

Kolorektal kanserlerde prognostik faktörler

Prognostic factors in colorectal cancers

Ahmet Türkoğlu¹, Ziya Çetinkaya², Mustafa Girgin², Refik Ayten², Burhan Hakan Kanat³, Kenan Binnetoğlu⁴, Ali Aksu⁵

ÖZET

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız kolorektal kanserli hastalarımızda prognostik faktörlerin sağ kalım üzerine etkilerini retrospektif olarak incelemektir.

Yöntemler: Fırat Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde 1994 ve 2005 yılları arasında kolorektal kanser tanısıyla cerrahi tedavi uygulanan 154 hasta içerisinde 126 hastanın klinik kayıtları, patoloji ve ameliyat raporları geriye dönük olarak incelendi. Hastalarda belirlenen prognostik faktörlerin 2 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık sağ kalım, genel sağ kalım (GSK) ve hastalısız sağ kalım (HSK) üzerine etkileri araştırıldı. Sağ kalım süreleri ay olarak hesaplandı.

Bulgular: Hastaların 72 (%57,1)'si erkek, 54 (%42,9)'ü kadın olup yaş ortalaması 57,5 ± 15,2 idi. Ortanca takip süresi 44,5 ay idi. Hastalarda ortanca GSK 60 ay idi. 2,5 ve 10 yıllık GSK oranları sırasıyla %59,5, %46,0 ve %42,9 idi. Ortanca HSK evre I-III kanserli hastalarda 62 ay ve toplamda 40 ay olarak bulundu. Tek değişkenli analizde patolojik evre, kanserin evresi, T evresi, lenf nodu tutulumu, metastaz, cerrahi sınır, preoperatif CEA düzeyi ve uygulanan cerrahi tedavi hem GSK hem de HSK ile ilişkili bulundu. Yaş ve histolojik tip sadece GSK ile ilişkili bulundu. Çok değişkenli analizde kanserin evresi, T evresi ve metastaz GSK ve HSK açısından anlamlı bulunan bağımsız prognostik parametreler olarak değerlendirildi.

Sonuç: Kolorektal kanserlerde cerrahi tedavi sonrası sağ kalımı etkileyen çok sayıda prognostik faktör mevcuttur. Sağ kalımı daha isabetli tahmin etmek amacıyla, bağımsız prognostik faktörlerin yanında, diğer prognostik faktörleri de içeren bir skorlama sistemi daha geniş serilerde oluşturulabilir.

Anahtar kelimeler: Kolorektal kanser, sağkalım, prognostik faktör

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate retrospectively the impact of the various prognostic factors on survival in patients with colorectal cancer.

Methods: The clinical records, pathology and operation reports of 126 patients in 154 patients operated for colorectal cancer General Surgery Clinic of Fırat University Hospital between 1994 and 2005 years. The effects of the prognostic factors on 2-years, 5-years and 10-years survival, overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were evaluated. The survival durations are presented as months.

Results: The mean age was 57.5 ± 15.2. The median duration of follow-up was 44,5 month. The median OS was 60 months. The median DFS in stage I-III patients was 62 months. According to the univariate analysis, the factors found significant in both OS and DFS rates were the following; stage of the cancer, extent of bowel wall penetration, lymph nodes metastasis, distant metastasis, pathologic stage, surgical margin, pretreatment CEA levels and type of surgery. The age and histologic type of tumor were related to only OS. The following variables were independent prognostic factors for both OS and DFS as determined by multivariate analysis; stage of the cancer, extent of bowel wall penetration and distant metastasis.

Conclusion: A large number of prognostic factors are available to help predict the outcome of patients with colorectal cancer after surgery. In order to predict survival more accurately, a scoring system can be created that involving not only prognostic factors determined by multivariate analysis, but also prognostic factors determined by univariate analysis.

Key words: Colorectal cancer, survival, prognostic factor

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

² Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

³ Elazığ Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi, Elazığ, Türkiye

⁴ Hadım Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi, Konya, Türkiye

⁵ Harput Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi, Elazığ, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Ahmet Türkoğlu,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, Diyarbakır, Türkiye Email: ahmetturkoglu04@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 15.11.2014, Kabul Tarihi / Accepted: 13.12.2014

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2014, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK) tüm dünyada dördüncü sıklıkta görülen kanser tipi olup 1990 yılında 783000 yeni vaka bildirilirken 2002 yılında 1 milyon yeni vaka bildirilmiştir. KRK'lerde mortalite oranının %50'ye yakın olması nedeniyle, batı ülkelerinde kanserle ilişkili ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır. Son yarım yüzyıl içerisinde KRK insidansı giderek artmasına karşın, erken tanı ve tedavideki gelişmeler nedeniyle kanserle ilişkili sağ kalımda önemli bir ilerleme sağlanmıştır [1].

