T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

PERİTONEAL KARSİNOMATOZU OLAN GASTROİNTESTİNAL MALİGNİTELERDE ASSİT ADİPOKİNLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ahmet İPEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

PERİTONEAL KARSİNOMATOZU OLAN GASTROİNTESTİNAL MALİGNİTELERDE ASSİT ADİPOKİNLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ahmet İPEK

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ufuk Oğuz İDİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2025

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi, deneyimi ve hekimlik vizyonuyla bana yol gösteren, sadece bu tezin değil, cerrahi kimliğimin şekillenmesinde de büyük katkısı olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Ufuk Oğuz İdiz'e en içten şükranlarımı sunarım. Gerek akademik rehberliği gerekse klinik süreçlerdeki desteği, mesleki gelişimimde çok önemli bir yer tutmuştur.

Cerrahi yaklaşımı, etik duruşu ve öğretici tavrıyla bana örnek olan; hem akademik hem de insani değerleriyle daima ilham veren kıymetli hocam Prof. Dr. Mert Mahsuni Sevinç'e derin teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik pratiğe, bilimsel düşünceye ve cerrahi becerilerime katkıda bulunan; farklı bakış açıları ve değerli geri bildirimleriyle mesleki donanımımı geliştirmemi sağlayan saygıdeğer abilerim Doç. Dr. Ali Emre Naycı ve Doç. Dr. Selim Doğan'a ayrı ayrı teşekkür ederim. Eğitimimin her anında gösterdikleri özveri ve paylaşımları benim için son derece kıymetlidir.

Tüm bu yoğun süreçte sabrıyla, desteğiyle ve sevgisiyle her zaman yanımda olan can yoldaşım, değerli eşim Seda İpek'e gönülden teşekkür ederim. Varlığı bana her daim güç verdi.

Ayrıca, her koşulda yanımda olan, desteğini ve dualarını esirgemeyen aileme sonsuz minnettarım. Onların inancı ve desteği olmasaydı bu süreci tamamlamak çok daha zor olurdu.

Bu tez, sadece bilimsel bir emeğin değil; aynı zamanda büyük bir dayanışmanın, sabrın ve desteğin ürünü olarak ortaya çıkmıştır.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **iv**
TABLO LİSTESİ ..... **v**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **vi**
ÖZET ..... **vii**
ABSTRACT ..... **ix**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. KOLOREKTAL EMRİYOLOJİ 3
2.2. KOLOREKTAL HİSTOLOJİ 4
2.3. KOLOREKTAL ANATOMİ 6
2.4. KOLOREKTAL KANSERLER 9
2.4.1. Epidemiyoloji 9
2.4.2. Risk Faktörleri 10
2.4.3. Koruyucu Faktörler 13
2.4.4. Klinik Prezentasyon 15
2.4.5. Tanı ve Evreleme 17
2.4.6. Tedavi 21
2.5. MİDE EMRİYOLOJİSİ 22
2.6. MİDE HİSTOLOJİSİ 25
2.7. MİDE ANATOMİSİ 27
2.8. MİDE KANSERİ 29
2.8.1. Epidemiyoloji 29
2.8.2. Risk Faktörleri 29

2.9. PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS 36
2.10. ADİPOKİNLER 38
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER 41
3.1. HASTALAR 41
3.2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE ÖLÇÜMÜ 41
3.3. ETİK KURUL ONAYI 42
3.4. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ 42
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 42
4. BULGULAR 43
5. TARTIŞMA 49
6. SONUÇ 58
7. KAYNAKLAR 59

SİMGELER VE KISALTMALAR

APC : Adenomatöz polipozis koli

APR : Abdominoperineal rezeksiyon

ATZ : Anal transizyonel zon

FAP : Ailesel adenomatöz polipozis

HNPCC : Herediter nonpolipozis kolorektal kanser

IMA : İnferior mezenterik arter

IMV : İnferior mezenterik ven

KRK : Kolorektal kanser

KRT : Kemoradyoterapi

LAR : Low anterior rezeksiyon

NSAİD : Non-steroid antiinflamatuar ilaç

PET : Pozitron emisyon tomografi

RT : Radyoterapi

SRA : Süperior rektal arter

TME : Total mezorektal eksizyon

TNM : Tümör lenf nodu metastaz

TNT : Total neoadjuvan tedavi

TRUS : Transrektal ultrasonografi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. AJCC 8. Basım - Kolon ve Rektum Kanseri Evreleme Tablosu (79)..... 20
Tablo 2. Gönüllülerin demografik verileri ve kan parametrelerini kontrol ve kanser hastalarına göre dağılımı..... 43
Tablo 3. Gönüllülerin demografik verileri ve kan parametrelerini kontrol ve kanser subgruplarına göre dağılımı..... 44
Tablo 4. Kanser hastaları ve kontrol grubunun batın içi asit mayiilerinin adipokin değerlerinin karşılaştırılması..... 46
Tablo 5. Adipokin değerlerinin kanser hastaları mide ve kolorektal olarak ayrılıp üçlü yapılan analizlerde gruplar arası karşılaştırılması..... 47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kolorektal embriyolojik gelişim (13) 4
Şekil 2. Kolon histolojisi(17) 6
Şekil 3. Mide embriyolojisi (91) 24
Şekil 4. Japon mide kanseri kılavuzuna göre lenf nodu istasyonları (125) 34
Şekil 5. Peritoneal disseminasyon mekanizması(132) 36
Şekil 6. Resistin parametresinin kanser ve kontrol gruplarına göre yapılan ROC-Curve analizi 48

ÖZET

Amaç: Peritoneal karsinomatozis, ileri evre gastrointestinal (GI) kanserlerde sık görülen bir klinik tablodur. Son çalışmalar, adipoz doku tarafından salgılanan biyoaktif sitokinler olan adipokinlerin, tümör progresyonu ve malign effüzyon oluşumundaki potansiyel rollerini vurgulamıştır. Bu çalışmanın amacı, GI kanserlere ve malign asite sahip hastaların asit sıvısındaki adipokin düzeylerini (adiponektin, adipzin, leptin ve resistin) konjestif kalp yetmezliğine bağlı benign transüdatif asitli hastalarla karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif, gözlemsel çalışmaya parasentez uygulanan 48 hasta dahil edildi. Bunların 32'sinde peritoneal karsinomatozis kaynaklı malign asit (gastrik ve kolorektal kanser gruplarına ayrıldı), 16'sında ise konjestif kalp yetmezliğine bağlı benign asit mevcuttu. Asit sıvısı örneklerinde ELISA yöntemiyle adiponektin, adipzin, leptin ve resistin düzeyleri analiz edildi. Rutin biyokimyasal parametreler de değerlendirildi.

Bulgular: İncelenen tüm adipokinler arasında yalnızca resistin düzeyleri malign ve benign asit grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi ($p<0.05$); malign grupta belirgin şekilde daha düşük resistin düzeyleri saptandı. Adiponektin, adipsin ve leptin düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. Alt grup analizinde, resistin düzeylerindeki azalışın esas olarak gastrik kanser grubuyla ilişkili olduğu görüldü. ROC eğrisi analizinde, asit sıvısı resistin düzeylerinin malign asiti benign asitten ayırmada %79.4 duyarlılık ve %57.1 özgüllük sağladığı belirlendi.

Sonuç: Asit sıvısındaki resistin düzeyleri, malign ve benign asitin ayırt edilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olabilir. Ancak özgüllüğünün nispeten düşük olması, bu belirtecin daha geniş bir tanısal panelin parçası olarak kullanılmasının daha uygun olacağını düşündürmektedir. Bu bulgular, peritoneal karsinomatoziste adipokin dinamiklerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamakta ve tümör mikroçevresini

hedefleyen tanısal ve terapötik stratejilere yönelik gelecekteki araştırmalar için yol göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Peritoneal karsinomatoz, gastrointestinal kanser, adipokinler, resistin, malign asit, benign asit, biyobelirteç

ABSTRACT

Objective: Peritoneal carcinomatosis is a common clinical manifestation in advanced-stage gastrointestinal (GI) cancers. Recent studies have highlighted the potential role of adipokines—bioactive cytokines secreted by adipose tissue—in tumor progression and malignant effusion formation. This study aimed to compare adipokine levels (adiponectin, adipsin, leptin, and resistin) in the ascitic fluid of patients with GI cancers and malignant ascites to those with benign transudative ascites due to congestive heart failure

Materials and Methods: This prospective, observational study included 48 patients who underwent paracentesis. Of these, 32 had malignant ascites secondary to peritoneal carcinomatosis (subdivided into gastric and colorectal cancer groups), while 16 had benign ascites due to congestive heart failure. Ascitic fluid samples were analyzed for adiponectin, adipsin, leptin, and resistin levels using ELISA. Routine biochemical parameters were also evaluated.

Results: Among all adipokines studied, only resistin levels showed a statistically significant difference between malignant and benign ascites ($p<0.05$), with markedly lower resistin levels observed in the malignant group. Adiponectin, adipsin, and leptin levels did not differ significantly between groups. Subgroup analysis revealed that the decreased resistin levels were predominantly associated with the gastric cancer group. ROC curve analysis demonstrated that ascitic resistin levels had a sensitivity of 79.4% and specificity of 57.1% in distinguishing malignant ascites from benign.

Conclusion: Resistin levels in ascitic fluid may serve as a potential biomarker in differentiating malignant from benign ascites. However, the relatively modest specificity suggests that it may be most useful as part of a broader diagnostic panel. These findings contribute to a better understanding of adipokine dynamics in peritoneal carcinomatosis and suggest future research directions for diagnostic and therapeutic strategies targeting the tumor microenvironment.

Keywords: Peritoneal carcinomatosis, gastrointestinal cancer, adipokines, resistin, malignant ascites, benign ascites, biomarker

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal sistem (GIS) maligniteleri, dünya genelinde yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan kanser türleri arasında yer almaktadır. Bu tümörlerin ileri evrelerinde sık görülen bir komplikasyon olan peritoneal karsinomatoz, tümör hücrelerinin peritoneal yüzeye yayılım göstermesiyle ortaya çıkar ve çoğu zaman malign asit oluşumu ile birliktedir.(1) Malign asit, yalnızca yaşam kalitesini bozan semptomlara yol açmakla kalmaz, aynı zamanda sistemik tedavilere dirençli seyrettiğinden hastalığın prognozunu da olumsuz etkileyen bir göstergedir.(2)

Malign asit oluşumunun patofizyolojisi kompleks olup, tümör hücrelerinin mezenkimal özellikler kazanarak peritoneal boşlukta serbest şekilde hareket etmesi, stromal hücrelerle etkileşime girmesi ve immün mikroçevreyi modüle etmesi gibi çok sayıda biyolojik süreci içermektedir.(1) Bu mikroçevredeki biyokimyasal etkileşimlerin anlaşılması, hem tanısal hem de prognostik biyobelirteçlerin geliştirilmesine zemin hazırlamaktadır.

Son yıllarda, tümör mikroçevresinde yer alan adipokinlerin (adiponektin, leptin, resistin, adipsin vb.) kanser progresyonundaki rolleri dikkat çekici biçimde araştırılmaktadır. Bu moleküller başta yağ dokusu olmak üzere çeşitli hücrelerden salınan, metabolik ve inflamatuar düzenleyicilerdir.(3) Özellikle obezite ile ilişkili kanserlerde adipokinlerin parakrin/otokrin etkileri, tümör hücrelerinin proliferasyonu, anjiyogenez, metastaz ve immün yanıttan kaçma mekanizmalarını etkileyebilmektedir.(4, 5)

Leptin, tümör mikroçevresinde pro-tümöral sinyaller üreten önemli bir adipokindir. Leptin reseptörlerinin aktive olması ile JAK/STAT ve PI3K/Akt yolakları üzerinden kanser hücrelerinde büyüme, invazyon ve immünsüpresyon desteklenmektedir.(5) Resistin, özellikle monosit ve makrofajlardan salınarak NF-κB ve IL-6 gibi inflamatuar yolakları tetikler ve GIS kanserlerinde progresyona katkıda bulunabilir.(6) Yeni pan-kanser analizlerinde resistin (RETN) geninin mide kanseri

gibi gastrointestinal tümörlerde aşırı eksprese olduğu ve kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir.(7)

Buna karşın, adiponektin anti-inflamatuar özellikleriyle bilinen ve düşük düzeylerinin özellikle obez bireylerde gastrointestinal tümör gelişimiyle ilişkili olduğu bir moleküldür.(8) Ancak ileri evre bazı kanserlerde artan düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olabileceğine dair veriler mevcuttur.(9) Adipsin ise hem inflamasyon hem de stromal etkileşimler üzerinden tümör invazyonuna katkı sağlayabilir.(10) Özellikle yağ dokusu zenginliğinin ön planda olduğu tümör mikroçevresinde adipsin, adiposit kökenli büyüme faktörlerinin salımını artırarak kanser hücrelerinin invazyon yeteneğini güçlendirebilir.

Malign asit sıvısı, tümör mikroçevresinin doğrudan yansıması niteliğinde olduğundan, bu sıvı içerisindeki adipokin düzeylerinin incelenmesi, GIS malignitelerine bağlı peritoneal karsinomatozda tanısal ve prognostik açıdan önem taşıyabilir. Ancak mevcut literatürde, malign ve benign asitlerde adipokin düzeylerini karşılaştıran çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu nedenle, özellikle resistin gibi daha önce malign asitte biyobelirteç olarak önerilmemiş moleküllerin değerlendirilmesi, yeni klinik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sunabilir.(2, 9)

Bu çalışmanın amacı, gastrointestinal sistem kaynaklı peritoneal karsinomatoza bağlı malign asit sıvısındaki adiponektin, leptin, resistin ve adipsin düzeylerini belirleyerek, bu düzeyleri benign transüdatif asit ile karşılaştırmak ve bu adipokinlerin malign asitin ayırıcı tanısında potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

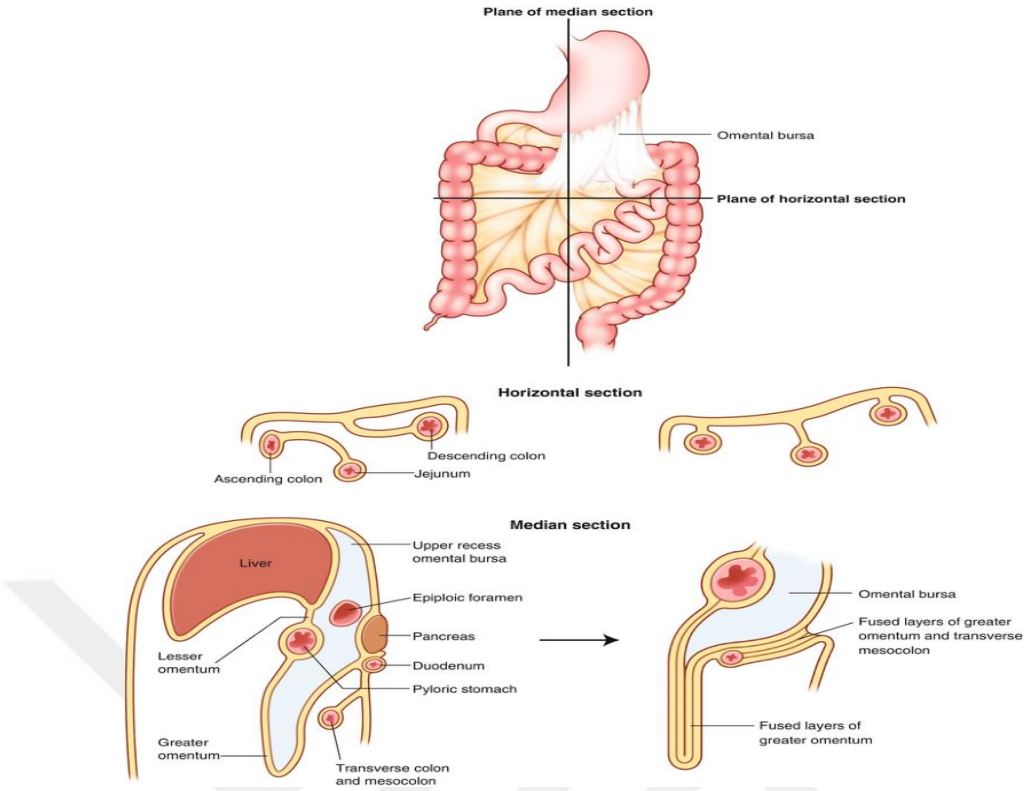
2.1. KOLOREKTAL EMRİYOLOJİ

Kolorektal embriyoloji gelişim süreci gestasyonel 3. haftada başlayan ve 12. haftaya kadar devam eden karmaşık bir dizi olayı içerir .

Embriyonun erken döneminde, endoderm tabakası, sindirim sisteminin temel yapılarını oluşturur. Üç ana bağırsak bölgesi ortaya çıkar: foregut, midgut ve hindgut. Kolorektal yapı, hindgut bölgesinden gelişir.(11) 5. haftada, hindgut, rektum ve anal kanalın gelişimi için önemli bir yapı oluşturur. Hindgut, ayrıca mezodermden proktodermal kökenli dokular ile etkileşime geçerek gelişim sürecine katkıda bulunur.

Rektumun gelişimi sırasında, anal kanalın müsin folikülleri ve kas dokularının oluşumu gerçekleşir. Proktoderm, anal kanalın epitelini oluştururken, mezoderm, rektumun çevresindeki kas ve bağ dokusunu geliştirmektedir. 7. hafta itibarıyla, rektum ve anal kanal, embriyonun gelişiminde belirgin hale gelir. Bu aşamada anal kanal, ürogenital sinus ile olan ilişkisini korumaktadır.(12)

Kolorektal bölgede gelişen anormallikler, doğumdan önce veya doğum sırasında ortaya çıkabilmektedir. Örneğin, anal atrezi, rektumun ve anal kanalın gelişiminde bir bozulma sonucu oluşur ve bazı bireylerde sıklıkla görülmektedir. Diğer bir durum ise Hirschsprung hastalığıdır; bu hastalık, bağırsakların sinir hücrelerinin oluşumundaki bir bozukluktan kaynaklanır ve bağırsak akışını engelleyerek ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir.



Şekil 1. Kolorektal embriyolojik gelişim (13)

2.2. KOLOREKTAL HİSTOLOJİ

Kolonun histolojik yapısı, onun işlevlerine doğrudan etki eder. Kolon, besinlerin sindirimi ve emilmesinin tamamlanmasında, su ve elektrolitlerin yeniden emilmesinde ve atık ürünlerin depolanmasında kritik rol oynar. Kolon histolojisi, bu işlevleri yerine getirebilmek için özelleşmiş birçok hücresel yapıdan oluşur.

