

Bilgilendirme sürecinde, tıbbi terimlerden olabildiğince kaçınarak ve sade bir dille, hastanın durumunu anlamasının sağlanması (aydınlatma) hekimin sorumluluğundadır.

HASTAYI / YASAL TEMSİLCİSİNİ / VASİSİNİ,

- Hastalığın ön tanısı / tanısı ve özellikleri;
- Önerilen işlemin / tedavinin adı, uygulanış biçimi, beklenen yararları, sıklıkla karşılaşılan ciddi riskleri;
- Önerilen işlemi / tedaviyi ertelemenin ya da almamanın sonuçları;
- Girişim / tedavi sırasında gereksinim duyulabilecek ek girişimler ve riskleri;
- Varsa uygun diğer işlem / tedavi seçenekleri, bu seçeneklerin yararları ve riskleri;
- Hastanede tahmini kalış süresi ve hastaya getireceği mali yük konusunda gerekli açıklamaları yaparak bilgilendirdim ve bu bilgileri anlamasını sağladım.
- Özellikle kaygı duyduğu şeyler konusunda soru sormasını sağladım.

Hastayı bilgilendirme amacıyla aşağıdaki broşürler/görsel-yazılı materyaller sağlandı.

.....

.....

Önerilen işlem / tedavi süreci:

- Genel ve / veya bölgesel anestezi uygulanmasını gerektiriyor
- Lokal anestezi uygulanmasını gerektiriyor
- Sedasyon uygulanmasını gerektiriyor

Diğer bilgiler:

.....

.....

Tarih:

HASTADAN SORUMLU HEKİMİN

Adı-Soyadı:

Kurum Sicil No:

İmza:

Tarih:



1. GENEL BİLGİLER

ONAM (RIZA, İZİN)

BU BÖLÜMÜN, HASTA TARAFINDAN OKUNDUKTAN SONRA KENDİ EL YAZISI İLE DOLDURULMASININ SAĞLANMASI HEKİMİN SORUMLULUĞUNDADIR:

- Doktorumdan tıbbi durumumun tanı ve tedavisi ile ilgili yapılacak tıbbi / cerrahi tedavi veya tanı amaçlı girişimler konusunda bilgi aldım.
- Tedavi sırasında oluşabilecek olumsuzluklar ve olası riskleri ayrıntıları ile anlatıldı.
- Bana önerilen tanı ve tedavi yöntemlerini reddettiğim zaman sağlığımı tehdit edici başka hangi risklerin olabileceği, bu tedavi yerine uygulanabilecek bir başka tedavi yönteminin bulunup bulunmadığı konusunda bilgilendirildim.
- Doktorlarımın planladıkları girişim ve/veya tedavilerde, planladıklarına ek girişim ve tedaviler gerektirebilecek durum ya da durumlar ile karşılaşabileceğimi biliyorum.
- Hastalığım nedeni ile hastanede uygulanacak tüm tanı ve tedavi yöntemlerinin olası maliyeti konusunda gerekli bilgiler bana anlatıldı.
- Bu formda tanımlananlar dışında yapılacak herhangi bir ek girişimin, yalnızca sağlığıma yönelik ciddi zararların önlenmesi ve yaşamımın kurtarılması için uygulanabileceği bana anlatıldı.
- **Özel muayene isteminde bulunan hastalar için:** Girişimin / tedavinin bir öğretim üyesi/görevlisi tarafından uygulanacağı bana garanti edildi.
- **Anestezi alacak hastalar için:** Durumum aciliyet göstermediği sürece, işlemden önce anestezinin ayrıntılarını bir anestezi uzmanı ile tartışma fırsatım olduğu ve bunun için ayrı bir belge düzenleneceği bana anlatıldı.

- Bu belgede tanımlanan girişimin / tedavinin uygulanmasını:

☐ KABUL EDİYORUM

☐ KABUL ETMİYORUM

- Kimliğimin gizli tutulması ve yalnızca eğitim ve araştırma amaçlı kullanılması koşulu ile bana uygulanacak girişim/tedavi sırasında fotoğraf çekilmesine ya da kayıt yapılmasına:

☐ İZİN VERİYORUM

☐ İZİN VERMİYORUM

- Kimliğimin gizli tutulması ve yalnızca eğitim, araştırma ve bilimsel amaçlı kullanılması koşulu ile tıbbi kayıtlarımdaki bilgiler ile tanı/tedavi amacıyla vücudumdan alınan hücre, doku ya da sıvı örneklerinin kullanılmasına, bilimsel toplantı ve dergilerde sunulmasına:

☐ İZİN VERİYORUM

☐ İZİN VERMİYORUM

Tarih:

HASTANIN:

Adı-Soyadı: **İmza:**

HASTANIN VELİSİ / YASAL VASİSİNİN:

Adı-Soyadı: **İmza:**



1. GENEL BİLGİLER

..... HASTANESİ Tanısal, Tedavi Amaçlı Girişim ve Tedaviler İçin AYDINLATILMIŞ ONAMI GERİ ÇEKME TUTANAĞI

Hastanın Adı-Soyadı:

Doğum Tarihi:

Adresi:

Tel. No:

Kanuni Yeterliliği Olmayan Hastalar İçin

Veli / Vasinin Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel. No:

- Sayın Hastamız lütfen bu belgeyi dikkatlice okuyunuz.
- İstedığınız zaman verdiğiniz onamı (rızaı) geri çekme hakkına sahipsiniz. Ancak, yasal açıdan bu hakkınız “tıbbi yönden bir sakınca bulunmaması” şartına bağlıdır.
- Aydınlatılmış Onamı Geri Çekme Tutanağını sizin belirleyeceğiniz bir görüşme tanığının da imzalaması gerekmektedir.
- Aydınlatılmış Onam Belgesinde tanımlanan girişimin / tedavinin uygulanması için verdiğim izni, sağlığım açı-
dan oluşabilecek tüm olumsuz etkiler ve risklerin farkında ve bilincinde olarak kendi rızamla geri çekiyorum.

Tarih:

HASTANIN:

Adı-Soyadı:

İmza:

HASTANIN VELİSİ / YASAL VASİSİNİN:

Adı-Soyadı:

İmza:

HASTADAN SORUMLU HEKİMİN

Adı-Soyadı:

İmza:

GÖRÜŞME TANIĞI:

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel. No:

İmza:

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden acd9adaf-9302-478b-b28d-47e62567b13c kodu ile erişebilirsiniz.

Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.



2. KOLOREKTAL KANSERDE EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE GENETİK/AİLESEL YATKINLIK

2. KOLOREKTAL KANSERDE EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE GENETİK/AİLESEL YATKINLIK

2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Kolorektal Kanser(KRK) insidans ve mortalitesi dünya çapında belirgin değişiklik göstermektedir. Dünya ölçeğinde her yıl yaklaşık bir milyon KRK tanısı konulurken, 500.000 hasta KRK nedeniyle kaybedilmektedir. En yüksek insidanslar Kuzey Amerika, Avustralya, Kuzey ve Batı Avrupa'da iken gelişmekte olan ülkelerde özellikle Asya ve Afrika'da düşük oranlar vardır. Bu coğrafi farklılık diyet, çevresel maruziyete ve genetik yatkınlığa bağlı gibi düşünülmektedir. Sporadik KRK için yaş en büyük risk faktörüdür. Kırk yaşın altında KRK nadir, 40-50 yaştan sonra insidans artmaya başlamaktadır. KRK vakalarının %90'ı 50 yaş üzerinde iken; 80 yaş üzerinde bu oran erkekler için %10'a, bayanlar için %15'e kadar yükselmektedir. KRK'nin yaşam boyu görülme sıklığı % 2.4 ile 5 civarındadır. Kişide var olan belli risk faktörleriyle bu oran yükselmektedir. Çevresel ve genetik faktörler KRK'nin gelişme olasılığını artırmaktadır. En yüksek risk artışı genetik temelli olsa da, KRK'lerin çoğunluğunu ailesel kanserden çok sporadik vakalar oluşturur. Ailesel Adenomatöz Polipozis Koli(FAP) ve Hereditör Non-polipozis Kolorektal Kanser(HNPCC) ailesel kolon kanserleri içinde en yaygın görülenler olmalarına karşılık, bunlar KRK vakalarının % 5'ten azını oluşturur. Kendisinde KRK veya adenomatöz polip öyküsü olan bireylerde, ileride KRK gelişme riski artmıştır.

2.2. Kolorektal Karsinogenezde Risk Faktörleri

Adenom ve karsinomlar epitel hücrelerinin mutasyon kazandığı genetik instabilite zemininde gelişir. Kolorektal kanserlerin genetik değişikliklerle ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda kanıt mevcuttur. Kolorektal kanser gelişimine neden olabilecek genetik değişiklikler 3 ana sınıfa ayrılır: proto-onkogenlerdeki değişiklikler, tümör supresör gen aktivitesinin kaybı ve DNA "mismatch" tamirinde görev alan genlerdeki anormallikler. Sporadik kolorektal kanserlerin yaklaşık %40-65'inde ras geninde, çoğunlukla da K-ras'da olduğu saptanmıştır. Son 20 yıldır kolorektal kanserlerde kromozomal anomaliler saptandığı bildirilmiştir ve son veriler özellikle de 5q, 17p ve 18q kromozom lokalizasyonlarındaki allelik kayıpların major rolü oynadığını göstermektedir. Son zamanlarda kolorektal kanser oluşumunda DNA tamir genleri suçlanmıştır. HNPCC'de mismatch tamir genlerinde (MMR) germline mutasyonları vardır. Bunun sonucu DNA replikasyon hataları veya mikrosatellit instabilite(MSI) oluşabilir. Bu hastaların tümörlerinin büyük kısmı ve sporadik kolon kanserlilerin %10-15'i MSI sergiler. Genomik instabilite bir hücrenin kanser hücresine dönüşmesi için uygun bir durum oluşturmaktadır. Bu durum kolon kanserlerinin hepsinde olmasa da birçoğunun gelişiminde sık görülen bir mekanizmadır. Kromozomal instabilite (CIN), kromozom translokasyonları ve mikrosatellit instabilite kolon kanserlerinde sıklıkla görülür. Kolon kanserlerinde MSI'nın keşfi ile genomik instabilitenin önemi açık hale gelmiştir.

2.3. Genetik Ailesel Yatkınlık

KRK'lerin yaklaşık %75'i sporadik hastalıktır, kalıtımla geçtiğine dair hiçbir sağlam kanıt yoktur. Geri kalan %25 hastada ailevi KRK öyküsü mevcuttur, genetik etkilenmeyi/katkıyı ifade eder ve aile bireyleri arasında



2. KOLOREKTAL KANSERDE EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE GENETİK/AİLESEL YATKINLIK

ortak bir etkilenmeyi gösterir. Bazı kolon kanserine yatkın ailelerde kalıtılmış kanser riski nedeni olarak genetik mutasyonlar belirlenmiştir. Bu mutasyonların KRK olgularının sadece %5-6'sı için söz konusu olduğu bildirilmektedir. Keşfedilmemiş majör genlerin ve arka planda bulunan genetik faktörlerin-genetik olmayan risk faktörleriyle birlikte-KRK gelişimine yol açtığı sanılmaktadır. KRK genellikle yaşlılarda görülmektedir, hastaların %95'i 50 yaşın üzerindedir. Elli yaşın üzerindeki bir bireyde KRK gelişme riski %5 iken, bu nedenle ölüm riski %2.5'tur. KRK'lerin yaklaşık %5'ini oluşturan familyal adenomatöz polipozis (FAP) ve hereditör non-polipozis (FAP dışı) kolorektal kanser (HNPCC) gibi hereditör formların olduğu bireyler daha genç yaşta etkilenmişlerdir.

2.4. Tarama Programlarının Toplumsal Faydaları

Kolorektal kanser erken evrede teşhis edildiğinde büyük ölçüde tedavi edilebilir bir hastalıktır. Kolorektal kanserde erken teşhis mortalite ve morbidite azalmasının yanında tedavi maliyetlerini de düşürecektir. Kolorektal kanseri erken evrede teşhis etmenin yolu ise hastalığı asemptomatik evrede tarama programları ile yakalamaktır. Tarama programlarında gaitada gizli kan testi, sigmoidoskopi, kolonoskopi ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bu bilgiler ışığında kolorektal kanserden ölümlerin önlenmesi tedavilerin uygulanabilmesi için erken teşhis çok önemlidir. Erken teşhis ise kaliteli ve etkili tarama programlarının uygulanması ile sağlanabilecektir.



3. KOLON KANSERİ

3.1. Kolon Kanseri için Tanısal Çalışma ve Evreleme

Kolon kanseri cerrahi tedavi ile sağkalımın en çok uzatılabildiği gastrointestinal sistem kanseridir. Bu nedenle gerek tanı gerekse tedavisi özellik arz etmektedir.

3.1.1. Anamnez - Fizik Muayene

Her hastalık tanısında olduğu gibi kolon kanseri tanısında da anamnez ve fizik muayene çok önemlidir. Hastalığın erken döneminde herhangi bir bulgu vermeyebilir. Hastalar genelde gözle görünmeyen gizli kan kaybı nedeni ile kansızlık (anemi) belirti ve bulguları ile doktora giderler. Yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük, nefes darlığı, bayılma ve kulak çınlaması gibi bulgular kansızlık nedeni ile gelişebilir. Erken safhada dışkılama alışkanlıklarında değişiklik olabilir. Bağırsak hareketlerinde kabızlık ya da ishalin uzun sürmesi veya sık tekrar etmesi şeklinde değişiklikler hastalığı düşündürmelidir. Bazı hastalar dışkı kalibrasyonunda değişiklikler (incelme – kalem gibi dışkılama) tanımlayabilir. Bazen dışkıda koyu veya açık renkli kan görülebilir. Hastalar genel olarak karında bir rahatsızlık hissinden, ağrıdan, aşırı gaz ve şişkinlikten yakınır. Karın ağrısının bir nedeni tümörün bağırsak lümenini tama yakın ya da tam olarak tıkanması olabilir. Bu durum sıklıkla karında şişkinlik (distansiyon), gerginlik ve bulantı-kusma ile birlikte. Hastalık ilerledikçe hastanın iştahının azalması ve kilo kaybı görülür. Buna ek bazı hastalar karın içinde ele gelen sertlik, dolgunluktan da şikayetçi olabilirler. Kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik kötü prognoza işaret edebilir. Halsizlik ile beraber iştahsızlık bulgularının beraber olması karaciğere metastatik ilerlemiş bir hastalığın varlığını gösterebilir.

Kolon kanserinin tanısının konulması çoğunlukla bulgularının ortaya çıkması ile mümkün olmaktadır. Kolon kanseri ile ilgili semptomlar olarak ;

- Karın (abdominal) ağrısı,
- Halsizlik – yorgunluk – kansızlık (anemi)
- Dışkı (gaita) özelliğinin değişmesi veya bağırsak alışkanlığının değişmesi,
- Diyare, kabızlık
- Anoreksi,
- Dışkı ile kan veya mukus gelmesi,
- Bulantı veya kusma,
- Karında ele gelen sertlik – kitle farkedilmesi
- Dışkılamama – karın şişliği – gerginlik (tıkanma) bulguları sayılabilir

Yerleşim yerine göre bulgularda değişiklikler olabilmektedir. Kolorektal kanserlerin yerleşim yerlerine göre başvuru sırasındaki semptomları Tablo 1'de gösterilmiştir.



3. KOLON KANSERİ

Tablo 1. Kolorektal Kanserlerin Yerleşim Yerlerine Göre Başvuru Semptomları

Belirti	Proksimal Kolon-Rektum Kanseri (%)	Distal Kolon Rektum Kanseri (%)
Anemi	70	47
Halsizlik	31	20
Kabızlık	23	30
İshal	16	27
Kilo kaybı	46	34
Gayta değişikliği	17	30
Rektal kanama	43	70
Tenezm	4	12

Bununla beraber Kolon Kanser hastalarının yaklaşık %25 i acil başvuru ile ilk tanısını alır. Tüm kolon kanserlerinin %8-24 ü tıkaçıcı lezyonlar ile, %3-9 perforasyon ile başvurmaktadır. Tanı anında hastaların %8-20 sinde karaciğer metastazı, %3-17 sinde komşu organ, periton invazyonu, %1,5 - 9 unda senkron tümör mevcuttur.

Polikliniğe müracaat eden ve ilk tanı alan hastalarda evrelerine göre dağılımı Tablo 2 de verilmiştir. Tarama programlarının artması ile erken evre hasta oranı artmaktadır.

Tablo 2. Tanı Anında Kolon Kanserlerinin Evrelerine Göre Dağılımı

Evre	%
Evre I	15-16
Evre II	23-26
Evre III	25-26
Evre IV	22-23
Bilinmeyen	10-14

Kolorektal kanserlerin fizik muayene bulguları esasen çok belirgin değildir.

İlerlemiş hastalıklarda karın muayenesi sırasında kitle tespit edilebilir. Karaciğerde büyüme (hepatomegali) ve daha ileri safhada muayenede karın içerisinde asit tespit edilebilir.

Bazen kolon kanseri tıkanıklık veya delinme sonucu ani başlayan belirti ve bulgulara neden olabilir. Kolon kanserinin tümörün olduğu yerden veya tıkanıklık sonucu daha proksimal bir kolon segmentinden delinmesi peritonite neden olur. Ender olarak apandisit bulgusu ile de kolon kanseri karşımıza gelebilir. Bu durum sıklıkla çekum da yerleşen lezyonun büyüyerek apandiksin çıkışını kapatması sonunda meydana gelecektir.



3. KOLON KANSERİ

3.1.2. Klinik Tanı için Laboratuvar-Endoskopik- Radyolojik İncelemeler

Kolorektal Kanser Tanısı:

Kolorektal kanseri saptamak için eskiden beri sıklıkla sınırlı tecrübe ve öncelikler ile yönlendirilen çok sayıda farklı tanısal işlemler kullanıldı. Bunlar; kolonoskopi, baryum enema/flexibl sigmoidoskopi ve BT kolonografidir. Kolonoskopi kolonik patolojilerin teşhisinde yıllardır başvuru standart olarak nitelendirilmektedir. Kolonoskopinin kolonik hastalık, premalign adenom ve kanser saptamada yüksek duyarlılığı ve özgünlüğü bilinmektedir. Kolonoskopide şüpheli lezyonlardan biyopsi olma olanağı mevcuttur (bu nedenle tanı doğruluğu artmakta ve aynı işlem sırasında çoğu benign lezyonun tamamen çıkarılmasına olanak sağlamaktadır). Bununla beraber distal kolonda tıkaçıcı lezyon varlığı, kolonoskopinin tamamlanma oranında operatörler arası farklılık, işlemin tolere edilememesi, uygun olmayan barsak temizliği gibi durumlarda kolonoskopinin tamamlanması sağlanamayabilir. Ciddi kardiyorespiratuar ve nörolojik eşlik eden hastalıkları olan hastalarda kolonoskopinin potansiyel komplikasyonları daha riskli olabilir (örneğin kolonik perforasyon, sedasyon etkileri). Benzer durumdaki hastalarda baryum enema veya BT-Kolonografi gibi alternatif tetkikler daha yararlı olabilir.

Baryum Enema:

Baryum enema kolorektal karsinom(KRK) düşündürülen semptomları olan hastalarda incelemeler için kullanılabilir (1,2). Ancak alt gastrointestinal semptomları değerlendirmede tek başına çift kontrastlı baryum enemanın (ÇKBE) ve ÇKBE ile birlikte flexibl sigmoidoskopi kombinasyonunun tanı değeri kolonoskopi veya BT kolonografiye göre daha azdır (2,3). ÇKBE uygulanan 2527 hasta sayısı içeren bir çalışmada kolorektal kanser ya da büyük polip saptama oranı anlamlı olarak düşük bildirilmiştir (2).

BT Kolonografi:

Bilgisayarlı tomografik kolonografi(BT kolonografi) laksatif ön hazırlığı takiben hava ya da karbondioksit ile şişirilerek elde edilen abdomene ait aksiyel kesitler ile yapılan radyolojik tetkiktir. Görüntüler sonrasında 2-boyut ve 3-boyut rekonstrüksiyon teknikleri kullanılarak analiz edilmektedir. BT kolonografi kolonoskopisi tamamlanamayan hastalarda alternatif bir tetkik olarak değerlendirilmektedir.

İnkomplet Kolonoskopide BT Kolonografi:

Semptomatik hastalarda tanısal kolonoskopide tamamlanamayan işlem oranı yaklaşık %11-12'dir (4). Bu durumda BT kolonografi KRK saptamada yüksek duyarlılığa sahiptir; kitle etkisiyle yetersiz boşalabilmiş ve yetersiz şişirilebilmiş kolonlarda bile radyografik tanıyı sağlayabilmektedir; polip çıkarılamaması ve biyopsi yapılamaması ise eksiklikleridir (5-8).

Ön Tanı Testi Olarak BT Kolonografi:

Asemptomatik hastalara BT kolonografi ve kolonoskopi önerilerek yürütülen tarama çalışmaları sistematik derlendiğinde kolorektal kanser ve büyük polip saptamada benzer tanı yararlılığına sahiptirler. İki prosedürün maliyet ve yararlılığı kıyası BT kolonografi sonrasında ek tanısal girişime ihtiyaç duyulması ve uzun süre tekrarlanan taramalarda olan radyasyon maruziyeti gibi diğer faktörlere bağlıdır.



3. KOLON KANSERİ

Kolorektal kanserle ilişkilendirilen semptomları olan 1610 hastanın randomize 1072'sinin kolonoskopi, 538'sinin BT kolonografi ile değerlendirildiği SIGGAR çalışmasında BT kolonografinin tanısal performansı doğrudan kolonoskopi ile karşılaştırıldı (9). Kolorektal kanser ve büyük polip için saptama oranı (10 mm üstü) her iki prosedür içinde %11'di (9).

Mevcut veriler BT kolonografinin kolorektal kanser ile ilişkili semptomları olan hastalarda kolonoskopiye göre daha az invaziv bir tetkik olmasına rağmen benzer bir duyarlılık sağladığını düşündürmektedir. Bununla birlikte kolonoskopi inceleme sırasında lezyondan biyopsiye veya polipektomiye izin verdiğinden KRK ilişkili semptomların araştırılmasında kolonoskopi altın standart olmaya devam etmektedir.

BT kolonografi ; kolonoskopiye erişimin sınırlı olduğu durumda baryum enemaya tercih edilmektedir.

Öneriler:

- * Major komorbidite yoksa kolonoskopi önerilmeli. Kanser açısından şüpheli lezyon varsa biyopsi (kontrendike değilse) alınmalıdır
- * Major komorbiditesi olan olgularda Baryum Enema'dansa fleksible sigmoidoskopi önerilmelidir.
- * Kolonoskopinin riskli olduğu olgularda; Biriminizin radyoloji servisi BT kolonografi tetkikinde yeterlilik gösterebiliyorsa BT kolonografi tetkiki kolonoskopi ya da baryum enemalı flexibl sigmoidoskopiye bir alternatif olarak dikkate alınmalıdır. BT kolonografide saptanan kanser şüpheli bir lezyon ise ve kontrendikasyon yoksa biyopsi ile tanının doğrulanması için kolonoskopi önerilmelidir.
- * Kolonoskopisi tamamlanamamış hastalarda;
 - Kolonoskopi tekrarı veya
 - BT kolonografi (radyoloji servisi bu teknikte yeterlilik gösterebiliyorsa) veya
 - Baryum Enema önerilmelidir.

Hemogram

Çoğunlukla anemi ilk karşılaşılan bulgudur. Hemoglobin (Hb) değerinin erkeklerde 13.4g/ dl, kadınlarda ise 12.3g/dl'den düşük olması anemi olarak kabul edilir. Sebepi bilinmeyen anemi kolorektal kanser araştırılmasını gerektirir. Hb değerinin 10g/dl'nin altında olan hastalar anemi nedeni araştırılırken kolon kanseri de akla getirilmelidir.

Tümör belirleyiciler-CEA düzeyi

Karsinoembriyonik Antijen (CEA) normalde intrauterine dönemde bebeğin dokularında bulunan bir tür proteindir. Kan dolaşımında bulunan CEA miktarı doğumla birlikte yok olur veya çok düşük seviyelere iner. Yetişkinlerdeki anormal CEA seviyesi bir kolorektal kanser belirtisi olabilir.

Kolorektal kanserlerde tümör işaretleyicisi olacak CEA nin sensitivite ve spesifitesi seçilen alt sınır ile ilgilidir. Alt sınır olarak 2.5ng/ml kullanıldığında sensitivite, 5 ng/ml kullanıldığında spesifite yükselir.

CEA sensitivitesinin tümörün evresi ile ilgili olduğu da gösterilmiştir. Erken evrelerde sensitivite düşüktür.



3. KOLON KANSERİ

Evre III-IV tümörlerde bu oran artar. Yapılan çalışmalarda unrezektabl tümörlerde rezektabl tümörlere göre duyarlılığın daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu yüzden prognostik faktör olarak kabul edilebilir, ancak erken evrelerde duyarlılık düşük olduğundan tarama programlarında yer almaz.

CEA ameliyat sonrası takipte de yaygın olarak kullanılır. Ameliyattan sonra haftalar içinde CEA nin normale gelmesi beklenir. 4. Ayda normale gelmemiş ise sistemik hastalıktan şüphelenilmelidir. Normalleşmiş CEA nin tekrar yükselmesi de nüksü göstermesi açısından önemlidir. Burada da CEA nin duyarlılığı tutulum olan bölge ile ilgilidir. Karaciğer ve retroperitoneal metastazlarda duyarlılık çok daha yüksek iken akciğer ve periton metastazlarında duyarlılık azalır. Ameliyat öncesi normal CEA düzeyi olan hastalarda da ameliyat sonrası bakılması önerilir. Bu hastalarda da sistemik nüks ile CEA yükselmesi görülebilir.

Ameliyat sonrası CEA düzeyi bakılma sıklığı konusunda farklı yaklaşımlar olmakla beraber en çok önerilen; ameliyat sonrası ilk iki yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yılda ise 6 ayda bir bakılmasıdır.

Yalancı pozitiflik kolorektal kanser dışında CEA nin yükselmesine sebep olan durumlar ile ilgili olabilir.

Kolorektal Kanser dışında CEA nin yükselmesine sebep olan durumlar

1. Diğer Kanserler : (Meme, mide , kanseri, adneksiyal ve üriner sistem, pankreas, karaciğer kanserleri ve mezotelyoma)
2. Hastalıklar: (Siroz, hepatit , Kolesistit, Ülseratif kolit, divertikülit, kronik böbrek hastalıkları, İrritabl bağırsak hastalıkları, pnömoni, peptik ülser)
3. Sigara
4. Kemoterapi – Radyoterapi : Kemoterapi ve radyasyon tedavileri kanserli hücrelerin yıkılmasını sağlayarak kana CEA partiküllerinin salınmasına ve geçici yüksekliğine neden olurlar. Bu yüzden adjuvant kemoterapi sırasında bakılan değerler yanıltıcı olabilirler.

Gaitada Kan Testi (Guaiac testi, GGK)

Bu test kolon kanseri tarama testi olarak sağlıklı insanlara yapılan kitlesel taramalarda kullanılan bir testtir. Kolon kanseri tanısı almış hastaya tekrar yapılmasına gerek yoktur.

Kolonda kanama, kanser veya 1-2 cm'den büyük poliplere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Pozitif olarak sonuçlanırsa kolonoskopi ile tüm kolonun değerlendirilmesi gereklidir. Guaiac test gaitada kan var mı tetkik eder. Kişi evde bu testi yaparken standart ve programa uygun olarak ardışık 3 gaitasının ikisini toplamalıdır. Öncesinde ise aspirin veya herhangi bir nonsteroid anti inflamatuvar ilaç, vitamin C kullanmamalı, kırmızı et, tavuk, balık, bazı çiğ sebzeleri yememelidir. Bu şekilde 3 defa örnek toplaması testin sonucunun optimal olması için gereklidir. Bu test çoğu merkez tarafından kolorektal kanser tarama testi olarak kabul edilir.

Immunohistokimyasal Boyama ile Gaitada Gizli Kan Testi (I-GGK)

Bu test de kolon kanseri tarama testi olarak sağlıklı insanlara yapılan kitlesel taramalarda kullanılan bir testtir. Kolon kanseri tanısı almış hastaya tekrar yapılmasına gerek yoktur.

Testde insan globülini tetkik edilir. Bu bir proteindir ve insan Hb yapı taşlarından HEM ile beraber bulunur. Bu test insan kanına diğerinden daha spesifiktir. Peroksidaz fonksiyonunu bloke eden vitamin C ile etkilenmemektedir.



3. KOLON KANSERİ

Guaiac testi ile hemen hemen aynı sensitivitedir. Üstünlüğü sonucun hastaya daha az bağlı olmasıdır. Test bir yiyecek kısıtlaması da gerektirmemektedir.

sDNA Testi

Bu test kolon kanseri tarama testi olarak sağlıklı insanlara yapılan kitlesel taramalarda kullanılan bir testtir. Kolon kanseri tanısı almış hastaya tekrar yapılmasına gerek yoktur.

Kolon kanseri oluşumunda yer alan adenoma karsinoma döngüsü önemli bir etiyolojik faktördür ve adenoma karsinoma hücreleri değişmiş DNA zincirlerini içerirler. Bunlar bağırsak lümenine dökülür ve gaitayla çıkarlar. Bakteriyel DNA'da gaitada bulunur. Bu test ile Kras, APC, P53 geni için 21 farklı noktada mutasyon araştırılabilir.

Kolonun Endoskopik Muayenesi, Fleksibl Sigmoidoskopi ve Kolonoskopi

- Fleksibl Sigmoidoskopi

Kalın bağırsağın son 50-70 cm lik bölümünün incelenmesi işlemidir. Bağırsağın içinde herhangi bir hastalık – polip – kanser var mı diye yapılan bir tetkiktir. Tetkikten önce sadece lavman ile temizlik yeterlidir. Özel bir diyeti yoktur. İşlem yaklaşık 10-20 dk sürer. Sedasyon pek gerekli değildir. Sigmoidoskopun kendisi ve içeri verilen hava bağırsaklarınızda kramp tarzında hafif ağrılara neden olabilir.

Fleksibl sigmoidoskopi yapılırken sınırlamaları hastaya anlatılmalıdır. Sigmoidoskopi ile inen kolon ve rektum değerlendirileceği için çok az oranda olsa da perforasyon riskinin olduğu, testten sonra bir abdominal rahatsızlığın hissedilebileceği anlatılmalıdır.

Kolon kanseri ameliyatı öncesinde hastanın sadece sigmoidoskopi ile tetkik edilmesi kolonun diğer bölgelerinde eşlik eden (senkron) lezyonları atlayabileceği için tek başına yapılması yeterli değildir. Eğer herhangi bir tıkaçıcı kitle (obstrüksiyon) yoksa mutlaka kolonoskopi yapılması gerekir.

- Kolonoskopi

Kolon kanseri şüphesi olan ve kolon kanseri tanısı almış hastalarda tüm kalın bağırsağın tetkik edilmesi gerekir. Kolon kanseri olan hastralarda kolonun diğer bölümlerinde aynı anda eşlik eden polip görölme olasılığı %30-50 oranındadır. Buna ek olarak aynı anda ikinci bir kolon kanseri görölme olasılığı da (senkron kolon kanseri) % 1.5-9 kadardır. Bu nedenle kolon ameliyatı öncesinde mutlaka tüm kalın bağırsağın kolonoskopi ile tamamının incelenmesi gerekir. Sadece fleksibl sigmoidoskopi tetkinin yapılması yetersizdir. Eğer tıkaçıcı kolon kanseri nedeni ile kolonoskopi yapılamıyorsa kolon proksimali radyolojik yöntemlerle değerlendirilebilir. Fakat yine de bu tip olgularda ameliyat sırasında tüm kolonun değerlendirilmesi ve ameliyattan sonra 3-6 ay içinde tamamlayıcı kolonoskopi yapılması önerilir.

Kolonoskopi tüm kolon mukozasının görüntülenebildiği, olası lezyonlardan biyopsi yapılabilirdiği ve hatta bunların eksize edilebildiği tek yöntemdir. Yapılmadan önce barsağın tam ve iyi temizliği gerekir. Yeterli temizlik yapılmamış olması testin sonucunu etkiler. Bu nedenle bir hazırlık gerektirir.

Kolonoskopi işleminin bazı sınırlamaları da vardır. Hastanın bağırsak hazırlığı yapması, işlem öncesi di-



3. KOLON KANSERİ

yete girmesi ve işlem sırasında rahatsızlık hissedebilmesi dezavantajları olarak görülmektedir. Hastaların çoğu işlem sırasında sedasyon gereksinimi duyarlar.

Kolonoskopinin en ciddi komplikasyonları kanama ve kolon perforasyonudur. Özellikle sağ kolonda yerleşen büyük poliplerin çıkarılması sırasında görülen kanama ve perforasyon riski unutulmamalıdır. Daha az sıklıkta olmak üzere kardiyopulmoner komplikasyonlar, kardiyak aritmiler, hipotansiyon ve kan gazı değişiklikleri sıklıkla sedasyona bağlı olarak meydana gelebilir.

Kolonun Radyolojik Değerlendirilmesi

Klinik evrelemenin doğru yapılabilmesi için hastalığın uzak yayılımını değerlendirmek gerekir. Kolorektal kanser genellikle lenf bezlerine, karaciğere ve / veya akciğerlere yayılır, bu nedenle en çok bu organlar değerlendirilir.

- **Akciğer Grafisi:** Uzak metastazın olduğu evre IV hastaların %25 inde pulmoner metastaz görülür. PA Akciğer Grafisi bu metastazların büyük kısmını gösterir. Ancak bilgisayarlı akciğer tomografisi daha duyarlıdır.

- **Karın Ultrasonografisi:** Tanı sırasındaki karaciğer metastazlarını tespit etmek için kullanılır. 1cm den büyük karaciğer metastazlarını göstermedeki duyarlılığı % 50-80 düzeyinde olduğu kabul edilir. Bu değerler bilgisayarlı tomografinin görüntüleme duyarlılığına yakındır. Düşük maliyeti nedeni ile yaygın kullanılırlar.

- **İntraoperatif USG:** Karaciğer metastazlarını göstermede en duyarlı yöntem olarak kabul edilir. Karaciğer metastazını göstermede duyarlılığı %98 düzeyindedir. Ancak rutin yapılmak yerine daha çok ameliyat öncesi tomografi ile tesbit edilmiş ve radikal eksizyon planlanan lezyonlar için kullanılır.

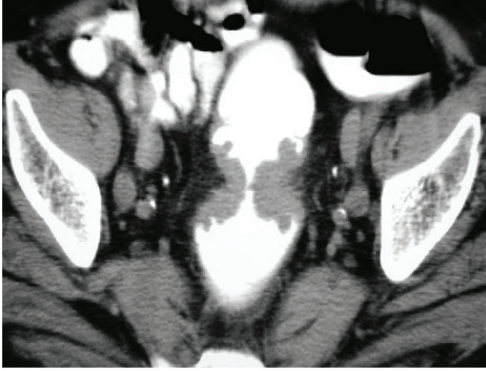
- **Çift Kontrast Baryum Kolon Grafisi:** Kolonoskopinin yapılamadığı veya tanıda yetersiz kaldığı durumlarda önerilen bir tetkiktir.

Sulandırılmış baryum anal yolla verilerek tüm kolon segmentleri doldurulur. Bunu takiben kolon içerisine hava verilerek kolonun mukozal relyefini çıkarmak ve patolojileri ortaya koymak için yapılan bir tarama ve tanı testidir. Tetkik öncesi bağırsak temizliği yapılması gereklidir fakat sedasyon gerekmemektedir.

Tıkalı kolon kanserlerinde sulandırılmış baryum ile tetkik yapılması sakıncalıdır. Tıkalı bağırsak segmentinin proksimaline geçen baryum ameliyat sırasında sorunlara neden olabilir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Kolon kanserinde tedavi planı için ameliyat öncesi radyolojik evreleme yapmak gerekir. Bilgisayarlı tomografi hastalığın bölgesel ve uzak organlardaki dağılımını araştırmada çok değerli bir tanı aracıdır. Kanserinin bulunduğu lokalizasyonda duvar içindeki yayılımı, çevre organlarla olan ilişkisini, lenf nodu metastazını, uzak organ metastazlarını (Karaciğer – akciğer) ve peritoneal karsinomatozisi değerlendirmesi açısından vazgeçilmezdir. Böylelikle klinik radyolojik evrelemede T, N ve M evreleri ayrı ayrı değerlendirilebilmektedir (Tablo 3). Bu radyolojik evrelemeye göre hastanın ileri tedavi planlanması yapılabilmektedir.

Şekil 1. Kolon Kanseri Tomografik Görüntüleme**A. Sigmoid kolon tümörü****B. Kolon kanseri karaciğer metastazı****Tablo 3: Kolon Kanseri Bilgisayarlı Tomografi ile Evreleme**

BT Evre	TNM Evre	Açıklama
I	T1	Duvarda kalınlaşma yok intraluminal polypoid
II*	T2	Duvarda (>0.6 cm) kalınlaşma veya pelvik kitle, çevre yağlı dokuya yayılım yok
III-a (N0 veya N1)	T3	Perikolonik yağlı dokuya invazyon var - Mezokolik fasia planına invazyon yok
III-b (N0 veya N1)	T3	Mezokolik fasia planına kadar invazyon var
III-c	T4a ve b	Uzak metastaz olmadan komşu organ veya pelvik/abdominal duvar invazyon
IV	T+M1	Uzak metastaz

Bilgisayarlı Tomografi Eşliğinde Kolon Grafisi (Sanal kolonografi)

Kolonoskopiye alternatif diğer bir yöntemdir. İnvaziv olmayan ve kolonun tüm mukozasını bilgisayarlı tomografi eşliğinde değerlendirebilen bir tetkiktir. Özel bir program eşliğinde bilgisayarlı tomografi çekilirken görüntüleri kullanılıp kolonun 3 boyutlu görünümü elde edilmektedir. Bu tetkik normal bilgisayarlı tomografi masasında yapılır. Yaklaşık on dakika çekim sürer ve sedasyona ihtiyaç yoktur. Kolon içindeki lezyonun dansitesi ve lokalizasyonu ortaya konulabilir. Sanal kolonoskopi ile kolonda yerleşen polip ve kanserlerin tanısı konulabilir. Fakat biyopsi alınamadığı ve polipektomi yapılamadığı için eğer şüpheli bir lezyon varsa tekrar kolonoskopi gerekir. Bu tetkik öncesinde hastaya kolon temizliği yapılmalıdır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

Özellikle rektum, rektosigmoid tümörlerde ve karaciğer metastazlarını değerlendirmede kullanılabilir. Buna ek olarak lenf nodu metastazlarının ayırt etmede de BT ye göre üstünlüğü vardır. MR'da lenf bezlerinin sınırlarının düzensiz olması ve heterojen sinyal yapısında görülmelerine dayanarak lenf bezlerindeki



3. KOLON KANSERİ

olası malign tutulum için %85 sensitivite saptanmakta, buna karşın malign olarak değerlendirilmeyen lenf bezlerinde %3-5 oranında malignite tespit edilebilmektedir.