Kolorektal kanserli bir hasta ile karşı karşıya gelen bir hekim, uygun tedavi şemasını planlamak için muhtemel gidişatı ve bunu nelerin etkileyebileceğini bilmelidir. Son yarım yüzyıl içerisinde yapılan çalışmalarda pek çok faktör KRK'li hastalarda sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir. Bağırsak duvar penetrasyonu, bölgesel lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı en önemli prognostik faktörler olarak kabul edilmiş ve çoğu evreleme sisteminin de temelini oluşturmuştur. Pek çok çalışmada KRK evresinin prognoz ile yakın ilişkili olduğu doğrulansa da, prognozun yalnızca anatomik yaygınlıkla değil, hasta ve tümör ile ilişkili pek çok farklı faktörle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca rekürrens veya ölümden sorumlu tek bir prognostik faktörün olmadığı da bilinmektedir [2,3]. Bu çalışmadaki amacımız KRK'li hastalarımızda prognostik faktörlerin sağ kalım üzerine etkilerini retrospektif olarak incelemektir.

YÖNTEMLER

Fırat Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde 1994 ve 2005 yılları arasında KRK tanısıyla cerrahi tedavi uygulanan hastalar arasından verilerine ulaşılabilen 154 hastanın klinik kayıtları, patoloji ve ameliyat raporları geriye dönük olarak incelendi. Bunların içinden 126 hastanın verileri incelemeye değer bulundu.

Dosya bilgileri arasında patoloji sonuçları, hastaya ait demografik veriler ve operasyona ait verileri yetersiz olan, ya da takipsiz olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Yaşayan hastaların son durumları yakın zamanlı son kontrol bulgularına göre belirlendi. Son kontrol tarihleri 3 aydan fazla olan hastalara telefon ile ulaşılarak kontrole çağrıldı veya son durumları hakkında bilgi alındı. Genel sağ kalım sü-

resi (GSK), tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen zaman olarak tanımlandı. Hastalısız sağ kalım süresi (HSK), tanı tarihinden ilk nüksün saptandığı tarihe kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Hastalarda sağ kalıma etki eden prognostik faktörleri araştırmak amacıyla; yaş, cinsiyet, tümörün yerleşim yeri, histolojik tip, patolojik evre, kanserin evresi (TNM sınıflaması), barsak duvarı penetrasyonunun derecesi (T evresi), lenf nodu tutulumu (N), uzak organ metastazı (M), tümör boyutu, cerrahi sınır, başvuruda obstrüksiyon veya perforasyon varlığı (elektif/ acil operasyon), CEA düzeyi (N: 0-6 ng/ml), cerrahinin tipi (primer tümörün çıkarılıp çıkarılmadığı), tümörün makroskopik tipi, operasyon sonrası anastomoz kaçığının varlığı, birinci derece KRK aile öyküsü, sigara kullanım öyküsü, alkol kullanım öyküsü, famiyal adenomatöz polipozis (FAP), senkron tümör ve yara enfeksiyonu varlığı prognostik parametreler olarak belirlenip değerlendirildi. Adı geçen prognostik faktörlerin 2; 5 ve 10 yıllık sağ kalım ile GSK ve HSK üzerine etkileri araştırıldı. Sağ kalım süreleri ay olarak hesaplandı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Medcalc 9.4.2 programı kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare bağımsızlık testi, GSK ve HSK analizleri ile sağ kalım eğrilerinin elde edilmesinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı ve Log-rank testi ile karşılaştırma yapıldı. Log-rank testi ile p değeri 0,25'in altında olan prognostik faktörler çok değişkenli analize alındı. Çok değişkenli analiz Cox-regresyon testi ile yapıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmada KRK'li 126 hastaya ait veriler değerlendirilmeye alındı. Hastaların 72 (%57,1)'si erkek, 54 (%42,9)'ü kadın olup yaş ortalaması $57,5 \pm 15,2$ (22-85) idi. Hastalara ait çeşitli demografik özellikler tablo 1'de verilmiştir.