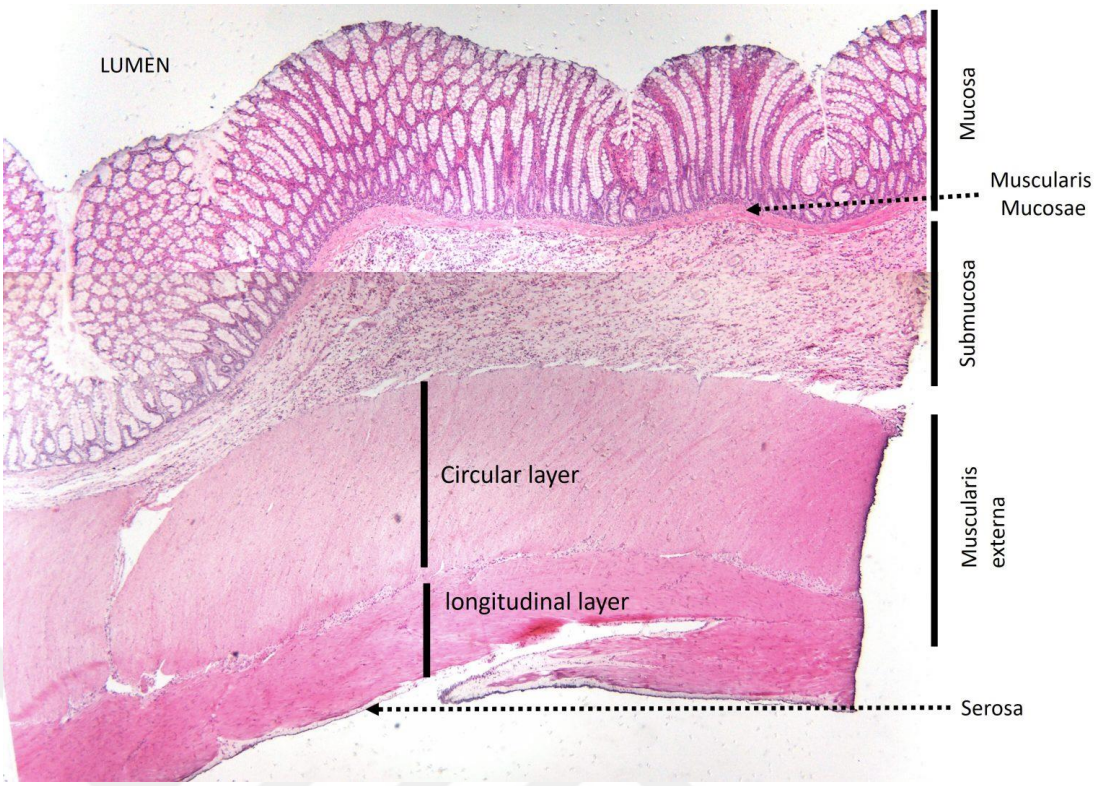
Kolonun histolojik yapısı üç ana katmandan oluşur: mukozal, submukozal ve muskular katmanlar. Mukozal katman, kolonun iç yüzeyini oluşturarak doğrudan dış ortamla temas eder. Bu katman, epitel hücreleri, lamina propria ve muscularis mukozadan oluşur. Kolonun epitel tabakası, çok sayıda goblet hücresi içerir. Goblet hücreleri, mukus salgılayarak kolonun iç yüzeyinin korunmasına yardımcı olur ve sindirim ürünlerinin kayganlığını artırır. Kolon epiteli, ayrıca absorptif hücreler ve enteroendokrin hücreler içerir. Bu hücreler, besin emilimi ve hormon salgılamasında önemli rol oynar.(14, 15)

Lamina propria, bağ dokusu oluşturarak epitel hücrelerinin beslenmesine ve savunmasına yardımcı olur. Ayrıca, immün hücreler ve kan damarları içerir, bu da kolonun savunma mekanizmalarını güçlendirir. Muscularis mucosa, mukozal katmanı destekleyen ince bir kas tabakasıdır; bu bağırsak hareketlerinin düzenlenmesine katkı sağlar.

Kolonun submukozal katmanı, gevşek bağ dokusundan oluşur ve destekleyici bir rol üstlenir. Bu katmanda lenf damarları, kan damarları ve sinir ağları bulunur. Submukozadaki Meissner sinir pleksusu, kolonun mukozal hareketlerini ve salgısını düzenler. Submukozal tabakanın sağladığı besin ve oksijen desteği, kolondaki hücresel işlevler için hayati öneme sahiptir.

Kolonun dış tabakası, muskular katman olarak adlandırılır. Bu katman, iç ve dış halkasal kas tabakaları içerir. İç halkasal kas tabakası, kolonun lümenini daraltmak ve işlemler sırasında peristaltik hareketleri sağlamak için gereklidir. Dış longitudinal kas tabakası, kolonun uzunluğunu kontrol eder ve dolayısıyla içeriğin yönlendirilmesini sağlar. Kolonun dış yüzeyini kaplayan seröz tabaka (peritoneum), organı çevreler ve korur.(16)

Kolon histolojisinin özelleşmiş yapısı, bağırsak motilitesi, sıvı emilimi ve atık depolama gibi temel işlevlerin başarısını sağlar. Kolon histolojisindeki anormallikler, inflamatuar bağırsak hastalıkları, kanser ve diğer gastrointestinal bozukluklar gibi birçok sağlık sorununa neden olabilir. Bu nedenle kolonun histolojik özelliklerinin anlaşılması, sindirim sistemi sağlığının korunması ve hastalıkların önlenmesinde hayati önem taşır.



Şekil 2. Kolon histolojisi(17)

2.3. KOLOREKTAL ANATOMİ

Kolon 1.5-2 metre uzunluğunda,ince barsakları çevreler şekilde abdominal kavitenin infrakolik bölümünde yer alır. bu yapı kendi içinde segmentlere ayrılır; çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum bu segmentlerdir. Kolonun son bölümü olan rektum kendi içinde özelleşmiş bir yapı olarak ele alınır.

Çekum sağ iliak fossada yer alıp, 6-8 cm genişliğinde bulunan kolonun başlangıç kısmıdır. Apendiks vermiformis çekumun posteromedialinden devam eder, %65 oranında retroçekal uzanır, %31 oranında subçekal olarak pelvise doğru uzanır.(18) Çekum ve apendiksin her ikisi süperior mezenterik arterin son dalından orijin alan a.iliokolika tarafından beslenir. İliokolik arter apendiküler arter, a.ceacalis ant., a.ceacalis post. ve aa.ileales olarak dallara ayrılır. Venöz damarlar arterler ile beraber seyreder ve aynı isimlidir. Drenaj superior mezenterik ven yoluyla vena porta

hepatise olur. Otonom innervasyon ince barsaklarla aynıdır. Bölgesel lenf nodları, ileum ve çekum arasında yer alan açıya yerleşmiş olan ileoçekal, preçekal, retroçekal ve apendiküler nodlardır bunlar topladıkları lenfi mezenterik nodlara drene eder.(19)

Çıkan kolon, karın sağ alt kısmından başlar ve sağ üst kadrana doğru ilerler. İliak fossa içinden başlayarak karaciğerin alt yüzeyine kadar yükselir. sağ böbrek ve karaciğerin sağ lobu ile komşuluğu vardır(20). Üst kısmında karaciğerin alt yüzeyine yaklaşır ve bu nedenle karaciğer ile yakın bir bağlantı içindedir. Kanlanması sağ kolik arter ve superior mezenterik arter tarafından sağlanır. Venöz drenaj ise superior mezenterik vene ve oradan portal vene doğrudur. Lenfatik sistem parakolik nodlar aracılığı ile sağlanır, bunlar çölyak nodlara boşalan mezokolik nodlara açılırlar. Parasempatik ve sempatik innervasyona sahiptir; sempatik lifler, üst mezenterik pleksustan gelirken, parasempatik innervasyon vagus sinirinden gelir.(21)

Transvers kolon fleksura koli dekstradan başlar, intraperitoneal bir organdır ve pozisyonu çok değişkendir. Mezokolon transversum ile batın arka duvarına , hepatokolik ligaman ile karaciğere, gastrokolik ligaman ile mideye bağlıdır. Transvers kolon sol diyaframın hemen aşağısında keskin bir dönüş yaparak inen kolon olarak devam eder. Bu dönüş lig.phrenicocolicum ile tespit edilir. Sekonder retroperitoneal olan inen kolon posterior abdominal duvara yapışıktır. Sol iliak fossada inen kolon sigmoid kolon olarak devam eder, kolonun sigmoid parçası intraperitonealdir. L2-3 seviyesinde rektum ile devam eden sigmoid kolonun orta hatta yakın serbest bir seyri vardır.(22)

Çıkan kolon ve transvers kolonun proksimal 2/3'ü superior mezenterik arterden kaynaklanan a.kolika media ve a.kolika dekstra tarafndan beslenir. Sağ kolik arter genellikle iliakolik ve midkolik arterler ile anostomoz halindedir. İnen kolon ve transvers kolonun 1/3 distali inferior mezenterik arter kaynaklı sol kolik arter tarafından beslenir. Orta kolik arterin sol kolik arter ile anostomozu bulunduğundan , superior ve inferor mezenter arteryal sistemleri arasında bağlantı bulunur. Venler, aynı isimdeki arterlerle bir arada bulunur ve mezenterik venler yoluyla porta hepatise açılır.(23) N.vagus'dan kaynaklanan sinir lifleri, transvers kolonun orta 1/3 ve son 1/3

parçasının birleştiği noktaya kadar parasempatik innervasyonu sağlarlar. Bu noktadan sonra kolona gelen paraseмptaik lifler S2-5 seviyesindeki sakral spinal korddan gelir ve kan damarları boyunca uzanan otonom plesuslara sakral splanknik sinir aracılığı ile geçer. Sempatik lifler süperior ve inferior mezenterik pleksustan kaynak alırlar.

S2-3 seviyesinde sigmoid kolon rektum ile devamlılık gösterir. Rektum yaklaşık 12-15 cm uzunluğundadır. Rektumun alt pelviste yerleşmiş olan bölümüne fleksura saccularis denir ve sakrokoksigeal eğimi takip eder.(24) Rektumda , kolonda olan haustra, appendices epiploicae ve tenya gibi karakteristik tipik özellikler yoktur ve longitudinal kas tabakası bantlar oluşturmak yerine devamlı bir tabaka şeklindedir. Rektumun üst kısmı ön yüzden periton ile örtülüdür. Erkek pelvisinde periton mesaneye atlar ve rektovezikal çıkmazı oluşturur. Kadın pelvisinde uterusu atlar rektouterin çıkmazı oluşturur. Rektumun üst kısmı retroperitonealdir, anal kanala benzer şekilde rektumun distal parçasının periton örtüsü yoktur.(25)

Rektumun çoğu inferior mezenterik arterden gelen a.rektalis superior'dan beslenir. A.rektalis media internal iliak arterden çıkar, rektum duvarını pelvik taban seviyesinde geçer. A.rektalis inferior internal pudendal arterden köken alır ve anal kanal ile sfinkter kaslarını besler. Venöz drenaj arteriyal damarlara benzer: superior rektal ven imv aracılığı ile porta hepatise açılırken, orta ve inferior rektal venler internal iliak vene oradan v.cava inferiora açılırlar.(24)

Rektum ve anal kanalın otonom sinir lifleri parasempatik sinir sisteminin sakral bölümünden ve lumbar sempatik kökten gelir. Sinir lifleri organa pleksus hypogastricus inferior aracılığı ile gelirler

2.4. KOLOREKTAL KANSERLER

Kolorektal kanser dünya çapında yaygın ve ölümcül bir hastalıktır. 2013 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 140.000 yeni kolon kanseri vakasının teşhis edilmesi beklenmektedir. Yaklaşık 52,390 Amerikalının bu yıl kalın bağırsak kanseri nedeniyle hayatını kaybedeceği öngörülmektedir.(25, 26) KRK'ye bağlı ölüm oranı 1990'dan beri yılda yaklaşık %3 oranında azalmış olsa da , ABD'de kanser kaynaklı ölümlerin en yaygın ikinci nedeni olmaya devam etmektedir. (27)

2.4.1. Epidemiyoloji

Kolorektal kanser (KRK), hem sık görülen hem de yüksek ölüm oranına sahip bir hastalıktır ve gelişiminde çevresel ve genetik faktörler rol oynar. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, KRK erkeklerde en sık tanı konulan üçüncü, kadınlarda ise ikinci en sık görülen kanser türüdür. Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek insidans ve mortalite oranlarına sahiptir.(27, 28)

Amerika Birleşik Devletleri'nde KRK insidansı ve ölüm oranları yavaş da olsa azalmaktadır. Yılda yaklaşık 153,000 yeni vaka görülmekte ve 52,500'den fazla hasta KRK nedeniyle hayatını kaybetmektedir. En yüksek insidans Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da gözlenirken, en düşük insidans Afrika ve Güney-Orta Asya'da görülmektedir. Bu farklılıklar, beslenme, çevresel faktörler ve sosyoekonomik durum gibi etkenlere bağlanabilir.(29)

Amerika Birleşik Devletleri'nde, ortalama risk altındaki bireylerde yaşam boyu KRK gelişme riski %4 civarındadır ve insidans oranları erkeklerde kadınlardan %33, Siyah Amerikalılarda ise Beyaz Amerikalılardan %20 daha yüksektir. Bazı kalıtsal durumlara sahip bireylerde KRK riski daha yüksektir.(30, 31)

KRK tarama programları ve kolonoskopi gibi erken teşhis yöntemleri, özellikle sol kolon kanserlerinin önlenmesinde etkilidir. Sağ kolon kanserlerinin artışı ise kolonoskopi kalitesi, anatomik yapılar ve biyolojik farklılıklarla açıklanabilir. Örneğin, sağ kolonda görülen ve BRAF mutasyonu taşıyan bazı zor fark edilen lezyonlar KRK riskini artırabilir. (25)

ABD’de KRK insidans oranları yılda yaklaşık %2 azalmakta iken, 2014-2018 arasında bu oran %1.2’ye yavaşlamıştır. Aynı dönemde birçok batı ülkesinde insidans oranları sabit veya hafifçe artarken, İspanya ve bazı Doğu Asya ve Avrupa ülkelerinde hızla yükselmektedir. 1980’lerden itibaren KRK kaynaklı ölüm oranları Amerika ve diğer batılı ülkelerde düşüş göstermiştir; bu azalma, erken teşhis ve etkili tedaviye erişimin artması ile ilişkilidir.(26, 32) SEER verilerine göre, ABD'de 2011-2017 arasında KRK için tedavi gören hastaların %65'i beş yıl hayatta kalmıştır. Ancak Orta ve Güney Amerika ile Doğu Avrupa’da ölüm oranları artmaktadır; bu durum, sınırlı kaynaklar ve yetersiz sağlık altyapısına bağlanmaktadır.(33, 34)

2.4.2. Risk Faktörleri

Bazı veriler, bazı risk faktörlerinin kolon kanseri ile rektal kanserden daha fazla ilişkili olduğunu desteklese de, her iki kanser türü bir arada ele alınmaktadır.(35)

Çevresel ve Genetik Faktörler — Çevresel ve genetik faktörler, kolorektal kanser (KRK) gelişme olasılığını artırabilir. Genetik yatkınlık, riski belirgin bir şekilde artırsa da, KRK vakalarının çoğu ailevi değil, sporadiktir. Bu risk faktörleri, KRK tarama önerilerini değiştirecek kadar yüksek risk sağlayanlar ve tarama önerilerini değiştirmeyen, düşük veya belirsiz risk sağlayanlar olarak ikiye ayrılabilir.(35)

Tarama Önerilerini Etkileyen Faktörler — KRK tarama önerileri, kalıtsal kolon kanseri sendromlarına sahip bireyler, kişisel veya aile öyküsü olanlar ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlar için değiştirilebilir.

Kalıtsal KRK Sendromları — KRK'nin moleküler patogenezini (hem sporadik hem de kalıtsal) anlamamız hızla gelişmektedir. Bu bulgular, çoğu otozomal dominant kalıtım gösteren ve kolon kanseri gelişme riskini çok yüksek seviyeye çıkaran çeşitli genetik bozuklukların tanımlanmasına yol açmıştır. Ailesel Adenomatoz Polipozis (FAP) ve Lynch Sendromu (kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanser - HNPCC) en yaygın ailevi kolon kanseri sendromlarıdır; ancak bu iki durum KRK vakalarının yalnızca yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır(35-37)

Ailesel Adenomatoz Polipozis (FAP) — FAP ve varyantları (Gardner sendromu, Turcot sendromu ve attenue adenomatoz polipozis koli), kolorektal kanserlerin %1'inden daha azını oluşturur. Tipik FAP'de çocukluk çağında çok sayıda kolon adenomu ortaya çıkar; belirtiler ortalama olarak 16 yaşında görülür ve tedavi edilmezse 45 yaşına kadar bireylerin %90'ında kolon kanseri gelişir. FAP, APC genindeki germ hattı mutasyonlarından kaynaklanır.(35)

MUTYH ile İlişkili Polipozis (MAP) — Çok sayıda kolon adenomu olan küçük bir hasta grubu, baz eksizyon tamir geni olan mutY homolog (MYH veya MUTYH) geninde biallel germline mutasyonlara sahiptir. Bu mutasyonlar, otozomal resesif kalıtılan ve MUTYH ile ilişkili polipozis olarak bilinen bir polipozis fenotipi ile karakterizedir.(38)

Lynch Sendromu — Lynch sendromu, otozomal dominant bir sendrom olup, FAP'den daha yaygındır ve tüm kolon adenokarsinomlarının yaklaşık %3-5'ini oluşturur.(38, 39) Lynch sendromuna sahip hastalarda, MMR (uyumsuzluk onarım) genlerinden birinde germline mutasyon vardır. Bu mutasyonlar, kolorektal kanserde somatik mutasyon, heterozigotluk kaybı veya epigenetik metilasyon yoluyla inaktive edilir.(40)

EpCAM Genine Bağlı İstisna — Lynch sendromunun bir varyantında, MSH2'nin ekspresyon kaybı, MSH2 promotorunun yukarısında yer alan EpCAM geninin silinmesi nedeniyle olur. Bu durum epigenetik olarak görünse de aslında EpCAM geninin silinmesiyle ilgilidir ve çoğunlukla kolona özgüdür. Bu silinme, 3' ucunu etkilediğinde endometrial kanserlere de yol açabilir.(40-42)

Lynch sendromuna bağlı kolorektal tümörler, erken yaşta ortaya çıkma ve sağ tarafta daha fazla olma eğilimindedir. İlk kanser tanısının ortalama yaşı 48’dir ve segmental rezeksiyon geçiren hastaların 30 yıl içinde %62’sinde yeni tümörler gelişebilir.(42)

Ekstra-Kolon Kanserleri — Lynch sendromunda, endometriyum kanseri de dahil olmak üzere ekstra-kolon kanserleri yaygındır.

Kişisel veya aile öyküsü, kolorektal kanser (KRK) veya adenomatöz polipler riski artıran önemli faktörlerdir. KRK veya adenomatöz polip öyküsü olan bireylerde kolon kanseri gelişme riski yüksektir. Tek bir KRK rezeksiyonu geçiren hastaların %1.5-3'ünde beş yıl içinde yeni kanser gelişebilir. Büyük adenomatöz polipler veya villöz/tubulovillöz yapıda polip öyküsü olanlarda KRK riski 3.5 ila 6.5 kat daha yüksektir.(43)

Aile öyküsü de risk faktörüdür; birinci derece bir akrabada KRK öyküsü, riski genel popülasyona kıyasla iki kat artırır. İki adet birinci derece akrabada KRK olması veya tanının 50-60 yaşından önce konması, riski daha da yükseltir. Ailede adenomatöz polip öyküsü olanlarda da erken tarama önerilir (40 yaş veya akrabada en genç kanser yaşından 10 yıl önce).(44)

Amerikan Gastroenteroloji Koleji ve Dünya Gastroenteroloji Örgütü, 60 yaş altında adenoma tanısı alan birinci derece akrabaları olan bireyler için 40 yaşında kolonoskopi ile taramanın başlatılmasını önermektedir. Adenom öyküsü olan aile bireylerinin taranması önerilse de bu konudaki kanıtlar hala gelişmektedir.(44, 45)

Ülseratif Kolit — Kronik ülseratif kolit, kolon kanseri gelişimi ile ilişkilidir. Hastalığın yaygınlığı, süresi ve aktivitesi, riskin belirleyici faktörleridir. Tüm kolonu etkileyen pankolit, genel popülasyona göre kolon kanseri riskini 5 ila 15 kat artırırken, hastalığın sadece sol kolonda sınırlı kalması riski üç kat artırır. Proktit veya proktosigmoidit yalnızca riskte belirgin bir artışa neden olmaz. Bazı tedavi yöntemlerinin, inflamatuvar kolit kaynaklı kolon kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir.(46)

Kolon kanseri insidansı, 10-20 yıl boyunca ülseratif koliti olanlarda yılda %0.5, sonrasında ise yılda %1 olarak tahmin edilir. Ülseratif kolit ve primer sklerozan kolanjit birlikteliği olan hastalar daha da yüksek bir risk taşır. Psödopoliplerin varlığı da özellikle büyük ve kompleks olduğunda bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir.(46)

Crohn Hastalığı — Pankolit şeklinde görülen Crohn hastalığı da ülseratif kolit kadar yüksek kolon kanseri riski ile ilişkilidir. Çoğu kılavuz, Crohn hastalığında kolon mukozasının üçte biri veya daha fazlası tutulduğunda tarama önerir.(47)

Abdominal Radyasyon — Çocukluk çağında abdominal radyasyon alan kanser hastalarında kolorektal kanser riski artmaktadır. Çocuk Onkolojisi Grubu, 30 Gy veya daha fazla radyasyon alan çocukluk kanseri hayatta kalanları için taramaya, radyasyondan 10 yıl sonra veya 35 yaşında başlanmasını önerir.(48) Prostat kanseri için radyoterapi görenlerde de rektal kanser riski artmış olabilir, ancak bu grup için rutin tarama önerilmemektedir.(49)