Karaciğer metastazların değerlendirilmesinde her ne kadar dinamik (trifazik) karaciğer BT'sinden daha üstün değilse de bazı doktorlar karaciğer MR tercih edebilmektedirler.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), özel nitelikli radyonüklidler ve bunlarla işaretli radyokimyasal bileşikler (radyofarmasötik) kullanılarak yapılan sintigrafik bir görüntüleme yöntemidir.

PET-BT kolon kanseri evlenmesinde standart kullanılması gereken bir tetkik değildir. Kolon kanserinin çevresel ve uzak organ yayılımını değerlendirmede de bilgisayarlı tomografiye göre üstün değildir.

Genelde standart radyolojik evreleme sonrası uzak organ metastazı olan, nüks şüphesi bulunan vakalarda PET BT ile değerlendirme gerekir.

Kolon kanser cerrahisinden önce yapılması gerekenler Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Kolon Kanseri Ameliyatları Öncesi Yapılması Gerekenler:

• Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene • Ameliyat öncesi tetkikleri • Anestezi değerlendirmesi • CEA • Kolonoskopi • Bilgisayarlı tomografi (Toraks + Üst ve alt abdomen) • PET CT (metastaz şüphesi varsa)
veya
• Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene • Ameliyat öncesi tetkikleri • Anestezi değerlendirmesi • CEA • Kolonoskopi • İki yönlü Akciğer grafisi • Tüm Abdomen USG • PET CT (metastaz şüphesi varsa)

* Bu tetkiklere ek olarak hastanın durumuna ve hastalığın evresine göre klinisyen uygun gördüğünde karaciğer MR – Abdomen MR, sanal kolonoskopi, çift kontrastlı kolon grafisi, ve diğer radyolojik tetkikler eklenebilir.



3. KOLON KANSERİ

Kolon Kanserinin Evrelemesi

Yeni teşhis edilen kolorektal kanserin evrelenmesinde ilk olarak lokal yayılımın değerlendirilmesi ve uzak metastazların varlığı veya yokluğunun saptanması gerekir. Geçmişte, evreleme, kontrastlı BT'ye ve distal rektal tümörlerde buna dijital rektal muayenenin (DRE) eklenmesine dayanıyordu (10). Ameliyat öncesi klinik evreleme fizik muayene (asit, hepatomegali ve lenfadenopati ve rektal kanserlerin potansiyel fiksasyonuna özellikle dikkat edilerek), batin ve pelvisin bilgisayarlı tomografisi (BT) ve toraks görüntüleme (11) ile en iyi şekilde yapılır.

BT Tarama- Çoğu kurumdaki standart uygulama, evre II, III veya IV KRK'lı tüm hastaların toraks, batin ve pelvik BT ile taranmasıdır.

Batin ve Pelvis - Yeni teşhis konmuş KRK'lı hastalarda, ameliyat öncesi abdominal ve pelvik BT taramaları, bölgesel tümör yayılımı, bölgesel lenfatik ve uzak metastazlar ve tümöre bağlı komplikasyonları (örneğin tıkanıklık, perforasyon, fistül oluşumu) gösterebilir (12,13). BT'nin uzak metastazı saptamadaki duyarlılığı (%75-87), lenf nodu tutulumunun (% 45-73) veya transmural invazyon derinliğinin (yaklaşık% 50) tespitinden daha yüksektir(12,14-19).

BT taraması, peritoneal yüzeylerde küçük tümörler için güvenilir bir tanı testi değildir (20). BT'nin peritoneal implantları saptama hassasiyeti, implantların lokalizasyonuna ve boyutuna bağlıdır. Bir çalışmada BT'nin 0.5 cm'den küçük nodüllere duyarlılığı % 11 iken, 0.5 ila 5 cm'lik implantlar için sadece % 37 dir (21).

Toraks - Toraks BT ile rutin klinik evrelemenin faydası da tartışmalıdır. En azından teorik olarak toraks görüntülemesi rektum kanseri için daha değerli olabilir, çünkü distal rektumun venöz drenajı hemoroidal damarlar ile doğrudan vena kavaya olmaktadır. Böylece karaciğer bypass edilir ve akciğer metastazları daha yaygın görülebilir (22).

En önemli konu, nonspesifik lezyonların sık görülmesidir (%10-30) ve bu durum klinik karmaşıklığa neden olur (örn. Preoperatif tanı amaçlı çalışmalara devam edilmelidir) ancak nadiren habisleşir (% 7-20). Yeni teşhis konmuş KRK için evreleme yapılan 5873 hastanın dahil olduğu 12 çalışmanın sistematik bir derlemesinde 732 (%9) hastanın ameliyat öncesi toraks BT'sinde nonspesifik pulmoner nodüller tespit edilmiştir (23). Ancak bunların 80'inde (%11) izlemde kolorektal metastaz olduğu ortaya çıkmıştır (23).

Karaciğer MRG - Karaciğerin kontrastlı manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), BT ile görüntülenenden daha fazla karaciğer lezyonunu tanımlayabilir ve özellikle yağlı karaciğer değişiklikleri olan hastalarda değerlidir (24). Bir meta analiz, daha önce tedavi almayan KRK'lı hastalarda karaciğer metastazlarının değerlendirilmesi için MRG'nin tercih edilen ilk görüntüleme çalışması olduğu belirtilmiştir (25). Bununla birlikte, yeni nesil BT cihazları ve kontrast uygulaması sırasında üç fazlı görüntüleme kullanımı, BT'nin karaciğer metastazlarının saptanmasındaki duyarlılığını geliştirmiştir. Halihazırdaki uygulamada karaciğer MRG'si, özellikle BT taramasında kuşku fakat kesin bulguları olmayan hastalarda karaciğer hastalığının daha iyi tanımlanması gerekiyorsa ve olası karaciğer rezeksiyonu hakkında karar vermek için kullanılmalıdır.



3. KOLON KANSERİ

PET taraması - Pozitron emisyon tomografisi (PET) taramalarının, KRK'nın rutin ameliyat öncesi evrelendirilmesi için BT taramalarına önemli bilgi ekmediği görülmektedir (26,27). Diğer görüntüleme yöntemlerine ek olarak KRK'lı hastalarda PET taramasının rolü şu şekildedir:

- Serum karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyinin yükselmesi ve primer tedaviyi takiben konvansiyonel görüntüleme değerlendirmesi ile tanı konulamayan hastalarda hastalık rekürrensini yerinin lokalize edilmesinde. Bu durumda, PET taraması potansiyel olarak okült hastalığı lokalize edebilir ve bu da eksploratif laparotomiden fayda sağlayabilecek hastaların seçimine izin verir (28-31).
- Mevcut olduğu düşünülen veya gelecekte izole KRK karaciğer metastazları için rezeksiyon adaylarının değerlendirilmesi. Rezeksiyon girişimi öncesinde PET'in rutin kullanımı terapötik olmayan laparotomilerin sayısını azaltmaktadır.

Yakın tarihli kemoterapi, kolorektal karaciğer metastazlarının saptanması için PET'in duyarlılığını değiştirebilir, bu etki tümörün azalmış hücresel metabolik aktivitesi ile ilişkilidir. Bununla birlikte, genel olarak bir PET taramasının faydası, karaciğer rezeksiyonu adayları olarak düşünülen hastalarda ekstrahepatik metastazların saptanmasıdır ve bu durumda, kemoterapi başlamadan önce PET çekilmesi uygundur.

Öneriler:

- Kontrendikasyon yoksa, kolorektal kanser tanısı konan tüm hastalara hastalığın evresini belirlemek için kontrastlı toraks, batin ve pelvis BT'yi önerin. Kolon kanseri olan hastalar için başka rutin görüntüleme gerekmez (10).
- Toraks, batin ve pelvis BT'nin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, küratif rezeksiyona uygun olmayan retroperitoneal lenfadenopati, yayılmış pulmoner metastatik hastalık veya peritoneal/omental yayılım gibi diğer metastatik hastalık alanlarının saptanmasını sağlar.
- Manyetik rezonans, kolorektal karaciğer metastaz evrelemesinde, BT ve PET-BT'ye kıyasla lezyonların belirlenmesinde üstün hassasiyet gösterdiği için tercih edilen tekniktir (32).
- FDG PET-BT'nin pulmoner / hepatik rezeksiyon düşünülen hastalarda ekstrahepatik / akciğer dışı hastalığın değerlendirilmesinde maliyet açısından etkili bir araç olduğu gösterilmiştir (ancak <1 cm lezyonlar tespit edilemeyebilir ve müsinöz metastazlar gösterilemeyebilir), Bu nedenle BT ve MR taramaları da dikkatlice gözden geçirilmelidir.

3.1.3. Kolonda Polipoid Lezyon

Gastrointestinal (GIS) mukozada, lümene doğru çıkıntı oluşturan tüm lezyonlar polip olarak tanımlanırlar. Tüm GIS içinde en çok kolon mukozasında görülürler. Şekillerine göre saplı polip (baş kısmı mukozaya ince bir sapla bağlı) ve sesil polip(sap yapısı olmaksızın doğrudan mukozaya bağlı) olarak sınıflandırılabilirler.

Ancak poliplerin asıl sınıflaması histolojik olarak gerçekleştirilir.



3. KOLON KANSERİ

Neoplastik Polipler (adenom); mukoza ve submukoza elemanlarını içeren ve epitel düzeyinde belirli oranlarda hücrel atipi gösteren polipler neoplastik olarak sınıflanırlar.

Hiperplastik Polip; hücrel atipi göstermeyen poliplerdir. Ender olarak bazı koşullar varlığında neoplastik özellikler gösterdiği bilinmektedir.

Adenomlar ve hiperplastik polipler dışında kolorektal mukozada **inflamatuvar polipler** ile **hamartomatöz polipler** görülebilir. Bunlara ek olarak, mukozanın harabiyeti sonrası polipmiş gibi görünen sağlam mukoza adacıklarının oluşturduğu **yalancı polipler** (psödopolip) de görülebilir.

Bugünkü bilgilerimize göre kolorektal kanserlerin çok büyük bir bölümünün bir adenomdan kaynaklanıyor oluşu adenomların önemini ortaya koymaktadır. Bir polipten kolon kanseri gelişmesi için bir sürece ve bir dizi genetik olaya ihtiyaç vardır. Buna adenom-karsinoma süreci veya sekansı denir .

Neoplastik Polipler (Adenomlar)

Adenomlar **hücrel atipi** (displazi) içerdikleri için neoplastik potansiyel içermektedirler. Adenom varlığında aslında tüm kolorektal mukozanın risk altında olduğu ve makroskopik olarak normal görünen mukoza kesimlerinde dahi genetik anomalilerin başlamış olduğu bilinmektedir.

Adenomlar klasik olarak iki temel histolojik yapı içerirler. Bunlar, **tübüler** ve **villöz** yapılardır. Bu yapılar displastik epitel ile örtülüdürler. Tübüler ve villöz yapı hemen her adenomda birlikte ama farklı oranlarda bulunmaktadır. Villöz yapının baskınlığına göre adenomlar **tübüler adenom**, **villöz adenom** ve **tübülovillöz adenom** olarak sınıflanmaktadırlar. Bu temel tiplere ek olarak, lezyonun klasik bir polip formunda lümene çıkıntı yapmadığı ancak epitelde ciddi displazi içeren **yassı (flat) adenomlar** da mevcuttur.

Bir başka adenom türü ise testere dişi şeklinde **“serrated”** adenomlardır. Serrated adenomlar, mikroskopik olarak hiperplastik polip mimarisine sahip olmakla birlikte hücre düzeyinde atipi içerirler.

Neoplastik polipler tüm kolorektal kanserlerin %90'dan fazlasının gelişiminden sorumlu lezyonlardır. Fakat bu durum her polipin kanserleşeceği anlamına gelmemelidir. Bir polipin neoplastik olup olmadığı ancak patolojik inceleme ile belirlenebilmektedir.

Adenomlarda karsinom riski, villöz komponentin baskınlığı ve adenomun boyutu ile ilişkilidir. Ek olarak adenomun boyutunun da villöz komponent içeriği ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. Çapı 5 mm'den küçük adenomlarda karsinom bulunma olasılığı son derece düşüktür. 2cm'den büyük çapa sahip adenomlarda eğer lezyon tübüler adenom ise %6-35, tübülovillöz ise %11-46, villöz ise %17-53 oranında invaziv kanser riski söz konusudur.

3.2. Kolon Kanserinde Cerrahinin Rolü

3.2.1. Hasta Hazırlık Süreci

Kolon kanseri ameliyatları major morbidite ve mortalitesi olan bir cerrahi girişimdir. Hastaların ameliyat öncesindeki doğru ve yeterli değerlendirilmesi, ameliyat sırasındaki ve sonrasındaki sürecin rahat ve kolay geçirilmesini sağlar. Bunun için her hastanın bireysel özelliklerine göre tıbbi değerlendirilmesinin ve kolon ameliyatına özel değerlendirilmelerin yapılması gerekir.



3. KOLON KANSERİ

Kolon ameliyatına hazırlanan her hasta ameliyat öncesi anestezi uzmanı tarafından ameliyat performansı açısından değerlendirilmesi gerekir. Buna ek olarak hastanın eşlik eden hastalıkları varsa gerekli kliniklerle konsültasyon yapılması gerekir. En önemlisi tüm bilgilerin hasta ile paylaşılması gerekir.

Fizik muayene; tüm hastalıkların tanı ve tedavisinde olduğu gibi iyi bir fizik muayene çok değerlidir. Genel durum ve vital bulguların değerlendirilmesine ek olarak kolon kanserinin yayılım olasılığı olan tüm bölgeler (sol subkalviküler lenf bezi metastazı – Virchow nodülü) dikkatlice değerlendirilir. Hastanın karın muayenesinde kolon kanseri ile ilişkili bir kitle, asit, peritoneal karsinomatozis bulguları, veya karaciğerde metastaz var mı bakılmalıdır.

Bu ameliyat öncesi yapılan muayene sırasında genel olarak hastalığın durumuna ek olarak hastanın günlük aktivite kapasitesi ve mobilize olabilme kabiliyeti değerlendirilir. Kalp-akciğer yetersizliği ile ilgili olabilecek belirtiler gözden geçirilir ve sistemik muayenesi gerçekleştirilir.

Ameliyat öncesi uygulanan testler; hastanın cerrahiye uygunluğunun değerlendirilebilmesi amacıyla anamnez ve fizik muayene bulguları doğrultusunda, bu bulguları doğrulamak ve detaylandırabilmek amacıyla uygulanırlar.

Kardiyak değerlendirme; elektrokardiyografi (EKG) ile hastanın kardiyak fonksiyonları değerlendirilir. Gerekirse anamnez ve fizik muayene sonunda ek başka tetkikler istenebilir.

Koroner arter hastalığı hikayesi, geçirilmiş kalp-damar cerrahisi ameliyatı hikayesi ve anjina ya da konjestif kalp yetersizliği semptomlarının varlığı önem taşır. Bu bulguların varlığında kardioloji konsültasyonu gerekir ve buna göre efor testi, ekokardiyografi, ritm monitorizasyonu, ve angiografi istenebilir.

Transfüzyon ve hematolojik değerlendirme; anemisi olan çoğu hasta ek başka bir hastalıkları olmadığı sürece ameliyatları iyi tolere ederler ve bu nedenle ameliyat sırasında gelişecek olan olası kan kaybının aşırı düzeylerde olması beklenmediği sürece anemi nadiren tedavi stratejisinin değiştirilmesine neden olur. Ancak hemoglobin düzeyi 8gr/dl den düşük olanlara hemoglobin 10 gr/dl olacak şekilde eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılması uygun olacaktır.

Anlamlı kan kaybı gelişebilecek majör cerrahi planlanan hastalar için kan grubu tayini ve Cross-match yapılması gerekir. Transfüzyon gereksinimi doğması beklenmeyen hastalarda dahi majör cerrahi öncesinde rutin formda hazırlanmış kan grubu kartının hastanın dosyasında mevcut olması önemlidir.

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi; tüm hastalarda ameliyat öncesi böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekir. İleri Yaş, hipertansiyon ve diyabet varlığında ise daha dikkatli olunmalıdır. Buna ek lokal ileri evre kolon kanserlerinde üreter invazyonuna bağlı hidronefroz ve buna bağlı böbrek fonksiyon bozuklukları oluşabileceği akılda tutulmalıdır. Ameliyat öncesi yapılan radyolojik tetkiklere bu açıdan da bakılması gereklidir.

Böbrek fonksiyon bozukluklarına bağlı oluşabilecek sıvı ve elektrolit bozuklukları açısından hem cerrahi



3. KOLON KANSERİ

hem de anestezi ekibinin duyarlı olması gerekir. Özellikle potasyum dengesizliği peroperatif önemlidir. Hem hipopotasemi hem de hiperpotasemi kardiyak ileti bozukluklarına neden olabilir.

Solunum sisteminin değerlendirilmesi; normal akciğer fonksiyonlarına sahip hastalarda anestetik ilaçlara ve ameliyata bağlı solunumsal anormallikler nadiren ortaya çıkar. Yine de dikkatli bir fizik muayene ile akciğerlerinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Sigara kullananlarda ameliyat sırasında ve sonrasında akciğerlere bağlı solunum komplikasyonları çıkma olasılığı yüksektir. Ameliyattan 8 hafta önce sigaranın bırakılması mukosilyer aktivitenin normale dönmesini sağlayacağından hasta için faydalı olacaktır. Astım ve bronşiti olan hastalarda bronkodilatatörler kullanılabilir.

Ameliyat öncesi çekilen direkt göğüs grafileri metastaz varlığını ekarte etmek açısından faydalıdır ancak bunun dışında ameliyat kararında ya da anestezi tipi seçiminde pek fazla rol oynamazlar.

Metabolik ve endokrin sistem; Diyabet, tiroid hastalıkları ve diğer endokrin problemler açısından hastanın değerlendirilmesi de ameliyat öncesi hazırlık döneminin önemli bir parçasıdır. Tanısı konulmuş şeker hastalığı olan hastalarda tüm perioperatif dönemde kan şekeri regülasyonuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Steroid tedavisi altındaki hastalarda perioperatif dönemde ekstra dozaj uygulanması gerekebilir.

Hamilelik varlığı, ameliyat endikasyonunun, yapılacak ameliyatın tipinin ve anestezi ile ilgili konuların tekrar değerlendirilmesini zorunlu kılar.

Bağırsak Hazırlığı

Kolon kanseri ameliyatları sonrasında en önemli problem enfeksiyon gelişmesidir. Yüzeysel ve derin dokularda enfeksiyon gelişebilir. Bu nedenle bağırsak temizliği önem arz eder.

Her ne kadar son yıllarda yapılan çalışmalarda mekanik bağırsak temizliği rektum ameliyatlarının aksine kolon ameliyatları öncesinde gerekli olmadığına ait yayınlar olsa da kişisel tercih ile bir çok cerrah standart olarak uygulamaktadır.

Buna ek olarak laparoskopik cerrahi planlanan hastalarda bağırsak temizliğinin yapılması ameliyat sırasındaki eksplorasyon açısından tercih edilir.

Bağırsak hazırlığı tekniği; Birkaç günlük sıvı diyet ve katartiklerle başlayan bağırsak hazırlığı yöntemleri sonra yerini polietilen glikol (PEG) solusyonlarına, sonra da sodium fosfat bileşiklerine bırakmıştır. Bugün bağırsak temizliği yapılacaksa daha çok sodium fosfat tabletleri tercih edilmektedir.

Antibiyotik Profilaksisi

Kolon Cerrahisi yapılacak hastalarda cerrahi alan enfeksiyonlarının azaltılabilmesi amacıyla antibiyotik profilaksisi önerilir. Parenteral antibiyotik profilaksisi tercih edilir.

Sadece ameliyatın süresini kapsayacak şekilde antibiyotik kullanımı ve sadece özel klinik durumlarda



3. KOLON KANSERİ

ameliyattan sonraki 24 saat boyunca antibiyotik kullanımı önerilir.

Cilt insizyonundan cildin kapatılmasına kadar olan süre boyunca antibiyotiğin yeterli sistemik seviyelerde bulunmasının gerektiği bilinmektedir. Bu nedenle profilaktik antibiyotikler anestezi indüksiyonu sırasında uygulanmalıdır. Uzun süren ve özellikle anlamlı kan kaybı olan ameliyatlarda sistemik seviyenin korunabilmesi için her 4-6 saatte bir antibiyotik dozu tekrarlanmalıdır.

Seçilen antibiyotikler Gram negatif, pozitif ve anaerob bakterilere etkili olmalıdır. Güncel olarak metronidazol ile kombine edilmiş ikinci kuşak sefalosporin ya da amoksisilin - klavulanik asit gibi metronidazol ihtiyacını ortadan kaldıran antibiyotikler kullanılmaktadır.

Venöz Tromboemboli Profilaksisi

Düşük Riskli Hastalar: Bu hastalar için erken mobilizasyon haricinde herhangi bir ek tetkik ya da tedaviye gerek yoktur.

Orta Derecede Riskli Hastalar: 40 yaşından büyük, majör karın cerrahisi planlanan (her türlü bağırsak rezeksiyonu major cerrahi grubunda yer alır) ve başka bir risk faktörü bulunmayan hastalar orta derecede riskli hasta grubuna girerler. Bu gruptaki hastalar sadece aralıklı pnömotik kompresyon ile tedavi edilebilirler.

Yüksek Riskli Hastalar: 40 yaşından büyük, majör karın cerrahisi planlanan ve ek risk faktörleri (Geçirilmiş DVT, malignite, obezite, kalp hastalığı, varikoz venler, yüzeysel tromboflebit, immobilizasyon, parapleji, gebelik, venöz kateterizasyon) olan hastalar bu gruba girerler. Yüksek riskli hastalar düşük molekül ağırlıklı heparin (low molecular weight heparin - LMWH) ile tedavi edilirler.

Önerilen profilaksi tablosu Tablo 5'te gösterilmiştir.

→ Kolon kanser cerrahisi planlanan hastalar altta yatan malignite nedeni ile yüksek risk grubunda kabul edilir.

Ameliyat sonrası ne süre ile LMWH kullanılacağı ile ilgili görüş birliği yoktur. Major cerrahi sonrası pulmoner emboli riski post-op 1 ay içinde çok yüksek oranda görüldüğü için genelde post-op 1 ay kadar profilaksi devam etmesi önerilir. Buna karşın bazı doktorlar hastanın yeterli mobilizasyonu sağlanıncaya kadar sürdürülen profilaksinin yeterli olduğunu kabul eder.



3. KOLON KANSERİ

Tablo 5. Risk Sınıflarına Göre Tromboemboli Profilaksisi

RİSK SINIFLARINA GÖRE TROMBOEMBOLİ PROFİLAKSİSİ				
Risk sınıfı	Düşük	Orta	Yüksek	Çok Yüksek
Örnek	Küçük cerrahi, ek risk faktörü yok	Majör karın cerrahisi, yaş > 40, ek risk faktörü yok	Majör karın cerrahisi, yaş > 60, ek risk faktörleri mevcut	Majör karın cerrahisi, geçirilmiş venöz tromboemboli hikayesi, habaset, hiperkoagülabilité bozuklukları
Derin ven trombozu riski (profilaksisiz)	%2	%10 - %20	%20 - %40	%40 - %80
Pulmoner emboli riski	%0.2	%1 - %2	%2 - %4	%4 - %10
Primer profilaksi	Gerek yok	IPC*	LDUH† (günde üç defa 5000 Ü) veya LMWH‡ (Deltaparin 5000 Ü/gün ya da Enoksaparin 4000 Ü/gün veya Tinzaparin 4500 Ü/gün)	LDUH† (günde üç defa 5000 Ü) veya LMWH‡ (Deltaparin 5000 Ü/gün ya da Enoksaparin 4000 Ü/gün veya Tinzaparin 4500 Ü/gün)
Alternatif profilaksi	Gerek yok	LDUH† (günde iki defa 5000 Ü) veya LMWH‡ (Deltaparin 2500 Ü/gün ya da Enoksaparin 2000 Ü/gün veya Tinzaparin 3500 Ü/gün)	IPC	Heparin ve IPC*

IPC: Aralıklı pnömotik kompresyon

LDUH: Düşük doz anfraksiyone heparin

LMWH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

3.2.2. Kolon Polipinde Karsinom

Kolon kanserleri %95 in üzerinde bir polip zemininde geliştiği konusunda görüş birliği vardır. Bu nedenle prekanseröz lezyon olan poliplerin çıkarılarak histopatolojik incelemesi gerekir. Tüm kolorektal poliplerin elden geldiğince tek parça halinde çıkarılarak histopatolojik incelemeye tabi tutulmaları gereklidir. Poliplerin çıkarılması için ideal yöntem endoskopik polipektomidir.

Saplı poliplerde snare (Kement) polipektomi rahatlıkla yapılabilir. Bu yöntemde endoskopik snare ile sapından çepeçevre yakalanan polip, uygulanan elektrokoagülasyon akımı ile kesilir ve daha sonra değişik aletlerle tutularak kolon dışına alınır. Bu yöntemin yeterli sapı bulunmayan poliplerde de uygulanması mümkündür. Bu durumda submukozaya serum fizyolojik veya serum fizyolojik ile seyreltilmiş adrenalin çözeltisi enjekte edilerek polip kabartılır ve bu şekilde snare ile tutulabilecek bir çıkıntı elde edilir.



3. KOLON KANSERİ

Büyük villöz adenomlara tek seferde tek parça olarak çıkartılamazlarsa **parça parça** (piecemeal) polipektomi uygulanabilir. Bu uygulama sonrasında elde edilen materyal artık tek parça olmadığı için histolojik tanıda sorunlar yaşanabilir.

İleri adenoma veya büyük poliplerin (10 mm büyük, üzeri ülser, dejenere polipler) polipektomisi sonrası alınan parçanın patoloji raporu gelene kadar bir süre geçeceği için polipektomi yerinin işaretlenmesi çok önemlidir. Yaklaşık 7-10 gün içinde polipektomi yeri iyileşip kaybolabilir ve çıkarılan polipin patolojik değerlendirilmesinde invaziv karsinom tesbit edilirse rezeksiyon için tekrar kolon içindeki yeri ve bölgeyi bulmada bu işaretleme çok yararlı olabilir.

Her polip endoskopik olarak çıkarılmaya uygun olmayabilir. Genel olarak endoskopik olarak çıkarılmayı etkileyen faktörler polipin saplı ya da sapsız oluşu, polipin boyutları ve yerleşim yeridir. İnce duvar yapısı nedeniyle elektrokoagülasyondan daha fazla zarar görebilecek sağ kolondaki lezyonlarda daha fazla özen gösterilmesi gerekir.

Endoskopik olarak çıkarılamayacağına karar verilen poliplerde cerrahi girişim endikasyonu vardır. Laparoskopik eksizyon planlanıyorsa girişimden önce polip yerleşim yeri mutlaka özel boyalarla endoskopik olarak işaretlenmelidir.

Endoskopik işaretlemede klasik olarak hint mürekkebi (**indian ink**) kullanılır. Unutulmaması gereken nokta, yapılan girişimin aslında bir polip için değil invaziv karsinom içerme riski yüksek bir lezyon için yapıldığıdır. Dolayısıyla bu olgularda formal radikal rezeksiyonların yapılması gerekmektedir.

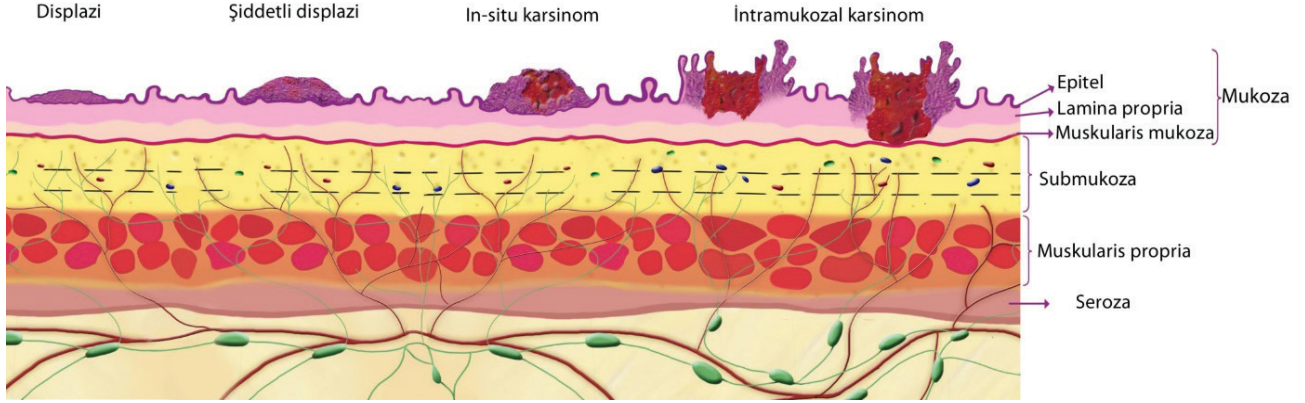
Adenom Zemininde İntraepitelyal / İntramukozal Karsinom

Adenom tanım olarak az ya da çok hücresele atipi içermek zorundadır yani bir “displazi” bulunmalıdır. Atipinin çok ileri olması yani **ağır displazi** (high grade dysplasia) saptanması ise **in situ karsinom** anlamı taşımaktadır.

Tamamen epitelde sınırlı olup da bazal membranı geçmemiş lezyonlar intraepitelyal, bazal membranı geçip lamina propriaya invaze olmuş ama muskularis mukozayı açıp submukozaya geçmemiş lezyonlar ise **intramukozal** olarak bir alt sınıflamaya tabi tutulurlar. Ancak temel evrelemede her ikisi de “in situ” olarak değerlendirilirler (şekil 2). İn situ karsinomda lenfatik ve hematojen metastaz beklenmediği için major cerrahi rezeksiyon genellikle gerekmez.

Cerrahi sınırlarında devamlılık göstermeyen bir ağır displazi başka bir tedavi gerektirmez. Sadece kontrol endoskopisi ile takibe alınır. Cerrahi sınırlar pozitif ise endoskopik olarak o bölgenin mukozasının tekrar eksize edilmesi gerekir.

Şekil 2. Adenom Karsinom Sekansı



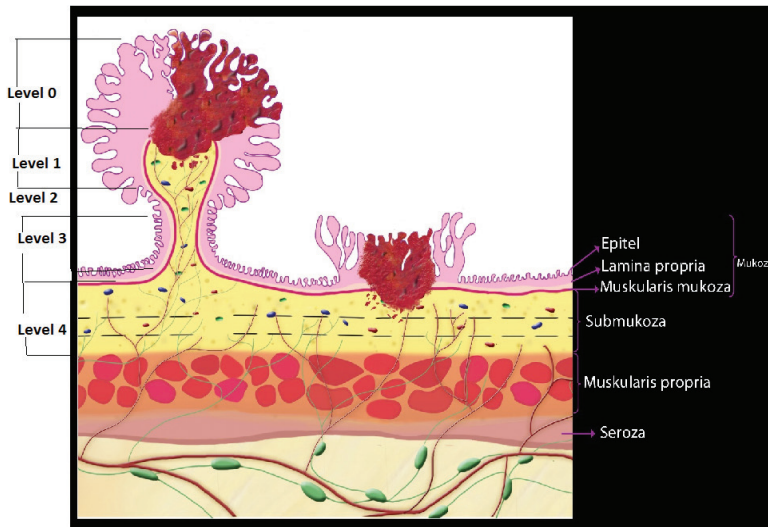
Adenom Zemininde İnvaziv Adenokarsinom

Muskularis mukozanın invazyonu invaziv adenokanser olarak değerlendirilir. Bu durumda lenfatik ve hematogen yayılma riski artar. Bu hastalarda ileri tedavi kararı lenfatik invazyon riski dikkate alınarak yapılır.

Saplı poliplerde invaziv karsinom varlığında, tümör polip sapından daha derine invaze değil ise (Haggitt 1-2-3), en az 2 mm temiz sınır mevcut ise, tümör iyi ya da orta derecede diferansiye ise ve lenfovasküler invazyon içermiyorsa bu hastalar takibe alınabilir ancak hastaya ayrıntılı bilgi verilmesi de gereklidir. Muskularis mukozayı geçtikleri için %5-7 oranında bu kanser hücrelerinin çevreye yayılım gösterebileceği anlatılmalıdır. Bu nedenle hastaya bu durumda takip veya radikal cerrahi yapılabileceği açıklanmalıdır. Ancak tümör kötü diferansiye ise, cerrahi sınır pozitif ise, lenfovasküler invazyon varsa o zaman bu hastalara cerrahi girişim önerilmelidir. Cerrahi girişim olarak formal ve radikal cerrahi seçilmelidir.

Sesil poliplerde muskularis mukozayı geçip invazif kanser oluştuğunda sadece Haggitt evre 4'ten bahsedilebilir. Bu hastalara da Formal cerrahi yapılmalıdır (Şekil 3).

Şekil 3. Adenom Zemininde İnvaziv Karsinom

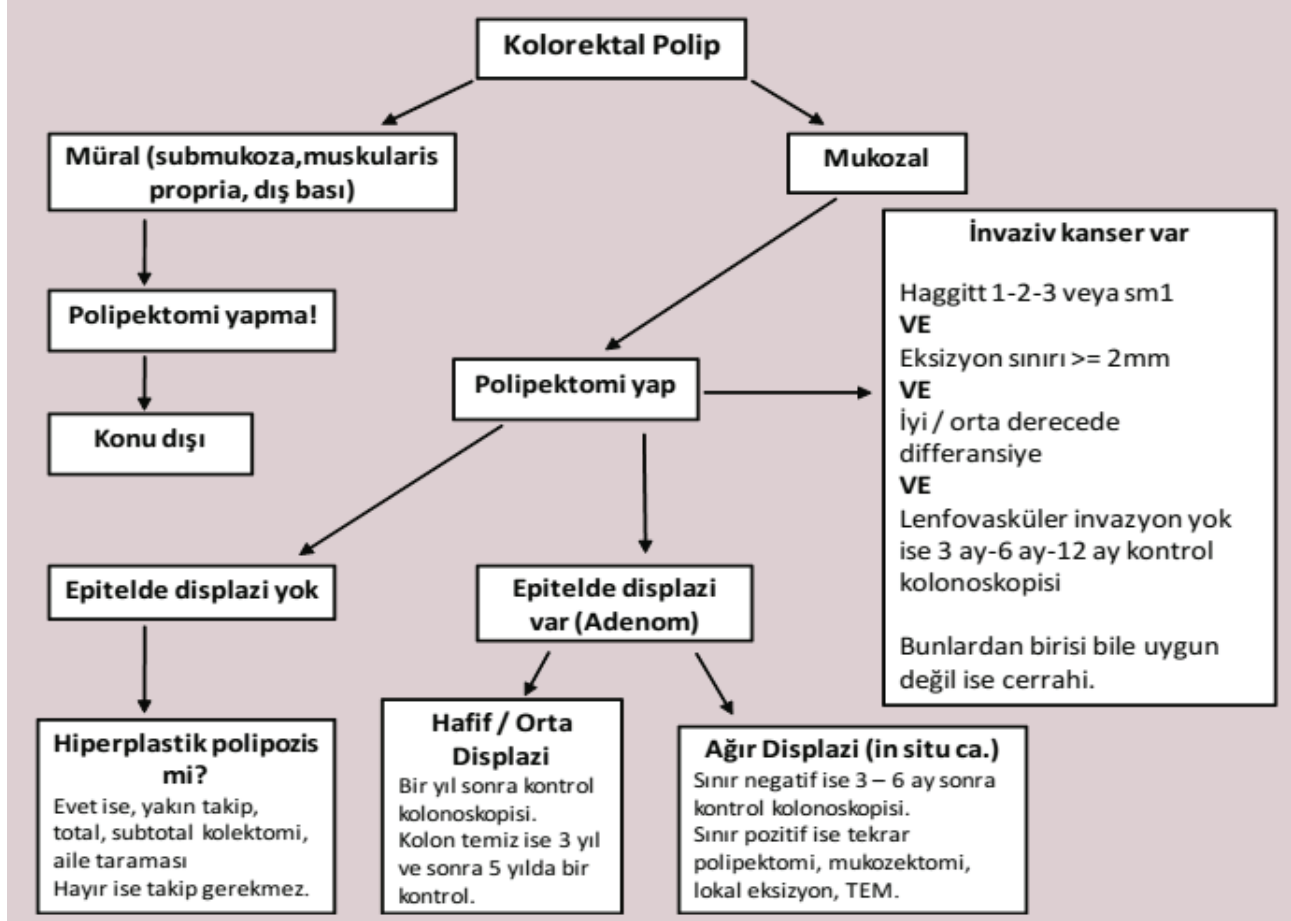


Kolon poliplerine yaklaşım Şekil 4'te özetlenmiştir.



3. KOLON KANSERİ

Şekil 4. Kolon Poliplerine Yaklaşım



3.2.3. Kolon Kanseri Cerrahisi

Ameliyat öncesi unutulmaması gereken diğer bir konuda stoma yerinin işaretlenmesidir. Kolon kanseri cerrahisi planlanan hastalara ameliyattan önce ayakta ve yatar pozisyonlarda değerlendirilerek muhtemel ileostomi ve kolostomi yerleri işaretlenmelidir.