Hastalarda ortanca takip süresi 44,5 ay (minimum 2-maksimum 198 ay) olarak bulundu. Evrelerine göre hastaların 18 (%14,3)'i evre I, 47 (%37,3)'si evre II, 33 (%26,2)'ü evre III ve 28 (%22,2)'i evre IV'te idi. T evrelerine göre incelendiğinde, hastaların 5 (%4,0)'inde tümör T1, 18 (%14,3)'inde T2, 47 (%37,3)'sinde T3 ve

56 (%44,4)'sında T4 evrede idi. Hastaların 72 (%57,1)'sinde lenf nodu tutulumu yokken, 18 (%15,1) inde N1, 35 (%27,8)'inde N2 düzeyinde tutulum gözlemlendi. Hastaların 28 (%22,2)'inde ilk

başvuru sırasında uzak organ metastazı varken 98 (%77,8)'inde metastaz gözlemlenmedi. Tümörlere ait klinik ve histopatolojik özellikler tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastalara ait demografik veriler, cerrahi tedavi ve sonuçları

	n (%)		n (%)
Cinsiyet		CEA düzeyi	
Erkek	72 (57,1)	≤6 ng/ml	69 (57,5)
Kadın	54 (42,9)	>6 ng/ml	51 (42,5)
Aile öyküsü		Tıkanma /Perforasyon	
Var	9 (7,1)	Var	31 (24,6)
Yok	117 (92,9)	Yok	95 (75,4)
Sigara kullanımı		Anastomoz kaçağı	
Var	35 (27,8)	Var	9 (7,1)
Yok	91 (72,2)	Yok	117 (92,9)
Alkol kullanımı		Primer tümör rezeksiyonu	
Var	3 (2,4)	Yapılmış	118 (93,6)
Yok	123 (97,6)	Yapılmamış	8 (6,4)
Polipozis koli		Yara yeri enfeksiyonu	
Var	9 (7,1)	Var	44 (34,9)
Yok	117 (92,9)	Yok	82 (65,1)
Senkron tümör			
Var	7 (5,6)		
Yok	119 (94,4)		

Tablo 2. Tümörlerin klinik ve histopatolojik özellikleri

	n (%)
Yerleşim yeri	
Çıkan kolon	23 (18)
Tranvers kolon	13 (10,3)
İnen kolon	17 (13,5)
Sigmoid kolon	18 (14,3)
Rektum	55 (43,7)
Histolojik tip	
Adenokarsinom	115 (91,3)
Müsinöz karsinom	7 (5,6)
Skuamöz h.'li karsinom	1 (0,8)
Malign melanom	2 (1,6)
Maltoma	1 (0,8)
Tümör evresi	
Evre I	18 (14,3)
Evre II	47 (37,3)
Evre III	33 (26,2)
Evre IV	28 (22,2)
Patolojik evre	
İyi diferansiyel	15 (13,7)
Orta diferansiyel	80 (72,7)
Kötü diferansiyel	14 (12,7)
Andiferansiyel	1 (0,9)

Sağ kalım sonuçları

Değerlendirmeye alınan 126 hastada ortanca GSK 60 ay idi (şekil 1). 2 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla % 59,5, % 46,0 ve % 42,9 idi. Evre I-III hastalarda ortanca GSK süresi 66 ay, metastatik hastalarda 10 ay olarak bulundu. Evrelere göre 2 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,01$); evre arttıkça sağ kalım oranları düşmekteydi.

Hastalarımızda ortanca HSK evre I-III kanserli hastalarda 62 ay ve toplamda (Evre I-IV) 40 ay olarak bulundu. Evre IV hastaların hiçbirinde metastazlara rezeksiyon uygulanmadığından hastalısız sağ kalımı gösterecek olay gözlemlenmedi. Hastaların 29 (% 23,0)'unda lokal nüks ve/veya metastaz gelişti. Lokal nüks ve/veya metastaz oranları açısından evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,01$); evre arttıkça lokal nüks oranları artmaktaydı.