2.4.3. Koruyucu Faktörler

Kolorektal kanser (KRK) ile ilişkili risk faktörleri, bazı çalışmalar tarafından belirlenmiştir. Bu faktörler arasında düzenli fiziksel aktivite, çeşitli diyet unsurları, aspirin veya nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların (NSAID'ler) düzenli kullanımı ve menopoz sonrası kadınlarda hormon replasman tedavisi yer almaktadır. Ancak, bu faktörler şu anda KRK tarama önerilerini belirlemede kullanılmamaktadır.(50)

Fiziksel Aktivite

Düzenli fiziksel aktivitenin, kolorektal kanser riskini azalttığına dair gözlemsel veriler mevcuttur. Bir meta-analizde, en aktif bireyler ile en az aktif olanlar arasında proksimal kolon kanseri riski %27, distal kolon kanseri riski ise %26 oranında azalmıştır. Ancak fiziksel aktivitenin kanser üzerindeki koruyucu mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir.(51)

Diyet

Epidemiyolojik çalışmalar, meyve ve sebze alımının yüksek olması ile kolorektal kanser riski arasında koruyucu bir ilişki olduğunu göstermektedir. Ancak bazı çalışmalar bu ilişkiyi sorgulamıştır. Örneğin, büyük bir çalışmada meyve ve sebze tüketimi ile kolon veya rektum kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Genel olarak, 800 g'dan fazla meyve ve sebze tüketiminin distal kolon kanseri riskini azalttığı belirlenmiştir.(52-54)

Lif

Diyet lifinin kolorektal kanser üzerindeki koruyucu etkisi belirsizdir. Bazı büyük epidemiyolojik çalışmalar, yüksek lif alımının adenoma ve KRK riskini azalttığını gösterirken, diğer çalışmalarda bu ilişki bulunmamıştır. Lifin türü de koruyuculuk üzerinde etkili olabilir.(55)

Folik Asit ve Folat

Folatın, kolorektal kanserin önlenmesinde rol oynayıp oynamadığı belirsizdir. Bazı çalışmalar, folik asit takviyesinin koruyucu etkisi olduğunu öne sürerken, diğerleri takviyenin kolorektal adenomların riskini artırabileceğini göstermiştir.(56, 57)

Vitamin B6 (Pridoksin)

Yüksek vitamin B6 alımının kolorektal kanser riskini azalttığına dair ılımlı bir ilişki bulunmaktadır. Bir meta-analizde, yüksek B6 alımına sahip bireylerde KRK riski, en düşük alıma sahip olanlara göre %10 oranında azalmıştır.(58)

Kalsiyum ve Süt Ürünleri

Kalsiyum alımının artmasının, özellikle distal kolon kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Yüksek kalsiyum alımı (>1250 mg/gün), KRK riskini %35 oranında azaltmıştır. Ancak, kalsiyum takviyelerinin kolorektal kanser riskini azaltıp azaltmadığına dair kanıtlar belirsizdir. Süt ve diğer süt ürünleri ile KRK arasındaki ilişki ise karışıktır; bazı çalışmalar koruyucu etkiler bulurken, diğerleri bulamamıştır.(59, 60)

Vitamin D

Vitamin D'nin kolorektal kanserin ilerlemesini engelleyici etkileri olduğu düşünülmektedir. Düşük vitamin D seviyeleri ile kolorektal kanser riski arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur, ancak vitamin D takviyelerinin koruyucu etkisi hakkında çelişkili veriler mevcuttur.(60, 61)

Magnezyum

Diyet magnezyumunun kolorektal kanser gelişimini etkileyebileceğine dair bazı veriler bulunmaktadır. Özellikle yüksek magnezyum alımının kadınlarda KRK riskini %40 oranında azalttığı gösterilmiştir.(62)

Balık Tüketimi

Omega-3 yağ asitleri (özellikle balık yağı) ile kolorektal kanser riski arasında negatif bir ilişki olduğu görülmüştür. Yüksek balık tüketimi, KRK riskini %12 oranında azaltmıştır.(63)

Sonuç olarak, kolorektal kanser riskini azaltmaya yönelik diyet ve takviye stratejileri karmaşık ve çelişkili sonuçlar içermektedir, bu nedenle daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.4.4. Klinik Prezentasyon

Kolorektal kanser hastaları, genellikle belirsiz semptomlar veya bulgularla, rutin tarama sırasında saptanan semptomsuz bireyler ya da bağırsak obstrüksiyonu, perforasyonu ve nadiren akut gastrointestinal hemoraji nedeniyle acil servise başvuran hastalar olarak karşımıza çıkar. Erken evrede, kolorektal kanserli hastaların birçoğunda belirgin semptom görülmez ve bu grup, tarama testleriyle tanı alır.(64)

Kolorektal kanserin (KRK) semptomları genellikle tümörün bağırsak lümenine veya komşu yapılara yayılması sonucu ortaya çıkar. Bu nedenle, semptomatik KRK, genellikle hastalığın nispeten ileri evresinin bir göstergesidir. Semptomatik KRK ile

başvuran hastaların çoğunda hematokezya veya melena , karın ağrısı, açıklanamayan demir eksikliği anemisi veya bağırsak alışkanlıklarında değişiklik görülür.(65)

Potansiyel olarak opere edilebilecek kolon kanseri ile başvuran hastalarda ilk semptomların sıklığı değişkenlik gösterir, bazı hastalarda birden fazla semptom olabilir.

- Karın ağrısı — %44
- Bağırsak alışkanlıklarında değişiklik — %43
- Hematokezi veya melena — %40
- Halsizlik — %20
- Diğer gastrointestinal semptomlar olmaksızın anemi — %11
- Kilo kaybı — %6 (65)

15 çalışmanın meta-analizine göre, KRK teşhisi için bireysel semptomların duyarlılığı düşük (yüzde 5 ila 64 arasında) ve özgüllüğü sınırlıdır, ancak, koyu kırmızı rektal kanama ve karında kitle belirtileri için özgüllük %95'ten fazladır.(66)

Karın ağrısı, kısmi bağırsak tıkanıklığı, peritoneal yayılım veya bağırsak perforasyonu nedeniyle olabilir.

Bağırsak alışkanlıklarındaki değişiklik, sol taraflı KRK'lerde sağ taraflı olanlara göre daha yaygındır. Bu durum, dışkı içeriğinin proksimal kolonda yumuşak kıvamlı olması ve bağırsak lümeninin daha geniş olması nedeniyle obstrüktif semptomlarla ilişkili olma olasılığını azaltır. Kanserler, plak benzeri lezyonlar olarak gelişebilir veya bağırsağı çevreleyip radyolojik görüntülerde "elma yeniği" görünümünü oluşturabilir.(67)

Hemotokezya genellikle kolon kanserinden çok rektal kanserden kaynaklanır. Sağ taraflı KRK'lerde fark edilmeden gerçekleşen kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi daha yaygındır ve genellikle geç tanıyla ilişkilidir. Gizli bağırsak kanaması tümörün evresine değil, yerine bağlıdır; çekum ve çıkan kolon tümörleri, diğer kolon segmentlerine kıyasla yaklaşık dört kat daha fazla günlük kan kaybına (yaklaşık 9 mL/gün) neden olur.(68, 69)

Metastatik Hastalık: Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaların yaklaşık %20'sinde başvuru anında uzak metastaz bulunur. Kolorektal kanser (KRK) lenfatik ve hematojen yayılımın yanı sıra doğrudan ve peritona yayılarak da metastaz yapabilir. En yaygın metastaz bölgeleri bölgesel lenf düğümleri, karaciğer, akciğerler ve peritondur. Hastalar bu bölgelerdeki belirti veya bulgularla başvurabilir. Sağ üst kadran ağrısı, karın şişliği, erken doyma, supraklaviküler lenfadenopati veya periumbilikal nodüller, genellikle ileri ve metastatik hastalığı işaret eder.(70)

Bağırsak sisteminin venöz drenajı portal sistem üzerinden olduğundan, hematolojik yayılmanın ilk bölgesi genellikle karaciğerdir; ardından akciğer, kemik ve beyin gibi diğer organlara yayılabilir. Ancak distal rektumdan kaynaklanan tümörler, inferior rektal venin doğrudan vena kavaya drenaj yapması nedeniyle ilk olarak akciğerlere metastaz yapabilir.(70)

Olağandışı Sunumlar: KRK'nin çeşitli atipik sunumları vardır:

- Lokal invazyon veya sınırlı perforasyon, komşu organlara (örneğin mesaneye,uterusa veya ince bağırsağa) fistül oluşumuna yol açabilir. Bu durum çekum veya sigmoid kolon kanserlerinde daha yaygındır ve divertikülit benzeri görünüm izlenebilir.

- Nedeni bilinmeyen ateş, intraabdominal, retroperitoneal veya karın duvarı apseleri olabilir. Streptococcus bovis bakteremisi ve Clostridium septicum sepsisi, hastaların %10-25'inde altta yatan kolon kanserine bağlı olarak görülür.(71)

- KRK, bilinmeyen bir primer kaynaktan kaynaklanan adenokarsinomların yaklaşık %6'sının nedeni olarak ortaya çıkabilir.(72)

2.4.5. Tanı ve Evreleme

Kolorektal kanser (KRK), yukarıda belirtilen semptomlardan bir veya daha fazlasıyla şüphelenilebilir veya rutin taramalar sırasında asemptomatik olarak tespit

edilebilir. Tanı için kullanılan başlıca yöntemler kolonoskopi, baryumlu lavman (BE) ve BT kolonografidir.(73)

Kolonoskopi: Kolorektal kanserin en güvenilir tanı yöntemidir. Bu yöntemle tüm kalın bağırsak incelenebilir, lezyonlar tespit edilip biyopsi alınabilir, eş zamanlı neoplazmlar saptanabilir ve polipler çıkarılabilir. Çoğu kolorektal kanser, mukozadan kaynaklanan endoluminal adenokarsinomlardır. Polipoid olmayan (düz) adenomalardan gelişen kanserler de kolonoskopi ile tespit edilebilir, ancak bunların saptanması daha zordur.(73, 74)

Baryumlu Lavman (BE) ve Esnek Sigmoidoskopi: Semptomatik hastalarda kolonoskopiye alternatif olarak kullanılabilirler, ancak tanısal duyarlılıkları kolonoskopiye göre daha düşüktür.(75)

BT Kolonografi veya Çift Kontrast BE: Kolonoskopinin teknik nedenlerle tümöre ulaşamadığı durumlarda kullanılabilirler. Bu yöntemler radyolojik tanı sağlar ancak biyopsi alma veya polip çıkarma imkanı sunmazlar.(73)

Tanı Sonrası Değerlendirme:

Eğer herhangi bir tanı yöntemiyle kolorektal kanser tespit edilirse, eş zamanlı lezyonların varlığını araştırmak için tüm kalın bağırsak incelenmelidir. Eğer malign bir tıkanıklık tam kolonoskopiye izin vermiyorsa, cerrahi rezeksiyon sonrası kalan kolon kısa süre içinde değerlendirilmelidir.(73)

Ayırıcı Tanı:

Kolorektal kanseri belirtilerine benzer semptomlar gösteren birçok benign ve malign durum vardır. Bu durumlar arasında hemoroidler, divertikülit, enfeksiyonlar ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları sayılabilir. Kesin tanı için tüm kolonik mukozanın doğrudan değerlendirilmesi gereklidir.

Nadir Görülen Maligniteler:

Kaposi Sarkomu (KS): Özellikle AIDS hastalarında görülen ve kolon tutulumu yapabilen bir kanser türüdür. Karakteristik olarak morumsu lekeler veya nodüller şeklinde belirir.(76)

Non-Hodgkin Lenfoma: Kalın bağırsakta genellikle çekum, sağ kolon veya rektumda ortaya çıkar ve büyük bir kitle şeklinde kendini gösterir.(77)

Karsinoid Tümörler: En sık apendiks, rektum ve çekumda görülürler. Genellikle daha genç yaşlarda ortaya çıkarlar ve büyük, agresif kitleler oluşturabilirler, metastaz yapma potansiyelleri vardır.

Diğer Kanserlerin Metastazları: Özellikle over kanseri gibi diğer primer kanserlerin metastazları, primer bağırsak kanserini taklit edebilir.

Evreleme:

Kolorektal kanser teşhisi konulduktan sonra, hastalığın lokal ve uzak yayılımını belirlemek tedavi ve prognoz açısından kritiktir. Özellikle kansere dönüşmüş poliplerin biyopsi örneklerinin detaylı incelenmesi önem taşır. Eğer invaziv kanser içeren bir polip tamamen çıkarılmış ve olumsuz histolojik özellikler (pozitif cerrahi sınır, düşük dereceli farklılaşma, lenfovasküler invazyon) taşımıyorsa, lenfatik ve uzak metastaz riski düşüktür ve ek cerrahi müdahaleye gerek kalmayabilir.(78)

TNM Evreleme Sistemi:

Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Birliği'nin (UICC) TNM sistemi, kolorektal kanserin evrelemesinde standart olarak kullanılır.

Tablo 1. AJCC 8. Basım - Kolon ve Rektum Kanseri Evreleme Tablosu (79)

Evre	T (Primer Tümör)	N (Lenf Nodu)	M (Metastaz)	Açıklama
Stage 0	Tis	N0	M0	İn situ karsinom (mukozayla sınırlı)
Stage I	T1–T2	N0	M0	Submukoza (T1) veya muskularis propria'ya invazyon (T2)
Stage IIA	T3	N0	M0	Muskularisi aşıp subserozaya kadar uzanır
Stage IIB	T4a	N0	M0	Peritoneal yüzeyi invaze eder
Stage IIC	T4b	N0	M0	Komşu organlara invazyon
Stage IIIA	T1–T2	N1 / N1c	M0	1–3 lenf nodu tutulumu veya tümör nodülü
Stage IIIB	T3–T4a	N1 / N1c	M0	
Stage IIIC	Herhangi T	N2 (≥4 LN)	M0	
Stage IVA	Herhangi T	Herhangi N	M1a	Tek uzak metastaz bölgesi
Stage IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1b	≥2 metastatik bölge
Stage IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1c	Peritonla birlikte metastaz

2.4.6. Tedavi

Cerrahi, erken evre kolorektal kanserlerde temel tedavi yöntemidir ve küratif tedavi sağlar. Lokal Eksizyonel yöntemler; erken evre rektum kanserleri (T0 veya T1), çapı 3 cm'den küçük, bağırsak lümeninin %30'undan azını tutan tümörler, lenf nodu metastazı riski düşük hastalarda uygulanır.(80) Transanal yaklaşımla tümör tam kat çıkarılır. Mezorektal lenf nodları çıkarılmadığından ileri evre hastalarda uygulanamaz. Minimal invaziv olması ve sfinkter koruyucu bir yöntem olması nedeni ile avantajlıdır.(81)

Low Anterior Rezeksiyon (LAR); rektumun orta ve üst kısmında yerleşmiş invaziv rektal tümörler, distal sınırın yeterli olduğu durumlarda (≥2 cm temiz cerrahi sınır) uygulanabilir bir yöntemdir. Mezorektum tamamen çıkarılır (Total Mezorektal Eksizyon - TME). Kolorektal veya koloanal anastomoz ile bağırsak devamlılığı sağlanır, lokal nüks oranları %10'un altındadır. anorektal sfinkter fonksiyonu korunabilir.

Abdominoperineal Rezeksiyon (APR), sfinkter kaslarının tutulumu veya anüse çok yakın tümörlerde uygulanabilir. Sfinkter koruyucu cerrahi için yeterli distal sınırın sağlanamadığı durumlarda tüm rektum ve anal kanal çıkarılır, kalıcı kolostomi yapılır.(82)

Neoadjuvan tedavi ve cerrahi tekniklerin ilerlemesiyle APR kullanımı azalmıştır, ancak sfinkter koruyucu cerrahilerin mümkün olmadığı durumlarda halen tercih edilir.

Cerrahi öncesi uygulanan neoadjuvan tedavi, özellikle lokal ileri rektal kanserlerde (cT3, cT4, N+) tümör boyutunu küçültmek, cerrahi sınırları temizlemek ve lokal nüksü azaltmak amacıyla uygulanır. Kısa Süreli Radyoterapi (RT) Protokolü 5 gün boyunca günlük 5 Gy radyoterapi şeklinde uygulanır. RT tamamlandıktan kısa süre sonra cerrahi yapılır. Özellikle hızlı tedavi gerektiren hastalarda tercih edilir. Uzun Süreli Kemoradyoterapi (KRT) Protokolü 5-6 hafta boyunca günlük 1.8-2.0 Gy dozunda RT uygulanır, eş zamanlı kemoterapi (5-FU veya kapesitabin) verilir. Cerrahi

tedaviden 4-8 hafta sonra gerçekleştirilir, daha düşük lokal nüks ve uzun vadeli toksisite oranları mevcuttur. Total neoadjuvan tedavi (TNT) cT4, cN2 tümörler, anal kanala 5 cm'den yakın tümörler ve mezorektal fasyayı etkileyen tümörlerde uygulanır, neoadjuvan KRT'ye ek olarak oksaliplatin bazlı sistemik kemoterapi uygulanır.(83, 84)

Adjuvan tedavi, cerrahi sonrası kalan mikroskopik kanser hücrelerini yok etmek ve nüks riskini azaltmak amacıyla uygulanır. Standart rejimler arasında FOLFOX (5-FU + oksaliplatin) ve CAPOX (kapesitabin + oksaliplatin) yer alır. Özellikle lenf nodu metastazı olan veya yüksek riskli özellikler taşıyan hastalarda etkilidir. Radyoterapi, özellikle rektal kanserlerde lokal nüksü önlemek için kullanılır.(85)

Kolorektal kanser metastaz yaptığı durumda tedavi, küratif veya palyatif amaçlarla uygulanır. Karaciğerde sınırlı metastaz varsa cerrahi rezeksiyon uzun dönem sağ kalım sağlayabilir. 5 yıllık sağ kalım oranı rezeksiyon sonrası %24-38 olarak raporlanmıştır. Seçili hastalarda akciğer rezeksiyonu mümkündür. FOLFOX, FOLFIRI gibi kempterapi rejimleri uygulanabilir. Hedefe yönelik tedaviye uygun olarak ; Anti-VEGF Ajanları: Bevacizumab, tümörün anjiyogenezini inhibe eder. Anti-EGFR Ajanları: KRAS/NRAS mutasyonu olmayan hastalarda cetuximab ve panitumumab kullanılır.(86)

Palyatif tedavide Semptomların kontrol altına alınması ve yaşam kalitesinin artırılması hedeflenir.