Major cerrahi planan her hastada operasyon öncesi idrar sondası takılması önerilir. Diğer önemli bir nokta ise çoklu rezeksiyon planlanacak ise hastalarda santral katater takılması gerekliliğidir.

Ameliyat masası ve pozisyonu hastaya ve yapılacak cerrahi plana göre önceden cerrah tarafından kontrol edilmelidir. Masanın hastayı sabitleyecek destek aparatları olmalıdır.

Eksplorasyon

Ameliyata başlamadan önce mutlaka karın boşluğunun tam olarak değerlendirilmesi gerekir. Gerek komşu organ gerekse uzak organ tutulumları araştırılmalıdır. Bu nedenle peritoneal kavitenin implantasyonlar, karaciğer metastazları, senkron kolorektal veya başka bir tümör varlığı ve lokal yayılımları açısından bakılması değerlendirilmesi gerekir. Bu nedenle karın boşluğuna girildiğinde ilk olarak düzgün bir eksplorasyon yapılmalıdır.



3. KOLON KANSERİ

Kolon Kanseri Cerrahisi Temel Prensipler

Cerrahi girişimin ana amacı hastalığın sağkalımını uzatabilecek küratif tedavisinin sağlanabilmesi ve hastalığın bölgesel nüksüne neden olmayacak onkolojik prensipleri uygulamaktır. Bunu gerçekleştirirken hastanın yaşam kalitesini bozmayacak ve morbiditeyi en az orana indirecek şekilde titiz çalışılması gereklidir. Ameliyat sonrası bağırsak devamlılığının sağlanması, üriner, seksüel fonksiyonların korunmasının hastanın geride kalan yaşamı için çok önemli olduğu hatırlanmalıdır. Bazı vakalarda ise maalesef hastalık çok ileri evre olduğu için palyatif cerrahi ile hastanın şikayetleri giderilmeye çalışılmalıdır.

Kolon kanserinin tedavisinde en temel prensip hastalığın evresine göre kanserin yerleştiği bağırsak bölgesini, kanserin drene olduğu bölgesel lenfatikleri, temiz cerrahi sınırlarla çıkartmaktır. Bu şekilde geniş ve tümör bulunmayan (R0) cerrahi sınırlar ile birlikte gerek kanserin olduğu bölgeyi ve çevresel lenfatikleri içine olan bir ameliyat yapılmalıdır (Tablo 6). Buna kısaca *radikal cerrahi* denilmektedir.

Tablo 6. AJCC'ye Göre Rezeksiyon Yeterliliğinin Sınıflanması

- **R0:** Rezeksiyonun tam olarak yapıldığı, rezidü tümör kalmadığı, cerrahi sınırdaki histolojik olarak tümörün olmadığı rezeksiyonlardır.
- **R1:** Tam olmayan rezeksiyon: Rezeksiyon sonrasında geride makroskopik tümör bırakılmamasına karşın sonradan gelen patoloji raporunda cerrahi sınırlarda mikroskopik tümörün kalması durumudur.
- **R2:** Tam olmayan rezeksiyon: Rezeksiyondan sonrasında geride makroskopik tümörün kaldığı durumudur.

Ayrıca, eğer kolon kanserinde tümöre komşu doku ve organların da tutulumu söz konusu ise, primer tümörle birlikte kanserin invaze ettiği komşu organları da sağlam cerrahi sınır ile birlikte çıkartılması gerekir. Buna *“en block rezeksiyon”* denir.

Yayılımı nedeni ile kolon kanseri cerrahi girişimle tam olarak çıkartılamıyorsa, mevcut semptomların rahatlatılabilmesi ya da olası komplikasyonların önlenmesi amacıyla, daha kısıtlı rezeksiyonlar (R1 veya R2 rezeksiyonlar), tümörün proksimalinden açılan saptırıcı ostomiler (kolostomi, ileostomi) ya da köprüleme (“by pass”) gibi *palyatif* cerrahi işlemler de uygulanabilir.

Küratif Cerrahi – Radikal Cerrahi Nedir ?

Kanser cerrahisinde esas amaç hastanın yaşamını, hastalıksız bir şekilde sürdürmek ve kanser nedeni ile yaşamını kaybetmesini önlemektir. Bunu sağlayabilmek için de uzak metastazı olmayan hastada kanserli hücrelerden oluşan tümörün etrafında yeterli miktarda sağlam bir doku bırakarak o bölgenin lenf sistemi de içine alacak bir şekilde çıkarılmasıdır. Bu şekilde çıkarılan piyesin cerrahi rezeksiyon sınırlarında makroskopik ve mikroskopik olarak tümör hücrelerinin görülmemesi ile radikal bir rezeksiyon (R0) yapılmış olur. Böyle yapılan bir ameliyat sonrasında sonucun yukarıdaki amaca uygun olması yani küratif olması beklenir.



3. KOLON KANSERİ

Tüm kolon kanseri rezeksiyonlarında takip edilmesi gereken temel cerrahi onkoloji ilkeleri vardır. Aşağıda kısaca onlardan bahsedilecektir:

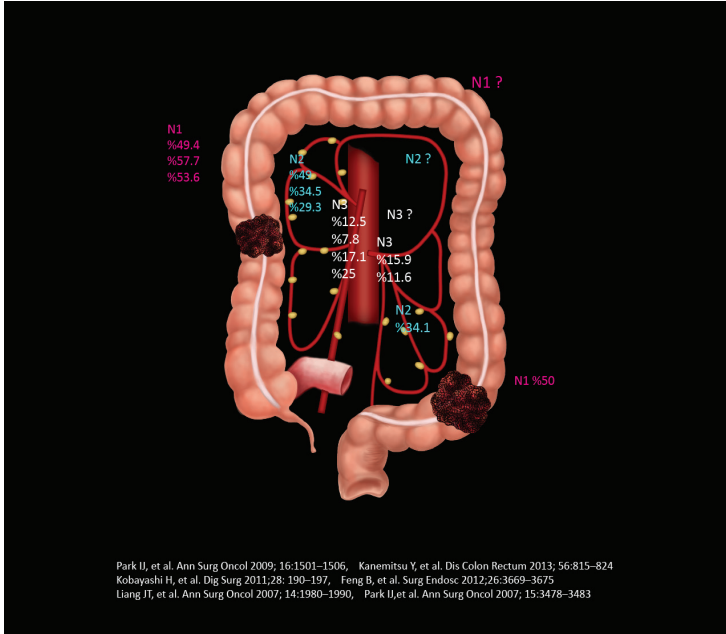
Mezokolik eksizyon:

Kolonun lenfatikleri ve damarları embriyolojik olarak visseral periton yaprakları arasında bulunmaktadır. Bu nedenle kolon kanseri ameliyatı yaparken kolon mezosunun bütünlüğünün bozulmaması çok önemlidir. Visseral peritonun hemen altında seyreden kan ve lenfatik damarlar peritoneal yüzeye yakın seyrederler. Mezokolon yüzeyinin bütünlüğünün bozulması yani visceral peritonun hasar görmesi lenfatik kanalların yaralanmasına ve içindeki kanser hücrelerinin karın boşluğuna dökülmesine - yayılmasına neden olabilir. Bu nedenle kanser ve kanserin bulunduğu bağırsak bölgesini kaplayan visceral peritonun - mezokolonun hasarlanmadan mezokolik eksizyon panlarında rezeke edilmesi radikal kanser cerrahisinde çok önemlidir.

Lenfatik diseksiyon:

Kolonun lenfatikleri arterlerini takip etmektedir. Bu nedenle radikal rezeksiyon sınırlarını belirlenirken, tümörün lokalizasyonu ve bölgesel lenf drenajının yanı sıra, ilgili kolon segmentini besleyen damarları da göz önüne alınmalıdır (şekil 4).

Şekil 4. Kolon Kanselerinde Lenfatik Drenaj



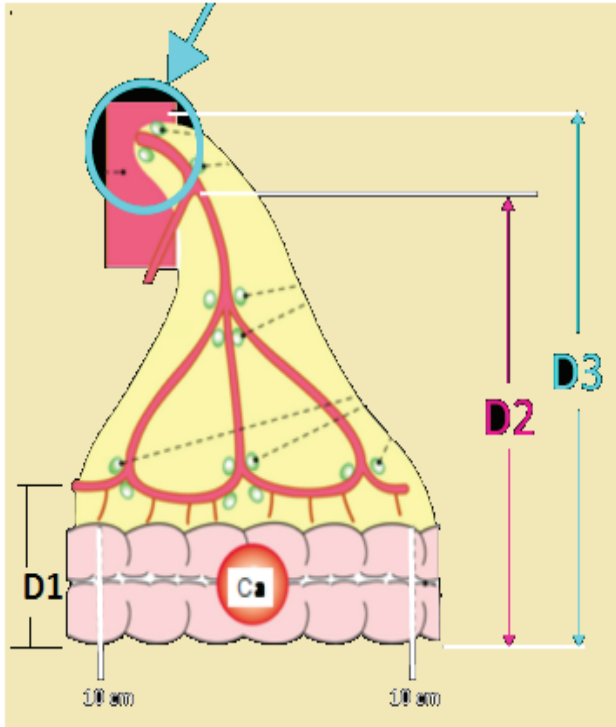
Kolon kanseri ile birlikte kolonun lenfatik diseksiyonu yapılırken ana damar kökündeki (D3), mezokolon içindeki arterlerin etrafındaki lenfatikler (D2) ve sadece kolona komşu lenfatikler (D1) kanser ile birlikte çıkarılır (Tablo 7, Şekil 5).

Tablo 7. Lenfatik Diseksiyon Yeterliliğın Tanımlanması

Superior Mezenterik Arterden Kanlanan Kolon Kanseri için	İnferior Mezenterik Arter (İMA) ile kanlandırılan Kolon Kanseri için
<i>D1 diseksiyonu sadece epikolik -parakolik lenf bezlerinin çıkarılmasıdır.</i>	<i>D1 diseksiyon yanda belirtildiği epikolik -parakolik lenf bezlerinin çıkarılmasıdır.</i>
<i>D2 diseksiyon intermediate lenf bezlerinin çıkarılmasıdır.(mezokolon içindeki major arter etrafı lenf bezleri).</i>	<i>D2 diseksiyon Tümörü kanlandıran minör ve majör arterler boyunca lenf nodlarının çıkarılması ve buna ek olarak sigmoid kolon kanserlerinde İMA trunkusundaki lenf nodlarının çıkarılmasıdır.</i>
<i>D3 Diseksiyon Tümör bölgesini kanlandıran arterin ana arterlerin (ileokolik arter, sağ kolik arter, middle kolik arter gibi) orjinleri bölgesindeki lenf nodlarının çıkarılmasıdır.</i>	<i>D3 diseksiyonu İMA kökündeki lenf nodlarının da çıkarılmasıdır.</i>

Kolon kanseri için yapılan radikal cerrahide amaç kolonu besleyen ana arter kökündeki olası tüm lenf bezlerinin kanserli bölge ile birlikte temizlenmesidir (D3 diseksiyon yapılması).

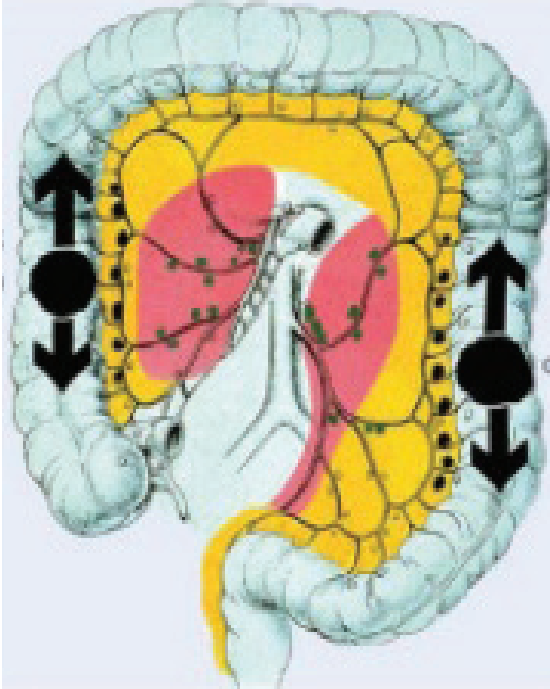
Şekil 5. Kolon Kanserlerinde Lenfatik Diseksiyon Tanımlanması



Kolon kanserinde evresine göre tedavi yapılması çok önemli olmakla beraber lenf nodu metastazlarının ameliyat öncesi tetkiklerle belirlenmesi pek güvenilir değildir. Çünkü çok küçük boyutlu lenf bezlerinde bile metastaz saptanabilmektedir. Bu nedenle invaziv kolon kanser tanısı alan hastada lenfatik diseksiyon standart olarak saptanabilmektedir.

Normal şartlarda kolonda yerleşen bir kanser kolonun hemen kenarındaki lenflere metastaz yapma potansiyeli çok yüksektir. Çıkarılacak bağırsak uzunluğunu belirlerken buna dikkat etmek gerekir. Yapılan çalışmalarda kolon kanserinin bağırsağın uzun eksenine paralel - longitudinal olarak proksimal ve distalde 10 cm'den fazla lenfatik yayılım yapmadığı kabul edilmektedir (şekil 6) . Yani tümörün proksimal ve distaldeki sınırından itibaren en az 10 cm kadar kolon segmentinin en azından piyes ile birlikte çıkarılması gereklidir.

Şekil 6. Kolon Kanserlerinde Longitudinal Epikolik – Parakolik Lenfatik Yayılım



Çekumda yerleşen kanserler ise özellik arz etmektedir. Kolonun lenfatik yayılımı ileum mezosuna doğru devam etmemektedir. Bu nedenle çekumda yerleşen kanserlerde terminal ileumdan 10 cm proksimale doğru rezeksiyon sınırın alınması lenfatik yayılım nedeni ile değil ileokolik arterin bağlanması yani beslenme durumu nedeni ile yapılmalıdır. Bu durum çekum kanserinin direkt komşuluk yolu ile invaze ettiği durumlar için geçerli değildir. Bu durumda ileum ile birlikte sağlam cerrahi sınırlarla En blok rezeksiyon yapılması gerekir.

Buna ek olarak mezokolon içindeki ve ana kökteki lenf bezi metastaz oranı hastalığın T evresi ile paralel olarak yükselmektedir. Bağırsak serozasını aşmış T3 –T4 tümörlerde mezokolon içinde yaklaşık %30-50, ana arter kökünde %9-21 oranında lenf bez metastazı bulunmaktadır. Bu metastaz potansiyeli olan lenf bezlerinin radikal cerrahide çıkarılması önemlidir.

Daha önce yapılan çalışmalarda kolon kanseri için yapılan rezeksiyonlarda çıkarılan lenf bezi sayısı artıkça hastanın sağkalımının arttığı gözlenmiştir. Bu nedenle lenfatik diseksiyon önem arz etmektedir. Yine literatürde hastanın doğru evrelendirilmesinin yapılabilmesi için çıkarılan piyesteki kabul edilen en az



3. KOLON KANSERİ

lenf bezi sayısı 12 dir. Onikiden az lenf bezi çıkarılmış ise yetersiz lenfatik diseksiyon olduğu söylenebilir. Bu hastanın ameliyat sonrası alacağı kemoterapi tedavisini ve protokolleri de etkilemektedir. Fakat unutulmamalıdır ki lenf bezi sayısını belirleyen diğer önemli bir etken patolojik incelemidir. Çıkarılan kolon kanserini içeren parçada (piyeste) lenf bezlerinin aranması ve tetkik edilmesi yani patoloğun özenli çalışması bu sayıyı ciddi oranda etkilemektedir.

Yerleşim yerine göre rezeksiyon sınırları ve lenfatik diseksiyon

Kanserin önemli bir yayılım yolu lenf sistemidir ve lenf kanalları arterleri takip etmektedir. Kolon kanseri için ise kanserin yerleştiği bağırsak bölgesine göre arteriyel beslenmesi ve dolayısıyla lenfatik yayılımı da farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle kolon kanserinde kanserin yerleştiği bölgeye göre rezeksiyon sınırları ve lenfatik diseksiyonu farklılık göstermektedir. (Detaylı olarak ileride anlatılacaktır)

Komşu organ invazyonu - “En blok rezeksiyon”

Kolon kanserinde komşu organ ve çevre doku invazyonu gözlenebilmektedir. Serozayı aşan kolon kanseri çevredeki solid, lümenli organ veya yumuşak dokuyu içine alarak invazyon veya yapışıklık gösterebilmektedir. Kolon kanseri karın içinde bulunan bütün organlar ile yapışıklık gösterebilir. En sık karın duvarı, duodenum, mide, ince bağırsak, üreterler, idrar kesesi, uterus ve overlerde görülür. Buna ek olarak solid organlardan karaciğer, dalak ve böbreğe de direkt komşuluk yolu ile yapışıklık gösterebilir. Yapılan çalışmalarda bu yapışıklıkların % 40'ından fazlasında komşu organın kanser tarafından direkt invazyonu tespit edilmiştir. Bu vakalarda onkolojik cerrahi prensipler takip edilmeli ve primer tümörün yerleşim yerine göre lenfatik diseksiyon ile birlikte komplet mezokolik eksizyon komşu organı da içine alacak ve sağlam cerrahi sınırlar elde edilecek şekilde bir eksizyon planlanması yapılmalıdır. İnvazyon gösteren organın primer tümörü olmadığı için komşu organda veya dokuda en az 1 cm tümörsüz sağlam cerrahi sınırın elde edilmesi yeterlidir. “En blok” rezeksiyon gereken durumlarda kolon kanserinin yerleştiği bölgenin lenfatik diseksiyonu kanserin yerleştiği bölgeye göre aynen yukarıda anlatıldığı gibi yapılmalıdır. Lokal ileri evre kolon kanserlerinde kanserin lümenli bir organa kapalı perforasyonu ve fistül gelişmesi durumunda da aynı cerrahi ilkeler geçerlidir.

Kolon kanserinin komşu organ ile arasında olan bu yakın ilişkinin sıklıkla nedeni desmoplastik reaksiyon denilen inflamasyondur. Fakat bu durum ancak patolojik incelemiden sonra kesinlik kazanmaktadır. Bu nedenle ameliyat sırasında böyle bir vaka ile karşılaşan cerrah rezeksiyonu planlarken yapışıklıkları ayırmadan sağlam cerrahi sınıra dikkat ederek, keskin diseksiyon ile onkolojik prensipleri uygulayarak kanseri ve çevresindeki yapışıklığı “en blok” çıkarması gerekir. Ameliyat sırasında bu nasıl olsa inflamasyona bağlıdır diye yapışıklıkların ayrılması lokal nüks ile sonuçlanır.

Yapılan çalışmalarda yapışıklıkların keskin ve künt diseksiyonla ayrılarak yapılan vakaların sağkalım ve lokal nükslerinin en blok rezeksiyon yapılanlara göre çok kötü olduğu gösterilmiştir. (Detaylı olarak ileride anlatılacaktır)



3. KOLON KANSERİ

Peritoneal karsinomatozis

Bazı kolon kanserlerinde ilk tanı anında peritoneal karsinomatozis tespit edilebilir. Bu vakalarda prognoz kötüdür. İleriki bölümlerde anlatılacağı gibi seçilmiş durumlarda sitoredüktif cerrahi ile birlikte intraperitoneal hipertermik kemoterapi bu hastaların bir kısmına fayda sağlayabilir. (Detaylı olarak ileride anlatılacaktır)

Palyatif cerrahi

Bazen ilerlemiş çevresel lokal yayılım gösteren kolon kanserlerinde küratif cerrahi tedavi yapma olanağı bulunamayabilir. Tümör cerrahi girişimle tam olarak çıkartılamıyorsa, mevcut semptomların rahatlatılabilmesi ya da olası komplikasyonların önlenmesi amacıyla, daha kısıtlı rezeksiyonlar, tümörün proksimalinden açılan saptırıcı ostomiler (kolostomi, ileostomi) palyatif cerrahi işlemler de uygulanabilir.

Evreye Göre Tedavi

- Evre 0 (Tis, N0, M0)

pTis karsinoma insitu, yani high grade displazi demektir, lenf nodu invazyonu ihtimali yoktur. Bu lezyonlar cerrahi sınırdaki high grade displazi olmayacak şekilde çıkarılmalıdır. Genelde polipektomi yapılan vakalarda sonradan pTis gelen çoğu saplı polip ve bazı sesil polipler eğer sağlam sınırlar ile çıkarılmışlarsa yeterli tedavi edilmiş olarak kabul edilirler. Bu hastaları kolonoskopi ile yakından takip etmek gerekir. Eğer sağlam sınırlar ile çıkarılamadıysa tekrar endoskopik mukozal veya submukozal rezeksiyon teknikleri ile geriden kalan polip çıkarılmaya çalışılır. Eğer yapılamıyorsa veya polip endoskopik polipektomi için uygun değilse, çapı büyükse segmental rezeksiyon yapılmalıdır.

- Evre I (pT1-T2, N0, M0)

Kolonoskopi sırasında polipektomi yapılan bazı hastalarda sonradan patoloji raporunda pT1 evre kanser saptanabilir. Bu durumda hastanın sistemik hastalığının olup olmadığı radyolojik olarak araştırılması gerekir. Çevresel lenf nodları ve uzak organ tutulumları için taramalar yapılması gerekir. Eğer herhangi bir lenf nodu veya uzak organ yayılım şüphesi yoksa bu durumda kanserin özelliklerine göre ileri tedavi planı yapılması gerekir. Eğer polip saplı ve kanser sadece polipin baş kısmına invaze, iyi diferansiye, lenfovasküler invazyonu yoksa ve polipektomi sınırları 2 mm kadar sağlam ise bu vakalara yakın takip altında izlemek yeterli olabilir. Bu vakalarda lenf bezlerine metastaz riski %5'ten azdır.

Fakat eğer patolojik incelemede kanser polipin sap kısmına kadar ilerlemiş, lenfovasküler invazyon pozitif, kötü diferansiasyon mevcut ve cerrahi sınırına 1 mm den daha yakınsa segmental kolektomi yapılması uygun olacaktır. Yinede bu vakalardaki kararı verirken hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları ve yapılacak cerrahinin morbidite, mortalite riskleri göz önüne alınarak karar verilmelidir. Sesil polipten gelişmiş invazif karsinomlarda lenf nodu metastaz oranı arttığı için patolojik kriterler de olumsuz ise (lenfovasküler invazyon, diferansiasyon, cerrahi sınır) segmental kolektomi yapılmalıdır.

Kolonoskopik polipektomi sonucu pT2 çıkan vakalarda hastanın eğer ciddi bir anestezi riski yoksa cerrahi tedavi önerilmelidir. Yerleşim yerine göre kolektomi yapılması gereklidir (bir sonraki bölümde anlatılacaktır)



3. KOLON KANSERİ

Kolonda tespit edilen ve polipektomi için uygun olmayan adenokanserlerde radyolojik taramalarda eğer hastanın erken evre lokalize kolon kanseri varsa (klinik T1-T2, N0, M0), bu vakalarda radikal cerrahi yapılmalıdır.

- Evre II (pT3-4, N0, M0)

Bu vakalarda radikal kolon kanser cerrahisi yeterlidir. Bazen hastalara ameliyat sonrası dönemde patoloji raporuna göre adjuvant kemoterapi planı yapılabilir. Bu tedavinin gerekliliği değerlendirilirken hastanın kliniğe başvuru şekline göre (acil tıkanıklık), yaşına, patoloji raporundaki kriterlere (lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, kötü differansiasyon, taşı yüzük vs) ve mikrosatellit stabilizasyonuna göre karar verilmektedir. (Tıbbi onkoloji tedavi bölümünde anlatılacaktır)

- Evre III (Herhangi bir pT, N1-2, M0)

Lenf nodu metastazı olan vakalarda sistemik dolaşımda da kanser hücreleri olabilir. Hem lokal hem de uzak metastaz riski yüksektir. Bu nedenle bu vakalara radikal cerrahi sonrası adjuvant kemoterapi verilmesi gereklidir.

- Evre IV Uzak Metastaz (Her T, her N, M1)

Uzak organ metastazı olan vakalarda gerek primer tümörün durumuna gerekse metastazı yerleşim yerine ve sayısına göre tedavi planı onkoloji ile birlikte planlanmalıdır. En sık uzak organ metastazı karaciğer ve ardından akciğerdir.

Bazen primer kolon kanser cerrahisi ile birlikte metastaz cerrahisi de aynı anda veya farklı zamanlarda yapılabilir. Fakat tedavide önce cerrahi mi yoksa önce neoadjuvan veya palyatif kemoterapi mi bunun onkoloji bölümü ile tartışılması gerekir. Klinik olarak obstrüksiyon, perforasyon, ve kanama riski olan tümörlerde önce cerrahi tedavi ile primer tümöre yönelik tedavi planlanabilir. Ardından kemoterapi ile metastaz tedavisi yapılabilir. Eğer klinik herhangi bir tıkanıklık, perforasyon ve kanama riski yoksa öncelikle neoadjuvan kemoterapi planlanabilir.

Tablo 8. Kolorektal Kanser Evrelemesi

Dukes Klasifikasyonu (Astler-Coller Modifikasyonu)	
Evre A	Tümör muskularis mukozayı delerek submukozaya ulaşmış ama muskularis propriaya ulaşmamış
Evre B1	Tümör muskularis propriayı invaze etmiş
Evre B2	Tümör muskularis propriayı tamamen delmiş serozaya ulaşmış
Evre C	Tümörün her çeşit invazyonunu + regional lenf notlarını tutmuş
Evre C1	Tümör muskularis propriayı invaze etmiş + 1-3 lenf nodu tutulumu
Evre C2	Tümör muskularis propriayı tamamen delmiş serozaya ulaşmış + ≥ 4 lenf nodu tutulumu
Evre D	Uzak metastaz yapmış lezyonlar



3. KOLON KANSERİ

Kolorektal Kanserde TNM Evrelemesi	
Tümör Evresi (T)	Açıklama
Tx	Kolon ya da rektumda tümörün olup olmadığı araştırılmamış
T0	Kolon ya da rektumda tümör araştırılmış ama tespit edilememiş
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör submukozayı invaze etmiş (bu tabakaya girmiş)
T2	Tümör muskularis propriayı invaze etmiş (bu tabakaya girmiş)
T3	Tümör peritonla kaplı kısımlarda subrezoya ulaşmış, Peritonla kaplı olmayan kolon ve rektum kesimlerinde ise perikolik ve perirektal dokul
T4	Tümör direkt olarak diğer organları invaze etmiş ya da peritonu delmiş
Lenf Nodu Evresi (N)	Açıklama
Nx	Bölgesel lenf nodu tutulumu araştırılmamış
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 perirektal ya da perikolik lenf nodu metastazı
N2	4 ve fazla perirektal ya da perikolik lenf nodu metastazı
N3	Ana vasküler yapıların çevresindeki lenf nodlarına metastaz
Uzak Metastaz (M)	Açıklama
Mx	Uzak metastaz araştırılmamış
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Stage	TNM
I	T1-2, N0, M0
II	T3-4, N0, M0
III	Tany, N1-3, M0
IV	Tany, Nany, M1

Kolon Kanserinin Yerleşim Yerine Göre Cerrahi Tedavisi:

Çekum ve Çıkan Kolon Kanseri:

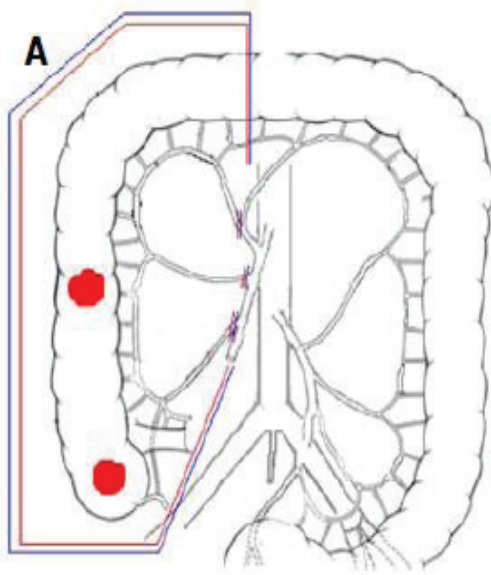
Çekum ve çıkan kolonda yerleşen kanserlerin lenfatik yayılımı ileokolik arter ve eğer varsa (popülasyonun %15-20 kadarında sağ kolik arter bulunur) sağ kolik arter köküne doğru olmaktadır. Bu nedenle bu arterlerin superior mezenterik arter köküne yakın bağlanması ve lenf bezlerinin piyes ile beraber çıkarılması

gerekir. Orta kolik arterin sağ dalı da ayırım yerinden bağlanmalı ve etrafındaki lenf bezleri piyes içine alınması gerekir (Şekil 7).

Bu bölgede yerleşen kanser vakalarında rezeksiyon sınırları içine terminal ileumdan 10 cm, çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura ve transvers kolonun proksimal 1/3 dahil edilmelidir. Yani standart sağ hemikolektomi ameliyatının mezokolik diseksiyon planlarına uygulayarak yukarıda anlatılan lenfatik diseksiyon ile çıkarılması yeterli olacaktır.

Eğer omentum tümöre invaze değilse onkolojik nedenle omentumun çıkarılmasına gerek yoktur.

Şekil 7. Çekum-Çıkan Kolon Kanserlerinde Komplet Mezokolik Eksizyon

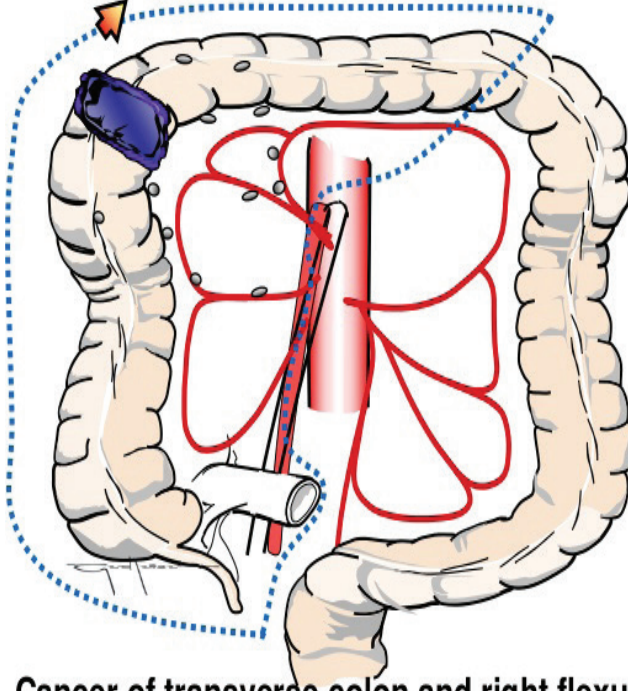


Hepatik Fleksura ve Proksimal Transvers Kolon Kanseri (Hepatik Fleksura Yakın):

Bu bölgede yerleşen kanserlerin lenfatik drenajı iki yönlü olabilmektedir. Hem ileokolik arter hem de orta kolik arter kökündeki lenf bezlerinin piyes ile birlikte çıkarılması gerekir. Aynı zamanda bu bölgedeki kanserler gerek komşuluk yolu ile gerekse lenfatik olarak gastroepiploik arter yönünde de yayılma potansiyelleri vardır. Bu nedenle omentumun da tümörden en az 10 cm distale doğru çıkarılarak piyese dahil edilmesi gerekir.

Hepatik fleksura ve proksimal transvers kolon kanseri vakalarında rezeksiyon sınırları içine terminal ileumdan 10cm, çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura ve transvers kolon splenik fleksuraya kadar dahil edilmelidir. Yani standart genişletilmiş sağ hemikolektomi ameliyatının mezokolik diseksiyon planlarına uygulayarak yukarıda anlatılan lenfatik diseksiyon ile çıkarılması yeterli olacaktır (şekil 8).

Şekil 8. Hepatik Fleksura Tümöründe Genişletilmiş Sağ Hemikolektomi



**Cancer of transverse colon and right flexure –
extended right hemicolectomy**

Tranvers Kolon Kanseri

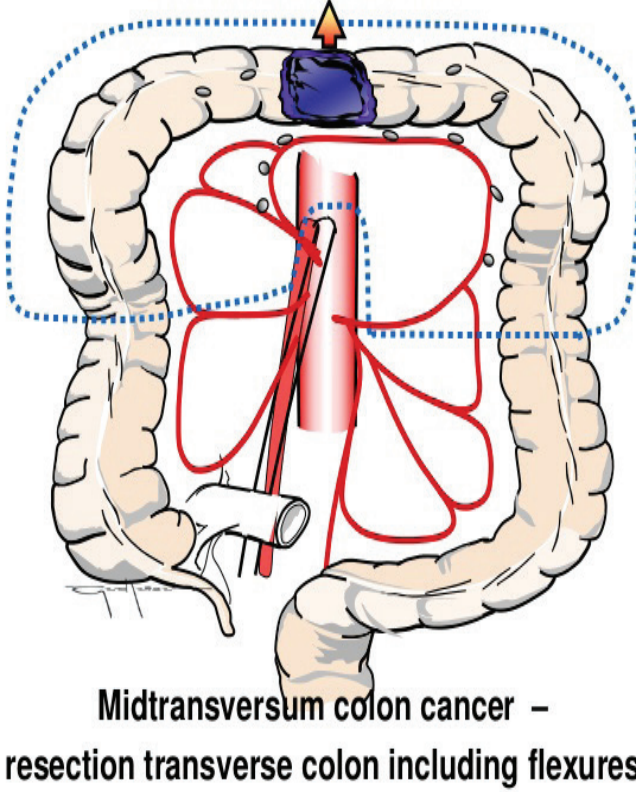
Transvers kolon tümörlerinde ameliyat tipinin seçimi tartışma konusu olabilir. Farklı görüşler mevcuttur. Tümörün lokalizasyonuna bağlı olarak, çıkartılması gereken bölgesel lenfatikler de ameliyat seçiminde rol oynar.

Transvers kolonun orta ve sol tarafında yerleşen kanserlerin lenfatik drenajı iki fleksurayı içine alacak şekilde iki yönlü olabilmektedir. İdeal olarak kanserin yayılım ilkeleri gereği hem orta kolik arter, hem de inferior mezenterik arterin dalı olan sol kolik arter kökündeki lenf bezlerinin piyes ile birlikte çıkarılması gerekir. Burada cerrahın kişisel tercihi gereklidir. Buna ek olarak unutulmamalıdır ki transvers kolon kanserleri gerek komşuluk yolu ile gerekse lenfatik olarak gastroepiploik arter yönünde de yayılma potansiyelleri vardır. Bu nedenle her iki tercihte de mutlaka omentumun piyese dahil edilmesi gerekir. Eğer daha geniş bir lenfatik diseksiyon ile hem orta kolik arter hem de inferior mezenterik arterin dalı olan sol kolik arter kökündeki lenf bezlerinin piyes ile birlikte çıkarılır ise cerrahi teknik olarak sağ kolonun geride kalan kısma ile inen kolon arasındaki anastomoz zor olacağı için (anastomoz kaçığı riski artmaktadır) sıklıkla geride kalan çekum ve çıkan kolonda piyese dahil edilir ve hastaya subtotal kolektomi ileo-desendostomi anastomozu yapılır (şekil 9).

Bazı yazarlar sadece orta kolik arter kökündeki lenf bezlerinin piyesle alınmasını ve segmental kolektomi-yi yeterli bulmaktadır. Eğer sadece orta kolik arter bağlanarak segmental transvers kolektomi planlanıyor

ise her iki fleksura ve omentum piyesin içinde olacak şekilde rezeksiyon sınırları planlanmalıdır. Ardından kolokolik anastomoz yapılabilir.

Şekil 9. Transvers Kolon Kanserinde Diseksiyon Planı

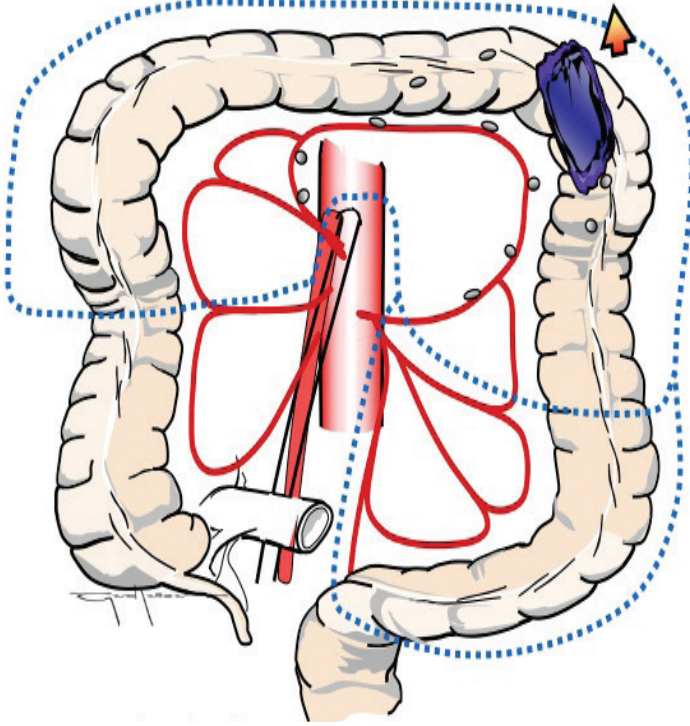


Splenik Fleksura Kanseri:

Splenik fleksurada yerleşen kanserlerin de lenfatik drenajı iki yönde seyredir. Bu nedenle bazı cerrahlar sağ kolon tipinde bazıları sol kolon tipinde rezeksiyon planı yaparlar. Yani rezeksiyon tipi ve sınırları hakkında tam bir görüş birliği yoktur.

Splenik fleksurada yerleşen kanserin yayılım yolları hem orta kolik arter hem de inferior mezenterik arterin dalı olan sol kolik arter kökündeki lenf bezlerine olmaktadır. Bu nedenle splenik fleksuradaki tümörün 10 cm proksimal ve 10 cm distalini omentumu içine alacak şekilde mezokolik planda rezeksiyon yapılması gerekir. Burada cerrahın kişisel tercihi gereklidir. Bazı cerrahlar çekumdan başlayarak splenik fleksura ve omentumuna içine alacak şekilde subtotal kolektomi ameliyatını tercih ederken, bazı cerrahlar ise distal transvers kolon, splenik fleksuradan başlayarak inen kolonu içine alan genişletilmiş sol hemikolektomi tekniği ile birlikte yapılan lenfatik diseksiyonu tercih edebilirler (Şekil 10). Buna ek olarak unutulmamalıdır ki splenik fleksura kanserleri de gerek komşuluk yolu ile gerekse lenfatik olarak gastroepiploik arter yönünde de yayılma potansiyelleri vardır. Bu nedenle her iki tercihte de mutlaka tümöre komşu omentumun piyese dahil edilmesi gerekir.