Tek değişkenli analizde GSK'da istatistiksel olarak anlamlı bulunan faktörler yaş, evre, histolojik tip, patolojik evre, T evresi, N evresi, metastaz, cerrahi sınır, preoperatif CEA düzeyi ve cerrahi te-

davi idi. Tek değişkenli analizde p değeri 0,25'in altında olan faktörler çok değişkenli analize tabi tutuldu. Bunun sonucunda çok değişkenli analizde GSK'da kanserin evresi, T evresi, lenf nodu tutulumu ve metastaz bağımsız prognostik faktörler olarak değerlendirildi. Tek değişkenli analizde HSK'da istatistiksel olarak anlamlı bulunan faktörler patolojik evre, kanserin evresi, T evresi, lenf nodu tutulu-

mu, metastaz, cerrahi sınır, preoperatif CEA düzeyi ve uygulanan cerrahi tedavi idi. Tek değişkenli analizde p değeri 0,25'in altında olan faktörler çok değişkenli analize tabi tutuldu. Çok değişkenli analizde HSK'da kanserin evresi, T evresi, metastaz ve cerrahi sınır bağımsız prognostik faktörler olarak değerlendirildi (Tablo 3).

Tablo 3. Genel ve hastaliksız sağ kalıma etkili tek değişkenli ve çok değişkenli faktörler

Prognostik faktörler	Genel Sağ Kalım		Hastaliksız Sağ Kalım	
	TD analiz (p değeri)	ÇD analiz (p değeri)	TD analiz (p değeri)	ÇD analiz (p değeri)
Yaş	0,029	0,189	0,134	0,868
Yerleşim yeri	0,103	0,999	0,186	0,719
Histolojik tip	0,0002	0,064	-	-
Patolojik evre	0,0001	0,090	< 0,0001	0,127
Tümörün evresi	<0,0001	0,003	<0,0001	0,005
T evresi	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
N evresi	<0,0001	0,006	<0,0001	0,117
Metastaz	<0,0001	0,042	<0,0001	0,014
Cerrahi sınır	0,008	0,250	0,0226	0,030
Preop. CEA düzeyi	0,019	0,202	0,005	0,215
Cerrahi Tedavi	0,0001	0,341	<0,0001	0,418
Aile öyküsü varlığı	0,199	0,311	0,161	0,146
Alkol Kullanımı	0,085	0,517	0,103	0,145
Polipozis Koli Varlığı	-	-	0,183	0,321

TD: Tek değişkenli, ÇD: Çok değişkenli

TARTIŞMA

Kolorektal kanserlerle mücadelede kanserin erken evrede yakalanması çok önemlidir. Sağ kalım çalışmalarına göre 5 yıllık sağ kalım Kuzey Amerika'da % 65, Batı Avrupa'da % 54, Doğu Avrupa'da % 34 ve Hindistan'da % 30'dur. Erken evre KRK'lerde 5 yıllık sağ kalım % 90'ın üzerindeyken ileri evrelerde % 5'lere kadar düşmektedir [1-3]. Bu nedenle erken evrede tedavi uygulanması daha yüksek sağ kalım oranlarının elde edilmesi açısından oldukça önemlidir. Kanser evresi ve diğer prognostik faktörlerin belirlenmesi hastalığın yönetiminde ve muhtemel gidişatı tahmin etmede vazgeçilmezdir [2-5].

Kanserin evresi çoğu çalışmada en önemli bağımsız prognostik faktör olarak belirtilmiştir. Evre arttıkça sağ kalım kötüleşmektedir. Erken evre tümörlerde 5 yıllık sağ kalım %90'ın üzerinde iken ileri evrelerde %10'un altına düştüğü bilinmektedir [2-7]. Bizim çalışmamızda da kanserin evresi oldukça kuvvetli bir bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur. TNM evreleme sisteminde üç temel unsur olan barsak duvarı penetrasyonunun derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazının her biri başlı başına bağımsız birer prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. Herneke ark. [7] T evresinin bağımsız bir prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir. Buna göre T evresi arttıkça sağ kalım kötüleşmektedir. Bizim çalışmamızda