Gerektiğinde radyoterapi ve stent yerleştirme gibi yöntemler uygulanır.(86)

2.5. MİDE EMRİYOLOJİSİ

Mide, embriyonik dönemde ön bağırsağın (foregut) distal kısmından gelişir. Bu süreçte, mide yapısının oluşması, şekillenmesi ve nihai anatomik pozisyonunu alması karmaşık biyolojik ve morfolojik değişiklikleri içerir. Midenin gelişimi, hem endodermden türeyen epitelyal yapılar hem de mezodermden türeyen bağ dokusu ve kas tabakaları ile ilişkilidir.(87)

Midenin gelişimi, embriyonun 4. haftasında başlar. Bu dönemde ön bağırsak, düz bir tüp şeklindedir ve distalde genişleyerek mide taslağını oluşturur. Embriyonik tüpün bu kısmı, midenin epitelyal hücrelerini ve bez yapılarını oluşturacak olan endodermden gelişir. Aynı zamanda, çevreleyen mezoderm dokusu bağ dokusu, kas tabakası ve serozayı oluşturur.(88)

Mide, dorsal ve ventral mezogastrium adı verilen iki peritoneal yapıyla karın duvarına bağlıdır. Dorsal mezogastrium, midenin arka kısmına bağlanırken ventral mezogastrium ön kısmı destekler. Bu yapılar, midenin gelişimi sırasında önemli değişikliklere uğrar ve bursa omentalis gibi yapıları oluşturur.(87, 88)

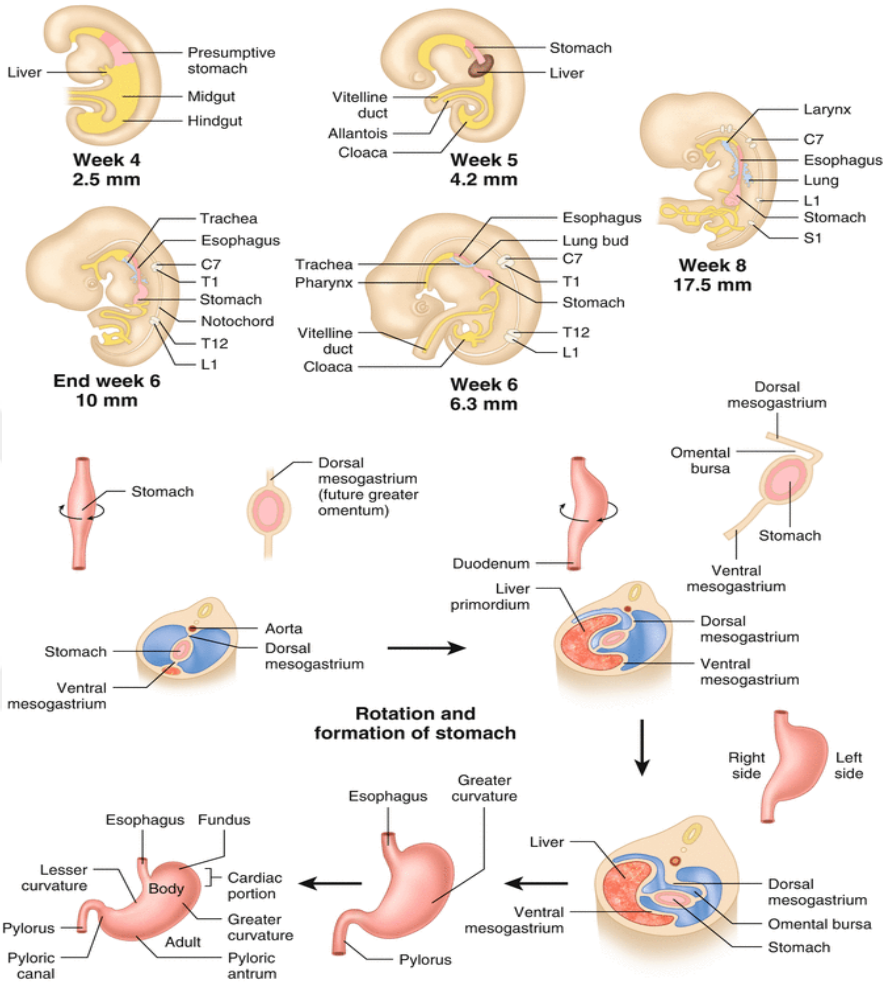
Embriyolojik dönemin 5. ve 6. haftalarında, mide taslağı saat yönünde yaklaşık 90 derece döner. Bu rotasyon, midenin sol tarafının anteriora, sağ tarafının ise posteriora yerleşmesine neden olur. Rotasyonun tamamlanmasıyla birlikte mide, eğik bir pozisyona gelir. Bu süreç, midenin büyük ve küçük kurvaturlarının oluşumunu da etkiler.(89, 90)

Midenin dorsal kısmı ventral kısmına göre daha hızlı büyür. Bu asimetrik büyüme, büyük kurvaturun oluşmasına, ventral kısmın daha yavaş büyümesi ise küçük kurvaturun gelişmesine neden olur. Bu şekillenme süreci, midenin karakteristik "J" şeklini almasını sağlar.(90)

Midenin gelişimi sırasında dorsal ve ventral mezogastrium önemli değişiklikler geçirir. Dorsal mezogastrium, midenin büyümesi ve rotasyonu ile gerilir ve genişler. Bu genişleme, bursa omentalis adı verilen peritoneal boşluğu oluşturur. Ayrıca, dorsal mezogastrium büyük omentumun temelini oluşturur. Ventral mezogastrium ise ligamentum falsiforme ve omentum minus gibi yapıların oluşumuna katkıda bulunur.(87)

Embriyonik gelişimin 8. haftasından itibaren mide mukozası ve bez yapıları şekillenmeye başlar. Endodermden türeyen epitelyal hücreler, gastrik çukurlar ve bezler oluşturur. Bu yapılar, midenin sindirim fonksiyonları için temel öneme sahiptir. 10. haftadan itibaren parietal hücreler gelişir ve hidroklorik asit salgısı başlar. Ayrıca,

mukus salgılayan goblet hücreleri ve enzim salgılayan şef hücreler de bu dönemde farklılaşır.(87, 89, 90)



Şekil 3. Mide embriyolojisi (91)

2.6. MİDE HİSTOLOJİSİ

Midenin histolojik yapısı, sindirim sistemi içindeki özel işlevlerini yerine getirebilmek için karmaşık bir şekilde düzenlenmiştir. Midenin duvarı, dıştan içe doğru seroza, kas tabakası, submukoza ve mukoza olmak üzere dört ana tabakadan oluşur. Bu tabakalar, midenin mekanik ve kimyasal sindirimi sağlaması, iç yüzeyinin korunması ve sindirim sürecine yardımcı olması için farklı özellikler taşır.(92)

Mukoza, midenin en iç tabakasıdır ve sindirimle doğrudan ilişkilidir. Mukoza, mide lümenini kaplayan tek katlı prizmatik epitel hücrelerinden oluşur. Bu epitel hücreleri, mukus salgılayarak mideyi hidroklorik asit (HCl) ve pepsin gibi agresif sindirim sıvılarının zararlı etkilerinden korur. Mukozanın altında, lamina propria adı verilen gevşek bağ dokusu bulunur. Bu dokuda gastrik bezler yer alır ve bu bezler midenin salgılama işlevlerini yürütür. Mukozanın en alt tabakası ise muskularis mukoza adı verilen ince bir düz kas tabakasıdır. Bu kas tabakası, mukozanın hareket etmesini sağlayarak salgıların midenin yüzeyine etkin bir şekilde dağılmasına yardımcı olur.(93)

Submukoza, mukozanın altında yer alan bağ dokusundan oluşan bir tabakadır. Bu tabaka, kan damarları, lenfatik damarlar ve sinirlerden zengindir. Submukoza, mukozanın kan dolaşımını ve sinirsel kontrolünü sağlayarak salgıların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Submukozadaki Meissner pleksusu, otonom sinir sisteminin bir parçasıdır ve mukoza bezlerinin salgı faaliyetlerini düzenler.(93, 94)

Midenin kas tabakası, mekanik sindirimi sağlayan güçlü bir yapıdır. Bu tabaka, midenin içeriğini karıştırarak ve öğüterek kimyasal sindirime hazır hale getirir. Kas tabakası üç katmandan oluşur:

1. **İç Oblik Tabaka:** Mideye özgü bir kas katmanı olup gıdaların mekanik olarak karıştırılmasına yardımcı olur.

2. **Orta Sirküler Tabaka:** Midenin içeriğini karıştırma ve itme hareketleri yapar.

3. **Dış Longitudinal Tabaka:** Gıdaların mide boyunca ilerlemesini kolaylaştırır.

Bu kas tabakaları arasındaki Auerbach pleksusu (miyenterik pleksus), kas hareketlerini kontrol eden sinir ağıdır.

Seroza, midenin en dış tabakasıdır ve visseral periton ile örtülüdür. Bu ince zar, midenin karın boşluğundaki diğer organlarla sürtünmesini azaltır ve yapısal destek sağlar. Ayrıca seroza, midenin dış yüzeyinde kayganlık oluşturarak hareketlerini kolaylaştırır.(94, 95)

Midenin Gastrik Bezleri ve Hücre Tipleri

Midenin farklı bölgelerinde bulunan gastrik bezler, midenin kimyasal sindirim fonksiyonlarını yerine getiren çeşitli hücre tiplerini içerir:

1. **Mukus Hücreleri:**
    - Mukus salgılar ve mideyi asidik ortamdan korur.
2. **Parietal Hücreler:**
    - HCl ve intrinsic faktör salgılar. HCl, mide pH'ını düşürerek sindirim enzimlerinin aktifleşmesini sağlar. Intrinsic faktör, B12 vitamini emiliminde kritik bir rol oynar.
3. **Şef Hücreler:**
    - Pepsinojen salgılar. Pepsinojen, HCl ile temas ettiğinde aktif bir enzim olan pepsine dönüşerek proteinlerin sindirimine yardımcı olur
4. **Endokrin Hücreler (G Hücreleri):**
    - Gastrin hormonu salgılar. Gastrin, mide asidini ve kas hareketlerini düzenler.(94-96)

2.7. MİDE ANATOMİSİ

Mide, sindirim sisteminin önemli bir organı olup, yemek borusu ile ince bağırsağın ilk bölümü olan duodenum arasında yer alır. Karın boşluğunun üst sol tarafında, diyaframın hemen altında ve karaciğerin sol lobunun arkasında konumlanmıştır. Mide, yutulan besinlerin depolanması, mekanik ve kimyasal sindirimin başlaması ve besinlerin kontrollü bir şekilde ince bağırsağa iletilmesi gibi temel işlevleri yerine getirir.(97)

Anatomik olarak mide, dört ana bölüme ayrılır: kardia, fundus, korpus ve antrum-pilor bölgesi. Kardia, yemek borusunun mideye açıldığı giriş bölgesidir ve burada alt özofageal sfinkter bulunur. Bu sfinkter, mide içeriğinin yemek borusuna geri kaçmasını engelleyerek reflü ve yanma gibi semptomların önüne geçer. Fundus, midenin üst kubbe şeklindeki kısmıdır ve diyaframın sol kubbesinin altında yer alır. Bu bölgede genellikle hava veya gaz birikimi olur, bu nedenle radyolojik incelemelerde fundus bölgesinde gaz birikimi gözlemlenebilir.(97, 98)

Korpus, midenin en büyük ve merkezi bölümüdür. Burada sindirim enzimleri ve hidroklorik asidin büyük bir kısmı salgılanır. Korpus bölgesinde, parietal hücreler olarak adlandırılan ve hidroklorik asit ile intrinsik faktör salgılayan hücreler yoğun olarak bulunur. İntrinsik faktör, B12 vitamininin emilimi için gereklidir ve eksikliği pernisiyöz anemiye yol açabilir. Ayrıca şef hücreler, pepsinojen salgılar; pepsinojen, mide asidiyle temas ettiğinde aktif formu olan pepsine dönüşür ve proteinlerin kimyasal sindirimini başlatır.(97, 99)

Antrum, midenin alt kısmını oluşturur ve besinlerin ince bağırsağa geçiş için hazırlandığı bölgedir. Antrumda gastrin hormonu salgılayan G hücreleri bulunur. Gastrin, mide asidi salgısını ve mide hareketlerini düzenleyen önemli bir hormondur. Pilor bölgesi ise mide ile duodenum arasında yer alan ve mide içeriğinin kontrollü bir şekilde ince bağırsağa geçişini sağlayan kaslı bir sfinkter yapıdır. Pilor sfinkteri, içeriklerin aşamalı ve düzenli bir şekilde duodenuma geçmesini kontrol ederek sindirimin verimli bir şekilde gerçekleşmesine katkıda bulunur.(97)

Midenin sinirsel innervasyonu otonom sinir sistemi tarafından sağlanır. Parasempatik innervasyon, vagus siniri aracılığıyla gelir ve mide hareketlerini ve salgılarını uyarır. Sempatik innervasyon ise sempatik sinir sisteminin torasik segmentlerinden gelen liflerle sağlanır ve genellikle mide aktivitelerini inhibe eder. Enterik sinir sistemi de mide duvarında yer alır ve lokal refleksleri düzenler, böylece sindirim sürecinin koordinasyonunu sağlar.(97, 99)

Kan dolaşımı açısından mide, çölyak trunkusundan çıkan arterlerle beslenir. Sol gastrik arter, splenik arter ve ortak hepatik arterin dalları, midenin farklı bölgelerine kan sağlar. Venöz kan ise portal ven sistemi aracılığıyla karaciğere taşınır. Midenin lenfatik drenajı, bölgesel lenf nodları üzerinden gerçekleşir ve bu lenfatik yolaklar mide kanserlerinin yayılımı açısından klinik önem taşır.(100)

Mide fonksiyonları arasında, besinlerin depolanması ve yavaş yavaş ince bağırsağa iletilmesi, mekanik sindirim için kasılmalarla besinlerin parçalanması ve karıştırılması, kimyasal sindirim için asit ve enzim salgılanması bulunur. Mide asidi, pepsin enziminin aktif formunu korur ve patojenik mikroorganizmaları öldürerek enfeksiyon riskini azaltır. Mukus tabakası ise mide duvarını asidin korozif etkisinden korur. Ayrıca, midenin salgıladığı ghrelin hormonu açlık hissini düzenler ve enerji dengesi üzerinde etkili olur.(99)

Mide, ayrıca bazı endokrin fonksiyonlara da sahiptir. Enteroendokrin hücreler, gastrin dışında somatostatin, histamin ve serotonin gibi hormonları salgılar. Bu hormonlar, mide ve diğer sindirim organlarının fonksiyonlarını düzenler. Örneğin, histamin parietal hücrelerin asit salgısını artırırken, somatostatin bu salgıyı inhibe eder.(99)

Sonuç olarak, mide hem anatomik yapısı hem de fonksiyonları açısından sindirim sisteminin kritik bir parçasıdır.

2.8. MİDE KANSERİ

Mide kanseri, dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedeni ve en sık teşhis edilen beşinci kanserdir. Mide kanserinin insidansı önemli coğrafi farklılıklar göstermekle birlikte son 30 yılda azalma eğilimi göstermektedir.(101)

2.8.1. Epidemiyoloji

Bu kanser türünün insidansı ve mortalitesi, coğrafi bölgelere, yaşam tarzına, çevresel faktörlere ve sosyoekonomik duruma bağlı olarak önemli farklılıklar göstermektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, her yıl yaklaşık bir milyon yeni mide kanseri vakası tespit edilmekte ve bu hastaların büyük bir kısmı hastalığın ileri evrelerinde tanı almaktadır. Mide kanserine bağlı yıllık ölüm sayısı ise yaklaşık 780.000'dir. İnsidans ve mortalite oranları, özellikle Doğu Asya (örneğin, Japonya, Güney Kore ve Çin), Doğu Avrupa ve Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde yüksektir. Buna karşılık, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa ülkelerinde mide kanseri insidansı daha düşüktür.(102)

Coğrafi farklılıklar, mide kanserinin epidemiyolojisinde belirgin bir rol oynamaktadır. Doğu Asya ülkelerinde yüksek insidans oranları, genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve özellikle Helicobacter pylori enfeksiyonunun yaygınlığı ile ilişkilendirilmiştir. H. pylori, mide mukozasında kronik inflamasyona yol açarak atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gibi premalign lezyonların gelişimine katkıda bulunur.(102, 103)

2.8.2. Risk Faktörleri

Cinsiyet farkı, mide kanserinde belirgin bir etkendir. Erkeklerde bu hastalık kadınlara oranla iki kat daha fazla görülmektedir. Erkeklerde mide kanseri insidansı 100.000 kişide 15-20 arasında değişirken, kadınlarda bu oran 7-10’dur. Tanı alma yaşı genellikle ileri dönemlere kaymakta olup, mide kanseri tanısı alan hastaların

çoğu 50 yaş ve üzerindedir. Vakaların % 10'luk bir kısmı 45 yaş altında görülür Ortalama tanı yaşı 70 olarak bildirilmiştir.(103)

Mide kanseri vakalarının %60-70'i Helicobacter pylori (H. pylori) enfeksiyonuyla ilişkilendirilmiştir. Dünya nüfusunun yaklaşık %50'si bu bakteriyle enfekte durumdadır ve enfeksiyon prevalansı gelişmekte olan ülkelerde daha yüksektir. H. pylori enfeksiyonunun mide kanseri riskini artırma oranı enfekte bireylerde 2 ila 6 kat arasında değişmektedir. H. pylori'nin tedavi edilmesinin, mide kanseri riskini %39 oranında azalttığı yapılan uzun süreli çalışmalarda ortaya konmuştur. Japonya ve Güney Kore gibi ülkelerde H. pylori eradikasyon programları uygulanmakta ve bu programlar sayesinde mide kanseri insidansında belirgin düşüşler kaydedilmektedir.(104, 105)

Diyet alışkanlıkları, mide kanseri riskinde önemli bir faktördür. Özellikle tütsülenmiş, tuzlanmış ve işlenmiş gıdaların fazla tüketildiği bölgelerde mide kanseri insidansı yüksektir. Örneğin, yüksek tuz tüketiminin mide kanseri riskini %20-50 oranında artırdığı bilinmektedir. Buna karşılık, taze meyve ve sebze tüketiminin artışı, mide kanseri riskini önemli ölçüde azaltmaktadır. Antioksidan ve vitaminler (özellikle C vitamini), mide mukozasında koruyucu bir etki göstererek nitrozamin oluşumunu önleyebilir.(106, 107)

Sigara içmek, mide kanseri riskini %50'ye kadar artırabilen bir diğer önemli faktördür. Dünya çapında mide kanseri ölümlerinin yaklaşık %11'i sigaraya bağlıdır. Sigara içen bireylerde bu risk, sigara içmeyenlere göre 1.5-2 kat daha fazladır. Benzer şekilde, aşırı alkol tüketimi, mide kanseri riskini artırabilir. Alkolün özellikle mide mukozasını tahriş ederek ve inflamasyon yaratarak kanser gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.(108-110)

Obezite de mide kanseriyle ilişkilendirilmiştir. Özellikle midenin kardiya bölgesinde yer alan tümörlerde obezite risk faktörü olarak öne çıkar. Mide kanseri insidansı, vücut kitle indeksindeki her 5 birimlik artış için %10 oranında yükselmektedir. Ayrıca, gastroözofageal reflü hastalığı (GERD), midenin üst kısmında yer alan tümörlerin gelişimiyle yakından ilişkilidir.(111-113)

Genetik faktörler, mide kanseri riskinde belirleyici bir rol oynar. Aile öyküsü, hastalık riskini 2-3 kat artırabilir. Özellikle E-kaderin (CDH1) gen mutasyonları, herediter diffüz gastrik kanser (HDGC) sendromuyla ilişkilendirilmiştir. Bu genetik bozukluk, genellikle erken yaşlarda diffüz tip mide kanserine yol açabilir. Ayrıca, Lynch sendromu ve ailesel adenomatoz polipozis (FAP) gibi genetik hastalıklar, mide kanseri riskini artıran diğer faktörler arasında yer almaktadır.(113, 114)

Mide kanseri insidansında sosyoekonomik durum ve coğrafi farklılıklar da belirgin bir etkendir. Gelişmekte olan ülkelerde mide kanseri insidansı, hijyen koşullarının kötü olması ve H. pylori enfeksiyonunun yaygınlığı nedeniyle daha yüksektir. Örneğin, kırsal kesimlerde yaşayan bireylerde, şehirde yaşayanlara göre mide kanseri riski daha fazladır. Ayrıca, düşük gelir düzeyine sahip bireylerde mide kanseri tanısı genellikle geç evrede konulmaktadır.(115)

Mide kanserine bağlı mortalite oranı hala yüksektir ve vakaların yaklaşık %75'i tanıdan sonraki ilk yıl içinde yaşamını yitirmektedir. Bu durum, hem erken teşhis imkanlarının yetersizliğini hem de hastalığın biyolojik agresifliğini göstermektedir. Tüm bu verilere rağmen, H. pylori eradikasyonu, sağlıklı beslenme alışkanlıkları ve sigara kullanımının azaltılması gibi önlemlerle mide kanseri insidansının önemli ölçüde azaltılabileceği ortaya konmuştur.(116, 117)

2.8.3. Klinik Prezentasyon

Mide kanseri, genellikle geç dönemde belirti verdiği için erken tanı zordur ve çoğu vaka ileri evrelerde teşhis edilir. Klinik bulgular hastalığın evresine, tümörün yerine ve hastanın genel sağlık durumuna göre değişiklik gösterebilir. Mide kanserine bağlı klinik belirtiler, genellikle spesifik olmayan ve geniş bir yelpazeye yayılabilir.(116)

Erken evrede mide kanseri, çoğu zaman belirti vermez. Bu nedenle, hastaların %50'sinden fazlası mide kanseri tanısı konduğunda ileri evrelerde olmaktadır. Erken dönemde görülen en yaygın semptomlar, mide ağrısı ve dispepsi gibi sindirim şikayetleridir. Çalışmalar, mide kanseri tanısı almış hastaların %40-60'ında bu

semptomların görüldüğünü göstermektedir. Mide ağrısı genellikle epigastrik bölgede hissedilir ve zamanla daha şiddetli hale gelir. Bu tür belirtiler sıklıkla peptik ülser veya gastrit gibi benign hastalıklarla karıştırılabilir.(116, 118)

Yutma güçlüğü (disfaji), özellikle kardiya bölgesinde tümör bulunan hastalarda sıkça görülür. Yapılan bir çalışmaya göre, mide kanseri hastalarının yaklaşık %15'inde disfaji semptomu vardır. Disfaji genellikle tümörün özofagusa yakın bölgelerde olduğu durumlarda belirgindir.(116, 118)