Şekil 10. Splenik Fleksura Tümörü Diseksiyon Planı



İnen Kolon Kanseri:

İnen kolonda yerleşen kolon kanserlerinin lenfatik yayılımı inferior mezenterik arter (İMA) köküne doğru olmaktadır. Bu nedenle İMA kökündeki lenf bezlerinin çıkarılmasıyla birlikte kanserin yerleştiği bölgenin yani tümörün proksimal ve distaldeki sınırından itibaren en az 10 cm içine alacak şekilde bir rezeksiyon planı yapılması gereklidir. Kısaca komplet mezokolik eksizyon planlarında ilerlenerek sol hemikolektomi ameliyatı bu kanserin tedavisinde yapılmalıdır. Omentum tümör tarafından invaze edilmedi ise omentektomi yapılmasının onkolojik olarak gereği yoktur.

Sigmoid Kolon Kanseri:

Sigmoid kolonda yerleşen kolon kanserlerinin lenfatik yayılımı inferior mezenterik arter (İMA) köküne doğru olmaktadır. Bu nedenle İMA kökündeki lenf bezlerinin çıkarılmasıyla birlikte kanserin yerleştiği bölgenin yani tümörün proksimal ve distaldeki sınırından itibaren en az 10 cm içine alacak şekilde bir rezeksiyon planı yapılması gereklidir. Sigmoid kolon ortalarında yerleşen kanserlerde komplet mezokolik eksizyon planlarında yapılacak sigmoid kolektomi ameliyatı yeterli olacaktır.

Distal sigmoid kolonda yerleşen (rektuma yakın) kanserlerde ise proksimal cerrahi sınır aynı kalmakla birlikte distal cerrahi sınır farklılık göstermektedir. Distal sigmoid kanser mezorektuma yakın olduğu için tümörün distal sınırından itibaren en az 5 cm'lik mezorektumun cerrahi piyesle beraber yani anterior rezeksiyon yapılarak çıkarılması gerekir. Burada en önemli nokta distalde yapılacak parsiyel mezorektal eksizyon plan bütünlüğünün bozulmamasıdır.



3. KOLON KANSERİ

Dren Konulması Gerekir mi?

Kolon rezeksiyonlarından sonra karın boşluğuna profilaktik dren konulması konusu tartışmalıdır. Bazı cerrahlar anastomoz kaçağını engellemek ya da tedavi etmek için rutin olarak peritoneal dren uygularlar. Bazıları da, anastomozla ilgili kuşkuları varsa ancak o zaman dren koyarlar. Hiçbir koşulda drenaj uygulamayan cerrahlar da vardır.

Rutin olarak dren konulmasını destekleyenler, bu uygulamanın, enfekte materyal, hematoma ya da anastomoz kaçağı gelişmesi halinde fekal materyalin periton boşluğundan uzaklaştırılmasına yardım edeceğini savunurlar. Ancak, bazı randomize çalışmalarda, kolorektal anastomozlardan sonra dren konan ve dren konmayan gruplar arasında, pelviste biriken sıvı miktarı açısından fark olmadığı sonucuna varılmıştır.

Rutin olarak dren konulmasına karşı çıkanlar ise, drenin ters yönlü çalışmasıyla peritoneal boşluğun kontamine olabileceğini, ayrıca drenin inflamatuvar reaksiyonu tetikleyerek anastomoz kaçağı riskini arttırabileceğini öne sürerler. Eğer dren konulmuşsa, çoğu olguda kapalı vakum drenler kullanılır ve ortalama 3 günden önce alınır.

Laparoskopik-Robotik Cerrahi

Kolon kanserlerinde onkolojik prensiplere uyulmak şartı ile tüm operasyonlar laparoskopik –robotik olarak yapılabilir.

Laparoskopik –Robotik Kolon Cerrahisi Öncesi Hasta Hazırlığı

Cerrahi öncesinde bu tekniklerin avantajları, dezavantajları, olası komplikasyonlar ve onkolojik sonuçlar hasta ile ayrıntılı olarak konuşulmalı, onam vermelidir.

Kolon-rektum kanserlerine yönelik girişimler öncesi tam kolonoskopi yapılması lezyonun yerinin ve çıkarılacak kolon bölümünün belirlenmesi açısından çok önemlidir. Özellikle yumuşak yassı polipler ve küçük boyutlu, serozaya çıkmamış erken evre tümörler nedeni ile yapılacak girişimlerde açık cerrahi sırasında bile tümörün yeri hakkında tam bir fikir elde edilmesi zorluk içerir. Dokunma duygusundan mahrum olarak çalışılacağından, cerrahi ekip ameliyat öncesinde hastalıklı kolon bölümünü net olarak bilmek zorundadır.

Lezyonların yerini belirlemede en sıklıkla yararlanılan yöntem boya ile işaretlemedir. İşaretleme gereken özel bir diğer durum ise kolonoskopi sırasında çıkartılan ve infiltratif kanser içermesi olasılığı bulunan poliplerin yeridir. Polipektomiden sonra polip tabanının komşuluğuna boya enjekte edilir. Polibin histopatolojik incelemesini takiben eğer cerrahi girişim kararı alınırsa, kolonun hangi bölümünün çıkartılması gerektiği konusunda boya yol gösterici olacaktır.

Kesin çalışmalar olmasa da Laparoskopik –Robotik kolektomiler öncesinde klasik bağırsak temizliği yapılması konusu genel kabul görmektedir. Laparoskopisi sırasında karın boşluğunda diseksiyon için yeterli ve geniş bir alana ihtiyaç duyulur. Dışkı ve gaz ile dolu bir kolonun ameliyat alanını kapatması olasılığı istenmeyen bir durum olduğu için, laparoskopik kolektomiler öncesinde bağırsak temizliği önerilir.



3. KOLON KANSERİ

3.2.4. Kolonun Karaciğer Metastatik Hastalığı

Kolon kanserleri uzak metastazlarını en sık karaciğere yaparlar. Ameliyat öncesi tetkiklerinde metastaz saptanmayan hastaların %8-20'inde laparotomi sırasında karaciğerde metastazların varlığı belirlenir. Ameliyatta gözle ya da elle ortaya konulamayan karaciğer metastazlarını aramak için en yararlı yöntem intraoperatif ultrasonografidir.

Ameliyat öncesi tesbit edilmiş karaciğer metastazlarında metastaz rezektabl ise hasta genel durumu da dikkate alınarak eş zamanlı kolon ve metastaz rezeksiyonu yapılabilir. Metastatik lezyonun çıkarılması sorun yaratacaksa birden fazla segmenti çıkarmak gerekiyorsa, birden fazla metastaz var ise neoadjuvan kemoterapi sonrası rezeksiyon yapılabilir. Giderek artan bir eğilim ise önce karaciğer metastazının çıkarılıp (liver first) kolon rezeksiyonunun sonraki seansa bırakılmasıdır.

Bilinmeyen - Ameliyat sırasında karşılaşılan Karaciğer metastazlarında seçilmiş vakalarda kolorektal tümörle karaciğerdeki metastazın birlikte rezeke edilmesi en uygun yaklaşımdır. Karaciğerin kenarında yerleşmiş tek metastaz ameliyat sırasında en az 1 cm'lik sağlıklı karaciğer dokusu ile birlikte eş zamanlı olarak çıkarılabilir.

Aynı segmentte toplanmış birden fazla metastaz güvenli cerrahi sınırın sağlanması koşulu ile segmenter rezeksiyon ile tedavi edilir.

Lezyonlar birden fazla segmente dağılmışsa ve birden fazla segment ya da lobun çıkarılması gerekiyorsa ilk aşamada bağırsak rezeksiyonu ile yetinilir. Karaciğerdeki lezyonların tedavisi için ameliyattan sonra planlama yapılır.

3.2.5. Kolon Kanseri Peritoneal Metastaz

Periton yüzeyi malignitelerinin lokorejyonel tedavisi, günümüzde yaygınlaşarak uygulanmaktadır. Yüksek morbidite ve maliyet nedeni ile potansiyel endikasyonların belirlenmesi, doğru hasta seçimi, yaşam kalitesinin artırılması ve yan etkilerin en aza indirilmesi önem taşımaktadır.

Kolorektal kanserlerin karsinomatozisi için uygulanacak agresif cerrahi yaklaşımla sağkalımda uzama sağlanabildiği iddia edilmektedir.

Günümüzde uygulanan tedavinin 3 temel ögesi vardır:

1) Sitoredüktif Cerrahi-Peritonektomi İşlemleri

Bu ameliyatın amacı en büyük hacimde tümör yükünü çıkarmak ve hastayı makroskopik tamamen tümörsüz hale getirmektir. Bunun için tümör bulunduran parietal periton karın duvarından soyularak çıkarılır. Omentum rezeke edilir, gerekirse kolon ve rektumun tamamı, ince bağırsağın bir kısmı, kadın genital organları, midenin tamamı veya bir kısmı çıkarılır. Splenektomi ve kolesistektomi yapılır. Viseral organların üzerindeki tümör bulunduran periton eksize edilir.



3. KOLON KANSERİ

2) Perioperatif Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi ya da Erken Postoperatif İntraperitoneal Kemoterapi

Sitoredüktif cerrahiden sonra uygulanan intraperitoneal kemoterapi, yüksek konsantrasyonlu kemoterapötiklerin malignite bölgesinde “uniform” dağılımını sağlar. Böylelikle kemoterapötiklerin dokulara penetrasyonu (yaklaşık 2 mm) ile olabildiğince fazla tümör hücresinin eradikasyonu sağlanmış olur.

3) Adjuvan Sistemik Kemoterapi

Hasta Seçimi

Uygun hasta seçimi çok önemlidir. Peritoneal implantların saptanmasında BT, 18F-FDG PET ve MR’ın duyarlılık oranları %25-84 arasında değişmektedir. Kolorektal kanserlerin peritoneal karsinomatozisinin saptanmasında BT’nin duyarlılığı düşüktür.

Peritoneal karsinomatozisde evreleme ve skorelama yapılarak hangi hastaların tedaviden daha fazla yarar görebileceği ve prognoz konusunda değerlendirme yapılabilmektedir. Bu amaçla önerilen farklı evreleme ve skorelama sistemleri bulunmaktadır. Yaygın olarak kullanılan, hastalığın yayılımını değerlendirmeye yönelik skorelama sistemleri:

- Peritoneal kanser indeksi (PCI),
- Basitleştirilmiş peritoneal kanser indeksi (SPCI),
- Gilly skorudur.

Sitoredüktif cerrahinin yeterliliğine ve geride kalan tümör yüküne yönelik skorelama sistemleri ise;

- Completeness of cytoreduction (CC),
- Residual tumor classification dir.

Peritoneal kanser indeksi 10 ve altındaki olgular hafif, 10’un üzerindeki olgular ağır hastalık olarak tanımlanır. Yapılan çalışmalar ağır hastalıkta prognozun hafif hastalığa göre daha kötü olduğunu göstermiştir.

3.2.6. Kolon Kanserinde Perfore/Tıkayıcı Lezyona Yaklaşım

Perforasyon

Kolorektal karsinomların % 3-9’u perforasyona yol açar. Bu hastalar lokal ya da generalize peritonite bağlı yakınmalarla başvururlar.

Perforasyon tümörün olduğu yerde veya sol kolon tıkayıcı kanserlerinde tümörün uzağında, sağ kolonda ve en sık çekumda olabilir.

Perforasyon yeri tedavide farklılığa sebep olur. Perforasyon nedeni ile ameliyat edilen kolon kanserli hastalarda en basit girişim saptırıcı stoma ve drenajdır. Bu ameliyat yalnızca genel durumu çok bozuk hastalarda yapılmalıdır. Girişim sonunda septik odak yerinde bırakıldığından karın içerisine bulaş devam ede-



3. KOLON KANSERİ

cektir. Keza tümörden karın içine yayılan hücreler hasta yaşadığı takdirde lokal nüksün ve kötü prognozun nedeni olacaktır.

Perfore kolon kanseri tedavisinde amaç hastalıklı kolon kesiminin çıkarılmasıdır. Sağ kolon kanserinin yol açtığı perforasyon vakalarında tercih edilen yöntem sağ hemikolektomi yani rezeksiyondur. Sonrasında hastaya göre anastomoz veya ileostomi yapılabilir.

Sol kolonun perforasyonlarında; tümörü içine alan sol hemikolektomi ve uç kolostomi sıklıkla tercih edilir. Kolonun alt ucu müköz fistül şeklinde dışarıya alınır ya da kendi üzerine kapatılır (Hartman Prosedürü).

Proksimal kolonda aşırı bir distansiyon veya iskemi saptanan vakalarda subtotal kolektomi uygun seçenek olabilir.

Tıkalı sol kolon kanserinin neden olduğu sağ kolon perforasyonlarında tercih edilmesi gereken yine subtotal kolektomidir. Subtotal kolektomiden sonra ileum, sigmoid kolon ya da rektumla ağzlaştırılır. Bu işleme çoğu kez saptırıcı ileostomi eklenir. Anastomozun uygun görülmediği vakalarda uç ileostomi ve müköz fistül ya da Hartmann ameliyatı yapılır.

Tıkalı Kolon Kanserleri

Kalın bağırsak kanserli hastaların %8-24'i tıkanmaya ilişkin yakınmalarla başvururlar.

Tıkanma vakalarının büyük kısmı sol kolondadır. Tıkanmanın sol kolonda sık görülmesinin başlıca nedenleri bu kesimde bağırsak çapının giderek daralması, feçesin yarı ya da tam şekillenmiş olması ve tümörün çoğunlukla annüle tipte olmasıdır.

Sağ kolonun tıkalı kanserlerinde sağ hemikolektomi genel kabul gören bir yaklaşımdır. Vakaların büyük çoğunluğunda koruyucu bir stomaya gereksinim duyulmaz. Rezeksiyondan önce distal bağırsak kesimi lavmanlarla boşaltılabilir.

Transvers kolonda yerleşmiş tıkalı tümörlerde genel yaklaşım genişletilmiş sağ hemikolektomi ameliyatıdır. Anastomoz distal ileumla inen kolon arasında yapılır. Bu kesimdeki tıkanmalarda bir diğer seçenek önce saptırıcı bir stoma, arkasından definitif ameliyat yapılmasıdır. Ancak bu yöntem çok taraftar bulmamıştır.

Sol kolonun tıkalı kanserlerinin tedavisinde çeşitli tedavi seçenekleri ileri sürülmüştür.

Bir seçenek ilk girişimde sol kolonun çıkarılması, proksimal ucun kolostomi, distal kolonun müköz fistül şeklinde dışarı ağzlaştırılması ya da kendi üzerine kapatılmasıdır (Hartman Ameliyatı). Bir diğer iki aşamalı ameliyat yöntemi, ilk ameliyatta yalnızca transvers loop kolostomi yapılarak, genel durum düzeldikten sonra 2-3 hafta içinde kolostomiye içine alacak şekilde sol kolon rezeksiyonu ve primer anastomozdur.

Son yıllarda tıkalı sol kolon kanserlerinde primer rezeksiyon ve anastomoz yapma eğilimi giderek artmaktadır. Aşamalı ameliyatların morbidite ve mortalitesinin yüksekliği yanında primer rezeksiyon yapan cerrahların verdikleri olumlu sonuçlar bu yöntemin yaygınlaşmasına yol açmıştır.



3. KOLON KANSERİ

Tıkaçıcı sol kolon kanseri tedavisinde bir diğer seçenek subtotal ya da total kolektomi yapılarak, ileumla sigmoid kolon ya da rektum arasında anastomoz yapılmasıdır. Bu yöntemin çeşitli avantajları vardır. Hastanın tek girişimle tümöründen kurtulması ve stoma sorunları ile karşılaşmaması bu yöntemin en belirgin avantajıdır. Subtotal kolektomi ameliyatının en önemli sakıncaları diareidir.

Tıkaçıcı kolon kanserli hastaların prognozu diğer kanserli hastalara göre daha kötüdür. Bu vakalarda başta enfeksiyon olmak üzere ameliyat sonrası komplikasyonlar daha sık, kolostomi gereksinimi daha fazla ve perioperatif mortalite oranları daha yüksektir.

3.2.7. Özel Durumlar

Çoklu Organ Rezeksiyonları

Kolorektal kanserlerinin %3-17'si (ortalama %10) komşu organlara invazyon yaparlar. Böyle kanserlere “lokal ileri” kanser adı verilir.

Çevre organ invazyonları en sık rektosigmoid kesim kanserlerinde görülür. Bu kesimde yerleşen kanserler üriner ve genital organlarla ince bağırsak ve karın duvarına komşuluk yolu ile yayılırlar. Kadınlarda lokal invazyon olasılığı daha sıktır. Serozayı aşan tümörler kolaylıkla overler, uterus ve vagina arka duvarını tutabilirler. Keza kolonun değişik kesimlerindeki kanserler mide, duodenum, böbrek, dalak, pankreas, safra kesesi ve ince bağırsaklara direkt yolla yayılabilir.

Komşu organlarla arasında yapışıklık saptanan bir hastada tedavi kolon kanserli ve iştirakli organın birlikte çıkarılması ile sağlanır (en blok rezeksiyon). Ameliyat sırasında bu yapışıklığın tümör ya da inflamasyon sonucu olduğunu anlama olanağı yoktur. Yapılacak biopsi ya da organları ayırarak gerçekleştirilen rezeksiyonlar lokal nüks ve kötü prognozun ana nedenidir.

Senkron-Metakron Tümörler

Kolon ve rektumun değişik kesimlerinde bazen birden fazla primer kanser bulunur. Bu tümörlerin görülme sıklığı %1,5-9 (ortalama %5) arasında değişmektedir. Primer kansere ayrıca vakaların ortalama %25'inde polip ya da polipler eşlik eder. Bu nedenle kolorektal kanser ameliyatlarından önce tüm kolon incelenmelidir. Bir tıkanıklık ya da perforasyon nedeni ile incelemenin yapılamadığı vakalarda ameliyatın bitiminden sonraki 3 ay içinde kolonoskopi yapılması zorunludur.

Senkron kolorektal kanserler birbirine yakın bir kolon kesiminde ise her ikisini de içine alan rezeksiyon yapılır. Lezyonların birbirinden uzak olduğu vakalarda tedavi, iki ayrı parsiyel kolektomi ya da subtotal kolektomi ile sağlanır.

Primer kansere eşlik eden polipler ameliyattan önce kolonoskopik olarak çıkarılırlar. Endoskopik tedaviye uygun olmayan ve kanserden uzakta yerleşen polipler ameliyat sırasında kolotomi ve polipektomi ile tedavi edilmelidir. Çıkarılan bir polipte karsinom saptandığında senkron kanserler için önerilen yöntemlerden birisi uygulanır.



3. KOLON KANSERİ

3.3. Kolon Kanserinde Kemoterapinin Rolü

3.3.1. Lokal İleri Evrede Neoadjuvan Kemoterapinin Yeri

Neoadjuvant Kemoterapi

Neoadjuvant kemoterapi özellikle rektum kanserinde cerrahi öncesinde çevre dokuya invazyon olan vakalarda uygulanmaktadır. Radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi uygulaması radyoterapinin etkinliğinin artırılması içindir. Eş zamanlı kısa infüzyon florurasil folinik asit veya kapesitabine uygulanabilir. Non metastatik, rektum dışı-kolon kanserinde neoadjuvant tedavi hangi grupta hastalarda uygulanacağı çok net değildir.

Neoadjuvant kemoterapinin uygulandığı asıl süreç ise izole hepatik metastazı olan vakalardır. İzole hepatik metastazlarda tanıya yani senkron veya sonradan ortaya çıkan yani metakron seyir gösterebilir. Bu vakalar başlangıçta rezektabl olan veya başlangıçta unrezektabl olan vakalar olarak ikiye ayrılır. Başlangıçta rezektabl olan vakalarda genellikle cerrahi ilk yaklaşım olarak seçilirken unrezektabl ya da sınırda rezektabl hastalar neoadjuvan kemoterapi sonrasında cerrahi ile kür şansı olabilecek hastalardır. Operabl izole hepatik metastazı olanlarda 5 yıllık sağ kalım %40 civarında bildirilmiştir (8). Konkomitant rezektabl karaciğer ve ekstrahepatik lezyonu olan vakalarda yine öncelikli yaklaşım cerrahi olarak önerilmektedir. Neoadjuvant tedavi almayan operabl hastalara daha sonra adjuvant olarak kemoterapi verilir.

Karaciğerdeki hastalık daha çok MR ile değerlendirilmesi önerilirken ekstrahepatik hastalık varlığının PET CT ile değerlendirilmesinin katkısının olabileceği bildirilmektedir (9).

Neoadjuvant olarak FOLFOX veya FOLFİRİ ve bunlara anti-VEGF veya Anti-EGFR (RAS mutasyonu olmayan) eklenmesi planlanabilir. Ancak kemoterapinin karaciğer üzerine yan etkileri, perioperatif mortaliteyi artırabilir. Oksaliptin alan vakalarda sinusoidal obstrüksiyon gözlenirken irinotekan alan vakalarda steatohepatitis toksisite olarak karaciğerde gözlenmektedir. Kemoterapi süresinin 3 aydan uzun olması, cerrahi öncesi periodun 4 haftadan kısa olmasının peri operatif mortalite ve morbiditeyi artırdığı bildirilmiştir (10).

Neoadjuvant tedaviye (FOLFOX veya FOLFİRİ) bevasizumab eklenmesi yanıt oranını artırmaktadır. Ancak cerrahiden 4 hafta önce kesilmesi cerrahi sırasında kanama riskinin artırmamak için önerilmektedir. Neoadjuvant optimal kombinasyon net değildir. Başlıca kombinasyon seçenekleri (11) ;

- I. FOLFOX or XELOX or FOLFİRİ +/- bevacizumab
- II. FOLFOX or FOLFİRİ +/-panitumumab
- III. FOLFİRİ +/-cetuximab (RAS mutasyonu olmayan)
- IV. FOLFOXIRI +/-bevacizumab olarak sıralanabilir.



3. KOLON KANSERİ

3.3.2. Rezektabl Hastalıkta Adjuvan Kemoterapinin Yeri

Kolon kanseri en sık karşılaşılan kanserlerden birisi olup en fazla araştırmanın yapıldığı kanser türlerindendir. Bunun sonucu olarak gerek metastatik gerekse küratif cerrahi sonrasında pek çok araştırma literatürde yer alır. En sık nüksler ilk iki-üç yılda olduğundan nüksleri azaltmak için küratif cerrahi sonrasında adjuvant kemoterapi etkinliği araştırılmış ve günümüzde belli evrelerde standart olarak önerilmiştir. Küratif cerrahi sonrasında adjuvant kemoterapi, hastalıksız sağ kalım ve tüm sağ kalım oranlarını lenf nodu tutulumu olan non metastatic kolon kanserinde artırdığı gözlenmiştir. Non metastatik hastada küratif cerrahi sonrasında verilen adjuvant kemoterapi mikrometastazları ortadan kaldırarak etki etmektedir. Nod pozitif yani evre III hastalıkta adjuvant tedavi standart olarak önerilmekte olup evre II hastalıkta belli risk gruplarında etkili olabileceği bildirilmiş olup bunların dışında ise tartışmalıdır. Tartışmalı olan gruplar genel olarak evre II kolon kanseri, yaşlı hastalar ve metastatik ancak cerrahi yapılan hastalardır. Lenf nodu pozitif hastada adjuvant kemoterapinin sağ kalıma mutlak katkısı %5-7 olup hastalıksız sağ kalımda rölatif olarak %30 luk bir avantaj sağlamaktadır.

1980'lerde fluorourasil ile başlayan adjuvant kemoterapi çalışmalarında ilk defa etkinlik araştırılmıştır. Başlangıçta fluorurasil folinik asit kombinasyonun sağ kalım üzerine olan anlamlı etkisi oksaliplatin eklenmesi ile daha belirgin olduğu saptanmıştır. Klasik olarak evre III kolon kanserinde FOLFOX (uzun infüzyon fluorurasil folinik asit oksaliplatin) veya oral bir kemoterapi ajanı olan kapesitabin ile/ oksaliplatin kombinasyonu kılavuzlarda kategori 1 olarak önerilmektedir (1).

Adjuvant kemoterapinin ne zaman başlanması gerektiği konusunda net bir standart olmamasına rağmen genel kabul gören görüş, cerrahi sonrasında 6-8 haftada başlanmasıdır (2).

Tedavi süresi yaklaşık 6 aylık bir süreç olup daha uzun tedavi vermenin net bir faydası ortaya koyulamamıştır (3).

Lenf nodu negatif, T1 ve T2 tümörlerde adjuvant kemoterapi önerilmemektedir (1).

Evre 2 hastalıkta risk faktörleri içeren vakalarda adjuvant kemoterapi önerilebilir.

Tanımlanan bu risk faktörleri:

- Yetersiz lenf nodu diseksiyonu (12 den az çıkarılmış olması)
- Lenfovasküler invazyon
- Perforasyon
- Obstrüksiyon
- Kötü diferansiye patern
- Perinöral invazyon
- Pozitif marjin
- Mikrosatellit instabilite (MSI)



3. KOLON KANSERİ

Monoklonal antikorların tedaviye eklenmesi (setuksimab veya bevacizumab) ek avantaj sağlamadığı için adjuvant tedavisinde rutin olarak kullanılmamaktadır.

Metastatik hastalıkta sağ kolon sol kolon tümörlerinin tedaviye yanıtları arasında farklılıklar bildirilse de adjuvant tedaviye yansımış standart olabilecek bir veri henüz yoktur.

3.3.3. Metastatik Hastalıkta Adjuvan Kemoterapinin Yeri

Hastaların oligometastatik olması, özellikle izole karaciğer metastazı olması küratif cerrahi olasılığını da gündeme getirmektedir.

Yaygın hastalığı olan hastalarda ise belirgin sağkalım avantajı ve yaşam kalitesinde düzelme gözlenmiştir.

Metastatik kolon kanserinde başlangıçta aylarla sınırlı olan sağkalım günümüzde 3 yıla ulaşmıştır. Kombinasyon kemoterapileri, biyolojik ajanlar ve hedefe yönelik tedavilerin eklenmesi ile belirgin sağkalım avantajı sağlanmıştır.

Tanı konmasını takiben RAS mutasyonu bakılması gereklidir.

Kullanılan Tedavideki Ajanlar (4);

- I. Kemoterapi ajanları; Florurasil, folinik asit, oksaliptatin, irinotekan, kapesitabine, S1
- II. EGFR üzerinden etkili olan panitumomab ve setuksimab (monoklonal antikor) RAS mutasyonu olanlarda etkili olmadığı gözlenmiştir.
- III. VEGF üzerinden etkili moleküller; bevacizumab, aflibercept, regorafenib
- IV. İmmunoterapi, PDL-1 inhibisyonu üzerinden etkili nivolumab, pemrolizumab. Mikrosatelelit instabilite varlığı ile ilişkilidir.

Kemoterapi süresi net değildir. Hastanın tanındaki performans statüsü, komorbiditeleri, yaş, en önemli temel kriterlerden olup birinci sıra tedavi seçiminde belirleyici faktörlerdendir.

Tedaviye genellikle FOLFOX (florurasil folinik asit oksaliptatin) ile başlanıp progresyon olunca FOLFİRİ (florurasil folinik asit irinotekan) ile devam edilir. Ancak tersi de mümkündür. Anti VEGF tedavilerden bevasizumab için RAS veya RAF mutasyonu bakılmasına gerek olmadığından bu testlerin yapılamadığı koşullarda her iki protokol ile birlikte kombine verilebilir. Anti VEGF tedavilerde, özellikle bevacizumab ile kanama, tromboemboli ve perforasyon riski bildirilmiştir. Bundan dolayı cerrahi ile arasında 1 ay olması önerilir. Ayrıca bu tedavi sırasında hastalara kan basıncı takibi yapılması uygundur.

Anti EGFR tedaviler sağ kolon tümörlerinde ve RAS/RAF mutasyonu olanlarda önerilmemektedir (5).

FOLFOX veya FOLFİRİ de sağ kalım oranları benzer olup yan etki profilleri farklılıklar göstermektedir (6). FOLFOX rejiminde oksaliplatine bağlı neuropati ön planda iken FOLFİRİ de irinotekana bağlı diare daha



3. KOLON KANSERİ

ön plandadır. Olası yan etkiler göz önüne alınarak hasta özelliklerine göre ilk basamak tedavi belirlenebilir. Bu rejimde tedavi kısıtlayıcı olan neuropati gelişmesi durumunda tek başına kapesitabine +/- bevacizumab ile devam edilebilir (7).

Bu iki sıra tedaviyi alan ve progres olan hastalarda RAS / RAF mutasyonuna bakılmaksızın regorafenib tedavisi verilebilir.

Kombinasyon kemoterapilerini kaldırmayacağı düşünülen hastalarda monoterapi olarak irinotekan, kapesitabine, setuksimab uygulanabilir.

İmmünoterapi 2. Basamak veya daha sonraki sırada mikrosatellit instabilitesi olan hastalarda tercih edilebilir. Ancak maliyeti oldukça yüksek tedavi olan ajanlardır.

Kapesitabine el ayak sendromu denilen el ve ayaklarda soyulma, hassasiyet, tırnaklarda deformasyon ve dökülmeye kadar varabilen şiddette reaksiyona yol açabilmektedir. Kapesitabine tek başına veya oksaliplatin (XELOX) ile kombine uygulanabilir.

Anti EGFR tedavide ise özellikle setuksimab ile akneiform lezyonlar yüzde, sırtta ve göğüs bölgesinde görülebilmekte olup genellikle bu yan etki etkinlik ile paralellik gösterebilmektedir.

Agresif tedavi gerektiren durumlarda FOLFOXİRİ uygun hastalarda seçilebilir. Toksikite daha fazla olmakla birlikte yanıt oranları da daha iyi gözükmemektedir. Ancak bu kombinasyona Anti VEGF tedavi eklenebilir, anti EGFR tedavilerle ilgili yeterli veri yoktur.

3.4. Kolon Kanseri Radyoterapinin Rolü

3.4.1. Rezektabl Hastalıkta Adjuvan Radyoterapinin Yeri

Kolon kanserinin doğal gidişinde uzak metastazlar lokal nükslerden daha yüksek oranda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle sistemik kemoterapi uygulamaları en önemli adjuvan tedavi yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Lokal bir tedavi yöntemi olan radyoetarpinin kolon kanserindeki yeri sınırlıdır. Kolon anatomik olarak sağ kolon (çekum ve çıkan kolon), transvers kolon, sol kolon (inen kolon ve sigmoid) olarak üç ana bölüme ayrılmaktadır. Çıkan kolon ve inen kolonun posterior duvarı mezenter ile sarılmaz, retroperitoneal alan ile yakın ilişkide olan bu alanlarda kolon mobilitesi azalmakta ve cerrahın operasyon sırasında rahat çalışması kısıtlanmaktadır. Özellikle barsak duvarının aşan, çevre dokulara invaze olan (T4) bu bölgeye yerleşik tümörlerde lokal nüksler %30'un üzerinde bildirilmektedir. Kolon kanserinde adjuvan RT'nin yerini irdeleyen çalışmalar tek merkezli ve retrospektif analize dayanmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları ortak olarak değerlendirildiğinde yüksek riskli kolon kanserinde operasyon yatağındaki yinelemeler T3N+ olgularda %34, T4N+ olgularda ise %53 oranında bildirilmektedir (1,2,3). "Massachusetts General Hospital" çalışmasında hepsi sigmoid ve transvers kolon yerleşimi dışı olan yüksek riskli (T3-T4/N+) olgulara rezeksiyon sonrası adjuvan RT uygulanmış (toplam 171 olgu) ve bu olgular aynı dönemde rezeksiyon sonrası takibe alınmış (395 olgu) hastalar ile karşılaştırılmıştır. Adjuvan RT uygulanan olgulardan 63'üne



3. KOLON KANSERİ

konkomitan 5 FU bazlı kemoterapi uygulanmıştır. Adjuvan RT operasyon yatağına 3-5 cm emniyet marjı ile, karşılıklı iki paralele alan ile uygulanmış ve bu alana 45 Gy/25 fraksiyon toplam dozda RT uygulanmıştır. Daha sonra alan küçültülerek 50.4-54 Gy toplam dozda RT uygulanmış, lenfatik tutulum açısından yüksek riskli olgularda bölgesel lenfatikler geniş alana dahil edilmiştir. Adjuvan RT uygulanan hastalarda lokal kontrol oranları T4N0 ve T4N+ olgularda sırasıyla (%93, %72), RT uygulanmayanlarda (%63, %38) olarak bildirilmiştir. Konkomitan 5-FU kemoterapisi uygulanan olgularda lokal kontrol oranlarında artışı gözlenmiştir. T3N0 ve T3N4 olgularda adjuvan RT ile avantaj bildirilmemiştir (1). Operasyon sonrasında radial cerrahi sınır pozitifliği olan R1 rezeksiyonlu pT4 olgularda postoperatif adjuvan RT uygulanabilir. Ancak bu konuda kesin bir yoruma varılması için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ülkemiz koşullarında kolon kanserinde rutin olarak adjuvan RT uygulanması konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Bu konuda az sayıda deneyimli merkezde, uygun seçilmiş hastalarda RT uygulanabilir.

3.4.2. Metastatik Hastalıkta Radyoterapinin Yeri (İntraoperatif Radyoterapi - SBRT)

İORT, operasyon sırasında lokal nüks açısından yüksek riskli olan operasyon yatağına, normal dokular korunarak yüksek doz radyoterapi uygulamasıdır. Elektron ışınları veya brakiterapi yöntemi ile uygulanabilir. Operasyon yatağına uygulanacak doz hasta ve tümör özelliklerine bağlı olarak değişmektedir. Genellikle 10-20 Gy'lik tek doz uygulama yapılmaktadır. Seçilecek doz primer veya nüks hastalığın rezektabl veya unrezektabl olmasına, cerrahi sınırın mikroskobik veya makroskobik olarak pozitifliğine ve sonrasında uygulanacak eksternal radyoterapi dozuna bağlı olarak değişmektedir. İORT eksternal RT öncesi veya sonrasında boost olarak ta uygulanabilir. Mayo Klinik serisinde rezeksiyon sonrası adjuvan RT uygulanan 103 olgu (olguların çoğunluğu T4N0/N+) bildirilmiştir. Bu olguların 18'inde mikroskobik, 35'inde makroskobik rezidüel hastalık mevcuttur. Hastalara median 50.4 Gy eksternal RT ve konkomitan 5-FU bazlı KT uygulanmıştır. Onbir olguya 10-20 Gy İORT ile boost uygulanmıştır. Hastalarda 5 yıllık lokal kontrol oranı R0 rezeksiyonda %90, R1 rezeksiyonda %46, R2 rezeksiyonda %21 olarak bildirilmiştir. Günümüzde Stereotaktik Radyoterapi olanağı olan merkezlerde cerrahi sonrasında R1-R2 rezeksiyon varlığında ek doz uygulamaları Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT) şeklinde de uygulanabilir. Hastalarda yara iyileşmesinde gecikme, enfeksiyon, fistül gelişimi, böbrek yetmezliği gibi yan etiler gelişebilir. Bu yan etkilerin sıklığı tümörün boyutu, cerrahinin genişliği ve uygulanan tek fraksiyon RT dozuna bağlı olarak değişmektedir. Genel olarak %15-50 oranında yan etki bildirilmektedir. SBRT uygulamaları oligometastatik hastalıkta (karaciğer, akciğer, beyin) metastaz lokalizasyonlarına yönelik olarak tek veya çoklu fraksiyon şeklinde uygulanabilmektedir.

3.4.3. Radyoterapi Yan Etkileri ve Yönetimi

Radyoterapi lokal bir tedavi yöntemidir. Etki ve yan etkiler radyasyon uygulanan bölgede ortaya çıkar. Amaç tümöre maksimum doz uygularken, çevre normal doku ve organları maksimum ölçüde radyasyondan korumaktır. Ancak tedavi alanı içinde kalan sağlıklı hücreler de bir miktar radyasyona maruz kalarak, radyasyondan etkilenmektedir. Ortaya çıkabilecek yan etkiler çoğu zaman hafif olmakla beraber, bazı



3. KOLON KANSERİ

hastalarda daha şiddetli yan etkiler oluşabilmektedir. Kolon kanseri tedavisinde batına RT uygulanmakta ve olası yan etkiler bu bölgede ortaya çıkmaktadır. Yan etki sıklığı ve şiddeti hasta ve tedavi özelliklerine bağlı olarak değişmektedir. Hastada var olan diyabet, damar hastalıkları, kronik enfeksiyonlar, geçirilmiş operasyonlar ve buna bağlı gelişen batin içi yapışıklıklar, sigara-alkol kullanımı yan etkilerin sıklığı ve şiddetini arttıran hastaya bağlı faktörlerdir. Tedavi alanının boyutları, alan sayısı, fraksiyon başına uygulanacak doz, toplam doz, uygulanan tedavi yöntemi (konformal, yoğunluk ayarlı veya volümetrik ark RT) gibi tedavi tekniğine bağlı parametreler ve konkromitan KT uygulaması de yan etkilerin sıklığını ve şiddetini belirgin olarak etkilemektedir. RT'ye bağlı gözlenen yan etkiler erken ve geç yan etkiler olarak ikiye ayrılmaktadır. Erken yan etkiler tedavinin 2. haftasından itibaren başlayan ve ilk 6 ayda ortaya çıkabilen yan etkilerdir. Normalde bu etkilerin tedavi sonrasındaki 10 günlük dönem içinde azalarak geçmesi beklenmektedir. Bu etkiler genellikle kalıcı hasar bırakmayan ve destek tedavi ile oldukça iyi bir şekilde sağaltım sağlanabilen yan etkilerdir. Geç yan etkiler ise tedavi sonrası 6. aydan itibaren ortaya çıkan ve genelde kalıcı hasara neden olan yan etkilerdir. Genel olarak medikal tedaviye yanıt vermezler ve sağaltım için cerrahi rezeksiyonlar gerektirebilen yan etkilerdir.