da T evresi hem GSK hem de HSK'da bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur. Lenf nodu tutulumu da sağ kalımla yakın ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Chang ve ark. [8] lenf nodu tutulumunun kötü bir prognostik faktör olduğunu ve tutulan lenf nodu sayısının da sağ kalımda önemli olduğunu belirtmiştir. Moghimi-Dehkordi ve ark. [9] lenf nodu tutulumunun tek değişkenli analizde kuvvetli bir anlamlılık göstermesine karşın çok değişkenli analizde bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda lenf nodu tutulumu tek değişkenli analizde hem GSK hem de HSK ile oldukça yakın ilişkili bulunmuştur. Ancak çok değişkenli analizde GSK'da bağımsız bir prognostik faktör olmasına karşın HSK'da bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır. Uzak organ metastazı sağ kalımı kötüleştiren en önemli faktörlerdendir [2,9,10]. Ruo ve ark. [11] metastatik KRK'lerde barsak rezeksiyonunun sağ kalımı iyileştirdiğini belirtmişlerdir. Karaciğer metastazı varlığında primer tümörün rezeksiyonuna ek olarak metastazların da rezeksiyonunun sağ kalımı iyileştirdiği bildirilmiştir [12]. Bizim çalışmamızda da uzak organ metastazı hem GSK hem de HSK açısından bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur. Öte yandan KC metastazlı hastalarımızın hiçbirinde metastazektomi yapılmadığından, bu hastalarda metastazların da primer tümörle birlikte rezeksiyonunun sağ kalıma etkisi için yeni çalışmalar gerekmektedir.

Kolorektal kanserlerin çoğunluğu adenokanser histolojik tipinde olup müsinöz kanserler yaklaşık % 10, onun alt grubu olan taşlı yüzük hücreli kanserler % 1 civarındadır [13,14]. Chen ve ark. [14] taşlı yüzük hücreli kanserin diğer müsinöz kansere göre, müsinöz kanserin ise diğer tiplere göre sağ kalımının belirgin olarak daha kötü olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda müsinöz tip kanserlerde GSK istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Müsinöz tipte, HSK rakamsal olarak düşük olsa da istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir. Öte yandan, histolojik tip çok değişkenli analizde bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır.

Patolojik evre pek çok çalışmada önemli bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir. Newland ve ark. [6] tarafından patolojik evre arttıkça sağ kalımın kötüleştiği belirtilmiştir. Moghimi-Dehkordi

ve ark. [9] patolojik evrenin tek değişkenli analizde kuvvetli bir anlamlılık göstermesine karşın çok değişkenli analizde bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da patolojik evre tek değişkenli analizde hem GSK hem de HSK'da anlamlı bir prognostik faktör olarak bulunmuştur. Buna karşın çok değişkenli analizde bağımsız bir faktör olarak bulunmamıştır. Mehrkhani ve ark. [10] ise patolojik evreyi bağımsız bir prognostik faktör olarak bildirmiştir.

Kolorektal kanser sıklığı 20-39 yaşlar arasında oldukça düşük olup 40-50 yaş arasında önemli oranda artmaya başlar ve olguların üçte ikisine 50 yaşından sonra tanı konur [3,15]. Mehrkhani ve ark. [10] yaşın tek değişkenli ve çok değişkenli analizde anlamlı bir prognostik faktör olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada yaş için ayırım noktası 65 olarak alınmıştır. Moghimi-Dehkordi ve ark. [9] ise yaşın anlamlı bir prognostik faktör olmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada ise yaş için ayırım noktası 50 olarak alınmıştır. Mitry ve ark. [16] genç yaşın kötü bir prognostik faktör olmadığını belirtmiştir. Çalışmamızda yaş için ayırım noktası olarak 70 yaş altı herhangi bir yaş alındığında sağ kalımda anlamlı bulunmamıştır. Ancak 70 yaş altı hastalar 70 yaş ve üzeri hastalarla karşılaştırıldığında, 70 yaş ve üzeri hastalarda GSK anlamlı olarak daha kötü idi. Öte yandan 70 yaş ve üzeri hastalarda HSK rakamsal olarak daha kötü olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda yaş çok değişkenli analizde bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır. KRK'lerin sıklığında erkeklerle kadınlar arasında önemli farklılık olmamakla birlikte erkeklerde biraz daha sık görülmektedir.1 Moghimi-Dehkordi ve ark. [9] cinsiyetin anlamlı bir prognostik faktör olmadığını belirtmiştir. Elsaleh ve ark. [17], kadınların erkeklere göre operasyon sonrası kemoterapiden daha çok yarar gördüğünü belirtmiştir. Çalışmamızda, her iki cinsiyet arasında HSK ve GSK süreleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Primer tümörün yerleşim yerinin prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır. Mehrkhani ve ark. [10] tümörün yerleşim yerinin sağ kalım üzerine etkisinin görülmediğini bildirmiştir. Wolmark ve ark. [18] inen kolon tümörlerinde sağ kalımın diğer tüm kolon ve rektum tümörlerine göre daha iyi olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda da rakamsal ola-