İleri evre mide kanseri vakalarında, anemi yaygın bir bulgudur. Mide kanserli hastaların yaklaşık %40'ında anemi tespit edilmiştir. Anemi, kanserin kanama yapabilen tümörlerle ilişkili olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca, mide kanserine bağlı malnütrisyon, hastaların %30-40'ında görülebilir. Kanama, çoğunlukla mikroskobik olup, gizli kanama testleri ile tespit edilebilir.(118, 119)

Ağır vakalarda, hastalar sıklıkla hızlı kilo kaybı, halsizlik, ve iştahsızlık gibi genel sistemik belirtiler gösterir. Yapılan bir çalışmada, mide kanseri tanısı almış hastaların %25-30'unda iştahsızlık ve kilo kaybı önemli klinik belirtiler olarak ortaya çıkmaktadır. Kilo kaybı, kanserin ilerlemesiyle birlikte hızlanabilir ve sıklıkla malnütrisyon ile ilişkilidir.(120)

Ayrıca, mide kanseri hastalarında, yayılma durumuna göre karın şişliği, bulantı, kusma, sarılık ve karaciğer yetmezliği gibi belirtiler de görülebilir. Mide kanseri, özellikle karaciğer metastazı yaptığında, hastaların %10-15'inde sarılık gelişebilir. Bu gibi belirtiler genellikle kanserin ileri evrelerde olduğunu gösterir.(120)

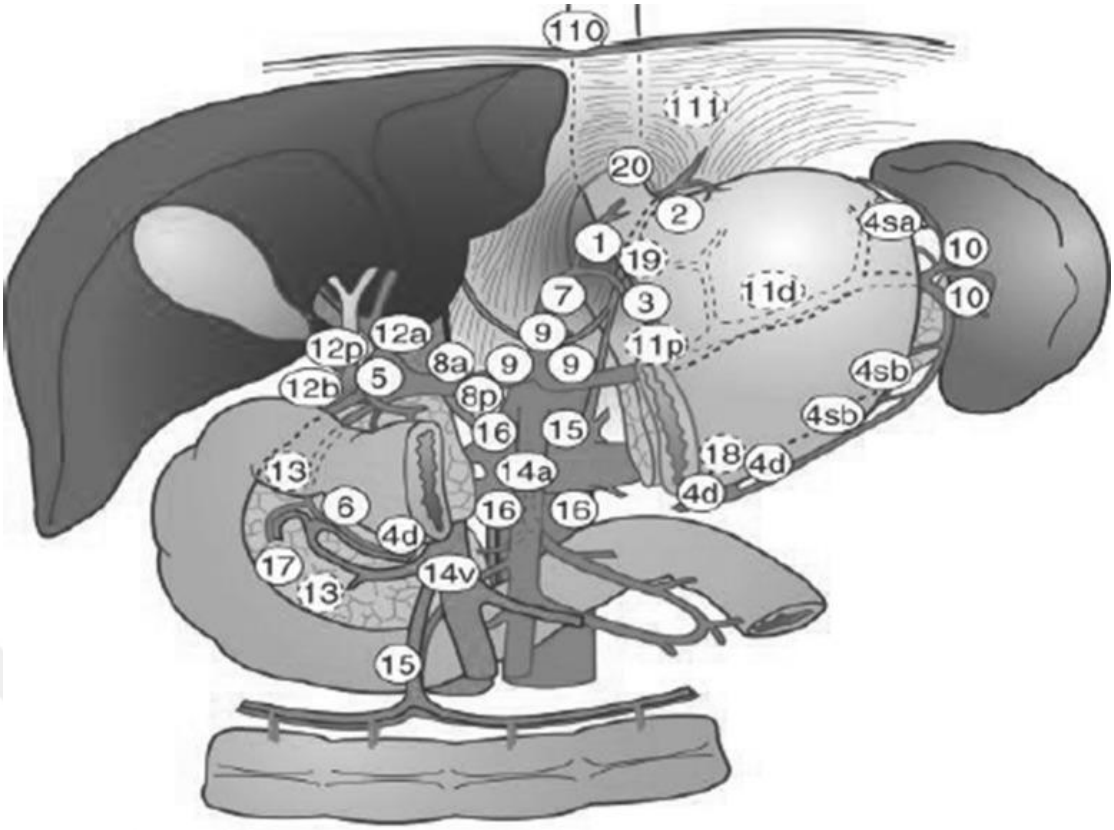
Mide kanseri tanısı konan hastaların yaklaşık %10-15'inde, hastalık erken evrede ve belirgin semptomlar göstermediğinden, tesadüfen başka bir sebepten yapılan taramalar sonucunda keşfedilmektedir. Ancak, global düzeyde mide kanseri tarama programları yaygın değildir ve bu nedenle çoğu hasta yalnızca semptomların ortaya çıkmasından sonra teşhis edilir.(121, 122)

Bu klinik bulguların çoğu, mide kanseri hastalarının %70-80'inde ileri evrelerde görülür, bu da mide kanserinin geç tanı konulmasının nedenlerinden biridir.(121, 122)

2.8.4. Tedavi

Mide kanseri tedavisi, hastalığın evresine ve hastanın genel sağlık durumuna bağlı olarak değişir. Tedavi seçenekleri, cerrahi müdahale, kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapinin kombinasyonunu içerebilir.(123)

Cerrahi tedavi, mide kanserinde temel yaklaşımdır. Erken evrelerde, kanserli bölgenin çıkarılması en etkili tedavi yöntemidir. Kanser midenin belirli bir bölgesine sınırlıysa, subtotal gastrektomi uygulanabilir. Daha ileri evrelerde, tüm midenin alınması gerekebilir. Lenf nodu temizliği de, kanserin yayılma riskini azaltmak için önemli bir adımdır. D2 lenfadenektomi, mide kanserinin prognozunu iyileştirebilir. Yapılan çalışmalar, D2 lenfadenektomi uygulanan hastaların, sadece kanserli bölgenin çıkarıldığı D1 lenfadenektomi yapılan hastalara göre daha iyi sağkalım oranlarına sahip olduğunu göstermektedir.(124)



Şekil 4. Japon mide kanseri kılavuzuna göre lenf nodu istasyonları (125)

D2 lenfadenektomi, özellikle gelişmiş ülkelerde, mide kanseri tedavisinin önemli bir parçası haline gelmiştir. Japonya ve Güney Kore gibi ülkelerde, bu cerrahi teknik ile tedavi edilen hastaların daha yüksek sağkalım oranları rapor edilmiştir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da ise bu prosedür genellikle daha tartışmalıdır ve bazı bölgelerde daha sınırlı uygulanmaktadır .(126)

Kemoterapi, özellikle ileri evre mide kanseri hastalarına, kanserin yayılmasını engellemeye ve hastalığın kontrol altına alınmasına yardımcı olmak için uygulanır. Kemoterapi, genellikle platin türevi ilaçlar (sisplatin, karboplatin) ve 5-fluorourasil gibi ajanlar ile kombinasyon halinde yapılır. Ayrıca, neoadjuvan kemoterapi ve adjuvan kemoterapi uygulamaları da hastaların iyileşme şansını artırabilir. Tedavi yanıtı hastadan hastaya değişiklik gösterir. Kemoterapi, hastaların yaklaşık %30-40'ında etkili olurken, tedaviye direnç gelişebilen vakalar da mevcuttur.(126, 127)

Radyoterapi, mide kanserinin tedavisinde, özellikle kanserin cerrahi olarak çıkarılamadığı ya da ağrı ve kanama gibi semptomların yönetilmesi gereken hastalarda kullanılır. Ayrıca, kemoterapi ile kombine edilerek tedaviye eklenebilir. Birçok hastada kemoterapi adjuvan tedavi olarak tercih edilirken, radyoterapi nadiren kullanılır.(128)

Hedefe yönelik tedavi, genellikle HER2 pozitif mide kanseri hastalarına uygulanır. Bu tedavi, kanser hücrelerinin üzerinde bulunan belirli proteinleri hedef alır. Trastuzumab, HER2 pozitif tümörlerde etkili olan bir tedavi ajanıdır ve bu tür hastalarda sağ kalım oranlarını artırabilir .(127-130)

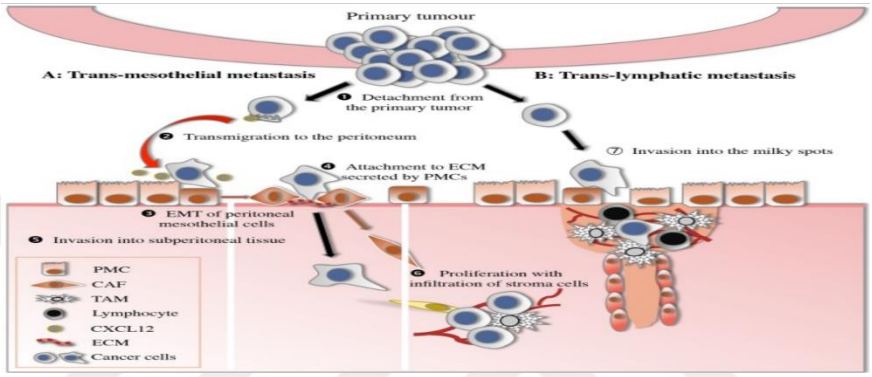
PD-1 inhibitörleri ve PD-L1 inhibitörleri gibi immünoterapiler, mide kanseri tedavisinde umut verici sonuçlar sunmaktadır. Özellikle, metastatik mide kanseri olan hastalarda bu tedavi türleri bazı olumlu sonuçlar vermiştir .(130)

İleri evre mide kanserinde, tedavi genellikle palyatif amaçlıdır, yani hastanın yaşam kalitesini artırmaya yöneliktir. Palyatif tedavi, ağrı yönetimi, beslenme desteği ve semptomatik tedavi içerebilir. Radyoterapi ve kemoterapi gibi tedaviler, kanserin büyümesini yavaşlatmak ve hastaların semptomlarını hafifletmek için kullanılır .(131)

Bu tedavi seçeneklerinin kombinasyonu, her hastanın ihtiyaçlarına göre belirlenir ve genellikle multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Mide kanseri tedavisinde başarı, erken tanı ve tedaviye erken başlama ile daha yüksek sonuçlar verir.(123)

2.9. PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS

Peritoneal karsinomatoz, gastrointestinal sistem kaynaklı solid tümörlerin ileri evresinde sıkça karşılaşılan bir durum olup, özellikle kolorektal kanserlerde metastatik yayılımın en önemli ikinci odağını oluşturur. Kolorektal kanserli hastalarda peritoneal karsinomatoz insidansı farklı serilerde %4 ile %19 arasında değişmekte, bu durum metastatik kolorektal kanser popülasyonunda karaciğerden sonra en sık rastlanan metastaz formu olarak dikkat çekmektedir.



Şekil 5. Peritoneal disseminasyon mekanizması(132)

Metastatik kolorektal kanser hastalarında sadece sistemik kemoterapi ile tedavi edilen peritoneal karsinomatoz olgularında median sağkalım genellikle 6-12 ay civarında seyrederken, sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) uygulanan, doğru hasta seçimi yapılmış serilerde bu süre belirgin şekilde artmaktadır. Örneğin, Verwaal ve arkadaşlarının prospektif randomize çalışmasında, kolorektal kanser kaynaklı peritoneal karsinomatozda, sistemik kemoterapi koluna karşılık SRC+HIPEC uygulanan hastalarda median sağkalım 22.3 aya yükselmiş; kontrol kolunda ise 12.6 ayda kalmıştır.(133, 134)

Benzer şekilde, büyük çok merkezli gözlemsel serilerde, PCI (Peritoneal Karsinomatoz İndeksi) düşük, tam sitoredüksiyon (R0 veya R1) elde edilen ve ek olarak HIPEC tedavisi uygulanan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranlarının %30'lara yaklaştığı rapor edilmektedir. Bunun aksine, sitoredüksiyonun tam olmadığı ya da PCI

skorunun yüksek seyrettiği durumlarda uzun dönem sağkalım anlamlı ölçüde azalmaktadır.(135)

Gastrik kanserlerde de ileri evrede peritoneal yayılım sık görülmekte, bazı serilerde metastatik hastaların %30-50'sinde peritoneal karsinomatoz saptanabilmektedir. Bu grupta klasik sistemik tedavi uygulamalarında median sağkalım çoğunlukla 6 ayı aşmazken, meta-analiz düzeyindeki çalışmalar (örn. Yang ve arkadaşlarının Oncotarget 2017 yayını) cerrahi ve HIPEC uygulamasıyla bazı hasta gruplarında sağkalımın 11-14 ay aralığına çekilebileceğini göstermiştir.(136-138)

Her ne kadar bu değer kolorektal kanserlere göre daha mütevazı olsa da, uygun hasta seçim kriterleri, neoadjuvan tedaviler ve gelişmiş perioperatif destekler bu sonuçları iyileştirme potansiyeline sahiptir. Ek olarak, PCI skorunun düşük olması, tümörün histolojik özellikleri, immünprofil ve moleküler belirteçler (örneğin MSI-H tümörlerde immünoterapi cevap oranlarının artması) uzun dönem sonuçlar üzerinde belirleyici rol oynamaktadır. Günümüzde belirli klinik protokollerde seleksiyona tabi tutulan gastrik kanserli hastaların küçük bir alt grubunda, SRC+HIPEC sonrası 2-3 yıla uzayan sağkalım süreleri dahi bildirilmiştir.(123)

Apendiks kaynaklı müsinöz neoplazilerde ortaya çıkan psödömiksoma peritonei tablosunda sitoredüktif cerrahi ve HIPEC'in uzun dönem sonuçları belirgin şekilde daha olumludur. Bu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %50-70 düzeyine erişebilmekte, bazı serilerde daha da yüksek oranlar rapor edilmektedir. Bu tablo, psödömiksoma peritoneinin görece yavaş ilerleyen biyolojisiyle ilişkilendirilebilirken, cerrahi deneyim, doğru ilaç kombinasyonları, hastanın genel performans durumu ve ek translasyonel araştırmalarla kişiselleştirilebilen tedavi yaklaşımları bu sonucun elde edilmesinde kritik rol oynamaktadır.(134)

Peritoneal karsinomatozun tanısal aşamasında BT, MR ve PET-BT gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmakta, ancak sensitivite %60-80 aralığında kalabilmektedir. Bu nedenle birçok merkez, son karar öncesi tanısal laparoskopi ve peritoneal biyopsi uygulamakta, PCI skorunu doğrudan görsel ve histopatolojik olarak değerlendirmektedir. PCI'nin <10 olduğu olgularda SRC+HIPEC sonrası daha yüksek

5 yıllık sağkalım oranları bildirilirken, PCI >20 üzerinde ise sağkalım anlamlı ölçüde gerilemektedir. Ayrıca, seçilmiş vakalarda erken postoperatif intraperitoneal kemoterapi (EPIC), normotermal intraperitoneal kemoterapi (NIPEC) ve basınçlı intraperitoneal aerosol kemoterapi (PIPAC) uygulamaları klinik araştırma düzeyinde incelenmekte, ileri hat tedavi seçenekleri ya da palyatif yaklaşımlar olarak denenmektedir.(134, 138, 139)

Gelecek dönemde peritoneal karsinomatoz yönetiminde immünoterapiler, moleküler hedefe yönelik ajanlar, genetik ve epigenetik belirteç temelli seçim stratejilerinin kullanımı ile nanopartiküller üzerinden lokal ilaç dağıtımı gibi yenilikçi teknolojilerin entegrasyonu, elde edilen istatistiksel verileri daha da iyileştirme potansiyeline sahiptir. Böylece günümüzde belirli hasta alt gruplarında kaydedilen 2-5 yıllık median sağkalım avantajlarının daha geniş popülasyonlara yayılması ve peritoneal karsinomatozun daha öngörülebilir, daha yönetilebilir bir hastalık formuna evrilmesi mümkün olabilecektir.(139)

2.10. ADİPOKİNLER

Obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik bozuklukların kronik subklinik inflamasyonla birlikte kanser gelişimi ve progresyonunu desteklediği yönündeki kanıtlar arttıkça, yağ dokusundan salgılanan adipokinlerin peritoneal metastaz üzerindeki olası etkilerine dikkat çekilmektedir.(140, 141)

Adipokinler, beyaz yağ dokusu başta olmak üzere çeşitli dokular tarafından salgılanan ve enerji homeostazı, insülin duyarlılığı, inflamasyon, immün yanıt, anjiyogenez ile hücre proliferasyonunu düzenleyen hormon benzeri proteinlerdir.(141, 142) Obeziteyle birlikte değişen adipokin profili, tümör mikroçevresindeki hücresel etkileşimleri, stromal unsurları ve tümör invazyon kapasitesini etkileyebilir.(46, 140-145)Bu bağlamda adiponektin, leptin, resistin ve adipsin gibi temel adipokinler, peritoneal karsinomatozun gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayabilecek önemli biyolojik faktörler olarak değerlendirilmektedir.(141, 145)

Adiponektin, anti-inflamatuvar ve insülin duyarlılığını artırıcı etkileri olan bir adipokin olup düşük seviyeleri obezite, metabolik sendrom ve çeşitli malignitelerle ilişkilidir.(142-146) Bu durum, kolorektal ve over kanseri gibi peritoneal karsinomatoz ile ilişkili tümörlerde düşük adiponektin düzeylerinin pro-tümöral bir mikroçevreye zemin hazırlayabileceğini düşündürmektedir.(141, 142) Adiponektin reseptörlerini hedef alan veya bu adipokinin düzeylerini artırmayı amaçlayan stratejiler, peritoneal yayılımın önlenmesi veya yavaşlatılmasına katkı sağlayabilecek potansiyel bir terapötik yaklaşım sunmaktadır.(141)

Leptin, obezite koşullarında düzeyi artan bir adipokin olarak hipotalamusa enerji depoları hakkında sinyal göndermesinin ötesinde, tümör hücrelerinde JAK/STAT, MAPK ve PI3K/Akt yolaklarını aktive ederek proliferasyon, anjiyogenez ve metastatik potansiyeli güçlendirebilir.(144) Peritoneal karsinomatoza yatkın tümörlerde leptin reseptör ifadesi sık gözlenmekte, bu da leptinin tümör mikroçevresinde büyüme faktörü benzeri bir etki gösterebileceğini ortaya koymaktadır.(144, 146) Leptin sinyalinin farmakolojik olarak modüle edilmesi, peritoneal metastaz progresyonunu kontrol altına almayı hedefleyen bir strateji olarak değerlendirilebilir.(144)

Resistin, insanlarda monosit ve makrofaj kaynaklı bir adipokin olup insülin direnci, inflamasyon ve endotelyal disfonksiyonla ilişkilidir.(145-147) Kronik inflamasyon ve obezite gibi koşullar resistin seviyelerini yükselterek NF-κB, ERK ve JNK yolakları üzerinden tümör hücresi proliferasyonunu ve migrasyonunu destekleyebilir.(145-147) Bu mekanizmalar peritoneal karsinomatozda tümör hücrelerinin immün denetimden kaçmasını kolaylaştırabilir. Bu nedenle resistin veya ilgili sinyal bileşenlerini hedef alan yaklaşımlar, peritoneal metastazların kontrolü için potansiyel birer hedef olarak öne çıkmaktadır.(145-147)

Adipsin (komplement faktörü D), alternatif kompleman yolunu aktive eden ve insülin sekresyonunu destekleyebilen bir proteazdır.(146, 147) Kompleman sisteminin tümör mikroçevresini etkileyen fonksiyonları (anjiyogenez, immün modülasyon, invazyon) göz önünde bulundurulduğunda, adipsinin de peritoneal metastaz

oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Her ne kadar adipsinin spesifik olarak peritoneal karsinomatoz üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılmamış olsa da, bu molekülün tümör-immün sistem etkileşimlerini ve metabolik desteği şekillendirme potansiyeli gelecekteki araştırmalar için ilgi çekici bir konudur.(146, 147)

Mevcut veriler, adipokinlerin peritoneal karsinomatoz biyolojisine çok yönlü katkılarını ortaya koymaktadır. Bu bağlamda leptin veya resistin düzeylerinin yükselmesi daha agresif tümör fenotipine işaret edebilirken, adiponektin düzeylerinin artırılması veya adipsin sinyalinin düzenlenmesi, tedavi sürecine destek sağlayacak yaklaşımlar olarak değerlendirilebilir.(142, 144, 146) Obezite kontrolü, yaşam tarzı değişiklikleri ve metabolik dengeyi iyileştiren müdahaleler de bu mekanizmalar üzerinden peritoneal metastaz progresyonunun yavaşlatılmasına katkı sunabilir. Gelecekteki translasyonel ve klinik çalışmalar, adipokin-hedefli tedavilerin peritoneal karsinomatoz yönetimine entegre edilmesine olanak sağlayacaktır.(142, 144, 146)

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. HASTALAR

Çalışmaya 15.11.2023-15.07.2024 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran 18 yaş üzeri tüm evre IV peritoneal karsinomatozis ve batın içi asiti olan mide ve kolorektal kanser hastaları çalışmaya dahil edildi. İki veya daha fazla primer kanser tanısı olan hastalar, HIV pozitif hastalar, karaciğer sirozuna bağlı veya kalp yetmezliğine bağlı asit gelişmiş olan hastalar, gebeler çalışma dışı brakılmıştır. Kontrol grubu olarakta yine aynı dönemde hastanemiz girişimsel radyoloji kliniğinde ileri evre kalp yetmezliği sebebi ile batın içi asit drenajı yapılacak hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup, kontrol grubunun dışlama kriterleri olarak edinsel immün yetmezlik, herhangi bir kanser öyküsünün olması, karaciğer sirozu olması olarak belirlenmiştir. Batın içi yaygın asite bağlı olarak asit drenaj katateri endikasyonu olan kanser hastaları ve kontrol gönüllüleri çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri ve kan, hemogram ve biyokimya parametreleri kaydedildi.