En sık görülen erken yan etkiler RT alanındaki deri bölgesinde oluşmakta olup ciltte kızarıklık, hassasiyet, kaşıntı, kıllarda dökülme, kuruma, soyulma, enfeksiyon ve renk değişikliğidir. Tedavi alanı içine bağırsaklar girdiği için bu organların iç yüzünü döşeyen mükoza hücrelerinin radyasyondan etkilenmesine bağlı olarak karın ağrısı, gaz hissi, bağırsak motilitesinin artmasına bağlı olarak sulu dışkılama, hafif veya ciddi diyare gibi erken yan etkiler görülebilmektedir. Sağ kolon tümörlerinde karaciğer, sol kolon tümörlerinde mide alan içinde kalabilir. Özellikle karaciğerin alan içinde kalan volümüne dikkat etmek ve mean organ dozunun 32 Gy'in altında kalmasına özen göstermek gereklidir. Tüm midenin aldığı doz 45 Gy'in altında olmalıdır, yüksek dozlarda ülserasyonlar gelişebilmektedir.

Geç yan etkiler ise; bağırsaklarda kalıcı villus kayıplarına bağlı kronik beslenme bozuklukları, sitröktür, yapışıklıklar, anastamoz kaçağı, ileus ve perforasyondur. İnce barsak V45 < 195 cc (peritoneal boşluk çizimi) olmalıdır. Böbreklerin alan içine girdiği durumda böbrek V28 değeri %20'nin altında, mean böbrek dozu 18 Gy'in altında olmalıdır.



4. REKTUM KANSERİ

4.1. Rektum Kanseri için Tanısal Çalışma ve Evreleme

4.1.1 Anamnez- Fizik Muayene

Kolorektal kanser en sık görülen 3. kanser türüdür. Dünyada her yıl 1 milyondan fazla kişiye kolorektal kanser tanısı konulmakta ve bunların %50'sinden fazlasında hastalık, metastaz ile seyretmektedir. Kolorektal kanser Avrupa'da 2. sıklıkta görülen kanser türüdür (%13.2). Avrupa'da yılda 212.000 kişi kolorektal kanser sebebiyle hayatını kaybetmektedir. Kolorektal kanserlerin yaklaşık 1/3'ü rektum kanseridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 41.000 kişi rektum kanseri tanısı almaktadır. Sağlık Bakanlığı'nın 2014 yılında yayınladığı kanser istatistiklerine göre ülkemizde rektum kanseri insidansı tüm kanserler arasında erkeklerde ve kadınlarda 3. sıradadır (www.kanser.gov.tr).

Semptomatik olan hastaların çoğunda dışkılama alışkanlıklarında değişiklik, makat yoluyla kanama('hematokezya'), rektal dolgunluk hissi ve/veya karın ağrısı vardır. Karın ağrısının nedeni kısmi tıkanma ya da peritona yayılım olabilir. Rektum kanserinin pelvik taban kaslarını tutarak tenesmusa yol açabileceği unutulmamalıdır. Ender olarak lokal ileri rektum kanserleri siyatik siniri ya da obturator siniri tutarak nöropatik ağrı sendromuna neden olabilirler. Dışkılama sırasında ağrı distal rektum kanserlerinde görülebilen bir belirtidir. Şiddetli anal ağrı olan olgularda rektum tümörü anal sfinkterleri invaze etmiş olabilir ve çok duyarlı olan anal mukoza ağrıya yol açabilir. Diğer olası semptomlar arasında abdominal distansiyon, bulantı, kusma, kilo kaybı ve düşüklük sayılabilir. Hastaların önemli bir kısmının asemptomatik olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Kolorektal kanser tanısı konan hastaların yaklaşık %20'si tanı anında uzak metastaz yapmış durumdadır. Tanı genellikle rektal tuşe ve rektosigmoidoskopi ile konur. Bu iki muayene tedavinin yönlendirilmesi için de çok önemlidir. Rektal tuşede lezyonun anal sfinkterlere, anorektal halkaya, sağ ve sol rektum duvarına, pelvik taban kaslarına (levator kasları) fikse olup olmadığı araştırılır. Rektosigmoidoskopide lezyonun alt ucunun anal çıkıma('anal verge') (anal kenar) olan uzaklığı ölçülerek yerleşimi doğru olarak saptanabilir. Rektum kanserlerinin büyük çoğunluğu mukozadan köken alan endoluminal adenokarsinomlardır. Rektosigmoidoskopi ve fleksible sigmoidoskopi semptomatik hastalarda biyopsi olanağı sunan en iyi tanı yöntemidir.

Kolonoskopi senkron lezyonların saptanması için hemen her hastada önerilir. Obstrüksiyon nedeniyle kolon preoperatif değerlendirilememişse rezeksiyondan sonra tam kolonoskopi yapılması ihmal edilmemelidir.

4.1.2. Klinik Tanı İçin Laboratuvar-Endoskopik-Radyolojik İncelemeler

Hastaların dışkılama, üriner ve cinsel fonksiyonları ameliyat öncesi mutlaka sorgulanmalıdır. Rektal tuşe ve rijid rektosigmoidoskopi, hastada lokal eksizyon ya da radikal rezeksiyon kararında, hastanın neoadjuvan tedavi alıp almayacağı konularında çok önemli bilgiler verir. Tüm hastalara başlangıç evrelemesi olarak metastazlarını dışlamak üzere abdominopelvik ve toraks BT görüntülemesi yapılmalıdır. Rektum



4. REKTUM KANSERİ

kanserlerinde karaciğer metastazı olmaksızın doğrudan akciğer metastazı olma ihtimali nedeniyle (aşağı rektumun venöz drenajının hemoroidal venler aracılığı ile vena kava'ya olmasından kaynaklanır) toraks görüntülemesi için primer rektum kanserinde BT daha çok tercih edilir.

Preoperatif tümör belirteci olarak karsinoembriyonik antijen(CEA) düzeyine bakılmalıdır. CEA >5 ng/mL olan hastaların prognozu her evre için daha kötüdür. Yüksek CEA düzeyi ameliyat sonrası normale dönmese bu hastalarda ileri inceleme gerekir.

Bilgisayarlı Tomografi

Abdominopelvik BT rejyonel tümör yayılımını, lenf nodu ve uzak metastazları, tümöre ait komplikasyonları(örneğin; perforasyon, fistül) gösterir ve hemen her rektum kanserli hastaya önerilir. BT'nin uzak metastaz belirleme duyarlılığı (%75- 87), perirektal lenf nodu tutulumu belirleme duyarlılığından (yaklaşık % 45) veya transmural invazyon derinliğini belirleme duyarlılığından (yaklaşık %70) daha yüksektir. BT'nin küçük primer lezyonları belirleme başarıları düşüktür; rektum duvar katlarını iyi görüntüleyemez.

Rektum kanserli hastalarda karaciğer metastazlarının olup olmadığının belirlenmesi çok önemlidir. Buna göre tedavi yaklaşımı değişir. Karaciğere senkron metastatik hastada, hastaların primer rektum tümörü ağır semptomatik (tam tıkanma, durdurulamayan kanama vb. gibi) değilse primer tümörün rezeksiyonu sağkalım avantajı sunmaz.

Tedaviye genellikle neoadjuvan KT ile başlanır. Yanıt veren olgularda pelvik radyoterapi uygulanarak primer rektum tümöründe evre küçültülmesi ve tam patolojik yanıt aranır. Evre IV olan bu hastaların bir kısmında, preoperatif KT ve RT'yi takiben yapılacak senkron ya da aşamalı hepatik rezeksiyon ve primer rektum tümörünün rezeksiyonu ile 5 yıllık hastalıksız sağkalım yaklaşık %40'dır. Daha ötesi bu ve benzeri agresif yaklaşımlarla Evre IV rektum kanserli hastaların bir kısmında kür sağlamak mümkün olmaktadır. Bu nedenle karaciğer metastazlarının belirlenmesine çaba harcanmalı ve kuşkulu durumlarda BT'den daha duyarlı olan kontrastlı MRG yöntemine başvurmadan kaçınılmamalıdır.

Pozitron Emisyon Tomografi

Pozitron emisyon tomografi (PET)-BT preoperatif ilk evrelemede rutin olarak henüz kullanılmamaktadır. Ancak, BT ve diğer geleneksel görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha duyarlı ve spesifik bulunmaktadır. Henüz rutinde yer bulamamış olsa da standart görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan lezyonlara PET-BT sayesinde tanı konabildiği gösterilmiştir(Şekil 1). Günümüzde, özellikle postoperatif izlemde CEA yükselmesi olan ancak standart görüntüleme yöntemlerinin negatif ya da tartışmalı sonuçlandığı olgularda PET-BT'ye başvurulmaktadır. Kemoterapi gören hastalarda sensitivitesi düşmektedir. Bu nedenle son kemoterapi tarihinden en erken 20-30 gün sonra yapılması uygundur.

Tümör Belirteçleri

Rektum kanserli hastalarda CEA (tanı anında hastaların yaklaşık %70'inde yüksek) ve karbohidrat anti-jen(CA) 19-9 yükselir ancak, bunların tanı ya da tarama testi olarak kullanılması önerilmez. CEA nezle, gastrit, peptik ülser, divertikülit, pankreatit, pelvik inflammatuar hastalık, kronik obstrüktif akciğer hasta-



4. REKTUM KANSERİ

lığı, diyabet veya akut ve kronik inflamatuvar durumlar gibi pekçok kanser dışı nedenlerle de yükselebildiği akılda tutulmalıdır.

CEA rektum kanseri için prognostik değer taşıyabilir. Aynı evredeki hastalardan CEA değeri 5 ng/mL'den yüksek olanlarda prognoz daha kötüdür. Ameliyattan sonra CEA değeri normale dönmeyen hastalarda geride tümör kalmış ya da saptanamamış metastatik hastalık varlığı olabilir ve ileri tetkik gerekir. Postoperatif izlemde CEA yükselmesi ise nüks veya metastatik hastalıkla ilişkili olabilir. Tüm bu nedenlerle preoperatif her hastada rutin olarak CEA bakılmalıdır.

Endorektal Ultrasonografi

BT'ye kıyasla ERUS primer tümör ve perirektal lenf nodlarını daha iyi karakterize eder. ERUS, yalnızca mukozaya ve submukozayı tutan lokalize tümörleri, muskularis propriayı invaze etmiş veya transmural tutulumla perirektal yağ dokusuna ulaşmış lokal ileri tümörlerden kolaylıkla ayırır.

T Evrelemesi

ERUS, BT ve MRG'yi karşılaştıran pek çok çalışmada ERUS rektum kanserinin T evrelemesinde diğer iki yöntemden üstün bulunmuştur. ERUS'un % 80-95, BT'nin % 65 -75 ve MRG'nin %75 -85 doğruluk oranı söz konusudur. Bir sistematik derlemede ERUS'un tümörün rektum duvarında sınırlı olduğu ya da rektum duvarını aştığı (T1 ve T2'ye karşın T3 ve T4 tümörler) konusunda doğruluk oranı %95 olarak saptanmıştır. Tüm bunlara rağmen ERUS sonuçlarının uygulayıcıya bağımlı olarak ciddi değişiklikler gösterdiği ve bu yöntemin bir öğrenme dönemi olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. ERUS'ta aşağı evreleme (yanlışlıkla düşük evreleme) sorunu ile yukarı evreleme (yanlışlıkla yüksek evreleme) sorunundan daha sık karşılaşılr. ERUS ile T2 olarak evrelenen 24 hastalık bir seride, histopatolojik incelemede %30 olgunun aslında transmural invazyonu olduğu saptanmıştır.

ERUS için modifiye TNM sınıflandırması yapılmıştır.

N Evrelemesi

ERUS'un perirektal lenf nodu evrelemesinde başarısı yüksek değildir. Lenf nodu konusunda görüntüleme yöntemlerinin duyarlılıkları; ERUS (yaklaşık %70 - 75), BT (%55 - 65) ve MRG (%60 - 65) benzer bulunmuştur. ERUS eşliğinde lenf nodu biyopsisinin yeri ise tartışmalıdır ve rutin olarak kullanılmaz.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Endorektal "coil" (ecMRG) ve yüzeysel "coil" MRG sık kullanılan yöntemlerdir. Günümüzde yüksek kalitede eksternal MRG sayesinde "coil" kullanımı giderek azalmaktadır. Rektum kanserinin evrelemesinde altın standarttır (Şekil 2). MRG'nin ERUS'tan üstün yönleri arasında daha geniş alan görüntülemesi, tıkalı tümörlerde de kullanılabilmesi ve daha az kullanıcı bağımlı olması sayılabilir. MRG lenf nodunun çapı dışında diğer özellikleri hakkında da bilgi sağlayabilir.

Tam Kolonoskopi

Kolonoskopi senkron lezyonların (%3-5) saptanması için her hastada önerilir. Obstrüksiyon nedeniyle kolon preoperatif değerlendirilememişse rezeksiyondan sonra tam kolonoskopi yapılması ihmal edilmemelidir.



4. REKTUM KANSERİ

4.1.3. Rektumda Polipoid Lezyon

Gastrointestinal mukozada, lümeneye doğru çıkıntı oluşturan tüm lezyonlar polip olarak tanımlanırlar. Poli­li­perin histolojik özellikleri ise temel belirleyici faktördür. Poli­li­per farklı şekillerde sınıflandırılabilirler. Örneğin, göreceli olarak iri bir baş kısmı mukozaya ince bir sapla bağlı olabileceği gibi (saplı polip) **(Şekil 3)**, polip bu tür bir sap yapısı olmaksızın doğrudan mukozaya bağlı olabilir (sesil polip). Ancak poli­li­perin asıl sınıflaması histolojik olarak gerçekleştirilir. Burada temel kriter polipin neoplastik potansiyel taşıyıp taşımadığıdır. Kolorektal poli­li­perin tanısında altın standart kolonoskopidir. Kolonoskopi yüksek doğruluk oranının yanı sıra çok yüksek oranda tedaviyi de sağlayabildiği için rakipsizdir. Lavman opaklı kolon grafisi de poli­li­perin tanısında kullanılabilir ancak günümüzde kolonoskopinin alternatifi olmaya aday yöntem sanal kolonoskopidir (BT kolonografi). Gelişen teknoloji ve multislice BT cihazları ile uygun yazılımlar kullanılarak kolon mukozasının görüntülenmesi mümkündür. Multislice BT kolonografi ile 5 mm'den büyük çaplı poli­li­perin saptanma oranının kolonoskopiden farklı olmadığı bildirilmektedir. Özellikle tıkaçıcı lezyonlarda kolonoskopiden üstünlükleri olabilir. Ancak saptanan poli­li­perin çıkarılması için kolonoskopi yine gerekli olacaktır. Her ne kadar endoskopik görünümünden yola çıkarak polipin yapısı hakkında fikir yürütmek mümkün olsa da, günümüz koşullarında tüm kolorektal poli­li­perin elden geldiğince tek parça halinde çıkarılarak histopatolojik incelemeye tabi tutulmaları gereklidir. Poli­li­perin çıkarılması için ideal yöntem endoskopik polipektomidir. Değişik derecelerde displazi içeren ancak ağır displazi (insitu karsinom) ya da invaziv karsinom içermeyen adenomlarda polipektomiden bir yıl sonra kontrol kolonoskopisi yapılması önerilir. Ağır displazi içeren bir adenom varlığında öncelikle negatif sınırlı bir polipektomi yapıp yapılmadığı kontrol edilmeli, sınır şüphesi varsa polipektomi (gerekirse kalan sapın eksizyonu ya da mukozektomi) yapılmalıdır. Negatif sınırlı polipektomi sonrası üç - altı ay sonra kontrol kolonoskopisi yapılmalıdır. Ancak unutulmamalıdır ki, invaziv kanser içeren poli­li­per artık T1 karsinom sını­fındadırlar. Bu nedenle tümör belirteçlerinin ve belirli aralıklarla görüntüleme yöntemlerinin de takipte yer alması gerekir.

4.2. Rektum Kanseri Tedavisi

4.2.1 Hasta Hazırlık Süreci

Hastaların ameliyat öncesindeki doğru ve yeterli değerlendirmesi, ameliyat sırasındaki ve sonrasındaki sürecin rahat ve kolay geçirilmesini sağlar. Ameliyat öncesi tıbbi değerlendirme **bağırsak hazırlığı, anti-biyotik profilaksisi ve venöz tromboemboli profilaksisi** konularını içermektedir.

İleri yaş, konjestif kalp yetersizliği, hepatik, renal ya da pulmoner bozukluklar, habasetin yaygınlığı ve ameliyat sonrası gelişen komplikasyonların rektum cerrahisi sonrası artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Ameliyat öncesinde kan glukozu tayini 45 yaşından yaşlı hastalarda endikedir, çünkü bu yaştan sonra ta­ra­ma gerekli olup diyabetin perioperatif komplikasyonları artırdığı kanıtlanmıştır. Doğurganlık çağındaki her kadına idrar örneği ile bakılan hamilelik testi yapılmalıdır. Koagülasyon testleri; sadece antikoagülan tedavi altında olan, kanama diyatezi ile ilgili ailevi ya da kişisel ve karaciğer hastalığı öyküsü olan hastalar­da endikedir. Potansiyel kanama riskinin mevcut olduğu majör cerrahi adayı olan hastalarda transfüzyon



4. REKTUM KANSERİ

beklenmese dahi kan grubu tayininin yapılması ve resmi kan grubu kartının dosyada bulunması şarttır.

Anamnez, fizik muayene ve seçilmiş araştırmalar bu değerlendirmenin bileşenlerini oluştururlar. Profilaktik antibiyotikler anestezi indüksiyonu sırasında uygulanmalıdırlar. Uzun süren ve özellikle anlamlı kan kaybı olan ameliyatlarda sistemik seviyenin korunabilmesi için her 4-6 saatte bir antibiyotik dozu tekrarlanmalıdır. Kural olarak; ek bir endikasyon mevcut olmadığı sürece “antibiyotik profilaksisi ameliyathanede başlar ve ameliyathanede biter”. Seçilen antibiyotikler Gram negatif, pozitif ve anaerob bakterilere etkili olmalıdır ve en iyi örnekler ampicilin, gentamisin ve metronidazol rejimleridir. Güncel olarak metronidazol ile kombine edilmiş ikinci kuşak sefalosporin ya da amoksisilin - klavulanik asit gibi metronidazol ihtiyacını ortadan kaldıran antibiyotikler kullanılmaktadır.

Venöz tromboemboli profilaksisi LDUH ile ya da düşük molekül ağırlıklı heparin (low molecular weight heparin - LMWH) ile tedavi edilirler. Yine de standart LDUH daha ucuz ve etkin gibi durmaktadır. Heparin tedavisi kontraendike ise baldır adalelerine aralıklı basınç uygulaması gündeme gelir. Eğer heparin ameliyat öncesi dönemde başlanmamışsa, ameliyat sonrası dönemde hasta heparin uygulaması açısından yeniden değerlendirilmelidir. Profilaksi uygulanmaması durumunda bu hastalarda DVT gelişme riski %20-40 arasında olup pulmoner emboli riski ise %2-4’tür.

4.2.2. Rektum Polibinde Karsinom

Endoskopik olarak çıkarılmış adenomatöz polip veya villöz adenom olgularında bir karar vermeden önce cerrah patologla görüşmeli ve hastayı bilgilendirmelidir. Malign rektal polip, muskularis mukoza boyunca ve submukoza içine invaze olan kanser olarak tanımlanmaktadır (pT1)(Şekil 4). Aksine, karsinoma in situ olarak sınıflandırılan polipler (pTis) submukoza içine penetre olmamıştır ve bu nedenle bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmazlar. Polip tam olarak eksize edilmişse, adenomlar (tübüler, tübülovillöz veya villöz) olan hastalarda ve olumlu histolojik özelliklere sahip invaziv kanser olan hastalarda pediküllü veya sesil polipler için ek cerrahi girişim gerekli değildir. Olumlu histolojik özellikler; grade 1 veya 2 lezyonlar, anjiyolenfatik invazyonun olmamasını ve negatif rezeksiyon sınırları olarak sıralanabilir. Bununla birlikte tam olarak çıkarılmış, tek örnekten oluşan, histolojik özellikleri uygun ve eksizyon sınırları temiz sesil polipli hastalarda, ek cerrahi yapılmadan izlenme seçeneğine rağmen, radikal cerrahinin de bir seçenek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır; zira sesil polipleri olan hastaların %10’unda lenf nodu metastazı riski vardır. Pediküllü ve sesil polipler olumsuz histopatolojik özellikler; grade 3 veya 4, anjiyolenfatik invazyon veya eksizyon sınırında pozitiflik olarak sıralanabilir. Pozitif rezeksiyon sınırı tanımı konusunda halen bir görüş birliği olmadığı da bilinmelidir. Pozitif sınır transeksiyonun yapıldığı sınırın 1-2 mm içinde tümörün varlığı ve transeksiyon sınırında diyatermi izinin içinde tümör hücrelerinin varlığı olarak tanımlanmıştır. Değerlendirmeye alınamayan veya patolojisi uygun olmayan parçalanmış örnek veya sınırlara sahip pediküllü veya sesil polipler için transanal eksizyon veya transabdominal radikal rezeksiyon önerilir. Polipleri rezeke edilen tüm hastalarda eş zamanlı diğer polipleri ortadan kaldırmak için total kolonoskopi ve takip için uygun endoskopi planlaması yapılmalıdır.



4. REKTUM KANSERİ

4.3. Erken Evre Rektum Kanserine Yaklaşım

Rektum kanserinde tümör yaygınlığına ve cerrahi olarak tümörün tamamen çıkarılıp çıkarılamayacağına göre çeşitli tanımlamalar kullanılmaktadır. Erken rektum kanseri terminolojisi T1 tümörler için kullanılır; rektum duvarında submukozaya uzanan ancak submukozayı aşmamış tümörlere erken rektum kanserleri denir.

Lenf nodu negatif T1 ve T2 lezyonlar transanal lokal eksizyonla (T2 için güçlü biçimde önerilmez) ya da transabdominal radikal rezeksiyon ile tedavi edilir (**Şekil 5**). T2 lezyonlarında tek başına lokal eksizyonu takiben lokal nüks oranları %11-45 arasında olduğundan lenf nodu tutulumu olmayan T2 tümörleri için lokal eksizyon iyi bir seçenek değildir. ERUS veya MRG ile T1-2, N0 olarak evrelendirilen ve olumsuz patolojik özellikleri olmayan (lenfovasküler invazyon veya perinöral invazyon yok; boyutu 3 cm.den küçük; iyi - orta derecede diferansiye) seçilmiş lezyonlarda eksizyon sınırları negatif olmak üzere lokal eksizyon transabdominal rezeksiyona benzer sonuçlar verebilir.

İyi-diferansiye T1 kanserleri olan olgularda postoperatif adjuvan tedavi önerilmemektedir. Lokal eksizyon sonrasında patolojik incelemesi kötü diferansiye histoloji, pozitif sınır veya lenfovasküler invazyon gösterirse transabdominal radikal rektum rezeksiyonu yapılmalıdır. Eksize edildiğinde sınırları negatif olan ve kötü prognostik faktörleri olmayan T2 kanserlerinde adjuvan tedavi (5-FU/RT) veya transabdominal radikal rektum rezeksiyonu seçeneklerdir.

Transabdominal radikal rektum rezeksiyonunun tercih edilmediği postoperatif adjuvan KT/RT verilen hastalarda, lenf nodu durumu bilinmediği için yetersiz tedavi riskinden kaçınmak amacıyla sistemik KT adjuvan tedavi olarak kabul edilmelidir.

Lokal eksizyona uygun olmayan T1 - T2 olan hastalarda transabdominal rezeksiyon yapılır.

4.4. Lokal İleri Rektum Kanserine Yaklaşım

4.4.1. Neoadjuvan Kemoterapi

Neoadjuvant kemoterapi özellikle rektum kanserinde cerrahi öncesinde çevre dokuya invazyon olan vakalarda uygulanmaktadır. Radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi uygulaması radyoterapinin etkinliğinin artırılması içindir. Eş zamanlı kısa infuzyon florurasil folinik asit veya kapesitabine uygulanabilir. Non metastatik, rektum dışı-kolon kanserinde neoadjuvant tedavi hangi grupta hastalarda uygulanacağı çok net değildir.

Neoadjuvant kemoterapinin uygulandığı asıl süreç ise izole hepatik metastazı olan vakalardır. İzole hepatik metastazlarda tanıda yani senkron veya sonradan ortaya çıkan yani metakron seyir gösterebilir. Bu vakalar başlangıçta rezektabl olan veya başlangıçta unrezektabl olan vakalar olarak ikiye ayrılır. Başlangıçta rezektabl olan vakalarda genellikle cerrahi ilk yaklaşım olarak seçilirken unrezektabl ya da sınırda rezektabl hastalar neoadjuvan kemoterapi sonrasında cerrahi ile kür şansı olabilecek hastalardır. Operabl izole hepatik metastazı olanlarda 5 yıllık sağ kalım %40 civarında bildirilmiştir (8). Konkomitant rezektabl karaciğer ve ekstrahepatik lezyonu olan vakalarda yine öncelikli yaklaşım cerrahi olarak önerilmektedir.



1. GENEL BİLGİLER

Neoadjuvant tedavi almayan operable hastalara daha sonra adjuvant olarak kemoterapi verilir.

Karaciğerdeki hastalık daha çok MR ile değerlendirilmesi önerilirken ekstrahepatik hastalık varlığının PET CT ile değerlendirilmesinin katkısının olabileceği bildirilmektedir (9).

Neoadjuvant olarak FOLFOX veya FOLFİRİ ve bunlara anti-VEGF veya Anti-EGFR (RAS mutasyonu olmayan) eklenmesi planlanabilir. Ancak kemoterapinin karaciğer üzerine yan etkileri, perioperatif mortaliteyi artırabilir. Oksaliptin alan vakalarda sinusoidal obstrüksiyon gözlenirken irinotekan alan vakalarda steatohepatitis toksisite olarak karaciğerde gözlenmektedir. Kemoterapi süresinin 3 aydan uzun olması, cerrahi öncesi periodun 4 haftadan kısa olmasının peri operatif mortalite ve morbiditeyi artırdığı bildirilmiştir (10).

Neoadjuvant tedaviye (FOLFOX veya FOLFİRİ) bevacizumab eklenmesi yanıt oranını artırmaktadır. Ancak cerrahiden 4 hafta önce kesilmesi cerrahi sırasında kanama riskinin artırmamak için önerilmektedir. Neoadjuvant optimal kombinasyon net değildir. Başlıca kombinasyon seçenekleri (11);

- I. FOLFOX or XELOX or FOLFİRİ +/- bevacizumab
- II. FOLFOX or FOLFİRİ +/-panitumumab
- III. FOLFİRİ +/-cetuximab (RAS mutasyonu olmayan)
- IV. FOLFOXIRI +/-bevacizumab olarak sıralanabilir.

4.4.2. Neoadjuvan Radyoterapi

Rezektabl rektal tümörlerde radikal cerrahi standart tedavi seçeneğidir. Hastalığın gidişini belirleyen ana prognostik faktörler evre ve cerrahinin tek başına uygulanmasıdır. Lokal ileri evre hastalıkta ana problem lokal-bölgesel yinelemelerdir. Tek başına cerrahi ile evre II hastalıkta %20-30, evre III hastalıkta yaklaşık %50 oranında lokal-bölgesel yineleme riski mevcuttur. Lokal –bölgesel yinelemeler hastalarda ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) evre II-III hastalıkta postoperatif radyoterapi ve 5-FU bazlı kemoterapi uygulaması Ulusal Kanseri Enstitüsü (NIH) konsensüsü ile standart tedavi uygulaması haline gelmiştir.

Özellikle alt rektum yerleşimli tümörlerde sfinkter fonksiyonlarının devamı açısından cerrahi öncesi yapılan adjuvan radyoterapi (ART) önem kazanmaktadır. Preoperatif radyoterapinin (RT) en önemli avantajı tümör küçülmesi (down-staging) sağlamasıdır. Tümör küçülmesi elde edilen hastalarda sfinkter koruyucu cerrahi uygulama şansı artmaktadır. Ayrıca anrezektabl olan tümörler, preoperatif RT ile rezektabl hale getirilebilir. Neoadjuvan tedavi ile tümörde sağlanan küçülme, cerrahi sırasında tümör hücrelerinin operasyon yatağına dökülmesini önleyerek cerrahi sırasında tümör ekimi riskini azaltır. Damarlanmanın en yoğun olduğu dönemde, tümör hücrelerinin oksijenasyonu maksimum iken uygulanan kemoradyoterapinin (KRT) etkinliği artar. Alan içine perine dahil edilmez, daha az ince bağırsak alan içinde olduğu ve ince bağırsaklarda yapışıklık olmadığı için ışınlanan ince bağırsak miktarı azalır. Anastomoz hattı radyasyon-



4. REKTUM KANSERİ

dan korunur ve potansiyel yan etkiler azalır.

Preopertaif RT tek başına cerrahi ile karşılaştıran on iki randomize çalışmada; cerrahiye eklenen radyoterapi ile lokal-bölgesel yinelemeler belirgin olarak azalmıştır. Lokal-bölgesel yinelemelerdeki bu azalma beş çalışmada istatistiksel anlamlı olup, bir çalışmada sağkalım avantajına neden olmuştur. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda uygulanan RT kısa süreli radyoterapidir (5X5 Gy, yedi gün içinde cerrahi). Takip eden dönemde Hollanda Kolorektal Çalışma Grubu total mezorektal eksizyonu tanımlamış ve bu çalışmada standart cerrahiye eklenen kısa süreli RT (5X5 Gy) ile lokal yinelemeler istatistiksel anlamlı olarak azalmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen lenf nodu metastazlı hastalarda lokal bölgesel yineleme oranı standart cerrahiye rağmen %21 olup, ek KRT ihtiyacı belirgin hale gelmektedir. Kısa süreli neoadjuvan RT uygulamasını tek başına cerrahi ile karşılaştıran iki meta-analizden Camma ve ark'larının çalışmasında lokal yinelemede istatistiksel anlamı azalma, genel sağkalımda sınırda anlamlı bir artış bildirilirken, Kolorektal Kanseri Grubu'nun meta-analizinde sadece lokal yinelemelerde azalma rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda akut yan etkilerde ve periopertaif morbiditede artış saptanmış ve çalışmalardaki yüksek günlük fraksiyon dozları radyobiyojik açıdan eleştirilmiştir (İsviçre ve Hollanda Kolorektal Kanseri Grubu çalışmaları). Artmış yan etki oranlarına rağmen, tedavinin kısa sürede bitmesi, düşük maliyet, kısa sürede cerrahi uygulamasının yapılması nedeni ile Avrupa'da tercih edilen tedavi yöntemi olmuştur. Preoperatif radyoterapinin potansiyel avantajlarından biri de tümör küçülmesi sağlayarak, özellikle alt rektum yerleşimli tümörlerde abdominoperineal rezeksiyon yerine sfinkter koruyucu cerrahi uygulanabilmesine olanak sağlamasıdır. Ancak kısa süreli RT çalışmalarının hiç birinde sfinkter koruyucu cerrahi oranında artış sağlanamamıştır. Lyon R90-01 çalışmasında neoadjuvan RT (13 fraksiyonda 39 Gy) uygulanan olgularda 2 ve 6 hafta bekleme süresi sonrası cerrahi uygulaması tümör gerilemesi ve patolojik tam yanıt (pTY) oranları açısından karşılaştırılmıştır. Altı hafta bekleme süresi sonrası cerrahi uygulaması ile daha iyi tümör gerilemesi elde edilmiş, pTY oranlarında ve sfinkter koruyucu cerrahi oranında minimal artış bildirilmiştir.

Polonya çalışmasında; kT3-4, alt rektum yerleşimli tümörlerde iki preoperatif uygulama prospektif randomize olarak karşılaştırılmıştır. Hastalıksız sağkalım (HSK), genel sağkalım (GSK) ve lokal yinelemeler açısından iki tedavi modalitesi açısından fark saptanmamıştır. Ancak; pTY oranı, negatif radial sınır oranı konvansiyonel kemoradyoterapi kolunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır. Sfinter koruma oranında artış bildirilmemiştir.

Radyoterapiye eklenen kemoterapi radyoduyarlayıcı olarak primer tümör alanında etkinliği artırırken, uzak alanlardaki mikrometastaz odaklarını da ortadan kaldırabilir. Radyoterapiye eklenen kemoterapinin etkinliği ve yan etki profili iki randomize çalışma ile test edilmiştir.

EORTC 22921 numaralı çalışmasında; kemoterapi kollarında toksisite hafif artmış, ancak hastaların cerrahi uyumu ve cerrahi uygulamasında olumsuz etkilenme bildirilmemiştir. Radyoterapiye eklenen kemoterapi ile pTY oranları anlamlı olarak artmış ve lokal yinelemeler belirgin olarak azalmıştır. Rezektabl olmayan tümörlerde kuratif cerrahi uygulama oranında belirgin artış bildirilmiş, kemoterapi uygulaması ile sfinkter koruma oranlarında sınırlı anlamlı artış elde edilmiştir (%55.6'a %52.4), p:0.05). Konvansiyon-



4. REKTUM KANSERİ

nel fraksiyonasyon ile akut yan etkilerde azalma ve median 5 hafta bekleme süresi ile tümör regresyon derecesinde artış sağlanmıştır. FFCD 9203 çalışmasında; preoperatif uzun süreli radyoterapiye eklenen kemoterapinin etkisi test edilmiş, KRT kolunda pTY oranları (%12'e, %4, p:0.0008) belirgin artarken, lokal yinelemelerde (%8'e, %16) belirgin azalma bildirilmiştir. Radyoterapiye eklenen kemoterapi ile sfinkter koruma oranları ve sağkalım açısından fark yoktur.

kT3-T4, N+ olgularda preoperatif KRT, postoperatif KRT ile karşılaştırılmıştır. Sağkalım oranları açısından iki tedavi kolu arasında fark saptanmamıştır. Lokal yinelemeler preoperatif RT kolunda daha azdır (p:0.006). Hastaların tedaviye uyumu (kemoterapi ve radyoterapiyi tam doz alma oranı) preoperatif KRT kolunda postoperatif kola göre daha iyidir (p< 0.001). Derece III-IV gastrointestinal ve dermatolojik yan etkiler istatistiksel anlamlı olarak preoperatif kolda daha azdır. Sfinkter koruyucu cerrahi uygulama oranı preoperatif kolda (%39'a, %19, p:0.004), patolojik lenf nodu pozitifliği oranı ise postoperatif kolda belirgin olarak daha fazladır (%40'a, %25). Bu çalışma sonuçlarından sonra lokal-bölgesel ileri evre olgularda preoperatif KRT uygulaması standart hale gelmiştir.

Neoadjuvan kemoterapi sonrasında tedaviye patolojik tam yanıt alınması önemlidir. Maas ve ark'larının yaptıkları havuz analizinde, analize dahil edilen 27 çalışmada 3105 olgudan 484'ünde patolojik tam yanıt elde edilmiştir. Patolojik tam yanıt elde edilen hastalarda istatistiksel anlamlı hastalıksız sağkalım artışı saptanmıştır (%83.3'e karşın %63.6, HR: 0.44, p<0.0001).

Tras-Tazman Onkoloji Grubu çalışmasında kısa süreli RT ve kısa bekleme süresi (7 gün içinde cerrahi), uzun süreli RT ve uzun bekleme süresi ile karşılaştırılmış ve konvansiyonel RT ile tedavi edilen ve uzun bekleme süreli olgularda pTY oranları yüksektir. Bekleme süresinin pTy oranlarına etkisini inceleyen 3 meta-analizde uzun bekleme süresi (7-8 hafta) ile pTY oranları artmaktadır. Ancak sağkalım oranları açısından fark saptanmamıştır.

Endikasyon

kT3-T4 ve/ veya lenf nodu metastazı olan olgularda operasyon öncesi neoadjuvan radyoterapi uygulaması standart tedavi yaklaşımıdır.

Neoadjuvan RT Uygulama

kT4, unrezektabl, N (+) ve/veya alt rektum yerleşimli tümörlerde neoadjuvan uzun fraksiyone radyoterapi uygulanmalıdır.

Orta ve üst rektum yerleşimli T3 olgularda hasta konforu ve kısa tedavi süresi açısından kısa fraksiyone radyoterapi uygulanabilir.

Teknik

Radyoterapi alanı tümör yatağını 2-3 cm güvenlik sınırı ile içermelidir. Klinik hedef volüm preskral ve internal iliak lenfatikleri içermelidir. Anterior yapıları tutan T4 tümörler ve internal iliak lenf nodu tutulumu olan tümörlerde eksternal iliak lenf nodları klinik hedef volüme dahil edilmelidir. Tüm mezorektum klinik hedef volüm içinde olmalıdır (Resim -1).