rak en iyi sağ kalım inen kolon tümörlerinde görülse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sjo ve ark. [5] da sol kolon tümörlerinde sağ kalımın daha kötü olduğunu belirtmiştir. Az sayıda çalışmada tümör çapı ile sağ kalım arasında ilişki olduğu belirtilmiş olsa da [9,19], çoğunlukla tümör çapının prognostik öneminin bulunmadığı kabul edilmektedir [20,21]. Çalışmamızda tümör çapı hem GSK hem de HSK açısından anlamlı bulunmamıştır. Sağ kalım ile ilişkili çalışmaların çoğunluğunda cerrahi sınır pozitifliği kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir [21-23]. Bizim çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği tek değişkenli analizde hem GSK hem de HSK açısından anlamlı bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise GSK açısından anlamlı bulunmazken, HSK açısından bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Tıkanma veya perforasyon bulgularıyla gelen hastalarda sağ kalımın daha kötü olduğu bildirilmiştir. Bunun en önemli nedeninin acil şartlarda sınırlı lenfadenektomi yapılması olduğu belirtilmiştir. Kyllönen ve ark. [24] tarafından yapılan bir çalışmada elektif cerrahi uygulanan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı % 67, acil cerrahi uygulanan hastalarda % 54 olarak belirtilmiştir. Willet ve ark. [25] ise bu oranları sırasıyla % 59 ve % 31 olarak belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda tıkanma veya perforasyon nedeniyle acil cerrahi uygulanan hastalarda GSK ve HSK süreleri rakamsal olarak daha kısa olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Operasyon öncesi serum CEA düzeylerinin, hastalığın evresinden bağımsız olarak prognostik önemi olduğu belirtilmiştir [26]. Park ve ark. [20] operasyon öncesi CEA yüksekliğini kötü prognostik faktör olarak belirtmiştir. Harrison ve ark. [27] lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda preoperatif serum CEA düzeylerinin sağ kalımla ilişkili olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizde preoperatif serum CEA düzeyi hem GSK hem de HSK açısından anlamlı olarak bulundu. Ancak çok değişkenli analizde preoperatif CEA düzeyi bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmadı.

Kolorektal kanserlerde primer tümörün rezeksiyonunun mümkün olduğu durumlarda rezeksiyonun yapılması sağ kalımı önemli ölçüde artırmaktadır. Uzak organ metastazı olan hastalarda bile primer tümör rezeksiyonunun yapılması önerilmektedir [2,3,11]. Çalışmamızda primer tümör

rezeksiyonu yapılan hastalarda hem GSK hem de HSK süreleri anlamlı olarak daha iyiydi. Ancak çok değişkenli analizde uygulanan cerrahi tedavi bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır. Makroskopik görünümün sağ kalıma etkisi az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Moghimi-Dehkordi ve ark. [9] makroskopik görünümün sağ kalımda önemi olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da makroskopik görünümün sağ kalımda istatistiksel önemi bulunmamıştır. Anastomoz kaçığının KRK'lerde sağ kalıma etkisi de tartışmalıdır. Petersen ve ark. [28] tarafından cerrahi tedavi uygulanan 467 hasta içerisinde 41 hastada anastomoz kaçığı gelişmiş olup, anastomoz kaçığının lokal tümör rekürrensini artıran bağımsız bir faktör olmasına rağmen, genel sağ kalımda etkili bir prognostik faktör olmadığı belirtilmiştir. Akyol ve ark. [29] ise 24 aylık takipte anastomoz kaçığının sağ kalımı azalttığını belirtmiştir. Bizim çalışmamızda anastomoz kaçığı oranı %7,2 olup literatürle uyumluydu [28,29]. Anastomoz kaçığı olan hastalarda GSK ve HSK süreleri belirgin olarak kısa olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Aile öyküsü varlığının KRK'li hastalarda sağ kalım üzerine etkisi tartışmalıdır. Bass ve ark. [30] birinci derecede KRK aile öyküsü olan kadın hastalarda sağ kalımın anlamlı olarak daha kötü olduğu bildirmiştir. Stallery ve ark. [31] aile öyküsünün sağ kalıma etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. Ancak alt gruplar incelendiğinde 55 yaş altı KRK'li erkek hastalarda aile öyküsü varlığının kötü sağ kalımla anlamlı ilişkisi olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda hastaların %7,1'inde ailede KRK öyküsü mevcut olup aile öyküsü varlığının GSK ve HSK süreleri ile anlamlı ilişkisi bulunmadı. KRK'lerde sigara kullanım öyküsünün sağ kalım üzerine etkisi az sayıda çalışmada incelenmiştir. Moghimi-Dehkordi ve ark. [9] sigara kullanımının sağ kalımla ilişkisinin bulunmadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda sigaranın GSK ve HSK süreleri ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır. Alkol kullanımının sağ kalıma etkisi ile ilgili de oldukça az sayıda çalışmada mevcuttur. Moghimi-Dehkordi ve ark. [9] alkol kullanımının sağ kalımla ilişkili olmadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da alkol kullanımının GSK ve HSK süreleri ile ilişkisi anlamlı bulunmamıştır.