3.2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE ÖLÇÜMÜ

Çalışmaya dahil edilen kanser hastalarında ve kontrol gönüllülerinde asit drenajı batın sol alt kadrandan ultrason eşliğinde INDOVASIVE^{TM} 8 french katater kullanılarak gerçekleştirildi Asit drenaj işlem sırasında 10 cc assit örneği kuru tüpe alınarak 1800 rpm de 10 dk santrifüj edildi. Örneklerin serumları ayrıştırıldı ve gerekli etiketlemeler yapıldıktan sonra – 80 derece dondurucuda saklandı. Çalışmaya dahil edilmesi planlanan tüm gönüllülerin örnekleri toplandıktan sonra serumlar – 80 derece dondurucudan çıkartılarak çözdürüldü. Örneklerdeki adipokin düzeylerinin ölçümü LEGENDplex^{TM} Human Metabolic Panel 1 (biolegend,usa,Cat No 740212 , Lot B379085) adipokin ölçüm kiti ve CYTOFLEX Akan hücre ölçer cihazı ile gerçekleştirildi

3.3. ETİK KURUL ONAYI

04.11.2023 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan alınan 300 karar numaralı etik kurul onayı ile çalışmaya başlandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

3.4. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

Çalışmaya yapılan power analiz neticesinde genel kabul gücü % 80, yanılma payı % 5 olacak şekilde, etki büyüklüğü 1.21 olacak şekilde her grupta en az 12 toplam 36 gönüllü dahil edilmesi uygun bulunmuştur.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 26.0 for Windows programı kullanıldı. Verilerin dağılımları kolmogrov smirnov testine göre belirlendi ve normal dağılım gösteren sayısal değerler ortalama, standart sapma; normal dağılım göstermeyen sayısal değerler ise median ve .eyrekler arası aralık ile ifade edildi kategorik değişkenlerin ifadesi için sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşuu sağlayan değişken için Student T test ile normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile, bağımsız üç grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşuu sağlayan değişken için one way anova ile normal dağılım koşulu sağlanmadığında kruskal wallis testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin analizi için Ki Kare testi kullanıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza hariç tutulma kriterleri göz önüne alındığında 48 gönüllü dahil edilmiştir. Bunlardan 15 tanesi mide kanseri gurubunda 19 kolorektal grubunda 14 tanesi de kontrol grubunda yer almaktadır. Çalışmaya katılan gönüllülerin ortalama yaşı 60.44±13.18 olup kadın erkek oranı 25/23 tür. Gönüllüler kan ve kontrol grubu olarak 2 gruba ayrıldığında demografik veriler ve kan parametrelerinin gruplara göre dağılımı tablo 2'de verilmektedir. Üre ve kreatin parametreleri hariç bakılan diğer parametrelerde gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 2. Gönüllülerin demografik verileri ve kan parametrelerini kontrol ve kanser hastalarına göre dağılımı

Parametre	**Grup 1 (Kontrol n:14)**	**Grup 2 (GIS kanser n:34)**	**P değeri**
Cinsiyet (K)	10 (%71.4)	15 (%44.1)	0.117
Yaş (ort±SS)	64.14±12.11	58.91±13.47	0,215
Hemoglobin (gr/dl) Median(min-max)	9.6-2.33	9.6-2.33	0,973
Hematokrit (%) Median(min-max)	28.1-9.2	29.85-6.8	0,777
Lökosit(10^9 / L) (ort±SS)	7.74±3.61	7.10±3.05	0,532
Lenfosit (10^9 / L) Median(min-max)	0.83-0.94	0.76-0.56	0,928
Nötrofil (10^9 / L) Median(min-max)	4.85-4.22	4.69-3.95	0,602

N/L (%) Median(min-max)	0.20-0.20	0.15-0.20	0,785
Total protein (gr/L) Median(min-max)	6-2.3	5.75-1.53	0,937
Albümin (gr/L) (ort±SS)	2.74±0.84	2.90±0.63	0,467
Üre (mg/dL) Median(min-max)	56.85-31.9	39.25-26.50	0,016
Kreatinin (mg/dL) Median(min-max)	1.10-1.32	0.76-0.33	0,031
ALT (U/L) Median(min-max)	13-19.5	14-12.5	0,973
AST (U/L) Median(min-max)	25.5-24.8	24-28.2	0,617

Kanser hastalarıda mide ve kolorektal olarak ayrılıp yapılan üçlü grup analizlerinde yine üre ve kreatin parametreleri hariç gruplar arası anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (tablo 3). Yapılan üçlü grup analizlerinde farklılık bulunan üre ve kreatinin parametreleri için yapılan alt grup analizlerinde bulunan farklılığın mide kanseri ve kontrol grupları arasındaki farktan kaynaklandığı gözlenmiştir (sırasıyla p:0.013, p:0.012)

Tablo 3. Gönüllülerin demografik verileri ve kan parametrelerini kontrol ve kanser subgruplarına göre dağılımı

Parametre	**Grup 1 (Kontrol n:14)**	**Grup 2 (Mide kanseri n:15)**	**Grup 3 (Kolorektal kanser n:19)**	**P değeri**
Cinsiyet (kadın n,%)	10 (%71.4)	7 (%46.7)	8 (%42.1)	0.219
Yaş (ort±SS)	64.14±12.11	55.07±14.36	61.95±12.26	0,147

Hemoglobin (gr/dl) Median(min-max)	9.65-3.45	9.5-2.2	9.7-2.7	0,994
Hematokrit (%) Median(min-max)	28.1-9.2	29.7-4.9	30.3-7.8	0,823
Lökosit (10^9 / L) (ort±SS)	7.74±3.61	6.89±3.71	7.26±2.49	0,782
Lenfosit (10^9 / L) Median(min-max)	0.83-0.94	0.87-1.25	0.76-0.46	0,585
Nötrofil (10^9 / L) Median(min-max)	4.85-4.22	5.11-4.71	4.49-4.35	0,820
N/L (%) Median(min-max)	0.2-0.2	0.15-0.3	0.13-0.1	0,673
Total protein (gr/L) Median(min-max)	6.0-2.3	5.58-0.92	5.8-1.62	0,752
Albümin (gr/L) (ort±SS)	2.74±0.84	2.90±0.76	2.90±0.52	0,770
Üre (mg/dL) Median(min-max)	56.8-31.9	37.4-25.8	40.8-29.5	0,039
Kreatinin (mg/dL) Median(min-max)	1.10-1.32	0.67-0.40	0.80-0.22	0,043
ALT (U/L) Median(min-max)	13-19.5	14-15	13-12	0,999
AST (U/L) Median(min-max)	25.5-24.8	23-27	29-27.6	0,823

Kanser hastaları ve kontrol grubunun batın içi asit mayiilerinin adipokin değerlerinin karşılaştırılmasında resistin parametresinin gruplar arasında anlamlı olarak farklı olduğu gözlenmiştir (tablo 4).

Tablo 4. Kanser hastaları ve kontrol grubunun batın içi asit mayiilerinin adipokin değerlerinin karşılaştırılması

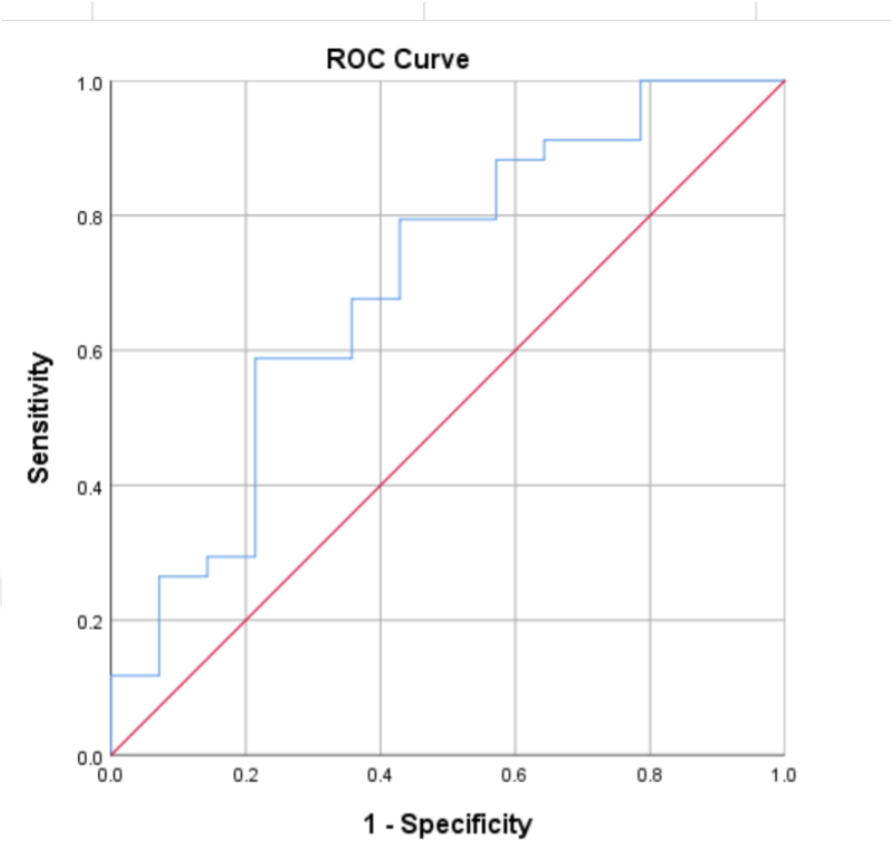
Parametre	**Grup 1 (Kontrol n:14)**	**Grup 2 (GIS kanser n:34)**	**P değeri**
Adiponektin (ng/mL) Median(min-max)	8518,23-7080,88	11403,17-14762,83	0,134
Adipsin (ng/mL) Median(min-max)	4530,76-5714,50	4055,31-2356,09	0,468
Leptin (pg/mL) Median(min-max)	1343,34-1170,96	1267,71-842,17	0,153
Resistin (pg/mL) Median(min-max)	1622,47-12713,31	10124,29-59249,18	0,029

Kanser hastaları mide ve kolorektal olarak ayrılıp üçlü yapılan analizlerde basıt içi asit mayii adipokin değerlerinde gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır (tablo 5).

Tablo 5. Adipokin değerlerinin kanser hastaları mide ve kolorektal olarak ayrılıp üçlü yapılan analizlerde gruplar arası karşılaştırılması

Parametre	**Grup 1 (Kontrol n:14)**	**Grup 2 (Mide kanseri n:15)**	**Grup 3 (Kolorektal kanser n:19)**	**P değeri**
Adiponektin (ng/mL) Median(min-max)	8518,23-7080,88	9181,26-14157,05	12400,58-22704,23	0,236
Adipsin (ng/mL) Median(min-max)	4530,76-5714,50	4171,29-2613,58	4032,48-3508,46	0,762
Leptin (pg/mL) Median(min-max)	1343,34-1170,96	1198,96-1162,15	1271,63-625,78	0,345
Resistin(pg/mL) Median(min-max)	1622,47-12713,31	11013,30-42481,26	9235,28-60208,16	0,092

Resistin parametresi için asit mayiinde kanseri ayırt etmek için yapılan ROC-CURVE analizlerinde cut-off değeri 1825.98 pg/mL değeri alındığında sensitivitesi %79.4 spesifitesi ise %57.1 olarak belirlenmiştir (şekil 6).



Şekil 6. Resistin parametresinin kanser ve kontrol gruplarına göre yapılan ROC-Curve analizi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda gastrointestinal kanserli ve kontrol grupları arasında temel demografik özellikler ve rutin kan parametreleri büyük ölçüde benzerdir. İki grup arasında üre ve kreatinin düzeyleri dışında anlamlı fark saptanmamıştır. Üçlü alt grup analizinde (mide kanseri, kolorektal kanser ve kontrol), yine yalnızca üre ve kreatinin değerleri açısından fark görülmüş; bu farkın da özellikle mide kanseri grubunun kontrol grubuna kıyasla daha yüksek üre ve kreatinin değerlerinden kaynaklandığı belirlenmiştir. Bu sonuç, ileri evre mide kanseri hastalarında metabolik ve renal fonksiyon bozukluklarının kontrol grubuna göre daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir.

Peritoneal karsinomatozlu gastrointestinal kanser hastalarının asit sıvılarındaki adipokin (adiponektin, adipsin, leptin, resistin) düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Elde edilen en önemli bulgu, resistin seviyesinin malign asit grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olmasıdır ($p<0,05$). Nitekim, kanser hastalarının batın içi asit mayilerinde ölçülen resistin medyan değeri kontrol grubuna kıyasla belirgin biçimde düşüktür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Buna karşın adiponektin, adipsin ve leptin konsantrasyonlarında gruplar arasında belirgin bir farklılık saptanmamıştır (tümü için $p>0,05$) Başka bir deyişle, malign peritoneal asitte bu üç adipokinin düzeyleri, kalp yetmezliğine bağlı benign asit sıvısındaki düzeylere benzer bulunmuştur.

Mide kanseri ve kolorektal kanser alt grupları ayrı ayrı incelendiğinde de adipokin düzeyleri bakımından anlamlı fark görülmemiştir. Her iki kanser alt grubunun asit sıvılarında adiponektin, leptin, adipsin ve resistin değerleri istatistiksel olarak benzerdir. Bununla birlikte, resistin düzeyindeki düşüklüğün özellikle mide kanseri alt grubunda belirgin olduğu dikkat çekmektedir (mide kanseri grubunda resistin medyanı diğer gruplardan daha düşük) Kolorektal kanserli hastalarda resistin düzeyleri kontrol grubuna yakın seyrederken, mide kanserli hastaların asit sıvısında çok daha düşük resistin değerleri tespit edilmiştir. Bu durum, resistin farkının büyük ölçüde mide kanseri alt grubundan kaynaklandığını düşündürmektedir.

Çalışmamız, asit sıvısı resistin düzeyinin malign ve benign asiti ayrıştırmadaki potansiyelini de değerlendirmiştir. Yapılan ROC eğrisi analizinde, asit mayiinde resistin için belirlenen ~1826 pg/mL eşik değerinde %79,4 duyarlılık ve %57,1 özgüllük elde edilmiştir. Bu bulgu, resistinin tanısal bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin orta düzeyde olduğunu göstermektedir. Tek başına yüksek özgüllük sunmasa da, resistin düzeyinin diğer parametrelerle birlikte değerlendirilmesi halinde malign asitin saptanmasına katkı sağlayabileceği ortaya konmuştur.

Literatürde, kanser gelişimi ve ilerlemesinde adipokinlerin rolü son yıllarda dikkat çekmektedir. Özellikle obezite ve kronik inflamasyon ile ilişkili adipokinlerin, tümör hücre proliferasyonu ve metastazını kolaylaştırabileceği bildirilmiştir.(146) Peritoneal karsinomatoz bağlamında da resistin ve adipsin gibi adipokinlerin önemli biyolojik faktörler olabileceği ileri sürülmüştür.(140) Bu çalışma, adipokin düzeylerini malign ve benign asit ortamlarında karşılaştırarak literatürdeki bu hipotezlere dair doğrudan klinik veri sağlaması bakımından değerlidir.

Bulgularımız, malign asit ile benign asit arasında adiponektin ve leptin düzeylerinde anlamlı fark olmadığını göstermektedir. Bu sonuç, literatürdeki karmaşık bulgularla kısmen uyumludur. Örneğin, bazı çalışmalarda kanser hastalarının (özellikle over kanseri gibi peritoneal yayılım yapan tümörlerde) serum veya asit sıvısındaki adiponektin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olabileceği ancak bu farkın istatistiksel anlamlılığa her zaman ulaşmadığı bildirilmiştir.(148) Hatta kimi araştırmalar, over kanseri hastalarında asit ve serum adiponektin düzeylerinde artış bile gözlemlemiş ve adiponektinin rolünün tutarsız olabileceğini vurgulamıştır.(148) Benzer şekilde, leptin açısından da literatürde tutarsız sonuçlar mevcuttur; leptin genellikle obeziteyle ilişkili bir adipokin olup bazı kanserlerde yüksek seviyeleri agresif hastalıkla ilişkilendirilse de, asit sıvısındaki leptin konsantrasyonu üzerine sınırlı veri vardır. Çalışmamızın leptin sonucu, malign asitte belirgin bir yükselme olmadığını ortaya koyarak, peritoneal ortamdaki leptinin tümör yükü arttığında dahi sabit kalabileceğini düşündürmektedir. Bu durum literatürdeki şu gözlemle tutarlıdır: Obez kanser hastalarında yüksek leptin düzeyleri tümör gelişimini desteklese de, bu etkinin saptanması için leptinin doku mikroçevresindeki sinyal yollarının incelenmesi

gerekmektedir; zira dolaşımdaki veya asit sıvısındaki toplam konsantrasyon her zaman tümör üzerindeki biyolojik etkisini yansıtmayabilir.(142, 144)

Resistin bulgularımız literatürdeki bilgilerle karşılaştırıldığında daha dikkat çekici bir zıtlık içermektedir. Resistin, insanlar için esasen monosit ve makrofaj kaynaklı bir adipokin olup inflamasyon ve insülin direnciyle yakından ilişkilidir.(143) Kanser bağlamında, özellikle obeziteye bağlı kronik inflamasyon durumlarında resistinin NF-κB, ERK ve JNK yolaklarını aktive ederek tümör hücre proliferasyonunu ve invazyonunu artırabileceği gösterilmiştir.(143) Literatürde gastrointestinal kanser hastalarında dolaşımdaki resistin düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla yüksek olduğu defalarca rapor edilmiştir. Örneğin, Eguchi ve arkadaşlarının çalışmasında resistin ve benzer bir adipokin olan visfatin, gastrik kanser için anlamlı biyobelirteçler olarak önerilmiş; gastrik kanserli hastalarda serum resistin düzeylerinin belirgin şekilde arttığı vurgulanmıştır.(149) Yine başka bir araştırmada, ileri gastroözofageal kanser hastalarının serum resistin ortalamaları sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.(150) Özellikle kaşektik mide kanserli hastalarda serum resistin seviyelerinin daha da yükseldiği, kaşektik olmayan kanserliler ve sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında belirgin farklar gösterdiği bildirilmiştir.(150) İlginç olarak, bazı çalışmalar resistinin sadece kaşeksiye değil, kanser varlığına bağlı olarak genel bir artış eğiliminde olduğunu, kaşektik olsun ya da olmasın kanser hastalarında yüksek seyrettiğini belirtmiştir.(150)

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızın peritoneal asit sıvısında resistin düzeyinin düşmüş olması literatürdeki beklentilere ters düşüyor görünmektedir. Literatürde malign asitlerde tipik olarak artmış bulunan bazı inflamatuar sitokinler vardır; örneğin IL-6 seviyesinin malign (tümör ilişkili) asitli hastalarda benign nedenli asite kıyasla katbekat yüksek olduğu gösterilmiştir.(148) Hatta IL-6 düzeyleri over kanseri hastalarının asitlerinde CA125 ile korele bulunmuş; benign jinekolojik koşullardaki asitlerde IL-6'nın hiçbir zaman malign vakalardaki kadar yükselmediği rapor edilmiştir.(148) Bu bağlamda bakıldığında, resistin gibi inflamatuar bir adipokinin malign asitte artmamış, tersine daha düşük bulunması dikkat çekicidir. Bununla birlikte, literatürde adipokin seviyelerine dair verilerin özellikle asit sıvısı için tutarlı

olmadığını ve pek çok çalışmanın farklı sonuçlar verdiğini not etmek gerekir. Örneğin, yaptığımız çalışmaya benzer şekilde, Wróblewski ve arkadaşlarının bir derlemesinde ileri evre over kanseri hastalarının benign koşullarla kıyaslandığında adiponektin veya leptin gibi adipokinlerinde tutarlı bir fark izlenmediği, ancak sitokin profillerinde (IL-6 gibi) bariz farklar olduğu belirtilmiştir.(148) Bizim elde ettiğimiz düşük asit resistin düzeyi, literatürde şimdiye dek rapor edilmemiş bir olgu olup, resistinin farklı patofizyolojik durumlarda (malign vs. benign asit) zıt yönlerde değişebileceğini göstermektedir.