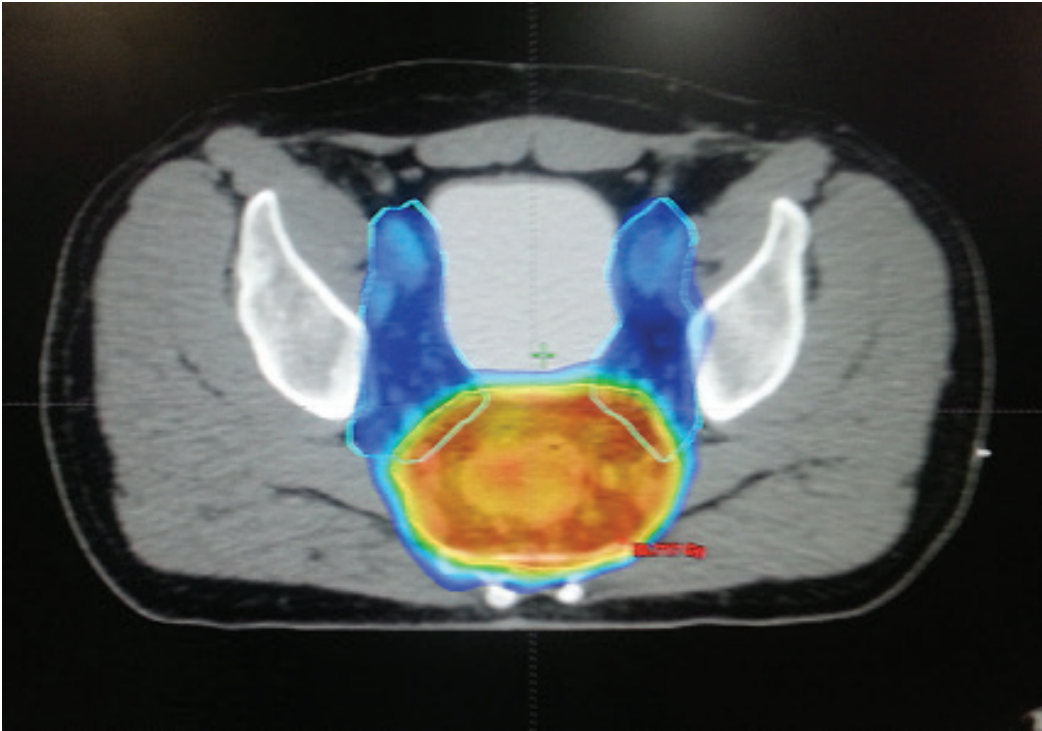
Hastalar uygun pozisyonda yatırılmalı, alan içine giren ince bağırsak volümü fazla olan hastalarda, yüzüstü yatış pozisyonu tercih edilmelidir.

Çoklu alanlarla (3-4 alan) tedavi uygulanmalıdır. Teknik açıdan uygun olan merkezlerde görüntü klavuzluğu eşliğinde yoğunluk ayarlı radyoterapi veya volumetrik ark tedavisi gibi modern RT teknikleri tercih edilmelidir.

Doz

Klinik hedef volüme 25-28 fraksiyonda, günde tek fraksiyonla, 1.8 Gy FD, 45-50.4 Gy toplam dozda radyoterapi uygulandıktan sonra, tümör volümüne (GTV) 5.4 Gy ek doz uygulanmalıdır (resim 1B-C). İnce barsak dozları 45 Gy'in altında tutulmalıdır (peritoneal boşluk şeklinde volüm çizildi ise V45 Gy< 195 cc, ayrı ayrı ince barsak lopları çizildi ise V15 Gy< 125 cc).

Resim 1. kT4N1M0 Rektum Kanseri Tanılı Hastada Mezurektum ve Pelvik Lenfatik Ctv- Doz Yüzeyleri (Mavi: 50.4 Gy, Kavuniçi-Sarı: 54 Gy)



4.4.3. Neoadjuvan Tedaviye Yanıt Değerlendirmesi

4.4.3.1. Radyolojik Değerlendirme

Hastaların dışkılama, üriner ve cinsel fonksiyonları ameliyat öncesi mutlaka sorgulanmalıdır. Rektal tuşe ve rijid rektosigmoidoskopi, hastada lokal eksizyon ya da radikal rezeksiyon kararında, hastanın neoadjuvan tedavi alıp almayacağı konularında çok önemli bilgiler verir. Tüm hastalara başlangıç evrelemesi



4. REKTUM KANSERİ

olarak metastazlarını dışlamak üzere abdominopelvik ve toraks BT görüntülemesi yapılmalıdır. Rektum kanserlerinde karaciğer metastazı olmaksızın doğrudan akciğer metastazı olma ihtimali nedeniyle (aşağı rektumun venöz drenajının hemoroidal venler aracılığı ile vena kava olmasından kaynaklanır) toraks görüntülemesi için primer rektum kanserinde BT daha çok tercih edilir.

Preoperatif tümör belirteci olarak karsinoembriyonik antijen(CEA) düzeyine bakılmalıdır. CEA >5 ng/mL olan hastaların prognozu her evre için daha kötüdür. Yüksek CEA düzeyi ameliyat sonrası normale dönmezse bu hastalarda ileri inceleme gerekir.

Bilgisayarlı Tomografi

Abdominopelvik BT rejyonel tümör yayılımını, lenf nodu ve uzak metastazları, tümöre ait komplikasyonları(örneğin; perforasyon, fistül) gösterir ve hemen her rektum kanserli hastaya önerilir. BT'nin uzak metastaz belirleme duyarlılığı (%75- 87), perirektal lenf nodu tutulumu belirleme duyarlılığından (yaklaşık % 45) veya transmural invazyon derinliğini belirleme duyarlılığından (yaklaşık %70) daha yüksektir. BT'nin küçük primer lezyonları belirleme başarısı düşüktür; rektum duvar katlarını iyi görüntüleyemez.

Rektum kanserli hastalarda karaciğer metastazlarının olup olmadığının belirlenmesi çok önemlidir. Buna göre tedavi yaklaşımı değişir. Karaciğere senkron metastatik hastada, hastaların primer rektum tümörü ağır semptomatik (tam tıkanma, durdurulamayan kanama vb. gibi) değilse primer tümörün rezeksiyonu sağkalım avantajı sunmaz.

Tedaviye genellikle neoadjuvan KT ile başlanır. Yanıt veren olgularda pelvik radyoterapi uygulanarak primer rektum tümöründe evre küçültülmesi ve tam patolojik yanıt aranır. Evre IV olan bu hastaların bir kısmında, preoperatif KT ve RT'yi takiben yapılacak senkron ya da aşamalı hepatik rezeksiyon ve primer rektum tümörünün rezeksiyonu ile 5 yıllık hastalıksız sağkalım yaklaşık %40'dır. Daha ötesi bu ve benzeri agresif yaklaşımlarla Evre IV rektum kanserli hastaların bir kısmında kür sağlamak mümkün olmaktadır. Bu nedenle karaciğer metastazlarının belirlenmesine çaba harcanmalı ve kuşkulu durumlarda BT'den daha duyarlı olan kontrastlı MRG yöntemine başvurmadan kaçınılmamalıdır.

Pozitron Emisyon Tomografi

Pozitron emisyon tomografi (PET)-BT preoperatif ilk evrelemede rutin olarak henüz kullanılmamaktadır. Ancak, BT ve diğer geleneksel görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha duyarlı ve spesifik bulunmaktadır. Henüz rutinde yer bulamamış olsa da standart görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan lezyonlara PET-BT sayesinde tanı konabildiği gösterilmiştir(Şekil 1). Günümüzde, özellikle postoperatif izlemde CEA yükselmesi olan ancak standart görüntüleme yöntemlerinin negatif ya da tartışmalı sonuçlandığı olgularda PET-BT'ye başvurulmaktadır. Kemoterapi gören hastalarda sensitivitesi düşmektedir. Bu nedenle son kemoterapi tarihinden en erken 20-30 gün sonra yapılması uygundur.

Tümör Belirteçleri

Rektum kanserli hastalarda CEA (tanı anında hastaların yaklaşık %70'inde yüksek) ve karbohidrat anti-



4. REKTUM KANSERİ

jen(CA) 19-9 yükselebilir ancak, bunların tanı ya da tarama testi olarak kullanılması önerilmez. CEA nezle, gastrit, peptik ülser, divertikülit, pankreatit, pelvik inflammatuar hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet veya akut ve kronik inflamatuvar durumlar gibi pekçok kanser dışı nedenlerle de yükselebilirdiği akılda tutulmalıdır.

CEA rektum kanseri için prognostik değer taşıyabilir. Aynı evredeki hastalardan CEA değeri 5 ng/mL'den yüksek olanlarda prognoz daha kötüdür. Ameliyattan sonra CEA değeri normale dönmeyen hastalarda geride tümör kalmış ya da saptanamamış metastatik hastalık varlığı olabilir ve ileri tetkik gerekir. Postoperatif izlemde CEA yükselmesi ise nüks veya metastatik hastalıkla ilişkili olabilir. Tüm bu nedenlerle preoperatif her hastada rutin olarak CEA bakılmalıdır.

Endorektal Ultrasonografi

BT'ye kıyasla ERUS primer tümör ve perirektal lenf nodlarını daha iyi karakterize eder. ERUS, yalnızca mukozaya ve submukozayı tutan lokalize tümörleri, muskularis propriayı invaze etmiş veya transmural tutulumla perirektal yağ dokusuna ulaşmış lokal ileri tümörlerden kolaylıkla ayırır.

T Evrelemesi

ERUS, BT ve MRG'yi karşılaştıran pek çok çalışmada ERUS rektum kanserinin T evrelemesinde diğer iki yöntemden üstün bulunmuştur. ERUS'un % 80-95, BT'nin % 65 -75 ve MRG'nin %75 -85 doğruluk oranı söz konusudur. Bir sistematik derlemede ERUS'un tümörün rektum duvarında sınırlı olduğu ya da rektum duvarını aştığı (T1ve T2'ye karşın T3 ve T4 tümörler) konusunda doğruluk oranı %95 olarak saptanmıştır. Tüm bunlara rağmen ERUS sonuçlarının uygulayıcıya bağımlı olarak ciddi değişiklikler gösterdiği ve bu yöntemin bir öğrenme dönemi olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. ERUS'ta aşağı evreleme (yanlışlıkla düşük evreleme) sorunu ile yukarı evreleme (yanlışlıkla yüksek evreleme) sorunundan daha sık karşılaşılr. ERUS ile T2 olarak evrelenen 24 hastalık bir seride, histopatolojik incelemede %30 olgunun aslında transmural invazyonu olduğu saptanmıştır.

ERUS için modifiye TNM sınıflandırması yapılmıştır.

N Evrelemesi

ERUS'un perirektal lenf nodu evrelemesinde başarısı yüksek değildir. Lenf nodu konusunda görüntüleme yöntemlerinin duyarlılıkları; ERUS (yaklaşık %70 - 75), BT (%55 - 65) ve MRG (%60 - 65) benzer bulunmuştur. ERUS eşliğinde lenf nodu biyopsisinin yeri ise tartışmalıdır ve rutin olarak kullanılmaz.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Endorektal "coil" (ecMRG) ve yüzeysel "coil" MRG sık kullanılan yöntemlerdir. Günümüzde yüksek kalitede eksternal MRG sayesinde "coil" kullanımı giderek azalmaktadır. Rektum kanserinin evrelemesinde altın standarttır(Şekil 2). MRG'nin ERUS'tan üstün yönleri arasında daha geniş alan görüntülemesi, tıkalıcı tümörlerde de kullanılabilmesi ve daha az kullanıcı bağımlı olması sayılabilir. MRG lenf nodunun çapı dışındada diğer özellikleri hakkında da bilgi sağlayabilir.



4. REKTUM KANSERİ

Tam Kolonoskopi

Kolonoskopi senkron lezyonların (%3-5) saptanması için her hastada önerilir. Obstrüksiyon nedeniyle kolon preoperatif değerlendirilememişse rezeksiyondan sonra tam kolonoskopi yapılması ihmal edilmemelidir.

4.4.3.2 Patolojik Yanıt Değerlendirme

Patolojik Tümör Regresyonu

Rektal kanserlerde kemoradyoterapi sonrası tümörde belirgin gerileme (regresyon) saptanabilmektedir. Bu “tümör regresyonu” cerrahi olarak çıkarılan rektum spesmenlerinde, detaylı patolojik inceleme (makroskopik ve mikroskopik) ile değerlendirilmektedir. Tümör regresyonu mikroskopik olarak daima primer tümör üzerinde yapılır.

Mikroskopik değerlendirme için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar içinde prognostik değeri olduğu kanıtlanmış olan ve yaygın kullanılan sistemlerden biri Modifiye Ryan skorlama sistemidir.

Modifiye Ryan Tümör Regresyon Skoru

Tümör Regresyon Skoru: 0

Hiç canlı tümör hücresi yok (komplet yanıt)

Tümör Regresyon Skoru: 1

Tek tek ya da nadiren küçük gruplar oluşturan kanser hücreleri (komplete yakın yanıt)

Tümör Regresyon Skoru: 2

Belirgin tümör regresyonu gösteren, ancak tek tek ya da küçük gruplardan daha fazla olan rezidüel kanser (parsiyel yanıt)

Tümör Regresyon Skoru: 3

Hiç regresyon bulgusu göstermeyen yaygın rezidüel kanser (zayıf yanıt/yanıt yok).

4.5. Komşu Organ Yayılımı Olan Rektum Kanserinde Cerrahi Yaklaşım

Rezektabl karaciğer veya akciğer metastazı olan evre IV hastalarında (herhangi bir T, herhangi bir N, M1) başlangıç tedavisi seçenekleri şunlardır:

- a) 2-3 ay kombine kemoterapi
- b) Metastazların veya rektum lezyonunun aşamalı veya eş zamanlı rezeksiyonu
- c) Palyatif kombine Kemoterapi

Son seçeneğin eklenmesinin amacı cerrahiden önce hastalığın lokal kontrolü için mikrometastazların erken eradikasyonu amacıyla palyatif sistemik tedavi ve ardından konsolide edici Kemoradyoterapidir. Neoadjuvan tedavi alan son 3 gruptaki hastada bu tedavinin tamamlanmasından 5-10 hafta sonra cerrahi yapılmalıdır. Başlangıçta cerrahiye alınan hastalarda adjuvan tedavi hastalığın patolojik evrelemesine bağlıdır. Başlangıçta cerrahi tedaviye alınan hastalardan sistemik hastalığa göre pelvik nüks açısından



4. REKTUM KANSERİ

yüksek risk altında olanlarda (patoloji sonucunda pT3-4, herhangi bir N veya herhangi bir T, N1-2 olarak evrelendirilen hastalık) postoperatif Kemoradyoterapi önerilir.

Rektum kanseri ve rezektabl karaciğer veya akciğer metastazları olan olguların tümünün Kemoradyoterapi ile tedavi edilmelerine gerek yoktur. Örneğin, pT1-2,N0 olarak sınıflandırılan hastalarda uzak metastaz riski, lokorejiyonal nüks riskinden daha yüksektir. Bu nedenle bu hastaların ilerlemiş hastalıkta aktif adjuvan kemoterapi rejimi (6 ay boyunca) alması önerilir. Eğer hastada kısa süre içinde ortaya çıkma olasılığı yüksek obstrüksiyon riski veya masif akut kanama riski varsa primer tümörü çıkarmak amacıyla palyatif cerrahi yapılmalıdır. Belirgin, şiddetli semptomları olmayan hastalarda primer lezyon için rutin palyatif rezeksiyon yapılmamalıdır. Bu hastalarda primer lezyon komplikasyonları nadirdir ve primer lezyonun çıkarılması sistemik Kemoradyoterapiye başlanmasını geciktirir.

4.6. Senkron Metastatik Hastalığa Multidisipliner Yaklaşım

Kolon ve rektumun değişik kesimlerinde bazen birden fazla primer kanser bulunur. Bu tümörlerin görülme sıklığı %1.5-9 (ortalama %5) arasında değişmektedir. Primer kansere ayrıca vakaların ortalama %25'inde polip ya da polipler eşlik eder. Bu nedenle bir kolorektal kanseri ameliyat etmeden önce tüm kolon endoskopik olarak incelenmelidir. Bir tıkanıklık ya da perforasyon nedeni ile incelemenin yapılamadığı vakalarda ameliyatın bitiminden sonraki 3 ay içinde kolonoskopi yapılması zorunludur. Eşzamanlı kolorektal kanserler birbirine yakın bir kolon kesiminde ise her ikisini de içine alan hemikolektomi ameliyatı yapılır. Lezyonların birbirinden uzak olduğu vakalarda tedavi, iki ayrı parsiyel kolektomi ya da subtotal kolektomi ile sağlanır. Primer kansere eşlik eden polipler ameliyattan önce kolonoskopik olarak çıkarılırlar. Endoskopik tedaviye uygun olmayan ve kanserden uzakta yerleşen polipler ameliyat sırasında kolostomi ve polipektomi ile tedavi edilmelidir. Çıkarılan bir polipte karsinom saptandığında senkron kanserler için önerilen yöntemlerden birisi uygulanır.

4.7. Özel Durumlar

4.7.1. Tıkayıcı Tümör

Perforasyon

Kolorektal karsinomların % 3-9'u perforasyona yol açar. Perforasyon tümörün olduğu yerde, rektum tıkayıcı kanserlerinde tümörün uzağında, sağ kolonda ve en sık çekumda olabilir. Perforasyon nedeni ile ameliyat edilen rektum kanserli hastalarda en basit girişim saptırıcı stoma ve drenajdır. Bu ameliyat yalnızca genel durumu çok bozuk hastalarda yapılmalıdır. Tıkayıcı rektum-kolon kanserinin neden olduğu sağ kolon delinmelerinde tercih edilmesi gereken subtotal kolektomidir. Subtotal kolektomiden sonra ileum, rektumla ağzlaştırılır. Bu işleme çoğu kez saptırıcı ileostomi eklenir. Anastomozun uygun görülmediği vakalarda uç ileostomi ve müköz fistül ya da Hartmann ameliyatı yapılır.

Tıkayıcı Kolon Kanserleri

Kalın barsak kanserli hastaların %8-24'i tıkanmaya ilişkin yakınmalarla başvururlar. Tıkanma vakalarının büyük bir kısmı sol kolondadır. Tıkanmanın sol kolonda sık görülmesinin başlıca nedenleri bu kesimde



4. REKTUM KANSERİ

barsak çapının giderek daralması, feçesin yarı ya da tam şekillenmiş olması ve tümörün çoğunlukla daraltıcı (annüler) karakteridir. Tıkayıcı rektum kanseri tedavisinde bir diğer seçenek subtotal ya da total kolektomi, peşinden rektum ile anastomoz yapılmasıdır. Bu yöntemin çeşitli avantajları vardır. Hastanın tek girişimle tümöründen kurtulması ve stoma sorunları ile karşılaşmaması kolektominin en belirgin avantajıdır. Subtotal kolektomi ameliyatının en önemli sakıncaları diare ve inkontinansdır. Tıkayıcı rektum kanserli hastaların prognozu diğer kanserli hastalara göre daha kötüdür. Bu vakalarda başta infeksiyon olmak üzere ameliyat sonrası komplikasyonlar daha sık, kolostomi gereksinimi daha fazla ve perioperatif mortalite oranları daha yüksektir.

4.7.2. Postoperatif Radyoterapi

Doksanlı yılların başına kadar rektum kanserinde standart tedavi tek başına cerrahi iken, bu tarihte yayınlanan prospektif randomize çalışmalar ile pT3-T4, N1-2 olgularda post-op RT ile lokal yinelemelerin istatistiksel anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. NSABP R-01 (%16'a %25, p:0.06) ve Medical Research Council (MRC) (%21'e %34, p:0.001) çalışmalarında elde edilen lokal kontrol avantajı genel sağkalım sonuçlarına yansımamıştır (1,2). 1990 yılında, lokal ileri evre olgularda (pT3-4, N1-2) tek başına cerrahiye eklenen adjuvan radyoterapi ve adjuvan kemoradyoterapinin etkinliğini araştıran faz III prospektif randomize çalışma sonuçlarının (Mayo/NCCTG79-47-51) yayınlanmasından sonra, "National Cancer Institute (NCI)" bu grup olgularda post-op kemoradyoterapi uygulamasını standart tedavi yaklaşımı olarak kabul etmiştir (3,4). Günümüzde ise bu olgularda standart yaklaşım adjuvan tedavinin cerrahi öncesi dönemde (neoadjuvan) uygulanmasıdır. Ancak acil durumlarda (obstrüksiyon, perforasyon) veya bazı merkezlerde protokol gereği olarak cerrahi uygulama öne alınabilmektedir. Postoperatif dönemde T3-T4, N1-N2 olgularda postoperatif kemoradyoterapi standart olarak uygulanmalıdır. Bu durumda cerrahi evrelemenin, prognostik faktörlerin net olarak bilinmesi ve adjuvan tedavinin buna göre belirlenmesi avantaj olarak görünse de hastaların tedavi uyumu ve yan etkiler açısından belirgin dezavantaj söz konusudur (German CAO/ARO/AIO-94). Alman çalışmasında preoperatif kemoradyoterapi ile postoperatif kemoradyoterapi prospektif randomize olarak karşılaştırılmış ve preoperatif uygulama lehine lokal kontrol avantajı elde edilmiştir (5). Bu çalışmanın uzun dönem sonuçlarında da lokal kontrol avantajı devam etmektedir (6). T3N0 olgularda yakın cerrahi sınır (Hollanda Çalışması), yüksek dereceli tümörler ve lenfovasküler yatak tutulumunda lokal yinelemeler yüksek olduğundan postoperatif kemoradyoterapi uygulanmalıdır (7).

Endikasyon

kT3-T4 ve/veya lenf nodu metastazı olan veya yüksek dereceli, cerrahi sınır yakın (<2 mm), lenfovasküler yatak tutulumu olan T3N0 olgularda operasyon sonrası adjuvan radyoterapi uygulanmalıdır.

Teknik

Radyoterapi alanı tümör yatağını 2-3 cm güvenlik sınırı ile içermelidir. Klinik hedef volüm presakral ve internal iliak lenfatikleri içermelidir. Anterior yapıları tutan T4 tümörler ve internal iliak lenf nodu tutulumu olan tümörlerde eksternal iliak lenf nodları, APR uygulanan olgularda tüm perineal skar klinik hedef volüme dahil edilmelidir.



4. REKTUM KANSERİ

Hastalar uygun pozisyonda yatırılmalı, alan içine giren ince bağırsak volümü fazla olan hastalarda, yüzüstü yatış pozisyonu tercih edilmelidir.

Çoklu alanlarla (3-4 alan) tedavi uygulanmalıdır. Teknik açıdan uygun olan merkezlerde görüntü klavuzluğu eşliğinde yoğunluk ayarlı radyoterapi teknikleri normal dokuları daha iyi korumak amacıyla tercih edilmelidir.

Doz

Klinik hedef volüme 25-28 fraksiyonda, günde tek fraksiyonla, 1.8 Gy FD, 45-50.4 Gy toplam dozda radyoterapi uygulanmalıdır. Radial cerrahi sınır pozitifliği veya nüks olgularda R1 rezeksiyon varlığında tümör yatağına 5.4 Gy ek doz uygulaması yapılmalıdır. İnce bağırsak dozları 45 Gy'in altında tutulmalıdır (peritoneal boşluk şeklinde volüm çizildi ise V45 Gy< 195 cc, ayrı ayrı ince bağırsak lopları çizildi ise V15 Gy< 125 cc).

4.8. Rektum Kanserinde Adjuvan Kemoterapinin Rolü

Kolon kanseri en sık karşılaşılan kanserlerden birisi olup en fazla araştırmanın yapıldığı kanser türlerindendir. Bunun sonucu olarak gerek metastatik gerekse küratif cerrahi sonrasında pek çok araştırma literatürde yer alır. En sık nüksler ilk iki-üç yılda olduğundan nüksleri azaltmak için küratif cerrahi sonrasında adjuvant kemoterapi etkinliği araştırılmış ve günümüzde belli evrelerde standart olarak önerilmiştir. Küratif cerrahi sonrasında adjuvant kemoterapi, hastalıksız sağ kalım ve tüm sağ kalım oranlarını lenf nodu tutulumu olan non metastatic kolon kanserinde artırdığı gözlenmiştir. Non metastatik hastada küratif cerrahi sonrasında verilen adjuvant kemoterapi mikrometastazları ortadan kaldırarak etki etmektedir. Nod pozitif yani evre III hastalıkta adjuvant tedavi standart olarak önerilmekte olup evre II hastalıkta belli risk gruplarında etkili olabileceği bildirilmiş olup bunların dışında ise tartışmalıdır. Tartışmalı olan gruplar genel olarak evre II kolon kanseri, yaşlı hastalar ve metastatik ancak cerrahi yapılan hastalardır. Lenf nodu pozitif hastada adjuvant kemoterapinin sağ kalıma mutlak katkısı %5-7 olup hastalıksız sağ kalımda rölatif olarak %30'luk bir avantaj sağlamaktadır.

1980'lerde fluorourasil ile başlayan adjuvant kemoterapi çalışmalarında ilk defa etkinlik araştırılmıştır. Başlangıçta fluorurasil folinik asit kombinasyonun sağ kalım üzerine olan anlamlı etkisi oksaliplatin eklenmesi ile daha belirgin olduğu saptanmıştır. Klasik olarak evre III kolon kanserinde FOLFOX (uzun infuzyon fluorurasil folinik asit oksaliplatin) veya oral bir kemoterapi ajanı olan kapesitabine ile/ oksaliplatin kombinasyonu kılavuzlarda kategori 1 olarak önerilmektedir (1).

Adjuvant kemoterapiye ne zaman başlanması gerektiği konusunda net bir standart olmamasına rağmen genel kabul gören görüş cerrahi sonrasında 6-8 haftada başlanmasıdır (2).

Tedavi süresi yaklaşık 6 aylık bir süreç olup daha uzun tedavi vermenin net bir faydası ortaya koyulamamıştır (3).

Lenf nodu negatif, T1 ve T2 tümörlerde adjuvant kemoterapi önerilmemektedir (1).

Evre 2 hastalıkta risk faktörleri içeren vakalarda adjuvant kemoterapi önerilebilir.



4. REKTUM KANSERİ

Tanımlanan bu risk faktörleri:

- Yetersiz lenf nodu diseksiyonu (12 den az çıkarılmış olması)
- Lenfovasküler invazyon
- Perforasyon
- Obstrüksiyon
- Kötü diferansiye patern
- Perinöral invazyon
- Pozitif marjin
- Mikrosatellit instabilite (MSI)

Monoklonal antikorların tedaviye eklenmesi (setuksimab veya bevacizumab) ek avantaj sağlamadığı için adjuvant tedavisinde rutin olarak kullanılmamaktadır.

Metastatik hastalıkta sağ kolon sol kolon tümörlerinin tedaviye yanıtları arasında farklılıklar bildirilse de adjuvant tedaviye yansımış standart olabilecek bir veri henüz yoktur.

4.9. Metastatik Hastalığa Yaklaşım

Hastaların oligometastatik olması, özellikle izole karaciğer metastazı olması küratif cerrahi olasılığını da gündeme getirmektedir.

Yaygın hastalığı olan hastalarda ise belirgin sağ kalım avantajı ve yaşam kalitesinde düzelme gözlenmiştir.

Metastatik kolon kanserinde başlangıçta aylarla sınırlı olan sağ kalım günümüzde 3 yıla ulaşmıştır. Kombinasyon kemoterapileri, biyolojik ajanlar ve hedefe yönelik tedavilerin eklenmesi ile belirgin sağ kalım avantajı sağlanmıştır.

Tanı konmasını takiben RAS mutasyonu bakılması gereklidir.

Kullanılan tedavideki ajanlar (4);

- I. Kemoterapi ajanları; Florurasil, folinik asit, oksaliptatin, irinotekan, kapestabine, S1
- II. EGFR üzerinden etkili olan panitumomab ve setuksimab (monoklonal antikor) RAS mutasyonu olanlarda etkili olmadığı gözlenmiştir.
- III. VEGF üzerinden etkili moleküller; bevacizumab, aflibercept, regorafenib
- IV. İmmünoterapi, PDL-1 inhibisyonu üzerinden etkili nivolumab, pemrolizumab. Mikrosatelite instabilite varlığı ile ilişkilidir.

Kemoterapi süresi net değildir. Hastanın tanındaki performans statüsü, komorbiditeleri, yaş, en önemli temel kriterlerden olup birinci sıra tedavi seçiminde belirleyici faktörlerdendir.

Tedaviye genellikle FOLFOX (florurasil folinik asit oksaliptatin) ile başlanıp progresyon olunca FOLFİRİ (florurasil folinik asit irinotekan) ile devam edilir. Ancak tersi de mümkündür. Anti VEGF tedavilerden bevacizumab için RAS veya RAF mutasyonu bakılmasına gerek olmadığından bu testlerin yapılamadığı ko-



4. REKTUM KANSERİ

şullarda her iki protokol ile birlikte kombine verilebilir. Anti VEGF tedavilerde, özellikle bevacizumab ile kanama, tromboemboli ve perforasyon riski bildirilmiştir. Bundan dolayı cerrahi ile arasında 1 ay olması önerilir. Ayrıca bu tedavi sırasında hastalara kan basıncı takibi yapılması uygundur.

Anti EGFR tedaviler sağ kolon tümörlerinde ve RAS/RAF mutasyonu olanlarda önerilmemektedir (5).

FOLFOX veya FOLFİRİ de sağ kalım oranları benzer olup yan etki profilleri farklılıklar göstermektedir (6). FOLFOX rejiminde oksaliplatine bağlı neuropati ön planda iken FOLFİRİ de irinotekana bağlı diare daha ön plandadır. Olası yan etkiler göz önüne alınarak hasta özelliklerine göre ilk basamak tedavi belirlenebilir. Bu rejimde tedavi kısıtlayıcı olan neuropati gelişmesi durumunda tek başına kapestabin +/- bevacizumab ile devam edilebilir (7).

Bu iki sıra tedaviyi alan ve progres olan hastalarda RAS / RAF mutasyonuna bakılmaksızın regorafenib tedavisi verilebilir.

Kombinasyon kemoterapilerini kaldırmayacağı düşünülen hastalarda monoterapi olarak irinotekan, kapestabine, setuksimab uygulanabilir.

İmmunoterapi 2. Basamak veya daha sonraki sırada mikrosatellit instabilitesi olan hastalarda tercih edilebilir. Ancak maliyeti oldukça yüksek tedavi olan ajanlardır.

Kapestabine el ayak sendromu denilen el ve ayaklarda soyulma, hassasiyet, tırnaklarda deformasyon ve dökülmeye kadar varabilen şiddette reaksiyona yol açabilmektedir. Kapestabine tek başına veya oksaliplatin (XELOX) ile kombine uygulanabilir.

Anti EGFR tedavide ise özellikle setuksimab ile akneiform lezyonlar yüzde, sırtta ve göğüs bölgesinde görülebilmekte olup genellikle bu yan etki etkinlik ile paralellik gösterebilmektedir.

Agresif tedavi gerektiren durumlarda FOLFOXİRİ uygun hastalarda seçilebilir. Toksisite daha fazla olmakla birlikte yanıt oranları da daha iyi gözükmemektedir. Ancak bu kombinasyona Anti VEGF tedavi eklenebilir, anti EGFR tedavilerle ilgili yeterli veri yoktur.

4.9.1. Rektum Kanseri Radyoterapinin Yeri (İntraoperatif Radyoterapi - SBRT)

IORT; operasyon sırasında lokal nüks açısından yüksek riskli olan operasyon yatağına, normal dokular korunarak yüksek doz radyoterapi uygulamasıdır. Elektron ışınları veya brakiterapi yöntemi ile uygulanabilir. Operasyon yatağına uygulanacak doz hasta ve tümör özelliklerine bağlı olarak değişmektedir. Genellikle 10- 20 Gy'lik tek doz uygulama yapılmaktadır. Seçilecek doz primer veya nüks hastalığın rezektabl veya unrezektabl olmasına, cerrahi sınırın mikroskobik veya makroskobik olarak pozitifliğine ve sonrasında uygulanacak eksternal radyoterapi dozuna bağlı olarak değişmektedir. IORT eksternal RT öncesi veya sonrasında boost olarak ta uygulanabilir. Mayo Klinik serisinde tanıda unrezektabl olgularda 45-50.4 Gy eksternal pelvik RT ve konkomitan KT uygulaması sonrasında R0 rezeksiyonda 10 Gy, R1 rezeksiyonda 10-12.5 Gy, R2 rezeksiyonda 15-20 Gy tek doz IORT uygulanmaktadır (1). Stereotaktik Radyoterapi olanağı



4. REKTUM KANSERİ

olan merkezlerde cerrahi sonrasında R1-R2 rezeksiyon varlığında ek doz uygulamaları Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT) şeklinde de uygulanabilir. Hastalarda yara iyileşmesinde gecikme, enfeksiyon, fistül gelişimi, periferik sinir hasarı gibi yan etkiler gelişebilir. Bu yan etkilerin sıklığı nüks tümörün boyutu, cerrahinin genişliği ve uygulanan tek fraksiyon RT dozuna bağlı olarak değişmektedir. Genel olarak %15-50 oranında yan etki bildirilmektedir. SBRT uygulamaları oligometastatik hastalıkta (karaciğer, akciğer, beyin) metastaz lokalizasyonlarına yönelik olarak tek veya çoklu fraksiyon şeklinde uygulanabilmektedir.

4.10. Multimodal Tedavi Yan Etkileri, Komplikasyonları ve Yönetimi

4.10.1. Cerrahi Tedaviye Bağlı

Lokal ileri anrezektabl, ancak uzak metastazı olmayan birçok hasta multimodal tedavi yaklaşımıyla tedavi edilirler. Bu hastalarda rezeksiyon olasılığı hastalığın yaygınlığına, cerrahin ameliyat becerisine ve hastanın kabul edeceği morbiditeye bağlı olarak değişir. Tek başına Radyoterapi , Lokal ileri anrezektabl hastalarda tedavi seçeneği olamaz. Bu nedenle Radyoterapi 'nin tek başına primer tedavide etkili olmadığı, sadece multimodal yaklaşımın bir parçası olarak kullanılabileceği rahatlıkla söylenebilir. Tek başına Radyoterapi çeşitli nedenlerle cerrahi uygulanamayacak hastalar için sunulabilecek bir tedavi seçeneğidir. Cerrahi tedavide primer amaç R0 radikal rezeksiyondur. Neoadjuvan tedavi cerrahi rezektability ve radikaliteyi artırsa da dikkatli planlanmış bir cerrahi ve titiz bir teknik başarı için en yaşamsal faktörlerdir. Total pelvik ekzentasyon seçilmiş Lokal ileri anrezektabl hastalar için bir cerrahi seçenektir. Genellikle, cerrahi seçenek olarak total pelvik ekzentasyon uygun görülen hastalarda multimodal tedavi ilkeleri geçerli olup RT ve/veya KT'de tedaviye eklenir. Eksternal RT ve cerrahi tedavi birlikte anrezektabl LİRK'te lokal nüksü engellemek ve sağ kalımı artırmak amaçları ile uzun zamandır kullanılmaktadır. RT preoperatif veya postoperatif dönemde, KT ile birlikte veya tek başına kullanılabilir. Anrezektabl lokal ileri tümörlerin standart tedavisi preoperatif KRT ve ardından cerrahidir. İnkomplet rezeke edilmiş (tam rezeke edilememiş) ve mikroskopik rezidü kalan hastalara uygulanan postoperatif RT (adjuvan RT) sağ kalımı artırmakta ve lokal nüksü azaltmaktadır, ancak geride gros (makroskopik) rezidü kalan hastalarda daha az yararlı olmaktadır.

Bu tedavi esnasında cerrahi tedaviye ait komplikasyonlar olarak; kanama, obstrüksiyon ve perforasyon olasılıklarını unutmamak gerekir.

4.10.2. Radyoterapiye Bağlı

Radyoterapi lokal bir tedavi yöntemidir. Etki ve yan etkiler radyasyon uygulanan bölgede ortaya çıkar. Amaç tümöre maksimum doz uygularken, çevre normal doku ve organları maksimum ölçüde radyasyondan korumaktır. Ancak tedavi sürecinde tedavi alanı içinde kalan sağlıklı hücreler de bir miktar radyasyona maruz kalarak, radyasyondan etkilenmektedir. Ortaya çıkabilecek yan etkiler çoğu zaman hafif olmakla beraber, bazı hastalarda daha şiddetli yan etkiler oluşabilmektedir. Rektum kanseri tedavisinde pelvik alana RT uygulanmakta ve olası yan etkiler bu bölgede ortaya çıkmaktadır. Yan etki sıklığı ve şiddeti hasta ve tedavi özelliklerine bağlı olarak değişmektedir. Hastada var olan diyabet, damar hastalıkları, kronik



4. REKTUM KANSERİ

enfeksiyonlar, geçirilmiş operasyonlar ve buna bağlı gelişen batin içi yapışıklıklar yan etkilerin sıklığı ve şiddetini arttıran hastaya bağlı faktörlerdir. Tedavi alanının boyutları, fraksiyon başına uygulanacak doz, toplam doz, uygulanan tedavi yöntemi (konformal, yoğunluk ayarlı veya volümetrik ark RT) gibi tedavi tekniğine bağlı parametreler de yan etkileri belirgin olarak etkilemektedir. RT'ye bağlı gözlenen yan etkiler erken ve geç yan etkiler olarak ikiye ayrılmaktadır. Erken yan etkiler tedavinin 2. Haftasından itibaren başlayan ve ilk 6 ayda ortaya çıkabilen yan etkilerdir. Normalde bu etkilerin tedavi sonrasındaki 10 günlük dönem içinde azalarak geçmesi gerekmektedir. Bu etkiler genellikle kalıcı hasar bırakmayan ve destek tedavi ile oldukça iyi bir şekilde sağaltım sağlanabilen yan etkilerdir. Geç yan etkiler ise tedavi sonrası 6. aydan itibaren ortaya çıkan ve genelde kalıcı hasara neden olan yan etkilerdir. Genel olarak medikal tedaviye yanıt vermez ve sağaltım için cerrahi rezeksiyonlar gerektirebilen yan etkilerdir.

En sık görülen erken yan etkiler RT alanındaki deri bölgesinde oluşmakta olup ciltte kızarıklık, hassasiyet, kaşıntı, kıllarda dökülme, soyulma, enfeksiyon, kuruma ve renk değişikliğidir. Tedavi alanı içine bağırsaklar ve mesane girdiği için bu organların iç yüzünü döşeyen mukoza hücrelerinin radyasyondan etkilenmesine bağlı olarak karın ağrısı, gaz hissi, bağırsak motilitesinin artmasına bağlı olarak sulu dışkılama, hafif veya ciddi diyare, dışkılamada zorlanma, makatta yanma-ağrı, makattan kan gelmesi (radyasyon proktiti), idrar sıklığında artma, idrar yaparken ağrı-yanma-zorlanma, idrarda kan gelmesi gibi yan etkiler görülebilir. Geç yan etkiler ise; bağırsaklarda kalıcı villus kayıplarına bağlı kronik beslenme bozuklukları, sitrütür, yapışıklıklar, anastamoz kaçağı, ileus ve perforasyondur. Mesane hasarına bağlı radyasyon sistiti ve hematüri, fistül ve perforasyon ortaya çıkabilmektedir. Alman çalışmasında mesane ve incebağırsak fistül oranları sırasıyla (mesane fistül: postop kolda %2, perop kolda %1, ince bağırsak postop kolda %1, perop kolda %0) olarak bildirilmiştir (1). Sakral bölgedeki sinirlerin etkilenmesine bağlı olarak geç dönemde his kaybı bildirilmiştir (2).