FAP sendromlu KRK hastalarında sağ kalım ile ilgili yapılmış çok az sayıda çalışma mevcuttur.

Bertario ve ark. [32] HNPCC'li, FAP'lı ve sporadik KRK'li hastaları sağ kalım açısından karşılaştırmış ve rakamsal olarak FAP'lı KRK hastalarında sağ kalımın daha iyi olmasına rağmen istatistiksel farklılık gözlenmediğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda FAP sendromlu hastalarda GSK ve HSK süreleri rakamsal olarak daha iyi olmasına rağmen olgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. KRK'lerde senkron kanser oranı %2,3 ile 12,4 arasında değişmektedir. Senkron tümör varlığının sağ kalımla ilişkisini inceleyen oldukça az sayıdaki çalışmada senkron tümör varlığı ile sağ kalım arasında ilişki bulunmamıştır [33]. Oya ve ark. [34] senkron tümör varlığının, tümör rezeksiyonunun yapılması şartıyla prognozu etkilemediğini belirtmiştir. Bizim çalışmamızda senkron tümör oranı % 4 olup senkron tümör varlığı GSK ve HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bildiğimiz kadarıyla yara enfeksiyonunun sağ kalıma etkisiyle ilgili yapılmış bir tek çalışma bulunmaktadır. Nespoli ve ark. [35] tarafından, 43'ünde yara enfeksiyonu gelişmiş 192 hastada yapılan çalışmada yara enfeksiyonu varlığı, Duke's evresi ile birlikte bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda yara enfeksiyonu oranı %34,9 olup operasyon sonrası yara enfeksiyonu olan hastalarda GSK ve HSK süreleri rakamsal olarak düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak, KRK'lerde cerrahi tedavi sonrası sağ kalımı etkileyen çok sayıda prognostik parametre mevcuttur. Cerrahi tedavi sonrası beklenen yaşam ve nüks süreleri, hastaların kontrol sıklığının belirlenmesi ve erken nüks riski olan hastalarda gerekli taramaların daha sık yapılması açısından önemlidir. Hastalığın evresi, T evresi, N evresi ve metastaz varlığı genel kabul görmüş bağımsız prognostik faktörlerdir. Çalışmamızda farklı olarak cerrahi sınır HSK'da bağımsız bir prognostik faktör iken, N evresi bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır. Çalışmamızda bu parametrelere ek olarak cerrahi sınır, patolojik evre, primer tümör rezeksiyonunun yapıp yapılmadığı ve preoperatif CEA düzeyi tek değişkenli analizde hem GSK hem de HSK ile ilişkili bulunmuştur. Yaş ve histolojik tip ise sadece GSK ile ilişkili bulunmuştur. Aile öyküsü, FAP sendromu, alkol kullanma öyküsü, senkron tümör varlığı, tıkanma veya perforasyon, anasto-