Çalışmamız adipsin düzeylerinde anlamlı bir fark tespit etmedi. Literatürde adipsin ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır; adipsin adipositlerden salgılanan ve kompleman sisteminde rol alan bir protein olup, kanser patofizyolojisindeki yeri net değildir. Bazı kaynaklar adipsinin obezite ve metabolik sendrom bağlamında yükseldiğini, ancak kanser yayılımında belirgin bir etki mekanizmasının tanımlanmadığını belirtir. Bu çalışmada da adipsin düzeylerinin hem malign hem benign asitte benzer olması, adipsinin peritoneal karsinomatozda belirleyici bir faktör olmadığını düşündürmektedir. Literatürde de peritoneal metastazlarda adipsin düzeylerine dair özel bir rapor bulunmayışı, bu bulgunun yeni bir gözlem olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda saptanan bulguların literatürdeki kimi çalışmalarla uyuşmayan yönleri için çeşitli olası açıklamalar bulunmaktadır;

Kontrol grubumuzdaki kalp yetmezliği hastaları ile kanser grubundaki hastaların sistemik özellikleri farklılık göstermektedir. Kalp yetmezliği hastaları sıklıkla ileri yaşta, obezite veya metabolik sendrom öyküsüne sahip olabilen ve kronik inflamasyon durumlarıyla karşılaşan kişilerdir. Bu durum, adipokin düzeylerini etkileyebilir. Nitekim, resistin seviyelerinin kronik inflamasyon ve kardiyovasküler risk durumlarında yükseldiği bilinmektedir.(151) Kalp yetmezliği grubunda saptanan yüksek asit resistin düzeyleri, muhtemelen bu hastalardaki sistemik inflamasyon ve insülin direnci durumunun bir yansımasıdır. Öte yandan, kanser hastaları (özellikle ileri evre mide kanseri) genellikle kaşektik bir tabloya sahiptir; vücut yağ kitlesindeki

azalma ve ağır hastalık stresi sonucu adipokin salınımları değişikliğe uğrayabilir. Örneğin, mide kanserli kaşektik hastalarda düşük yağ kütlesine bağlı olarak leptin düzeyleri düşerken, inflamatuar yanıtın bir parçası olarak dolaşımda resistin yüksek kalsa bile peritoneal boşluğa geçişi veya orada birikimi farklılaşmış olabilir. Ayrıca kaşektik hastalarda karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları da protein metabolizmasını etkileyerek asit sıvısındaki bileşenlerin düzeyini değiştirebilir.

Kontrol grubundaki benign asit, konjestif kalp yetmezliğine bağlı transüdatif asit iken, kanser grubundaki asit sıvısı malign eksüdatif asit özelliğindedir. Transüdatif asitler genellikle düşük protein içerir ve pasif filtrasyon ile plazma bileşenlerinin düşük konsantrasyonlarda biriktiği sıvılardır. Eksüdatif asitler ise yüksek protein içerikli, inflamatuar hücrelerden zengin ortamlardır.(152) Bu temel fark, adipokinlerin konsantrasyonlarını etkileyebilir. Kalp yetmezliği hastalarında asit oluşumu daha yavaş ve hacimsel olarak fazla olabilir; adipokinler (örn. resistin) plazmadan peritoneal boşluğa bu yavaş süreçle sızarak birikmiş olabilir. Buna karşın malign asitte, tümör hücreleri ve stromal hücreler peritoneal boşlukta bulunmakla birlikte, resistin gibi bazı adipokinler ya yeterince üretilmiyor ya da peritoneal ortamda reseptörleri veya diğer proteinler tarafından bağlanarak etkili konsantrasyonlarına ulaşamıyor olabilir.(153) Ayrıca malign asitte yoğun fibrotik yapılar ve tümör kitleleri, adipokinlerin dağılımını ve ölçümdeki tespitini güçleştirebilir. Kısacası, benign ve malign asitlerin farklı biyokimyasal ortamları, resistin düzeyinin beklenenin tersine malign grupta daha düşük ölçülmesine yol açmış olabilir.

Bu çalışma nispeten küçük bir örneklem (toplam 48 hasta) ile gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan resistin farkı, alt gruplardaki dağılımdan etkilenmiş olabilir. Nitekim mide kanseri alt grubunda resistin değerlerinin çok düşük olması, genel kanser grubunun ortalamasını düşürmüştür. Kolorektal kanserli hastaların resistin düzeyleri ise kontrol grubuna yakın seyretmiştir. Mide kanseri hastalarının daha ağır klinik durumda olması resistin üretimini veya birikimini azaltmış olabilir. Öte yandan kolorektal kanserli hastalarda belki de kısmen korunmuş metabolik fonksiyonlar nedeniyle resistin düzeyleri düşmemiştir. Alt grup sayılarının sınırlı olması, bu farklılıkların istatistiksel anlamlılığa tam yansımamasına yol

açmıştır. İleride daha geniş hasta serilerinde yapılacak analizler, özellikle farklı kanser türleri arasındaki adipokin farklarını daha net ortaya koyabilecektir.

İncelenen tüm kanser olguları evre IV, yani peritoneal karsinomatozun tam geliştiği ileri evrelerdir. Bu geç dönemde, tümör mikroçevresinin dinamikleri başlangıç evrelerine göre değişmiş olabilir. Peritoneal metastazların ilk oluşum döneminde adipokinler daha farklı roller oynuyor olabilir; örneğin, tümör hücrelerinin peritona tutunmasında adiposit kaynaklı faktörlerin (leptin, resistin, adiponektin vb.) etkisi erken evrede kritik iken, metastaz yayıldıktan ve asit oluştuktan sonra bu faktörlerin konsantrasyonu plato yapmış veya düşmüş olabilir. Literatürde omental yağ dokusunun, metastazı kolaylaştırmak üzere çeşitli kemokin ve adipokinler salgıladığı gösterilmiştir (örn. omental adipositlerce salgılanan CXCL2'nin gastrik kanserde peritoneal metastazı tetiklediği bulunmuştur).(154) Bu tip mekanizmalar erken evrede etkin olup, tümör peritoneuma yayıldıktan sonra adipokin seviyeleri yeniden düzenleniyor olabilir. Çalışmamızın zamanlaması itibariyle ileri evreye odaklanması, adipokinlerin metastazın başlangıcındaki etkisini değil, daha çok yerleşik peritoneal tümör varlığındaki durumunu yansıtmaktadır. Bu nedenle, erken metastatik süreçte belki de yükselmiş olabilecek resistin veya leptin gibi faktörler, geç dönemde tükenmiş ya da etkisiz hale gelmiş olabilir.

Bu çalışmanın bulguları, adipokinlerin peritoneal karsinomatozdaki rolüne ilişkin teoriye yeni boyutlar kazandırmaktadır. Klasik olarak, obezite bağlantılı adipokinlerin (özellikle leptin ve resistin) tümör gelişimini ve metastazını desteklediği kuramsal çerçeve iyi bilinmektedir.(144) Nitekim yüksek leptin ve resistin seviyelerinin daha agresif tümör fenotipine işaret edebileceği, buna karşın adiponektin artışının tümör gelişimini baskılayıcı etkileri olabileceği literatürde öne sürülmüştür.(144) Bu çerçevede beklenen, peritoneal metastazlı hastalarda bu pro-tümör adipokinlerin artmış olmasıydı. Ancak çalışmamız, peritoneal mikroçevrede durumun daha karmaşık olabileceğini göstermiştir. Malign asitte leptin ve resistin seviyelerinin belirgin yükseliş göstermemesi, hatta resistinin düşmesi, tümör

mikroçevresinde adipokin sinyallemesinin sistemik dolaşımdan farklı düzenlendiğine işaret ediyor olabilir. Teorik olarak şu olasılık gündeme gelmektedir: Tümör hücreleri ve etraflarındaki stromal/immün hücreler, adipokinlere karşı duyarlılık kazanmak yerine kendi otokrin/parakrin büyüme faktörlerine daha fazla dayanıyor olabilir. Yani adipokinlerin mutlak konsantrasyonundan ziyade, bunlara yanıt veren hücresel yolakların aktivasyonu önem kazanıyor olabilir. Bu durumda, resistin veya leptin gibi faktörlerin lokal düzeyleri düşük olsa bile, tümör hücrelerinde bu sinyalleri alan reseptörlerin aşırı ekspresyonu ya da aşağı akım yolakların sürekli aktif olması, adipokinlerin etkisini sürdürebilir. Kuramsal olarak bir diğer olasılık, peritoneal metastaz ilerledikçe, adipokinlere bağımlı büyüme evresinin geride kalması ve tümörün başka mekanizmalarla (örneğin anjiyogenez, hipoksi yanıtı, immun kaçış vb.) büyümesini sürdürmesidir. Bu çalışma, bu tür teorik soruları gündeme getirerek, tümör mikroçevresinde adipokin dinamiklerinin evreye ve ortama göre değişebileceğini ortaya koymuştur.

Elde ettiğimiz bulguların klinik uygulamaya yansıması potansiyeli de bulunmaktadır. İlk olarak, resistin düzeyinin tanısal biyobelirteç olarak kullanımı fikri değerlendirilmelidir. Sonuçlarımız, asit sıvısında düşük resistin düzeyinin malignite lehine olabileceğini gösterdi; yaklaşık %79 duyarlılıkla malign asiti saptayabilmesi, bu adipokinin pratikte yardımcı bir tanı testi olarak kullanılabileceğini akla getirir. Özellikle etiyolojisi belirsiz asit vakalarında, klasik parametrelere (asit albumin gradienti, sitoloji, tümör belirteçleri vb.) ek olarak asit resistin düzeyinin ölçülmesi, malign nedenli asitin belirlenmesine katkı sağlayabilir. Ancak özgüllüğün nispeten düşük oluşu (%57) tek başına yeterli olmayabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, resistin muhtemelen multi-determinantlı bir panelin parçası olarak düşünülmelidir. Örneğin, literatürde malign asit tanısında yüksek VEGF, yüksek IL-6 gibi bulguların yardımcı olduğu bilinmektedir.(148, 155) İleride yapılacak çalışmalarda resistin, bu gibi bilinen marker'larla kombine edilerek tanısal doğruluğun artıp artmayacağı araştırılabilir.

Tedavi açısından, adipokinler hala ilgi çekici hedeflerdir. Leptin ve resistin için literatürde önerilen hedefe yönelik tedaviler, özellikle obeziteyle ilişkili kanserlerde

gündeme gelmiştir. Peritoneal karsinomatozda da, eğer adipokin sinyalleri kritik rol oynuyorsa bunların baskılanması tümör yayılımını yavaşlatabilir. Ancak bizim bulgularımız, peritoneal ortamda adipokin seviyelerinin beklenen kadar yüksek olmadığını göstererek, doğrudan adipokin düzeyi hedeflemenin belki de sınırlı etkisi olabileceğini ima etmektedir. Bunun yerine, adipokinlerin tümör üzerindeki etkilerine aracılık eden yolakların (örneğin resistinin bağlandığı reseptörler ve tetiklediği inflamatuar yolaklar) hedef alınması daha rasyonel olabilir. Örneğin, resistinin etkileri NF-κB yoluyla oluyorsa, NF-κB inhibitörleri veya monosit-makrofaj aktivasyonunu modüle eden tedaviler, peritoneal metastaz kontrolünde fayda sağlayabilir. Benzer şekilde leptin için JAK/STAT veya PI3K/AKT yolaklarını hedef alan ajanlar düşünülebilir. Öte yandan, adiponektin takviyesi veya adipsin sinyalinin düzenlenmesi gibi yaklaşımlar da teoride antitümör etki sağlayabilir. Adiponektin, anti-inflamatuar ve anti-proliferatif özellikleriyle bilinen bir adipokindir; obez hastalarda düşük olması kanser riskini artırabilir. Eğer peritoneal metastazlı hastalarda adiponektin seviyeleri yeterince yüksek değilse, adiponektinin terapötik olarak artırılması (örn. adiponektin analogları veya adiponektin reseptör aktivatörleri ile) tartışılabilir. Ancak şu an için bu yönde klinik bir uygulama bulunmamaktadır ve bulgularımız adiponektin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik göstermediği için, böyle bir girişimin etkin olup olmayacağı belirsizdir. Yine de, bu çalışma pratik anlamda adipokin profillerinin kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına veri sağlayabileceğini göstermektedir. Örneğin bir hastanın asit sıvısında belirgin bir adipokin profili saptanırsa, o profile özgü tedaviler (belki immunolojik veya biyolojik ajanlar) geliştirilebilir.

Çalışmamız, gastrointestinal kanserlerin peritoneal yayılımında adipokinlerin rolüne dair literatürdeki önemli bir boşluğu doldurmaya yönelik ilk adımlardan biridir. Şimdiye kadar adipokinler üzerine yapılan çalışmalar ağırlıklı olarak obezite-kanser ilişkisine odaklanmış ve serumdaki düzeyler incelenmiştir.(149, 150) Peritoneal karsinomatozlu hastaların asit sıvısındaki adipokin profili ise oldukça ihmal edilmiş bir konuydu. Literatürde, over kanseri gibi jinekolojik maligniteler için asit sıvısındaki sitokin ve bazı adipokin düzeylerine dair çalışmalar bulunsa da gastrointestinal

kanserlere ilişkin veriler yok denecek kadar azdır. Dolayısıyla çalışmamız, kolorektal ve mide kanserine bağlı malign asit konusunda yeni ve orijinal veriler sunmaktadır.

Bu çalışmanın en önemli katkılarından biri, resistinin malign asitte potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini işaret etmesidir. Literatürde malign ve benign asiti ayırt etmek için albümin gradienti, laktat dehidrogenaz, hücre sayımı, tümör belirteçleri gibi yöntemler tartışılırken resistin gibi bir adipokin daha önce gündeme gelmemişti. Elde ettiğimiz veriler, resistinin bu alanda dikkate alınması gereken bir parametre olduğunu ortaya koyarak literatüre yenilik getirmektedir. Bunun yanı sıra, mide ve kolorektal kanserlerin peritoneal metastazları arasında adipokin profili açısından belirgin fark olmaması bulgusu da önemlidir. Bu, farklı gastrointestinal tümörlerin peritoneal ortamı benzer şekilde değiştirdiğini ve genel olarak peritoneal karsinomatozun ortak bir biyolojik mikroçevre oluşturduğunu düşündürmektedir. Literatürde kolorektal ve mide kanseri peritoneal metastazlarının karşılaştırmalı biyobelirteç analizleri nadirdir; çalışmamız bu yöndeki boşluğu doldurmaya yardımcı olmaktadır.

Ayrıca, çalışmamız gelecekteki araştırmalar için yeni sorular ve hipotezler doğurmuştur. Neden resistin malign asitte düşüktür? sorusu bunlardan biridir ve bu fenomenin altta yatan mekanizmasını anlamak literatürde yeni bir araştırma alanı olacaktır. Belki de tümör hücreleri resistini kendi büyüme avantajları için tüketmekte ya da resistini baskılayan bir mekanizmayı devreye sokmaktadır. Bu hipotezlerin test edilmesi, peritoneal karsinomatozun biyolojisine ışık tutacaktır.

Son olarak, bu çalışmanın bulguları klinik uygulamaya dönük araştırmalara zemin hazırlamaktadır. Adipokin hedefli tedaviler veya tanısal testler geliştirmek üzere literatürde henüz bir girişim bulunmamaktadır. Çalışmamız, resistin başta olmak üzere adipokinlerin bu kapsamda değerlendirilmesi için bir temel oluşturur. Örneğin, ileride yapılacak geniş ölçekli prospektif çalışmalarda, asit sıvısı resistin düzeyinin prognostik bir gösterge olup olmadığı, yüksek resistin düzeyine sahip benign asit hastalarının sonradan malignite gelişimi açısından risk taşıyıp taşımadığı gibi sorular yanıtlanabilir. Böylece literatürdeki peritoneal karsinomatoz yönetimine ilişkin boşluklar doldurulabilir ve yeni yaklaşımlar geliştirilebilir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, gastrointestinal sistem kaynaklı peritoneal karsinomatoza bağlı malign asit sıvısında adiponektin, leptin, resistin ve adipsin düzeyleri belirlenmiş ve bu değerler benign transüdatif asit ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, malign ve benign asit ortamlarının biyokimyasal açıdan belirgin farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur.

Malign grup asit sıvısında leptin ve adipsin düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek bulunması, bu adipokinlerin tümör mikroçevresi ile ilişkili olarak artabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, leptin ve adipsinin hem tümör hücrelerinden hem de stromal komponentlerden salınımı ile açıklanabilir. Adiponektin düzeylerinin malign grupta azalması, literatürde tanımlanan antitümöral etkilerle uyumlu şekilde, tümör progresyonunun adiponektin baskılanması ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

Bununla birlikte, resistin düzeylerinin benign grupta daha yüksek bulunması, ilk bakışta literatürle çelişiyor gibi görünmekle birlikte, benign asitin kaynağı olan konjestif kalp yetmezliği gibi sistemik inflamatuvar durumların resistin düzeylerini etkileyebileceği düşünülmektedir. Ayrıca malign asitteki stromal bariyerler, bağlayıcı proteinler ya da reseptörlerle etkileşim gibi faktörler resistin düzeylerinin ölçümünü azaltıcı yönde etki etmiş olabilir.

Sonuç olarak, adipokinler peritoneal asit sıvısının biyokimyasal karakterizasyonunda ve malign-benign ayrımında potansiyel biyobelirteçler olarak değerlendirilebilir. Leptin, adipsin ve adiponektin bu bağlamda ön plana çıkarken, resistin için daha geniş örneklemli ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız, peritoneal karsinomatoz tanı sürecinde adipokinlerin kullanılabilirliğine yönelik literatüre katkı sağlamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Yamaguchi H, Miyazaki M. Cell Biology of Cancer Peritoneal Metastasis: Multiclonal Seeding and Peritoneal Tumor Microenvironment. Cancer Sci. 2025;116(5):1171-80.
2. Han MY, Borazanci EH. Malignant ascites in pancreatic cancer: Pathophysiology, diagnosis, molecular characterization, and therapeutic strategies. Front Oncol. 2023;13:1138759.
3. Taylor EB. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. Clin Sci (Lond). 2021;135(6):731-52.
4. Caruso A, Gelsomino L, Panza S, Accattatis FM, Naimo GD, Barone I, et al. Leptin: A Heavyweight Player in Obesity-Related Cancers. Biomolecules. 2023;13(7).
5. Gelsomino L, Naimo GD, Malivindi R, Augimeri G, Panza S, Giordano C, et al. Knockdown of Leptin Receptor Affects Macrophage Phenotype in the Tumor Microenvironment Inhibiting Breast Cancer Growth and Progression. Cancers (Basel). 2020;12(8).
6. Rompou AV, Bletsa G, Tsakogiannis D, Theocharis S, Vassiliu P, Danias N. An Updated Review of Resistin and Colorectal Cancer. Cureus. 2024;16(7):e65403.
7. Deng Y, Wang C, Yang R, Yang Q. The role of RETN in stomach adenocarcinoma (STAD): insights from pan-cancer analysis of RNA-seq data based on the TCGA database. Discov Oncol. 2025;16(1):921.
8. Nagaraju GP, Aliya S, Alese OB. Role of adiponectin in obesity related gastrointestinal carcinogenesis. Cytokine Growth Factor Rev. 2015;26(1):83-93.
9. Zhang L, Yuan Q, Li M, Chai D, Deng W, Wang W. The association of leptin and adiponectin with hepatocellular carcinoma risk and prognosis: a combination of traditional, survival, and dose-response meta-analysis. BMC Cancer. 2020;20(1):1167.
10. Yoshida J, Hayashi T, Munetsuna E, Khaledian B, Sueishi F, Mizuno M, et al. Adipsin-dependent adipocyte maturation induces cancer cell invasion in breast cancer. Sci Rep. 2024;14(1):18494.
11. Bhatia A, Shatanof RA, Bordoni B. Embryology, Gastrointestinal. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.
12. Carmichael JC, & Mills, S. . The ASCRS textbook of colon and rectal surgery. 2022. p. 3-27.
13. Ludwig K, & Bernhardt, J. Anatomy and Embryology of the Colon, Rectum, and Anus. In: Junginger T, Langer, C., & Schiedeck, T., editor. Surgery of the Colon, Rectum and Anus. Cham: Springer; 2016. p. 1–30.
14. Kierszenbaum AL TL. An İntroduction to Pathology. Histology and Cell Biology. 5th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2020.
15. Levine DS, Haggitt RC. Normal histology of the colon. Am J Surg Pathol. 1989;13(11):966-84.
16. Carmichael JC, & Mills. . Anatomy and Embryology of the Colon, Rectum, and Anus. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery2016. p. 3-26.
17. Diaz JM, Wiles, K., Kallifatidis, G., Wilson, C., & Mukhopadhyay, S. Digestive System: Organs of the Alimentary Canal. Anatomy and Physiology II: An Interactive Histology Atlas: Augusta University; 2023.