Fertil çağındaki kadın ve erkek hastalar radyasyon tedavisi öncesinde testis ve overlerin radyasyondan etkilenmesi konusunda mutlaka uyarılmalıdır. Yüksek radyasyona maruz kalma sonrasında testis ve over fonksiyon kayıpları ortaya çıkmaktadır. Bayan hastalar için RT öncesinde over transpozisyonu mutlaka önerilmelidir. Fertilitate çağındaki tüm olgularda tedavi öncesinde yumurta saklanması (sperm veya oocyt bankası) konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Bayan hastalarda vajen tedavi alanı içine gireceğinden vajinal kuruluk ve ileri dönemde darlıklar gelişebilir hastalar bu açıdan bilgilendirilmeli ve tedavi sonrasında vajinal dilatasyon ve lubrikanlar önerilmelidir. Uzun dönemde (10-15 yıl sonrasında) çok düşük oranda radyoterapiye bağlı ikincil kanser oluşabilmektedir (3).

4.11. Rektum Kanserli Hastanın İzlemi

Tedavi sonrası izlem, başarıyla tedavi edilen (yani bilinen rezidüel hastalığı olmayan) Evre I-Evre III hastalarında, 2 yıl boyunca her 3-6 ayda bir, ardından toplam 5 yıl boyunca her 6 ayda bir hikaye ve fizik muayene; başlangıçta ve 2 yıl boyunca her 3-6 ayda bir, sonrasında T2 veya daha ileri evrede olan hastalarda sonraki 5 yılda her 6 ayda bir CEA) testi yapılmalıdır. Rezeksiyondan yaklaşık 1 yıl sonra kolonoskopi önerilir (obstrüksiyona neden olan lezyon nedeniyle preoperatif olarak yapılmadıysa rezeksiyondan yaklaşık



4. REKTUM KANSERİ

6 ay sonra). Kolonoskopinin her yıl tekrarlanmasını gerektiren ileri adenom (villöz polip, polip >1 cm veya yüksek derecede displazi) görülmedikçe 3.yılda ve ardından her 5 yılda bir kolonoskopinin tekrarlanması önerilir. Elli yaşından önce kolorektal kanser gelişen hastalarda daha sık kolonoskopi yapılması gerekebilir. AAR (Aşağı Anterior Rezeksiyon) yapılan hastalarda rektum anastomozunda lokal nüksü değerlendirmek amacıyla 5 yıl boyunca her 6 ayda bir proktoskopi yapılmalıdır. Evre II ve III hastalarda ilk 3-5 yıl içinde yıllık toraks, abdomen ve pelvis BT taramaları tavsiye edilir. Rutin PET taraması önerilmez.

Hikaye ve fizik muayene amacıyla 3 aylık aralarla poliklinik muayenesi Evre III hastalık tanısı konan hastalar için daha yararlı olabilirken, Evre I tanısı alan hastaların bu kadar sık görülmesi gerekli olmayabilir (örneğin, her 6 ayda bir görülebilirler). Bu prensip esas olarak orijinal hastalığın nüksünü izlemek için kullanılan CEA testi için de geçerlidir.

Mevcut bilgilerimiz, kolorektal kanser hikayesi olan hastalarda özellikle rezeksiyondan 2 yıl sonra ikinci bir kanser gelişme riskinin yüksek olduğunu gösterdiğinden, izlem kolonoskopileri esas olarak metakron poliplerin tanımlanması ve çıkarılmasını hedeflemektedir. Ayrıca tedavi sonrası izlem kolonoskopisi sayesinde özgün kolorektal kanser nüksleri erken saptanmakta ve sağkalım artırılabilir. Özellikle akciğer ve karaciğerde potansiyel olarak rezektabl metastatik lezyonların varlığının izlenmesi için BT taraması önerilir. Rezeke edilmiş erken evre kolorektal kanseri olan vakaların izleminde tedavi sonrası rutin PET taraması tavsiye edilmez. Ayrıca, metastatik hastalığa ait diğer kanıtların olmadığı durumlarda metastatik hastalığı saptamak amacıyla rutin PET taraması yapılmaz.

4.12. Lokal Yineleyen Rektum Kanseri Multidisipliner Yaklaşım

Bu vakalarda elbette ki cerrahi tedavi tüm tedavi sürecinin belkemiğini oluştursa da sadece cerrahi uygulanan vakalarda hem lokal nüks hem de uzak metastaz olasılığı yüksektir. Benzer şekilde tek başına uygulanan kemoterapi veya radyoterapi de yine yüksek başarısızlık oranı ile seyrederek. Bu nedenle kemoterapi ile daha duyarlı hale getirilen tümör hücrelerine verilen radyoterapi sonrasında uygulanan cerrahi ile tümörün kalıntı bırakmadan temizlenmesi ve bu sayede lokal tümör kontrolünün sağlanması olasılığı çok daha fazlalaşır. Bu cerrahi uygulamaları ve bu denli ileri evre hastalığı tedavi etme işi bu konuda uzmanlaşmış ve altyapısını bu tür tedavilere göre yapılandırmış merkezlere bırakmakla hem uygulanabilirlik hem de başarı şansı artabilmektedir. Posterior yerleşimli nüks tümörlerde posterior pelvik ekzentasyon yapılır. Sakrum invazyonu varsa, nüks tümör fikse ise en iyi cerrahi tedavi seçeneği, distal sakrektomidir. Ayrıca bu hastaların derin ven trombozu açısından da en yüksek risk grubu kabul edilerek profilaksiye alınmaları önemlidir.

4.13. Rektum Kanseri Tanı ve Tedavi Algoritması

Polipte Kanser

Endoskopik olarak çıkarılmış adenomatöz polip veya villöz adenom olgularında bir karar vermeden önce cerrah patolojla görüşmeli ve hastayı bilgilendirmelidir. Malign rektal polip, muskularis mukoza boyunca ve submukoza içine invaze olan kanser olarak tanımlanmaktadır (pT1). Aksine, karsinoma in situ olarak



4. REKTUM KANSERİ

sınıflandırılan polipler (pTis) submukoza içine penetre olmamıştır ve bu nedenle bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmazlar.

Polip tam olarak eksize edilmişse, adenomlar (tübüler, tübülovillöz veya villöz) olan hastalarda ve olumlu histolojik özelliklere sahip invaziv kanser olan hastalarda pediküllü veya sesil polipler için ek cerrahi girişim gerekli değildir. Olumlu histolojik özellikler; grade 1 veya 2 lezyonlar, anjiyolenfatik invazyonun olmamasını ve negatif rezeksiyon sınırları olarak sıralanabilir.

Bununla birlikte tam olarak çıkarılmış, tek örnekten oluşan, histolojik özellikleri uygun ve eksizyon sınırları temiz sesil polipli hastalarda, ek cerrahi yapılmadan izlenme seçeneğine rağmen, radikal cerrahinin de bir seçenek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır; zira sesil polipleri olan hastaların %10'unda lenf nodu metastazı riski vardır.

Pediküllü ve sesil polipler olumsuz histopatolojik özellikler; grade 3 veya 4, anjiyolenfatik invazyon veya eksizyon sınırında pozitiflik olarak sıralanabilir. Pozitif rezeksiyon sınırı tanımı konusunda halen bir görüş birliği olmadığı da bilinmelidir. Pozitif sınır transeksiyonun yapıldığı sınırın 1-2 mm içinde tümörün varlığı ve transeksiyon sınırında diyatermi izinin içinde tümör hücrelerinin varlığı olarak tanımlanmıştır.

Değerlendirmeye alınamayan veya patolojisi uygun olmayan parçalanmış örnek veya sınırlara sahip pediküllü veya sesil polipler için transanal eksizyon veya transabdominal radikal rezeksiyon önerilir.

Polipleri rezeke edilen tüm hastalarda eş zamanlı diğer polipleri ortadan kaldırmak için total kolonoskopi ve takip için uygun endoskopi planlaması yapılmalıdır.

T1 ve T2/N0 Rektum Kanseri Tedavi

Lenf nodu negatif T1 ve T2 lezyonlar transanal lokal eksizyonla (T2 için güçlü biçimde önerilmez) ya da transabdominal radikal rezeksiyon ile tedavi edilir. T2 lezyonlarında tek başına lokal eksizyonu takiben lokal nüks oranları %11-45 arasında olduğundan lenf nodu tutulumu olmayan T2 tümörleri için lokal eksizyon iyi bir seçenek değildir. ERUS veya MRG ile T1-2, N0 olarak evrelendirilen ve olumsuz patolojik özellikleri olmayan (lenfovasküler invazyon veya perinöral invazyon yok; boyutu 3 cm'den küçük; iyi orta derecede diferansiye) seçilmiş lezyonlarda eksizyon sınırları negatif olmak üzere lokal eksizyon transabdominal rezeksiyona benzer sonuçlar verebilir. İyi-diferansiye T1 kanserleri olan olgularda postoperatif adjuvan tedavi önerilmemektedir. Lokal eksizyon sonrasında patolojik incelemesi kötü diferansiye histoloji, pozitif sınır veya lenfovasküler invazyon gösterirse transabdominal radikal rektum rezeksiyonu yapılmalıdır. Eksize edildiğinde sınırları negatif olan ve kötü prognostik faktörleri olmayan T2 kanserlerinde adjuvan tedavi veya transabdominal radikal rektum rezeksiyonu seçeneklerdir. Transabdominal radikal rektum rezeksiyonunun tercih edilmediği postoperatif adjuvan KT/RT verilen hastalarda, lenf nodu durumu bilinmediği için yetersiz tedavi riskinden kaçınmak amacıyla sistemik KT adjuvan tedavi olarak kabul edilmelidir.

Lokal eksizyona uygun olmayan T1 - T2 olan hastalarda transabdominal rezeksiyon yapılır. pT1 veya pT2 lezyonlarına radikal cerrahiden sonra adjuvan tedavi endikasyonu yoktur. Patolojik lenf nodu-negatif T3



4. REKTUM KANSERİ

lezyonları (pT3, N0, M0) veya patolojik lenf nodu-pozitif lezyonları (pT1-3, N1-2) olan hastalar postoperatif sistemik KT alırlar. Genellikle postoperatif adjuvan KT 6 ay önerilir.

T3 veya N + Rektum Kanseri

Klinik olarak rezektabl T3, N0 veya herhangi bir T, N1-2 olarak evrelendirilen lezyonlar başlangıçta preoperatif KRT ile tedavi edilmelidirler. Preoperatif RT/KRT alan hastalara neoadjuvan tedavinin tamamlanmasından 4-8 ya da 5-10 hafta sonra transabdominal radikal rezeksiyon yapılır. Bu hastalarda postoperatif patoloji sonuçlarından bağımsız olarak ortalama 6 ay boyunca adjuvan sistemik KT verilir.

T3, N0 veya herhangi bir T, N1-2 şeklinde karakterize edilen, başlangıçta transabdominal rezeksiyonla tedavi edilen, daha sonra patolojik olarak pT1-2, N0, M0 şeklinde evrelendirilen hastalar sadece izleme alınır. Başlangıç tedavisi olarak gerçekleştirilen transabdominal rezeksiyonun ardından pT3, N0, M0 veya pT1-3, N1-2, M0 olarak evrelendirilen hastalar posoperatif RT ve adjuvan sistemik KT alırlar. Her ne kadar bu alt grupta yer alan hasta sayısı azsa da transabdominal rezeksiyon sonrasında cerrahi sınırları temiz kenarları temiz ve olumlu prognostik özelliklere sahip proksimal rektum yerleşimli patolojik incelemede pT3, N0, M0 olan bazı hastalarda RT'nin yararı küçüktür ve tek başına posoperatif sistemik adjuvan KT düşünülmelidir.

T4 Lezyonları ve/veya Lokal Olarak Anrezektabl Rektum Kanseri

T4 ve/veya lokal olarak anrezektabl hastalığı olan olgular preoperatif KRT ile tedavi edilirler. Preoperatif KRT'yi takiben transabdominal radikal rezeksiyon düşünülmelidir. Postoperatif patoloji sonuçlarından bağımsız olarak ortalama 6 ay boyunca adjuvan sistemik KT verilir.

Eş Zamanlı Metastaz / Rezektabl Hastalık

Rezektibl karaciğer veya akciğer metastazı olan evre IV hastalarında (herhangi bir T, herhangi bir N, M1) başlangıç tedavisi seçenekleri şunlardır:

- 2-3 ay kombine,
- Metastazların veya rektum lezyonunun aşamalı veya eş zamanlı rezeksiyonu,
- Sürekli infüzyon palyatif kombine Kemoterapi. Son seçeneğin eklenmesinin amacı cerrahiden önce hastalığın lokal kontrolü için mikrometastazların erken eradikasyonu amacıyla palyatif sistemik tedavi ve ardından konsolide edici KRT'dir. Neoadjuvan tedavi alan son 3 gruptaki hastada bu tedavinin tamamlanmasından 5-10 hafta sonra cerrahi yapılmalıdır.

Başlangıçta cerrahiye alınan hastalarda adjuvan tedavi hastalığın patolojik evrelemesine bağlıdır. Başlangıçta cerrahi tedaviye alınan hastalardan sistemik hastalığa göre pelvik nüks açısından yüksek risk altında olanlarda (patoloji sonucunda pT3-4, herhangi bir N veya herhangi bir T, N1-2 olarak evrelendirilen hastalık) yaklaşımla postoperatif KRT (kemoterapi ardından eş zamanlı KRT ardından toplam 6 ay KT) önerilir.

Neoadjuvan KRT alan hastalar için adjuvan tedavi neoadjuvan tedavi rejimlerine göre farklılıklar gösterir.



4. REKTUM KANSERİ

Eş Zamanlı Metastaz/Anrezektabl Hastalık

Herhangi bir anrezektabl veya diğer medikal sorunları nedeniyle ameliyat edilemeyecek hastalarda tedavi yaklaşımı, semptomatik veya asemptomatik olup olmamalarına göre değişir. Semptomatik hastalar tek başına KT veya kombine terapi, rektumdaki lezyonun rezeksiyonu veya lazer kanalizasyon veya kolostomi ya da stent ile tedavi edilir. Primer tedaviyi metastatik hastalık için aktif KT takip etmelidir.

Anrezektabl olduğu kabul edilen asemptomatik karaciğer veya akciğer metastazı olan hastaları rezeksiyon adayı haline getirmek için metastatik hastalığa yönelik kullanılan başlangıç tedavisine benzer KT kullanılır. Potansiyel olarak dönüştürülebilir hastalarda yüksek cevap oranına sahip preoperatif KT rejimleri kullanılmalıdır ve bu hastalar preoperatif KT'den 2 ay sonra ve tedavi sürdüğü sürece her 2 ayda bir rezeksiyon açısından yeniden değerlendirilmelidir.

Eğer hastada kısa süre içinde ortaya çıkma olasılığı yüksek obstrüksiyon riski veya masif akut kanama riski varsa primer tümörü çıkarmak amacıyla palyatif cerrahi yapılmalıdır. Belirgin, şiddetli semptomları olmayan hastalarda primer lezyon için rutin palyatif rezeksiyon yapılmamalıdır. Bu hastalarda primer lezyon komplikasyonları nadirdir ve primer lezyonun çıkarılması sistemik KT'ye başlanmasını geciktirir.

Saptanabilir tüm metastatik hastalık tedavi edilebildiğinde metastatik hastalığın ya tek başına ya da rezeksiyonla kombine olarak ablatif tedavisi düşünülebilir.

Preoperatif tedaviye cevap vermeyen anrezektabl metastatik hastalığı olan hastalar ilerlemiş veya metastatik hastalık için sistemik KT alabilirler.

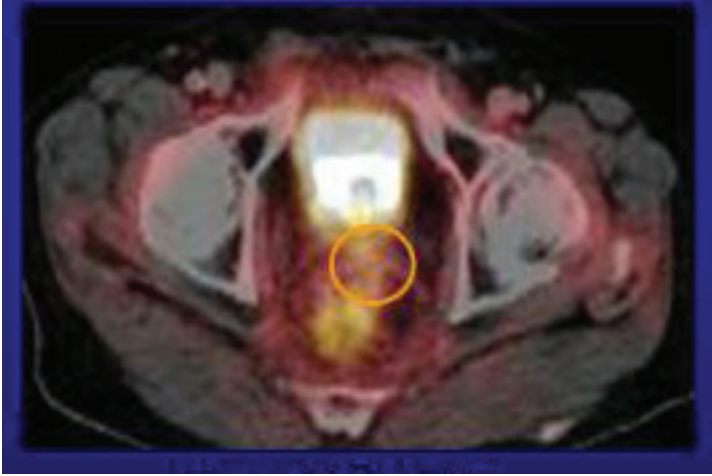
Postoperatif İzlem

Tedavi sonrası izlem, başarıyla tedavi edilen (yani bilinen rezidüel hastalık olmayan) Evre I-Evre III hastalarında, 2 yıl boyunca her 3-6 ayda bir, ardından toplam 5 yıl boyunca her 6 ayda bir hikaye ve fizik muayene; başlangıçta ve 2 yıl boyunca her 3-6 ayda bir, sonrasında T2 veya daha ileri evrede olan hastalarda sonraki 5 yılda her 6 ayda bir CEA testi yapılmalıdır. Rezeksiyondan yaklaşık 1 yıl sonra kolonoskopi önerilir (obstrüksiyona neden olan lezyon nedeniyle preoperatif olarak yapılmadıysa rezeksiyondan yaklaşık 6 ay sonra). Kolonoskopinin her yıl tekrarlanması gerektiren ileri adenom (villöz polip, polip >1 cm veya yüksek derecede displazi) görülmedikçe 3. yılda ve ardından her 5 yılda bir kolonoskopinin tekrarlanması önerilir. Elli yaşından önce kolorektal kanser gelişen hastalarda daha sık kolonoskopi yapılması gerekebilir. AAR yapılan hastalarda rektum anastomozunda lokal nüksü değerlendirmek amacıyla 5 yıl boyunca her 6 ayda bir proktoskopi yapılmalıdır. Evre II ve III hastalarda ilk 3-5 yıl içinde yıllık toraks, abdomen ve pelvis BT taramaları tavsiye edilir. Rutin PET taraması önerilmez.

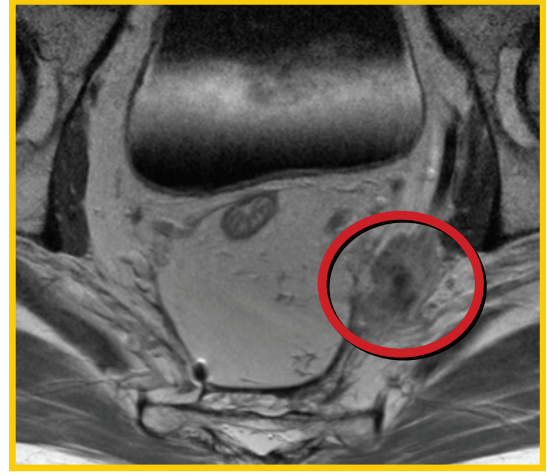
Hikaye ve fizik muayene amacıyla 3 aylık aralarla poliklinik muayenesi Evre III hastalık tanısı konan hastalar için daha yararlı olabilirken, Evre I tanısı alan hastaların bu kadar sık görülmesi gerekli olmayabilir (örneğin, her 6 ayda bir görülebilirler). Bu prensip esas olarak orijinal hastalığın nüksünü izlemek için kullanılan CEA testi için de geçerlidir.

Mevcut bilgilerimiz, kolorektal kanser hikayesi olan hastalarda özellikle rezeksiyondan 2 yıl sonra ikinci bir kanser gelişme riskinin yüksek olduğunu gösterdiğinden, izlem kolonoskopileri esas olarak metakronoz poliplerin tanımlanması ve çıkarılmasını hedeflemektedir. Ayrıca tedavi sonrası izlem kolonoskopisi sayesinde orijinal kolorektal kanser nüksleri erken saptanmakta ve sağkalım artırılabilir. Özellikle akciğer ve karaciğerde potansiyel olarak rezektabl metastatik lezyonların varlığının izlenmesi için BT taraması önerilir. Rezeke edilmiş erken evre kolorektal kanseri olan vakaların izleminde tedavi sonrası rutin PET taraması tavsiye edilmez. Ayrıca, metastatik hastalığa ait diğer kanıtların olmadığı durumlarda metastatik hastalığı saptamak amacıyla rutin PET taraması yapılmaz.

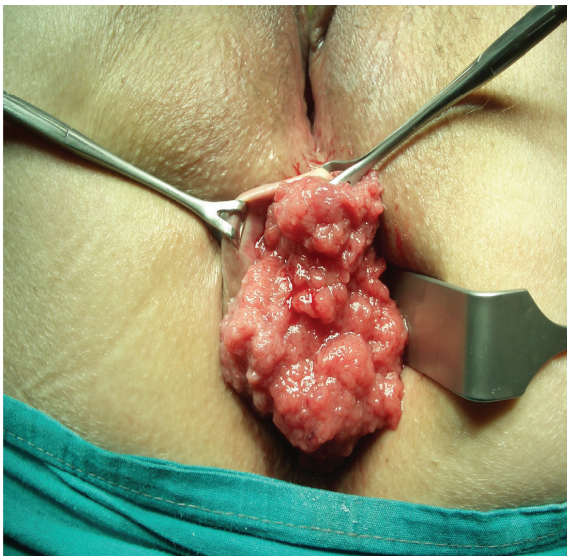
ŞEKİLLER



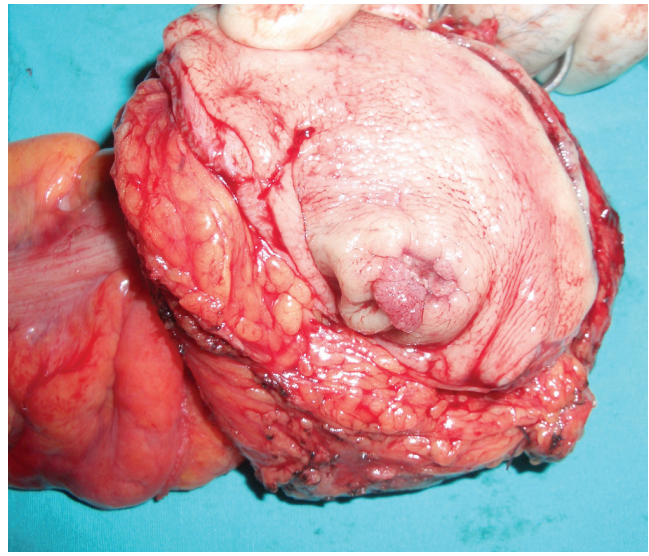
Şekil 1.



Şekil 2.



Şekil 3.



Şekil 4.



5. ANAL KANSERLER

Bu bölgenin malign lezyonlarını bildiren çoğu raporda malignitenin yerleşim yerinin anatomik tanımlanmasında karışıklıklar vardır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) bu bölge için kabul gören ortak bir tanımlama getirmişlerdir.

Buna göre anal kanal anorektal halkanın üst hizasından anüse kadar olan kısımdır. Esas Cerrahi anal kanal dentate çizgi'den (mukokutanöz bileşke) başlar ve anal girime kadar uzanır. Perianal deri (anal sınır) kıl gibi deri eklerinin görüldüğü kısım olarak tanımlanır, dış sınır konusunda tam bir fikir birliği olmasa da çoğu yazarlar anal girimden itibaren lateral ve distal yönde 5-6 cm'lik uzanımı kabul etmektedir. Dentate çizginin yukarısındaki ilk 12 mm'lik kısmı "Transizyonel zone veya geçiş bölgesi" olarak bilinir. Burasının varlığı dolayısıyladır ki immatür metaplazik doku rektumdan yukarıya doğru uzanır ve dentate çizginin 6-8 cm proksimalinde bile intraanal Skuamöz Hücreli Kanser (SCC) bulunabilir. Bu bölgenin diğer bir özelliği de İnsan Papilloma Virüs (HPV Tip 16) enfeksiyonuna karşı duyarlı olmasıdır. Linea Dentata'nın lenfatik drenajı superior rektal lenfatikler yolu ile inferior mezenterik, lateral' de iliak lenf bezlerine olurken, bu çizginin altında drenaj primerolarak inguinal lenf bezlerine olup aynı zamanda inferior ve superior rektal lenf bezlerine de olmaktadır (Şekil 2). Bu bölgedeki lezyonları tanımlamak için kullanılan daha basit bir sınıflamaya göre ise 3 anatomik bölge tariflenir;

- 1- Anal Kanal Lezyonları: Kalçaların hafifçe ayrılmasına rağmen görülemeyen veya tam olarak görülemeyen kısmın lezyonları,
- 2- Perianal Lezyonlar: Kalçaların hafifçe çekilmesi sonrası tam olarak görülebilen ve anal girimin çevresindeki 5 cm yarıçaplı kısmı içeren lezyonlar,
- 3- Perine Deri Lezyonları: Anal girimin 5 cm yarıçaplı alanın dışında kalan kısımda görülen lezyonlardır.

Patolojik Terminoloji

Anatomik tarifteki karmaşıya benzer şekilde bu bölge lezyonlarında patolojik terminolojide de karmaşıya vardır. Bunun önüne geçilmesi amacıyla kabul edilen Dünya Sağlık Örgütü (WHO) anal karsinomun güncel sınıflamasında; kloakojenik, transizyonel, keratinize ve bazaloid tanımları ortadan kaldırmış olup tüm alt guruplar tek bir jenerik başlık altında (skuamöz hücreli karsinom başlığı altında) toplanmıştır.

5.1. Prekanseröz lezyonlar

Benign perianal bölge hastalıkları daha önce etyolojik etken sayılırken artık bu görüş değişmektedir. Bugün hastalığın etiolojisinde kronik yüksek risk genotipli İnsan Papilloma Virüs (HPV) enfeksiyonu, Aynı anda farklı HPV tipleriyle enfeksiyonun bulunması, Servikal displazi veya kanser, HIV pozitifliğinin varlığı, düşük CD4 sayısı, sigara kullanımı, anal ilişki ve solid organ naklini takiben immunosupresyon kullanımının rol oynadığı kabul edilmektedir. Düşük riskli HPV alt tipleri sadece düşük dereceli dispazilerde görülürken yüksek riskli olan HPV alt tiplerine (16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 50, 51, 53, 56, 58, 59, 68) sıklıkla yüksek dereceli displazilerde rastlanır. Tip 16 ve 18 ise anal kanser için yapılan epidemiyolojik çalışmalarda en sık rastlanan tiplerdir.



5. ANAL KANSERLER

5.2. Tanısal Çalışma ve Evreleme

Tarama

Bölgenin lezyonlarının servikal kanserlerle benzerlikler göstermesi dolayısı ile servikal kanserdeki benzer tarama testlerinin (Pap smear testi) yapılabilirliği düşüncesini ortaya atmıştır. Test, küçük serum fizyolojik veya su ile ıslatılmış bir fırçanın anal girimden ve anal kanaldan hafifçe bastırılması ve çevrilmesi ile alınan döküntü hücre materyalinin lam üzerine alınıp standart Papanicolaou tespiti yapılmasına ve incelenmesine dayanır. Sensitivitesi %50-95 arasındadır.

Klinik Görünüm ve Evreleme

Hastaların çoğunda başvuru nedeni rektal kanamadır. Diğer bulgular rektal ağrı ve/veya rektumda kitlenin bulunmasıdır. Hastaların beşte birinde ise başvuru anında anamnezde şikâyet saptanmaz. Semptomların süresinin prognostik önemi yoktur. Akıntı, inkontinans, barsak alışkanlıklarında değişiklik, pelvik ağrı, vajenden gaz ve gaita gelmesi ilerlemiş lezyon varlığını düşündüren şikâyetlerdir. Tenesmus ve ağrılı defekasyon sfinkter mekanizmasındaki tutulumu gösteren bir bulgudur. Hastalıkta hekime başvuru genellikle geç olup başvuru anındaki tümör büyüklüğü 3-4 cm arasındadır. Nadiren hasta diğer bulgular çıkmadan inguinal bölgede kitle şikâyeti ile de başvurabilir. Bu primer tümörün diğer bulgulara neden olmaksızın metastaz yapmasının bir belirtisidir. Bazen tümör rastlantısal olarak patolojiye gönderilen hemoroidektomi piyeslerinin incelenmesi esnasında rastlantısal olarak konabilir. Prognoz primer anal karsinomun büyüklüğü, bölgesel lenf bezlerine ve ekstrapelvik bölgelere yayılmasıyla ilişkilidir. 2 cm'den büyük olmayan ve kemo- radyoterapi ile tedavi edilen tümörlerde 5 yıllık yaşam şansı yaklaşık %80 iken, büyüklüğün 5 cm veya üstünde olduğu ve aynı tedaviyi alan olgularda bu oran %50'ye inmektedir. Başvuru anında lenf bezlerine metastaz oranı farklılık göstermekle beraber %10-40 arasındadır.

Metastaz saptanan lenf bezlerinin büyüklüğünün 0,5 cm'nin altında olması rutin USG, BT ve PET tetkikinin yapılmasının lenf bezlerinin tutulumu açısından değerlendirmede yeterli olmayacağını düşündürmektedir. Anal karsinom tümörlerinin %60-70'i başlangıçta I ve II. Evre olarak evrelendirilmektedir. Eş zamanlı inguinal lenf bezi metastazı sıklığı ise %6,4'tür. Kolon ve rektumun aksine Dukes evreleme sisteminin kullanılması uygun değildir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC)'nin kabul ettiği TNM sınıflaması yaygın olarak kullanılmaktadır. Anal karsinomun evrelemesi için dikkatli muayenenin yanı sıra, anestezi altında muayene, Endoanal ultrasonografi (EAUS), Bilgisayarlı Tomografi ve Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI) tetkiklerinin kullanılması gereklidir.



5. ANAL KANSERLER

Tablo 1. Anal Kanal ve Perianal Bölge Kanserleri Evrelemesi

ANAL KANAL	PERİANAL BÖLGE
Primer Tümör T1 Tümör çapı 2 cm ya da daha az T2 Tümör çapı 2-5 cm T3 Tümör çapı 5 cm'den büyük T4 Tümör komşu organ invazyonu yapmış invazyon yapmış (kıkırdak,kas, kemik) TX Primer karsinom tanımlanmamış	Primer Tümör T1 Tümör çapı 2 cm ya da daha az T2 tümör çapı 2-5 cm T3 Tümör çapı 5 cm'den büyük T4 Tümör çapı derin ekstradermal yapılara (vajina, mesane, üretra vb.) TX Primer karsinom tanımlanmamış
Bölgesel Lenf Bezleri N1 Perirektal lenf bezlerine metastaz N2 Tek taraflı internal iliak veya inguinal lenf bezlerine metastaz N3 Tek taraflı perirektal ve inguinal lenf bezlerine veya iki taraflı internal iliak veya iki taraflı inguinal lenf bezlerine metastaz NX Bölgesel lenf nodülleri tanımlanmamış	Bölgesel Lenf Bezleri N1 Bölgesel lenf bezlerinde tek tarafı mobil metastaz N2 Bölgesel lenf bezlerinde iki taraflı mobil metastaz N3 Bölgesel lenf bezlerine fiks metastaz NX Bölgesel lenf nodülleri tanımlanmamış
Histolojik Evre G1: İyi diferansiye G2: Orta derecede diferansiye G3: Kötü diferansiye G4: Diferansiye olmayan GX: Evrelemesi yapılamayan	
Uzak Metastaz M1 Uzak metastaz var MX Uzak metastaz tanımlanmamış	Uzak Metastaz M1 Uzak metastaz var MX Uzak metastaz tanımlanmamış
Evreleme Evre 0 Tis N0 M0 Evre I T1 N0 M0 Evre II T2-3 N0 M0 Evre IIIA T1-3 N1 M0 T4 N0 M Evre IIIB T4 N1 M0 T1-4 N1-3 M0 Evre IV T1-4N1-3M1	Evreleme Evre 0 Tis N0 M0 Evre I T1 N0 M0 Evre II T2-4 N0 M0 Evre III T4 N0 M0 T1-4 N1 M0 T1-4 N1-3M



5. ANAL KANSERLER

5.3. Perianal Bölge Kanserlerine Multimodal Yaklaşım -Cerrahi

Anal İntraepitelial Neoplazi (AIN)

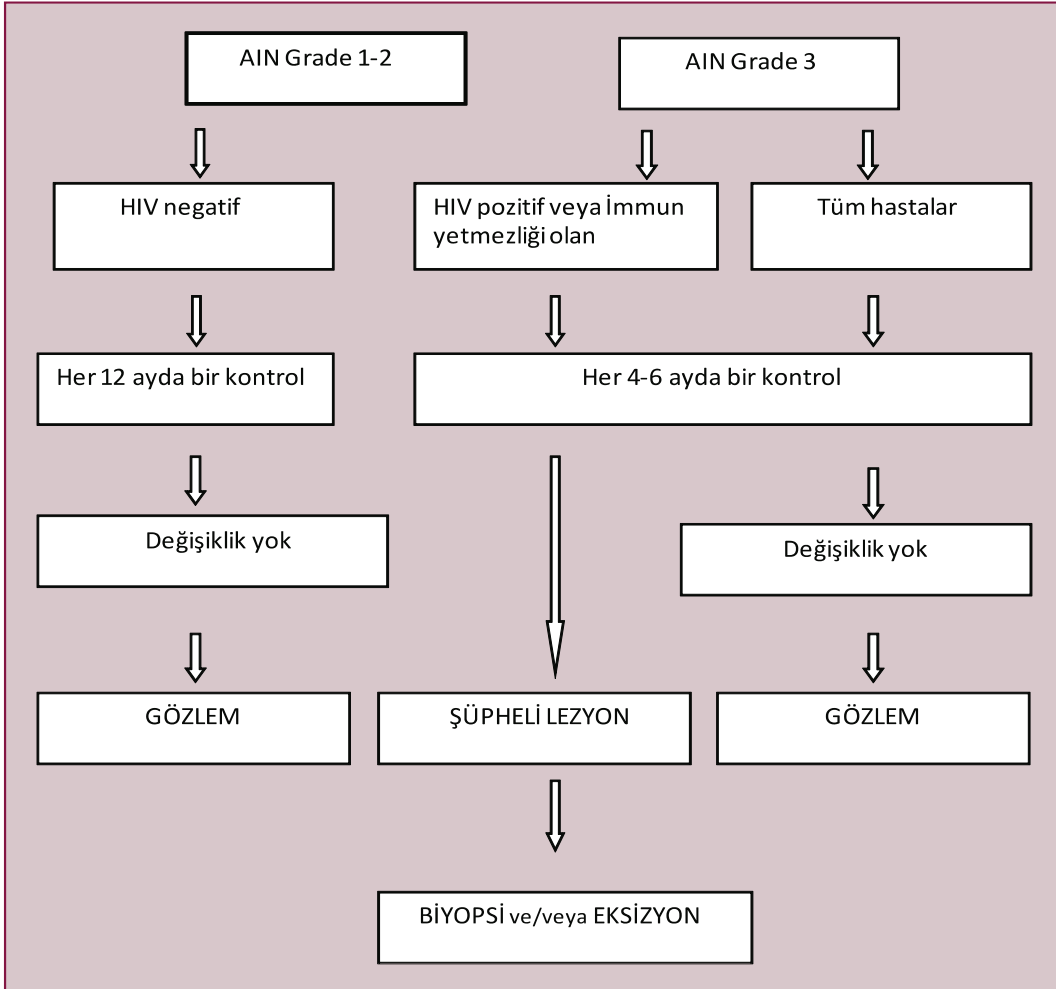
Yüksek dereceli skuamöz intraepitelial lezyon (LSİL) ve düşük dereceli skuamöz intraepitelial lezyon (HSİL) olmak üzere iki tipi mevcuttur. Anal Karsinoma İn situ veya Bowen hastalığı deyimleri bugün için HSİL sinonimi olarak kabul edilmektedir. LSİL Evre 1 AIN hastalığını, HSİL ise Evre 2 ve 3 AIN hastalığını tanımlamak için kullanılır.

HIV negatif kişilerde tedavi edilmeyen perianal AIN'nin doğal seyri tam olarak bilinmemektedir. HSİL bir kez oluştuğundan sonra kişinin HIV negatif olmasına rağmen nadiren geriler, HIV pozitif kişilerde seyir daha kötüdür. HIV pozitif homoseksüel erkeklerde LSİL iki yıl içerisinde %50'den fazla oranda HSİL'ye döner. HIV pozitif hastalarda invaziv kansere dönüşme oranı %10-50 arasındadır. HSİL perianal deri, anal girim, anoderm ve vulvayı tutabilir ve anüsün çepeçevre tutulumu sık görülür. Anal Papanicolaou (Pap) smear sitolojisi hastalığın tanınmasında ve izleminde maliyet-fayda açısından faydalıdır. Aşikâr görünümlü lezyonların biyopsisinin kolay olmasına karşın lezyonun sınırının önceden tahmin edilmesi zordur. Bu sorunun ortadan kaldırılması için anal kanal, perianal bölge ve kadınlarda vulva %3-5 asetik asit ile boyanır. Bu boyama %10'luk lügol solüsyonu ile de yapılabilir. HSİL hücrelerin bulunduğu yer sınırı displastik hücrelerde glikojen bulunmaması nedeniyle boya tutulamayacağından dolayı kolayca ortaya konacaktır. LSİL saptanan hastalarda hasta asemptomatik ise tedavi gerekmez. Fakat hastalar periyodik olarak izlenmelidir.



5. ANAL KANSERLER

Şekil 1. Anal İntreapitelyal Neoplazi (AIN) Tedavi Şeması



HSIL tedavisinde değişik seçenekler mevcuttur . Bunlar;

İmiquimod: Hayvan modellerinde anti-HPV ve antitümöral aktivitesi olan immün modülatör bir ilaçtır . Cevap oranı %50'den fazla olup mevcut HPV miktarını azaltır.

Topikal 5-Fluorourasil: Topikal %5'lik 5-FU uygulanması etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir.