moz kaçağı varlığı ve cerrahi sınır pozitifliği daha geniş serilerde değerlendirilmelidir. Böylece hastalarda sağ kalımı daha iyi tahmin etmek amacıyla bir skorlama sistemi oluşturulabilir.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer statistics, 2002. *CA J Clin* 2005;55:74-108.
2. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM. Modern Cerrahi Pratiğin Biyolojik Temeli. İlhan YS, Bülbüller N (Çeviren). s.1401-1481, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010.
3. Welton ML, Varma MG, Amerhauser A. Colon, rectum and anus. Norton JA, Barie PS, Bollinger RR, Chang AE, Lowry S, Mulvihill SJ (Editors). *Surgery: Basic science and clinical evidence*. 1st Edition, New York: Springer, 2001:667-762.
4. Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, et al. International Union Against Cancer (IUC): Prognostic factors in cancer. Berlin. Springer New York, 1995.
5. Sjo OH, Lunde OC, Nygaard K, et al. Tumor location is a prognostic factor for survival in colonic cancer patients. *Colorectal Dis* 2008; 10: 33-40.
6. Newland RC, Chapuis PH, Pheils MT, et al. The relationship of survival to staging and grading of colorectal carcinoma: A prospective study of 503 cases. *Cancer* 1981;47:1424-1429.
7. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, et al. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer* 1994;73:2076-2082.
8. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 433-441.
9. Moghimi Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Prognostic factors in 1,138 Iranian colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2008; 2008; 23: 683-688.
10. Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli K, et al. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Dis* 2008; 11: 157-161.
11. Ruo L, Gougoutas C, Paty PB, et al. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. *J Am Coll Surg* 2003; 196:722-728.
12. Welsh FK, Tekkis PP, O'Rourke T, et al. Quantification of risk of a positive (R1) resection margin following hepatic resection for metastatic colorectal cancer: An aid to clinical decision-making. *Surg Oncol* 2008;17:3-13.
13. Küpelioglu AA. Kolorektal kanserde histopatoloji. *Turkiye Klinikleri J Surgery* 2004;9:25-27.
14. Chen JS, Hsieh PS, Chiang JM, et al. Clinical outcome of signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of the colon. *Chang Gung Med J* 2010;33:51-57.
15. Gönen Ö. Kolorektal kanser epidemiyolojisi. *T Klin J Surgery* 2004;9:11-14.

16. Mitry E, Benhamiche AM, Jouve JL, et al. Colorectal adenocarcinoma in patients under 45 years of age: comparison with older patients in well-defined French population. *Dis Colon Rectum* 2001;44:380-387.
17. Elsaleh H, Joseph D, Grieu F, et al. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* 2000;355:1745-1750.
18. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, et al. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1983;198:743-752.
19. Xu FY, Di MJ, Dong JK, et al. Influence of clinical and pathomorphological parameters on prognosis in colon carcinoma and rectal carcinoma. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2006;35:303-310.
20. Park YJ, Park KJ, Park JG, et al. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999;23:721-726.
21. Mulcahy HE, Skelly MM, Husain A, et al. Longterm outcome following curative surgery for malignant large bowel obstruction. *Br J Surg* 1996;83:46-50.
22. Lehnert T, Methner M, Pollok A, et al. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg* 2002;235:217-225.
23. Hotta T, Takifuji K, Yokoyama S, et al. Survival in colorectal cancer patients with urinary tract invasion. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1399-1409.
24. Kyllönen LE. Obstruction and perforation complicating colorectal carcinoma. *Acta Chir Scand* 1987;153:607-614.
25. Willet C, Tepper JE, Cohen A, et al. Obstructive and perforative colonic carcinoma: Patterns of failure. *J Clin Oncol* 1985;3:379-384.
26. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, et al. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000;88:1739-1757.
27. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* 1997;185:55-59.
28. Petersen S, Freitag M, Hellmich G, et al. Anastomotic leakage: impact on local recurrence and survival in surgery of colorectal cancer. *Int J Colorect Dis* 1998;13:160-163.
29. Akyol AM, McGregor JR, Galloway DJ, et al. Anastomotic leaks in colorectal cancer surgery: a risk factor for recurrence? *Int J Colorectal Dis* 1991;6:179-183.
30. Bass AJ, Meyerhardt JA, Chan JA, et al. Family history and survival after colorectal cancer diagnosis. *Cancer* 2008;112: 1222-1229.
31. Slattery ML, Levin TR, Goldgar D, et al. Family history and colorectal cancer: predictors of risk. *Cancer Causes Control*. 2003;14:879-887.
32. Bertario L, Russo A, Sala P, et al. Survival of patients with hereditary colorectal cancer: Comparison of HNPCC and colorectal cancer in FAP patients with sporadic colorectal cancer. *Int J Cancer* 1999;80:183-187.
33. Passman MA, Pommier RF, Vetto JT. Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers. *Dis Colon Rectum* 1996;39:329-334.
34. Oya M, Takahashi S, Okuyama T, et al. Synchronous colorectal carcinoma: clinico-pathological features and prognosis. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:38-43.
35. Nespoli A, Gianotti L, Totis M, et al. Correlation between postoperative infections and long-term survival after colorectal resection for cancer. *Tumor* 2004;90:485-449.