18. Irving MH, & Catchpole, B. Anatomy and physiology of the colon, rectum, and anus. . ABC of colorectal diseases1992.
19. Açar Hİ KM. Rektum Kanser Cerrahisinde Anatomik Planlar. Turkish J Colorectal Dis. 2019.
20. Taylor BM, Beart RW, Jr., Dozois RR, Kelly KA, Wolff BG, Ilstrup DM. The endorectal ileal pouch-anal anastomosis. Current clinical results. Dis Colon Rectum. 1984;27(6):347-50.
21. Anatomy and physiology of the colon, rectum, and anal canal. In: Boutros M, & Gordon, P. H. , editor. Current therapy in colon and rectal surgery Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 3-11.
22. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. Ann Surg Oncol. 2018;25(6):1454-5.
23. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, Schootman M, Lian M, Park Y, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. Cancer. 2012;118(14):3636-44.
24. Mahadevan V. Anatomy of the rectum and anal canal. Surgery. 2017:121-5
25. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(6):1688-94.
26. Lee BY, Sonnenberg A. Time trends of mortality from colorectal cancer in the United States: a birth-cohort analysis. JAMA Intern Med. 2013;173(12):1148-50.
27. Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD, Jr., Menck HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base. Report on colon cancer. Cancer. 1996;78(4):918-26.
28. Thorn M, Bergstrom R, Kressner U, Sparen P, Zack M, Ekbom A. Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort. Cancer Causes Control. 1998;9(2):145-52.
29. Stewart RJ, Stewart AW, Turnbull PR, Isbister WH. Sex differences in subsite incidence of large-bowel cancer. Dis Colon Rectum. 1983;26(10):658-60.
30. Schub R, Steinheber FU. Rightward shift of colon cancer. A feature of the aging gut. J Clin Gastroenterol. 1986;8(6):630-4.
31. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90.
32. Peters U, Bien S, Zubair N. Genetic architecture of colorectal cancer. Gut. 2015;64(10):1623-36.
33. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. Gastroenterology. 2010;138(6):2029-43 e10.
34. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. Annu Rev Med. 1995;46:371-9.
35. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. Gastroenterology. 1993;104(5):1535-49.
36. Ponz de Leon M, Sassatelli R, Benatti P, Roncucci L. Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. The 6-year experience of a population-based registry. Cancer. 1993;71(11):3493-501.
37. Kim YI, Mason JB. Nutrition chemoprevention of gastrointestinal cancers: a critical review. Nutr Rev. 1996;54(9):259-79.
38. Nielsen M, Morreau H, Vasen HF, Hes FJ. MUTYH-associated polyposis (MAP). Crit Rev Oncol Hematol. 2011;79(1):1-16.

39. Chan TL, Yuen ST, Kong CK, Chan YW, Chan AS, Ng WF, et al. Heritable germline epimutation of MSH2 in a family with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Nat Genet. 2006;38(10):1178-83.
40. Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW, Chappuis PO, Hutter P, Rahner N, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. Lancet Oncol. 2011;12(1):49-55.
41. Baeuerle PA, Gires O. EpCAM (CD326) finding its role in cancer. Br J Cancer. 2007;96(3):417-23.
42. Liang KH, Tso HC, Hung SH, Kuan, II, Lai JK, Ke FY, et al. Extracellular domain of EpCAM enhances tumor progression through EGFR signaling in colon cancer cells. Cancer Lett. 2018;433:165-75.
43. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. N Engl J Med. 1992;326(10):658-62.
44. Imperiale TF, Ransohoff DF. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. Ann Intern Med. 2012;156(10):703-9.
45. Madlensky L, Daftary D, Burnett T, Harmon P, Jenkins M, Maskiell J, et al. Accuracy of colorectal polyp self-reports: findings from the colon cancer family registry. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16(9):1898-901.
46. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. N Engl J Med. 1990;323(18):1228-33.
47. Friedberg S, Rubin DT. Intestinal Cancer and Dysplasia in Crohn's Disease. Gastroenterol Clin North Am. 2022;51(2):369-79.
48. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. Ann Intern Med. 2012;156(11):757-66, W-260.
49. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. Gastroenterology. 2005;128(4):819-24.
50. Janne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. N Engl J Med. 2000;342(26):1960-8.
51. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. Br J Cancer. 2009;100(4):611-6.
52. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. J Natl Cancer Inst. 2007;99(19):1471-83.
53. Lee JE, Chan AT. Fruit, vegetables, and folate: cultivating the evidence for cancer prevention. Gastroenterology. 2011;141(1):16-20.
54. Jarvinen R, Knekt P, Hakulinen T, Rissanen H, Heliovaara M. Dietary fat, cholesterol and colorectal cancer in a prospective study. Br J Cancer. 2001;85(3):357-61.
55. Negri E, Franceschi S, Parpinel M, La Vecchia C. Fiber intake and risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1998;7(8):667-71.
56. Stevens VL, McCullough ML, Sun J, Jacobs EJ, Campbell PT, Gapstur SM. High levels of folate from supplements and fortification are not associated with increased risk of colorectal cancer. Gastroenterology. 2011;141(1):98-105, e1.
57. Mason JB, Dickstein A, Jacques PF, Haggarty P, Selhub J, Dallal G, et al. A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal

cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16(7):1325-9.
58. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 2010;303(11):1077-83.
59. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz GA, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. J Natl Cancer Inst. 2004;96(13):1015-22.
60. Grau MV, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Beach ML, Church TR, et al. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2003;95(23):1765-71.
61. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2011;155(12):827-38.
62. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. JAMA. 2005;293(1):86-9.
63. Wu S, Feng B, Li K, Zhu X, Liang S, Liu X, et al. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2012;125(6):551-9 e5.
64. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63(1):11-30.
65. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. South Med J. 1991;84(5):575-8.
66. Goodman D, Irvin TT. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. Br J Surg. 1993;80(10):1327-9.
67. Stoffel EM, Erichsen R, Froslev T, Pedersen L, Vyberg M, Koeppe E, et al. Clinical and Molecular Characteristics of Post-Colonoscopy Colorectal Cancer: A Population-based Study. Gastroenterology. 2016;151(5):870-8 e3.
68. Joosten E, Meeuwissen J, Vandewinckele H, Hiele M. Iron status and colorectal cancer in symptomatic elderly patients. Am J Med. 2008;121(12):1072-7.
69. Adelstein BA, Macaskill P, Chan SF, Katelaris PH, Irwig L. Most bowel cancer symptoms do not indicate colorectal cancer and polyps: a systematic review. BMC Gastroenterol. 2011;11:65.
70. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2012. CA Cancer J Clin. 2012;62(5):283-98.
71. Panwalker AP. Unusual infections associated with colorectal cancer. Rev Infect Dis. 1988;10(2):347-64.
72. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, Hess KR, Raber MN. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. J Clin Oncol. 1995;13(8):2094-103.
73. Mahmoud NN. Colorectal Cancer: Preoperative Evaluation and Staging. Surg Oncol Clin N Am. 2022;31(2):127-41.
74. Gupta S. Screening for Colorectal Cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2022;36(3):393-414.
75. Jayasinghe M, Prathiraja O, Caldera D, Jena R, Coffie-Pierre JA, Silva MS, et al. Colon Cancer Screening Methods: 2023 Update. Cureus. 2023;15(4):e37509.

76. Friedman SL, Wright TL, Altman DF. Gastrointestinal Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Endoscopic and autopsy findings. Gastroenterology. 1985;89(1):102-8.
77. Busch E, Rodriguez-Bigas M, Mamounas E, Barcos M, Petrelli NJ. Primary colorectal non-Hodgkin's lymphoma. Ann Surg Oncol. 1994;1(3):222-8.
78. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart A. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. J Clin Oncol. 2010;28(2):256-63.
79. Amin MBE, S.B.Greene, F.L.Byrd, D.R. Brookland, R.K.Washington, M.K.Gershenwald, J.E.Compton, C.C.Hess, K.R.Sullivan, D.C. AJCC Cancer Staging Manual (8th Edition). New York: Springer; 2017.
80. Smart CJ, Korsgen S, Hill J, Speake D, Levy B, Steward M, et al. Multicentre study of short-course radiotherapy and transanal endoscopic microsurgery for early rectal cancer. Br J Surg. 2016;103(8):1069-75.
81. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. Lancet. 2019;394(10207):1467-80.
82. Hawkins AT, Albutt K, Wise PE, Alavi K, Sudan R, Kaiser AM, et al. Abdominoperineal Resection for Rectal Cancer in the Twenty-First Century: Indications, Techniques, and Outcomes. J Gastrointest Surg. 2018;22(8):1477-87.
83. Smith HG, Nilsson PJ, Shogan BD, Harji D, Gambacorta MA, Romano A, et al. Neoadjuvant treatment of colorectal cancer: comprehensive review. BJS Open. 2024;8(3).
84. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16(7):874-901.
85. Yang L, Yang J, Kleppe A, Danielsen HE, Kerr DJ. Personalizing adjuvant therapy for patients with colorectal cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2024;21(1):67-79.
86. Scotti GB, Sapienza P, Lapolla P, Crocetti D, Tarallo M, Brachini G, et al. Endoscopic Stenting and Palliative Chemotherapy in Advanced Colorectal Cancer: Friends or Foes? An Analysis of the Current Literature. In Vivo. 2022;36(3):1053-8.
87. McCracken KW, Wells JM. Mechanisms of embryonic stomach development. Semin Cell Dev Biol. 2017;66:36-42.
88. Kim TH, Shivdasani RA. Stomach development, stem cells and disease. Development. 2016;143(4):554-65.
89. Menard D. Development of human intestinal and gastric enzymes. Acta Paediatr Suppl. 1994;405:1-6.
90. Cetin E, Malas MA, Albay S, Cankara N. The development of stomach during the fetal period. Surg Radiol Anat. 2006;28(5):438-46.
91. Thomson M. Embryology of the Stomach. In: Faure CT, M. Schecter, S., editor. Esophageal and Gastric Disorders in Infancy and Childhood2017. p. 1253-61.
92. Soybel DI. Anatomy and physiology of the stomach. Surg Clin North Am. 2005;85(5):875-94, v.
93. Owen DA. Normal histology of the stomach. Am J Surg Pathol. 1986;10(1):48-61.
94. Jr. LD. pharynx, esophagus, and stomach. Histology: an essential textbook New York2020. p. 195-205.

95. Ross MH PW. Digestive system II-esophagus and gastrointestinal tract. . Histology: a text and Atlas: with correlated cell and molecular biology. 8 ed. New York2016. p. 568–600.
96. Ovalle WK NP. Upper digestive tract Netter's essential histology. 2 ed: Elsevier; 2013. p. 263-310.
97. Chaudhry SR, Liman MNP, Omole AE, Peterson DC. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Stomach. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.
98. O'Malley J, Bordoni B. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Stomach Gastroepiploic Artery. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.
99. Ramsay PT, Carr A. Gastric acid and digestive physiology. Surg Clin North Am. 2011;91(5):977-82.
100. Bynum TE, Jacobson ED. Blood flow and gastrointestinal function. Gastroenterology. 1971;60(2):325-35.
101. Menon G, El-Nakeep S, Babiker HM. Gastric Cancer. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.
102. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010;127(12):2893-917.
103. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. Int J Mol Sci. 2020;21(11).
104. Yuan JM, Yu MC, Xu WW, Cockburn M, Gao YT, Ross RK. Helicobacter pylori infection and risk of gastric cancer in Shanghai, China: updated results based upon a locally developed and validated assay and further follow-up of the cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1999;8(7):621-4.
105. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. Lancet. 2020;396(10251):635-48.
106. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014;23(5):700-13.
107. D'Elia L, Rossi G, Ippolito R, Cappuccio FP, Strazzullo P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies. Clin Nutr. 2012;31(4):489-98.
108. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. Cancer Causes Control. 2008;19(7):689-701.
109. Agudo A, Bonet C, Travier N, Gonzalez CA, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Impact of cigarette smoking on cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. J Clin Oncol. 2012;30(36):4550-7.
110. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. Ann Oncol. 2012;23(1):28-36.
111. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med. 2016;375(8):794-8.
112. Pischon T, Nothlings U, Boeing H. Obesity and cancer. Proc Nutr Soc. 2008;67(2):128-45.

113. Palli D, Galli M, Caporaso NE, Cipriani F, Decarli A, Saieva C, et al. Family history and risk of stomach cancer in Italy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1994;3(1):15-8.
114. Carneiro F. Familial and hereditary gastric cancer, an overview. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2022;58-59:101800.
115. Shen L, Sun Y, Zhang H, Zhang J, Deng W, Wang Y, et al. T3 subclassification using the EMD/mesorectum ratio predicts neoadjuvant chemoradiation outcome in T3 rectal cancer patients. Br J Radiol. 2018;91(1081):20170617.
116. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol. 2006;12(3):354-62.
117. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, et al. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? Ann Intern Med. 2009;151(2):121-8.
118. Conti CB, Agnesi S, Scaravaglio M, Masseria P, Dinelli ME, Oldani M, et al. Early Gastric Cancer: Update on Prevention, Diagnosis and Treatment. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(3).
119. Li WH, Zhang JY, Liu WH, Chen XX. Role of the initial degree of anaemia and treatment model in the prognosis of gastric cancer patients treated by chemotherapy: a retrospective analysis. BMC Cancer. 2020;20(1):414.
120. Helgesen EH, Ulevag R, Solheim TS, Thronaes M, Jakobsen G, Lohre ET, et al. Appetite Loss in Patients with Advanced Cancer Treated at an Acute Palliative Care Unit. Curr Oncol. 2024;31(10):6061-72.
121. Waddingham W, Nieuwenburg SAV, Carlson S, Rodriguez-Justo M, Spaander M, Kuipers EJ, et al. Recent advances in the detection and management of early gastric cancer and its precursors. Frontline Gastroenterol. 2021;12(4):322-31.
122. Januszewicz W, Turkot MH, Malfertheiner P, Regula J. A Global Perspective on Gastric Cancer Screening: Which Concepts Are Feasible, and When? Cancers (Basel). 2023;15(3).
123. Huang B, Liu MC, Gao W, Tang J, Zhu Z, Chen L, et al. Nomogram for predicting the feasibility of natural orifice specimen extraction after laparoscopic rectal resection. J Gastroenterol Hepatol. 2021;36(7):1803-11.
124. Santoro R, Ettorre GM, Santoro E. Subtotal gastrectomy for gastric cancer. World J Gastroenterol. 2014;20(38):13667-80.
125. Eshuis WJ, van Berge Henegouwen MI, Draaisma WA, Gisbertz SS. Compliance to D2 lymphadenectomy in laparoscopic gastrectomy. Updates Surg. 2018;70(2):197-205.
126. Symeonidis D, Diamantis A, Bompou E, Tepetes K. Current role of lymphadenectomy in gastric cancer surgery. J BUON. 2019;24(5):1761-7.
127. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010(3):CD004064.
128. Ng SP, Leong T. Role of Radiation Therapy in Gastric Cancer. Ann Surg Oncol. 2021;28(8):4151-7.
129. Iacovelli R, Pietrantonio F, Farcomeni A, Maggi C, Palazzo A, Ricchini F, et al. Chemotherapy or targeted therapy as second-line treatment of advanced gastric cancer. A systematic review and meta-analysis of published studies. PLoS One. 2014;9(9):e108940.

130. Shaib WL, Nammour JP, Gill H, Mody M, Saba NF. The Future Prospects of Immune Therapy in Gastric and Esophageal Adenocarcinoma. J Clin Med. 2016;5(11).
131. Harada K, Zhao M, Shanbhag N, Baba H, Ajani JA. Palliative care for advanced gastric cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2020;20(7):575-80.
132. Sun F, Feng M, Guan W. Mechanisms of peritoneal dissemination in gastric cancer. Oncol Lett. 2017;14(6):6991-8.
133. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. J Clin Oncol. 2003;21(20):3737-43.
134. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O, Gilly FN, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. J Clin Oncol. 2012;30(20):2449-56.
135. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. Cancer. 2010;116(24):5608-18.
136. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. Ann Surg Oncol. 2011;18(6):1575-81.
137. Sugarbaker PH. Prevention and Treatment of Peritoneal Metastases from Gastric Cancer. J Clin Med. 2021;10(9).
138. Franko J, Shi Q, Meyers JP, Maughan TS, Adams RA, Seymour MT, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. Lancet Oncol. 2016;17(12):1709-19.
139. Dedrick RL, Flessner MF. Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: tissue penetration and surface exposure. J Natl Cancer Inst. 1997;89(7):480-7.
140. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. Endocr Rev. 2012;33(4):547-94.
141. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. Eur J Endocrinol. 2008;159 Suppl 1:S67-74.
142. Endo H, Hosono K, Uchiyama T, Sakai E, Sugiyama M, Takahashi H, et al. Leptin acts as a growth factor for colorectal tumours at stages subsequent to tumour initiation in murine colon carcinogenesis. Gut. 2011;60(10):1363-71.
143. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. Trends Endocrinol Metab. 2002;13(1):18-23.
144. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer--mechanisms underlying tumour progression and recurrence. Nat Rev Endocrinol. 2014;10(8):455-65.
145. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. Lancet. 2003;361(9353):226-8.

146. Vansaun MN. Molecular pathways: adiponectin and leptin signaling in cancer. Clin Cancer Res. 2013;19(8):1926-32.
147. Lo JC, Ljubicic S, Leibiger B, Kern M, Leibiger IB, Moede T, et al. Adipsin is an adipokine that improves beta cell function in diabetes. Cell. 2014;158(1):41-53.
148. Wroblewski M, Szewczyk-Golec K, Holynska-Iwan I, Wroblewska J, Wozniak A. Characteristics of Selected Adipokines in Ascites and Blood of Ovarian Cancer Patients. Cancers (Basel). 2021;13(18).
149. Nakajima TE, Yamada Y, Hamano T, Furuta K, Gotoda T, Katai H, et al. Adipocytokine levels in gastric cancer patients: resistin and visfatin as biomarkers of gastric cancer. J Gastroenterol. 2009;44(7):685-90.
150. Diakowska D, Markocka-Maczka K, Szelachowski P, Grabowski K. Serum levels of resistin, adiponectin, and apelin in gastroesophageal cancer patients. Dis Markers. 2014;2014:619649.
151. Baldasseroni S, Mannucci E, Di Serio C, Orso F, Bartoli N, Mossello E, et al. Resistin level in coronary artery disease and heart failure: the central role of kidney function. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2013;14(2):150-7.
152. Runyon BA, Practice Guidelines Committee AAftSoLD. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. Hepatology. 2004;39(3):841-56.
153. Eguchi K, Manabe I, Oishi-Tanaka Y, Ohsugi M, Kono N, Ogata F, et al. Saturated fatty acid and TLR signaling link beta cell dysfunction and islet inflammation. Cell Metab. 2012;15(4):518-33.
154. Matsuoka T, Yashiro M. Molecular Mechanism for Malignant Progression of Gastric Cancer Within the Tumor Microenvironment. Int J Mol Sci. 2024;25(21).
155. Nunes M, Ricardo S. Chemoresistance in Ovarian Cancer: The Role of Malignant Ascites. In: Lele S, editor. Ovarian Cancer. Brisbane (AU)2022.