Koter ablasyonu: Hastalığın yoğun olarak bulunduğu durumlarda daha az morbid olmasından dolayı önerilir.

Eksizyon: Günümüzde yapılan yaygın uygulama 3 cm'den büyük lezyonların eksizyonu yönündedir. Bu girişimin yan etkileri arasında anal darlık, ektropion ve inkontinans bulunmaktadır.

Fotodinamik Tedavi: 5-aminolevulinik asit gibi fotosensitize eden bir ajanla fotodinamik tedavi uygulanmasına dayanır.



5. ANAL KANSERLER

Perianal Bölge Skuamöz Hücreli Karsinom

Perianal bölgede anal girimin 5 cm çevresinde olan alanda görülen büyüklüğü 1 cm'den anüsü kapatabilecek boyuta kadar farklı olabilen tümörlerdir.

Anal kanal skuamöz tümörlerine oranla daha az görülürler.

Genellikle 70'li yaşlarda görülürler kadın/erkek oranı: 1'dir.

En sık başvuru nedenleri ağırlı kitle, akıntı, tenesmus veya pruritis'tir. Bu nedenle tümörün büyüklüğü ve anatomik yerleşimini tam olarak ortaya koyacak fizik muayene yapılmalıdır.

Gerek tedavideki önemli farklılık gerekse yaşam şansının farklı olmasından dolayı tümörün perianal mı olduğu yoksa anal kanaldan mı köken aldığı mutlaka belirlenmelidir.

T1-3 evreleri anal kanal ile aynı olmasına karşın T4 kemik, kıkırdak ve kas gibi derin yapıların tutulumunu gösterir. Bu nedenle tedavi öncesi BT ve akciğer grafisi ile uzak metastazların bulunup bulunmadığı kontrol edilmeli ve tedavi planlaması ona göre yapılmalıdır.

Tedavi yöntemleri geniş lokal eksizyondan APR' ye kadar farklılık göstermekte olup her hasta ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Geniş lokal eksizyonun %18-63 gibi farklı nüks oranları olması nedeniyle ancak 1 cm'lik emniyet sınırının bırakılabileceği Tis, T1, erken T2 olgularında tümörün iyi ve orta derecede diferansiye olduğu olgularda uygulanmalıdır.

T3 ve T4 gibi daha büyük tümörler primer tümörün geniş eksizyonuna ilave olarak inguinal bölge ve pelvis radyoterapi 5-FU ve Mitomycin veya Cisplatin gibi bir kemoterapi ajanıyla birlikte uygulanması önerilir.

APR ise hali hazırda inkontinans olan büyük kiteli tümörün sfinkter kaslarının içerisine uzanan, daha önceden kemoradyoterapi uygulanmasına karşın tedaviye cevap alınmamış, nüks eden veya residüel tümörü olgularda uygulanacak tedavi seçeneğidir. T2 ve T3 lezyonlarda profilaktik inguinal diseksiyon uygulanması önerilmektedir. Kemoradyoterapi uygulanmasının tek başına kemoterapi uygulanmasına oranla daha üstün olduğu gösterilmiştir.

Perianal Paget Hastalığı

Paget hastalığı olarak tanımlanan bu hastalık %80 oranında meme yapısında görülmesine karşın %20 oranında aksilla, kasık, kalçalar, skrotum, vulva ve penis gibi meme dışı kısımlarda yerleşmiş olarak görülür.

Bugün için Paget hücrelerinin uzun süre invaziv olmayan şeklide kalan intraepitelial karsinom olduğu kabul edilmektedir. Apokrin bezlerin sık bulunduğu alanlarda fazla görülmesi orijini konusunda bezlerin rol oynadığını düşündürmektedir.

Başvuru şikâyetleri arasında perianal bölgede keskin sınırlı kaşıntılı lezyon, kanama, inguinal lenfadenopati



5. ANAL KANSERLER

pati bulunur. Tanının doğrulanmasında haritalandırma yapılarak biyopsi uygulanması esastır . Biyopsi örneklerinde klasik Paget hücrelerinin görülmesi tanı koydurucudur.

Perianal paget hastalığı olan olguların yarısından azında invaziv adenokarsinom birlikte bulunur.

Tedavide altta invaziv karsinomun bulunmadığı küçük lezyonlarda 1cm'lik emniyet sınırını içeren geniş lokal eksizyon seçkin tedavi yöntemidir.

Bu girişim yapılmadan anal haritalama yapılarak hastalığın yaygınlık derecesi peroperatif olarak mutlaka ortaya konulmalıdır. Frozen uygulaması bu konuda yol gösterici olup pozitif sınır olasılığını en aza indirir.

Nüks oranları %30-100 arası gibi olup geniş olarak yeniden eksizyonu uygulanabilir.

İnvaziv özellikte tümörü olan ve yandaş olarak anorektumda tümör saptanan hastalarda APR uygulanmalıdır.

Verrüköz Karsinom

Anal siğillerde olduğu gibi HPV 6 ve 11 tipleriyle birlikte bulunurlar. Histolojik olarak %40 oranında benign olmalarına karşın klinik olarak malign seyir izlerler. Çok büyük Kondiloma Aküminata görünümde olup uzak metastaz yapmaksızın lokal invazyonla çevre dokuları tahrip etme özellikleri vardır.

Ameliyat öncesi BT tetkiki yayılımın derecesini gösterecektir. Olguların yaklaşık %60'ında maligniteye dönüşüm gösterir. Bu özelliklerinden dolayı verrüköz karsinom adını almışlardır.

Tedavi yöntemi geniş lokal eksizyon ve eksize edilen alanların greftlenmesi şeklindedir. Sfinkter tutulumunun olduğu durumlarda APR seçilmelidir.

Anestezi alamayacak kadar düşkün durumda olan hastalarda CO2 lazer ablasyonunu takiben lokal İmiquimod uygulanmasının başarılı olduğu bildirilmiştir.

İnvaziv olgularda neoadjuvan tedavi uygulanması sonrası cerrahinin bildirildiği olgular da mevcuttur.

Bazal Hücreli Karsinom

Nadir görülen perianal bölge tümörüdür.

Eritem veya nodül yapısında görülebilir.

Tedavisi 2 cm'den küçük tümörlerde geniş lokal eksizyon ve primer kapama, daha geniş lezyonlarda ise greftleme yapılması gerekebilir.

Nüks olması halinde yeniden eksizyon uygulanabilir. Anal kanala uzanan lezyonlarda radyoterapi uygulanmasını takiben APR uygulanmalıdır.

Anal Kanal Kanserleri

Anal Kanal İntraepitelial Kanser

Anal kanal karsinomunun öncü bulgusudur. Daha çok transizyonel bölgede olmak üzere anal kanalda da yerleşim gösterebilir.



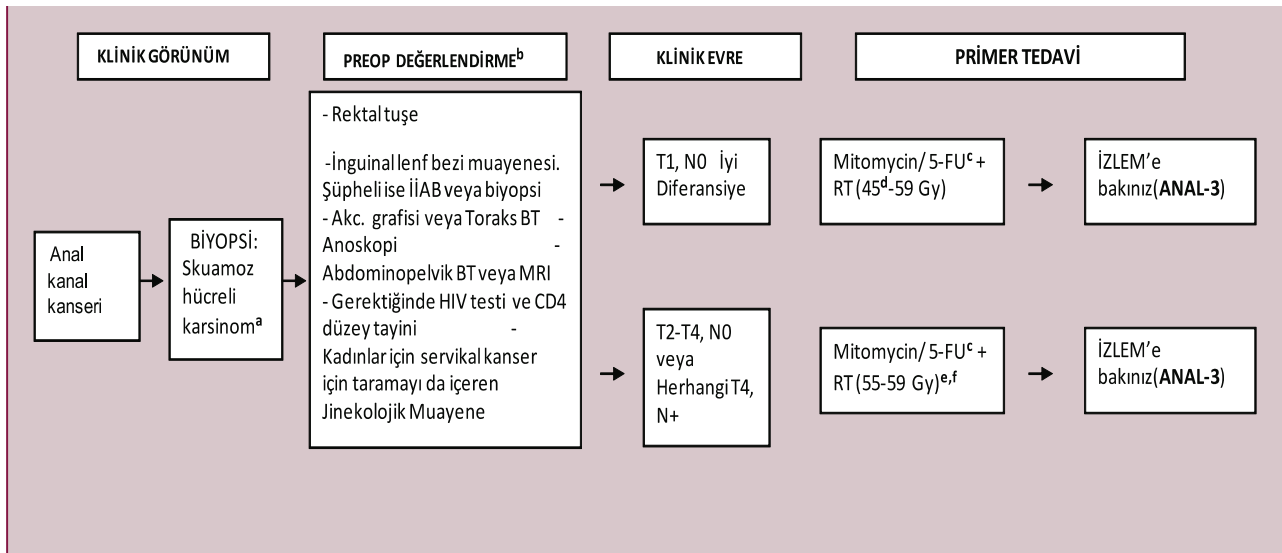
5. ANAL KANSERLER

Patoloji raporunda karsinoma insitu tanımının bulunması durumunda başka ek tedavi gerekli değildir. Ancak invaziv kanser tanısı durumunda mikroskopik olarak invazyon derinliğinin bilinmesi gerekecektir.

Yaraların iyileşmesinden sonra (yaklaşık 4-6 hafta sonra) hastalar anestezi altında muayene edilmeli ve lezyonun olduğu düşünülen yerden çok sayıda biyopsi alınarak haritalama yapılmalıdır.

Gelen patoloji sonuçlarının negatif olması durumunda hasta 3'er aylık aralıklarla 1 yıl süre ile muayene edilmeli, Endoanal Ultrasonografi ve/veya endorektal coil MRI tetkikleri yapılmalı ve şüpheli yerlerden yeniden biyopsi alınmalıdır.

Sonuçların pozitif olması durumunda ise lokal eksizyon veya anal kanal karsinomunun standart tedavi protokolü önerilmelidir.



Anal Kanal Skuamöz Hücreli Kanseri

Çoğu hasta sıklıkla kanama, ağrı, anüste kitle hissi nedeniyle ve genelde gecikmiş halde hekime başvururlar. Hastaların %20'sinde ise herhangi bir bulguya rastlanmaz. Perianal skuamöz hücreli kanser etiyolojisi de rol oynayan risk faktörleri bu lezyonlar için de geçerlidir. İnsan Papilloma Virüsü (HPV), HIV virüsü, anamnezde servikal kanser veya servikal intraepitelial neoplazi saptanması, diğer seksüel geçişli lezyonların varlığı, sigara içilmesi, çoklu seksüel partner varlığı ve immünosupresyon bunlar arasında sayılabilir.

Klinik Görünüm ve Evreleme

Tanıda en önemli muayene yöntemi rektal tuşedir. Muayenede tümörün yerleşim yeri, sınırları, yüzeyi, hareketliliği konusunda bilgi edinilmesi mümkündür. Başvuru anında hastaların %50'sinde tümör bağırsak duvarını aşmış durumdadır.

Eş zamanlı olarak inguinal lenf bezleride muayene edilmeli, gerektiğinde USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi, core veya eksizyonel biyopsiden birisi önerilmeli, proktoskopi yapılarak kitlenin durumu gözlenmeli, histolojik tanı amaçlı biyopsi alınmalıdır.



5. ANAL KANSERLER

EAUS ile yapılan tümör bakışıyla elde edilen sfinkter tutulumu, anal sfinkterin durumu ve perirektal lenf bezi gibi bilgilerin fizik muayenedekilere göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bilgisayarlı Tomografi (BT) tetkiki metastatik hastalık varlığını ekarte etmede gereklidir.

Hastalığın tedavisinde günümüzde kemoradyoterapi tedavisi cerrahi uygulamanın önüne geçmiştir. Lokal eksizyon 2 cm'den küçük, iyi diferansiye ve sadece submukozayı işgal eden tümörlerde önerilen bir tedavi yöntemidir.

Bugün için anal kanal skuamöz kanserlerinde definitif radyoterapi ve konkomitan 5-FU bazlı kemoterapi + Mitomisin-C standart tedavi yaklaşımıdır. Beş yıllık sağkalımlar %40-80 arasında değişmektedir. 2 cm'in altındaki tümörlerde %95 oranında anal fonksiyon koruma elde edilmektedir.

Sentinal lenf bezi örneklemesinin doğruluğu tam olarak ortaya konamamıştır. Ancak çok sayıda yapılan çalışmada nüks hastalık sonrası yapılan APR'de elde edilen sağkalım, devam eden hastalık nedeniyle uygulanan APR uygulanmasından daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Adenokarsinom

Anal kanalın nadir görülen tümörüdür. Anal kanserlerin %5-10'unu oluştururlar. Üç ayrı tipleri vardır. Bunlardan ilki anal kanal üst kısmında transizyonel zone'da bulunan kolorektal yapıda mukozadan köken alan rektal tip'de tümör olup aşağı rektumun adenokanserlerinden ayırt etmek zordur. İkinci tip anal kriptalara açılan anal bezlerin müsin salgılayan epitelinden köken alan tür olup sonuncusu ise kronik anal fissür zemininde gelişmiş olan karsinomlardır.

Perianal kitle ve ağrı, ıslaklık hissi, pruritis ani, bağırsak hareketlerinde değişiklik gibi bu bölümde görülen diğer tümörlerden farklı olmayan şikayetlerle hekime başvururlar.

Anorektal yapının kas tabakasını invaze etmedikçe rektal tip adenokanserlerde geniş lokal eksizyon önerilebilir. Diğer türlerin hepsinde radyokemoterapi ile neoadjuvan tedavi sonrası APR uygulanması önerilmektedir.

Malign Melanom

Dentate çizginin üstünde ve altında bulunan melanositlerden köken alan kötü prognozlu bir tümördür.

HIV enfeksiyonunun bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Rektal kanama en sık başvuru nedeni olup, bazen ele gelen kitle, rektumda ağrı ve dolgunluk hissi de mevcut olabilir.

Anal kanaldaki olguların %40-70'inin amelanotik olduğu, kalanının ise hafif pigmente olması dolayısı ile yanlış olarak benign polip veya tromboze hemoroid zannedilmesi olasıdır.

Melanomlar anüsün skuamöz hücreli kanserlerine göre mezenterik lenf bezlerine daha fazla yayılma eğilimindedirler. Bu nedenle lokal kontrolü sağlamanın dışında prognozu belirleyen esas faktör uzak metastazlardır. Sıklıkla karaciğer, akciğer ve kemiğe metastaz mevcuttur.

Ameliyat seçenekleri olan geniş lokal eksizyon ile APR arasında 5 yıllık yaşam şansı arasında farklılık yok-



5. ANAL KANSERLER

tur (%0-22). Aşırı büyük, negatif sınırlar sağlanamayacak ve sfinkter tutulumu gösteren tümörlerde APR + İnguinal ve Pelvik lenf bezi diseksiyonu uygulanması gereklidir.

Küçük Hücreli Karsinom

Akciğerin küçük hücreli karsinomuna benzer yapıdadır. Olguların %80'i tanı esnasında metastaz yapmış durumdadır. Anal kanalla sınırlı olgular adenokarsinom tanısı alan tümörlerde olduğu gibi kemoradyoterapiyi takiben radikal cerrahi ile tedavi edilir.

Gastrointestinal Stromal Tümörler (GIST)

Mezenkimal dokudan köken alırlar. Hastaların çoğu asemptomatik olmakla beraber rektal dolgunluk hissi, makata vuran ağrı, kanama anamnezde saptanan şikâyetler arasındadır. Hastaların çoğunda rektal veya retrorektal tümör ön tanısı mevcuttur. İmmunohistokimyasal incelemelerde CD34 ve CD117 antijenleri için boyamanın pozitif olması tanı koydurucudur.

Tümörün 5 cm'den büyük olması, yüksek mitotik indeks, nekroz varlığı, pleomorfizm nüks ve metastaz için kötü prognostik bulgulardır.

Öncelikli olarak tedaviye tıbbi tedavi ile başlanmalı cevap alınamayan veya yetersiz cevap alınan olgularda cerrahi uygulanmalıdır.

Tedavi

Definitif Radyoterapi

Anal kanserlerde primer tedavi radyoterapidir. Küçük T1, lenf nodu tutulumu olmayan lezyonlarda Tek başına RT uygulamasının etkinliğini değerlendiren tek merkezli retrospektif çalışmalarda lokal kontrol oranları %100-71 arasında bildirilmektedir (1,2). Bu çalışmalarda < 2 cm lezyonlarda 60-65 Gy RT uygulanmıştır. Daha büyük lezyonlarda RT, etkinliğini arttırmak amacıyla 5-FU ve Mitomisin-C kemoterapisi ile birlikte konkomitan KT+RT şeklinde uygulanmaktadır. T1-T2N0 olgularda tek başına RT uygulamasına karşın konkomitan KT+RT'nin etkinliğini karşılaştıran prospektif randomize ilk çalışma "UKCCCR Anal Cancer Trial Party" çalışmasıdır (3). Bu çalışmada hastalara her iki kolda 40-45 Gy pelvik RT uygulaması sonrası, perianal bölgeye 15-25 Gy ek doz (boost) uygulaması yapılmış ve deneysel kolda bu tedaviye 4-5 gün infüzyon şeklinde 5-FU+ Mitomisin-C (tedavinin ilk ve son 4 günü 24 h sürekli infüzyonel 5-FU ve tedavinin ilk günü bolus Mitomisin-C) kemoterapisinin etkinliği test edilmiştir. Lokal kontrol oranlarında (%39'a karşın %61 (p< 0.001)), kombine kol lehine istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır. Genel sağkalım açısından kollar arasında fark yoktur (3). İkinci çalışma EORTC çalışmasıdır (4). Lokal ileri evre anal kanserli hastalar (T3-T4, N+) çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavi protokolü UKCCCR çalışması ile benzerdir. Tedavi sonu 6. haftada yapılan değerlendirmede tam yanıt oranları kombine kol lehine istatistiksel anlamlı olarak artış göstermiştir (%80'e karşın %54, p=0.02). UKCCCR çalışmasında tam yanıt oranları kombine kolda yüksek olmakla birlikte, kollar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur. Kombine KT+RT bu çalışmalar sonrasında anal kanserli olgularda standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmalar sonrasında 5-FU+ Mitomisin tedavisine Sisplatin eklenmesinin etkinliğini araştıran iki randomize çalışmada sisplatin



5. ANAL KANSERLER

ile tam yanıt oranlarında artış bildirilmemiştir (5, 6, 7). ACTII çalışmasında 2x2 faktoriyel dizayn ile Sisplatin ile birlikte adjuvan kemoterapi uygulaması da test edilmiş ancak adjuvan KT ile ek sağkalım katkısı gösterilememiştir. Kombine tedavi sonrası tümör regresyonu yavaş olabilir, tümör küçülmesi 2-36 hafta (median 12 hafta) arasında gerçekleşmektedir. ACTII çalışmasında 11. Haftada tam yanıt elde edilemeyen %29 olguda 26. Haftada klinik tam yanıt elde edilmiştir (7). Bu olgularda 6. aydan önce erken cerrahi kurtarma önerilmemektedir. Birçok çalışmada kombine tedavi sonrası 4-6 haftada rutin biopsi yapılmış olsa da klinik tam yanıt elde edilen olgularda 6. haftada biopsi önerilmemektedir. Yanıt değerlendirmede PET-BT verileri kullanılabilir. Kombine tedavi yaklaşımı ile anal fonksiyon korunma oranı %65-80 arasında değişmektedir.

Adjuvan Radyoterapi

Başvuruda abdominoperineal rezeksiyon (APR) uygulanan nadir olguda anal sfinkter dışına uzanan tümör varlığı veya bölgesel lenf nodu metastazı varlığında lokal yineleme oranları %25-%35 arasında olup, bu olgulara cerrahi sonrası adjuvan RT uygulanmalıdır. Bu olgularda tek başına cerrahi ile 5 yıllık sağkalım oranları çok düşüktür (%10-20) (8).

RT Teknik -Doz

Anal bölge yerleşimli primer tümör ve varsa bölgesel lenf nodları fizik muayene, endoskopi ve görüntüleme bulgularına bağlı olarak gros tümör volümü (GTV) olarak belirlenmelidir. Klinik hedef volüm (CTV) primer tümör mikroskobik uzanımları ve risk altındaki bölgesel lenfatikleri içermelidir (pelvik tabandaki tüm mezorektumu içerecek şekilde perirektal lenf nodları, presakral, internal-eksternal iliak, inguinal lenfnodları). Birden fazla CTV tanımlanarak aynı anda farklı volümlere farklı dozlar uygulanabilir (Simültane Integrated Boost). Pelvik CTV de 25-28 günde 45-50.4 Gy, primer tümör ve tutulu lenfatiklerde 55-59 Gy doz uygulanmalıdır (T3-T4 lezyonlar). Tek başına RT uygulanan olgularda gros hastalık alanlarında 66-70 Gy doz uygulanarak doz artırılabilir.

Hastalarda yan etkileri azaltmak ve tedavi uyumunu arttırmak amacıyla çoklu alanlar ve modern RT teknikleri (Yoğunluk Ayarlı RT, Volümetrik Ark Tedavisi) tercih edilmelidir.

Tedavi yan etkileri rektum kanseri tedavisi ile benzerdir. Ancak bu lokalizasyonda perine bölgesine ait ciltte yan etkiler daha şiddetli olabilir, bu açıdan hastalar uyarılmalı ve koruyucu önlemler alınmalıdır.



KAYNAKÇA

1. Willett CG, Fung CY, Kaufman DS, et al: Postoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma. *J Clin Oncol* 11(6):1112–1117, 1993.2.
2. Cukier M, Smith AJ, Milot L, et al: neoadjuvant chemoradiotherapy and multivisceral resection for primary locally advanced adherent colon cancer: A single institution experience. *Eur J Surg Oncol* 38(8):677–682, 2012.
3. Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, et al: Locally advanced primary colorectal cancer Intraoperative electron and external beam irradiation $\pm$ 5-FU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 37(3):601–614, 1997.
4. Mathis KL, Nelson H, Pemberton JH, et al: Unresectable colorectal cancer can be cured with multimodality therapy. *Ann Surg* 248:592–598, 2009.
5. Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, et al: Locally advanced primary colorectal cancer: Intraoperative electron and external beam irradiation $\pm$ 5-FU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37(3):601–614, 1997.
6. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
7. AU Quasar Collaborative Group, Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007;370:2020.
8. AU Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline., American Society of Clinical Oncology *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1553.)
9. <https://www.uptodate.com/contents/systemic-chemotherapy-for-nonoperable-metastatic-colorectal-cancer-treatment>
10. AU de Reyniès A, Boige V, Milano G, Faivre J, Laurent-Puig P SO KRAS mutation signature in colorectal tumors significantly overlaps with the cetuximab response signature. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2228.
11. Tournigand C, AndréT, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229. Epub 2003 Dec 2.
12. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386. Epub 2016 Jul 5.
13. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg*. 2004;240(3):438.
14. Ruers TJ, Wiering B, van der Sijp JR, Roumen RM, de Jong KP, Comans EF, Pruim J, Dekker HM, Krabbe PF, Oyen WJ Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med*. 2009 Jul;50(7):1036–41. Epub 2009 Jun 12.
15. Welsh FK, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer*. 2007;96(7):1037. Epub 2007 Mar 13.
16. <https://www.uptodate.com/contents/management-of-potentially-resectable-colorectal-cancer-liver-metastases>
17. National Institutes of Health Consensus Conference: adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*. 1990;264:1444.



KAYNAKÇA

18. Birgisson H, Pahlman L, Glimelius B: Adverse effects of preoperative radiationtherapy for rectal cancer: Long-term follow-up of Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol*. 23:8697-8705, 2005.
19. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, ve ark. Influence of the interval between preoperativeradiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparingsurgery for rectal cancer: The Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396-402.
20. Grann A, Feng C, Wong D, ve ark. Preoperative combined modality therapy for clinically resectable UT3 rectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:987-95.
21. Videtic GM, Fisher BJ, Perera FE, ve ark. Preoperative radiation with concurrent 5-fluorouracil continuous infusion for locally advanced unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:319-24.
22. Weinstein GD, Rich TA, Shumate CR, ve ark. Preoperative infusional chemoradiation and surgery with or without an electron beam intraoperative boost for advanced primary rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:197-204.
23. Chen ET-TSU, Mohiuddin M, Brodovsky H, ve ark. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:169-75.
24. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, ve ark. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomized trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol*. 2004;72:15-24.
25. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, ve ark. Long term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*. 2006;93:1215-1223.
26. Bosset JF, Calais G, Daban M, ve ark. Does the addition of chemotherapy to preoperative raiation increase acute toxicity in patients with rectal cancer: Report of EORTC phase III trial. *Proc ASCO* 2003;1179a.
27. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, ve ark'ları. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-511- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, ve ark. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl JMed* 2004;351(17):1731-1740.
28. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, ve ark. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data: *Lancet Oncol* 2010; 11: 835-44.
29. F. Petrelli, G Sgroi, E. Sarti, ve ark'ları."Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer: a meta-analysis of published studies. *Annals of Surgery*,2016;263:458-464.
30. Wang XJ, Zheng ZR, Chi P ve ark'ları. Effect of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery on oncological outcome for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis.*Gastroenterology research and practice* 2016.10:1-14.
31. Foster JD, Jones EL, Falk S, ve ark. Timing of Surgery After Long-Course Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Diseases of the Colon & Rectum* Volume 56: 7 (2013) 921.
32. Cheong Y, Farrow R, Frank CS, Stevenson GW. Utility of flexible sigmoidoscopy as an adjunct to double-contrast barium enema examination. *Abdom Imaging* 1998; 23:138.



KAYNAKÇA

33. Halligan S, Wooldrage K, Dadswell E, et al. Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2013; 381:1185.).
34. Irvine EJ, O'Connor J, Frost RA, et al. Prospective comparison of double contrast barium enema plus flexible sigmoidoscopy v colonoscopy in rectal bleeding: barium enema v colonoscopy in rectal bleeding. *Gut* 1988; 29:1188.
35. <http://fg.bmj.com/content/3/3/124.full.pdf+html> (Accessed on March 22, 2013).
36. Morrin MM, Farrell RJ, Raptopoulos V, et al. Role of virtual computed tomographic colonography in patients with colorectal cancers and obstructing colorectal lesions. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:303.
37. Macari M, Berman P, Dicker M, et al. Usefulness of CT colonography in patients with incomplete colonoscopy. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:561.
38. Neri E, Giusti P, Battolla L, et al. Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Radiology* 2002; 223:615.
39. Pullens HJ, van Leeuwen MS, Laheij RJ, et al. CT-colonography after incomplete colonoscopy: what is the diagnostic yield? *Dis Colon Rectum* 2013; 56:593.
40. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2013; 381:1194.
41. NICE Guideline, Clinical management, Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer, 2014
42. Finlay A Macrae, MDJohanna Bendell, MD Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer, UpToDate 2017
43. Taylor AJ, Youker JE. Imaging in colorectal carcinoma. *Semin Oncol* 1991; 18:99.
44. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics* 2000; 20:419.
45. Hundt W, Braunschweig R, Reiser M. Evaluation of spiral CT in staging of colon and rectum carcinoma. *Eur Radiol* 1999; 9:78.
46. Isbister WH, al-Sanea O. The utility of pre-operative abdominal computerized tomography scanning in colorectal surgery. *J R Coll Surg Edinb* 1996; 41:232.
47. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150:301.
48. McAndrew MR, Saba AK. Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. *Am Surg* 1999; 65:205.
49. Valls C, Lopez E, Gumà A, et al. Helical CT versus CT arterial portography in the detection of hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:1341.
50. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, et al. Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 207:984.



KAYNAKÇA

51. Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA, Sugarbaker PH. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 1993; 72:1631.
52. Koh JL, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:327.
53. Kirke R, Rajesh A, Verma R, Bankart MJ. Rectal cancer: incidence of pulmonary metastases on thoracic CT and correlation with T staging. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31:569.
54. Nordholm-Carstensen A, Wille-Jørgensen PA, Jørgensen LN, Harling H. Indeterminate pulmonary nodules at colorectal cancer staging: a systematic review of predictive parameters for malignancy. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:4022.
55. Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y, et al. Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2014; 259:861.
56. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010; 257:674.
57. Furukawa H, Ikuma H, Seki A, et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut* 2006; 55:1007.
58. Nahas CS, Akhurst T, Yeung H, et al. Positron emission tomography detection of distant metastatic or synchronous disease in patients with locally advanced rectal cancer receiving preoperative chemoradiation. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:704.
59. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:759.
60. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer* 2001; 37:862.
61. Libutti SK, Alexander HR Jr, Choyke P, et al. A prospective study of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron emission tomography scan, 99mTc-labeled arcitumomab (CEA-scan), and blind second-look laparotomy for detecting colon cancer recurrence in patients with increasing carcinoembryonic antigen levels. *Ann Surg Oncol* 2001; 8.
62. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP Protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* .80:21-9, 1988.
63. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet*; 348: 1605-10, 1996.
64. Schild SE, Martenson JA, Gunderson LL, et al: Postoperative adjuvant therapy of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:55-62, 1989.
65. National Institutes of Health Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *J Amer Med Assoc* 264:1444-1450, 1990.
66. Sauer R, Becker H, Hohenberger P, et al: Preoperative chemoradiotherapy as compared with postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *New Engl J Med* ;351:11-20, 2004.



67. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years. *JCO*; 30:16;1926-34, 2012.
68. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *New Engl J Med* 345:638-646, 2001.
69. Sauer R, Becker H, Hohenberger P, et al: Preoperative chemoradiotherapy as compared with postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *New Engl J Med* ;351:11-20, 2004.
70. K. Bruheim, Marianne G. Guren, Eva Skovlund et al. Late effects of radiotherapy for rectal cancer *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 76, No. 4, pp. 1005-1011, 2010.
71. H. Birgisson, L. Pahlman, U. Gunnarsson ve Bengt Glimelius. *J Clin Oncol* 23:6126-6131 Occurrence of Second Cancers in Patients Treated With Radiotherapy for Rectal Cancer
72. Gunderson LL, Moughan J, Ajani JA, et al: Anal carcinoma: Impact of TN category of disease on survival, disease relapse, and colostomy failure in US Gastrointestinal Intergroup RTOG 98-11 phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87:638-645, 2013.
73. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, et al: Epidermoid anal cancer: Treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:1115-1125, 1991.
74. Epidermoid anal cancer: Results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 348:1049-1054, 1996.
75. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al: Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: Results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 15:2040-2049, 1997.
76. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al: Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: A randomized controlled trial. *JAMA* 299:1914-1921, 2008.
77. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al: Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: Survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 30:4344-4351, 2012.
78. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, et al: Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): A randomised, phase 3, open-label, 2 x 2 factorial trial. *Lancet Oncol* 14:516-524, 2013.
79. Longo WE, Vernava AM, Wade TP, Coplin MA, et al: Johnson FE. Rare anal canal cancers in the U.S. veteran: patterns of disease and results of treatment. *Am Surg* 1995;61:495-500.



EK

KOLOREKTAL KANSER KLİNİK KALİTE GÖSTERGELERİ

Klinik kalite göstergeleri, seçili rahatsızlığın yönetiminde klinik kaliteyi iyileştirmek amacıyla Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanmış olup <http://www.kalite.saglik.gov.tr/> adresinden erişilebilmektedir. Bu göstergelerin amacı, hekimler için en iyi klinik uygulamaları standart hale getirmenin yanı sıra hastaların sağlık hizmetlerinden neler beklemesi gerektiğini anlamalarına yardımcı olmaktır. Temmuz 2019 itibarıyla kullanılan Kolorektal Kanser kalite göstergeleri aşağıda yer almaktadır.

KOLOREKTAL KANSER KLİNİK KALİTE GÖSTERGELERİ

Standartlar	Göstergeler	Hesaplama Yöntemi
Kolorektal kanser tanısının doğru konulması için kanıta dayalı işlemler yapılmamıştır.	KR.G1. Kolorektal Kanser Tanılı Hastalarda Preoperatif Total Kolonoskopi Yapılma Oranı	İlgili dönemde; (Kolorektal kanser tanısı alan hastalarda preoperatif iki ay içerisinde total kolonoskopi yapılan tekil hasta sayısı / Kolorektal kanser tanısı ile operasyon geçiren toplam tekil hasta sayısı) X 100
Kolorektal kanser tanısının doğru konulması için kanıta dayalı işlemler yapılmamıştır.	KR.G2. Kolorektal Kanser Tanılı Hastalarda Preoperatif Tüm Abdomen Görüntüleme Yapılma Oranı Gösterge Kodu	İlgili dönemde; (Kolorektal kanser tanısı alan hastalarda preoperatif iki ay içerisinde tüm abdomen BT ve/veya tüm abdomen MR ve/veya PET CT çekilen tekil hasta sayısı / Kolorektal kanser tanısı ile operasyon geçiren toplam tekil hasta sayısı) X 100
Kolorektal kanser tanısının doğru konulması için kanıta dayalı işlemler yapılmamıştır.	KR.G3. Kolorektal Kanser Tanılı Hastalarda Preoperatif Toraks Görüntüleme Yapılma Oranı	İlgili dönemde; (Kolorektal kanser tanısı alan hastalarda preoperatif iki ay içerisinde toraks BT ve/veya PET CT çekilen tekil hasta sayısı / Kolorektal kanser tanısı ile operasyon geçiren toplam tekil hasta sayısı) X 100
Etkin cerrahi müdahalenin yapılması ve komplikasyonların önlenmesi sağlanmalıdır.	KR.G4. Rektum Kanser Tanılı Hastalarda Preoperatif Alt Abdomen MR Çekilme Oranı	İlgili dönemde; (Rektum kanseri tanısı alan hastalarda preoperatif iki ay içerisinde alt abdomen MR çekilen tekil hasta sayısı / Rektum kanser tanısı ile operasyon geçiren toplam tekil hasta sayısı) X 100
Etkin cerrahi müdahalenin yapılması ve komplikasyonların önlenmesi sağlanmalıdır.	KR.G5. Kolorektal Kanser Tanılı Hastalarda Preoperatif CEA Bakılma Oranı	İlgili dönemde; (Kolorektal kanser tanılı hastalarda, preoperatif iki ay içerisinde CEA bakılan tekil hasta sayısı / Kolorektal kanser tanısı ile operasyon geçiren toplam tekil hasta sayısı) X 100
Etkin cerrahi müdahalenin yapılması ve komplikasyonların önlenmesi sağlanmalıdır.	KR.G6. Kolorektal Kanser Tanısı ile Operasyon Geçiren Hastalarda Yılda En Az Bir Defa CEA Bakılma Oranı	İlgili dönemde; (Kolorektal kanser tanısı ile operasyon geçiren hastalarda ilk bir yıl içerisinde en az bir kez CEA bakılan tekil hasta sayısı / Kolorektal kanser tanısı ile operasyon geçiren toplam tekil hasta sayısı) X 100
Etkin cerrahi müdahalenin yapılması ve komplikasyonların önlenmesi sağlanmalıdır.	KR.G7. Kolorektal Kanser Tanılı Hastalarda, Postoperatif Total Kolonoskopi Yapılma Oranı	İlgili dönemde; (Kolorektal kanser tanılı hastalarda postoperatif iki yıl içinde en az bir defa total kolonoskopi yapılan tekil hasta sayısı / Kolorektal kanser tanısı ile operasyon geçiren toplam tekil hasta sayısı) X 100 *Total rezeksiyon yapılan hastalar hariç tutulmuştur.
Etkin cerrahi müdahalenin yapılması ve komplikasyonların önlenmesi sağlanmalıdır.	KR.G8. Rektum Kanser Tanılı Hastalarda Postoperatif Rektosigmoidoskopi, Kolonoskopi veya Rektoskopi Yapılma Oranı	İlgili dönemde; (Rektum kanseri tanılı hastalarda postoperatif ilk yıl içerisinde en az bir defa rektosigmoidoskopi, kolonoskopi veya rektoskopi yapılan tekil hasta sayısı / Rektum kanser tanısı ile operasyon geçiren toplam tekil hasta sayısı) X 100
Etkin cerrahi müdahalenin yapılması ve komplikasyonların önlenmesi sağlanmalıdır.	KR.G9. Kolorektal Kanser Tanılı Hastalarda Postoperatif Tüm Abdomen Görüntüleme Yapılma Oranı	İlgili dönemde; (Kolorektal kanser tanılı hastalarda postoperatif ilk bir yıl içerisinde en az bir defa tüm abdomen BT ve/veya tüm abdomen MR ve/veya PET CT çekilen tekil hasta sayısı / Kolorektal kanser tanısı alıp operasyon geçiren toplam tekil hasta sayısı) X 100
Etkin cerrahi müdahalenin yapılması ve komplikasyonların önlenmesi sağlanmalıdır.	KR.G10. Kolorektal Kanser Tanısı ile Operasyon Geçiren Hastalarda Komplikasyona Bağlı Reoperasyon Oranı	İlgili dönemde; (Kolorektal kanser tanısı ile operasyon geçiren hastalarda postoperatif ilk bir ay içerisinde komplikasyona bağlı reoperasyon geçiren tekil hasta sayısı / Kolorektal kanser tanısı ile operasyon geçiren toplam tekil hasta sayısı) X100
Etkin cerrahi müdahalenin yapılması ve komplikasyonların önlenmesi sağlanmalıdır.	KR.G11. Kolorektal Kanser Tanılı Hastalarda Postoperatif Erken Mortalite Oranı	İlgili dönemde; (Kolorektal kanser tanılı hastalarda postoperatif 30 gün içinde hastane dışında ölen tüm hastalar ve postoperatif hastaneden taburcu edilmeden herhangi bir zamanda ölen tüm hastaların sayısı / Kolorektal kanser tanısı ile operasyon geçiren toplam tekil hasta sayısı) X 100
Etkin cerrahi müdahalenin yapılması ve komplikasyonların önlenmesi sağlanmalıdır.	KR.G12. Kolorektal Kanser Tanılı Hastalarda Preoperatif Profilaktik Antibiyotik Kullanma Oranı	İlgili Dönemde; (Kolorektal kanser tanısı ile operasyon geçiren hastalar içinde preoperatif profilaktik antibiyotik kullanan tekil hasta sayısı / Kolorektal kanser tanısı ile operasyon geçiren toplam tekil hasta sayısı) X100