

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

70 YAŞ ALTINDAKİ VE ÜZERİNDEKİ
KOLON KANSERİ HASTALARINDA
SAĞKALIM ORANLARI, KLİNİK VE
HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. YAZGÜLÜ CANSU ÖZKAN
UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

70 YAŞ ALTINDAKİ VE ÜZERİNDEKİ
KOLON KANSERİ HASTALARINDA
SAĞKALIM ORANLARI, KLİNİK VE
HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. YAZGÜLÜ CANSU ÖZKAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AZİZ KARAOĞLU

İZMİR-2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
GRAFİKLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET	x
SUMMARY	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Epidemiyoloji	2
2.2.Kolon Anatomisi	4
2.3.Kolon Histolojisi	5
2.4.Etyoloji	5
2.4.1.Yaş	5
2.4.2.Irk	6
2.4.3.Cinsiyet	6
2.4.4.Obezite	6
2.4.5.Diyet	6
2.4.6.Öncül Lezyonlar	7
2.4.7.İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	8
2.4.8. Herediter Sendromlar	9
2.4.9.Aile Öyküsü	10
2.4.10.Radyasyon Öyküsü	10
2.4.11.Kolesistektomi	10
2.4.12.Akromegali	10
2.4.13.Barsak Mikrobiyotası	11
2.5.Kolon Kanseri Karsinogenezi	11
2.6.Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	12
2.7.Prognostik Faktörler	12
2.8.Histopatolojik Özellikler	13

2.9.Tümör Yayılımı ve Metastazi	13
2.10.Tanı ve Tarama Programları	14
2.11.Evreleme	15
2.12.Tedavi	18
2.12.1.Evre 0 Kolorektal Kanseri Tedavisi	18
2.12.2.Evre 1 Kolorektal Kanseri Tedavisi	18
2.12.3.Evre 2 Kolorektal Kanseri Tedavisi	19
2.13.4.Evre 3 Kolorektal Kanseri Tedavisi	19
2.13.5.Evre 4 ve Rekürren Kolorektal Kanseri Tedavisi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	21
3.1. Araştırmanın Tipi	21
3.2.Etik Kurul Onayı	21
3.3. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı	21
3.4. Araştırmanın Evreni, Örneklemi ve Çalışma Grupları	21
3.5. Veri Toplama Araçları ve Çalışma Materyali	21
3.6. Değişkenlerin Sınıflandırılması	22
3.7. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
4.1. Metastatik Olmayan Hastaların Demografik, Klinik ve Histopatolojik Bulguları	25
4.2. Metastatik Olmayan Hastaların Laboratuvar Verileri	28
4.3. Metastatik Olmayan 70 Yaş Altı ve Üstü Hastaların Demografik, Klinik ve Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması	29
4.4. Metastatik Olmayan 70 Yaş Altı ve Üstü Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması	34
4.5. Metastatik Olan Hastaların Demografik, Klinik ve Histopatolojik Özellikleri	35
4.6. Metastatik Olan Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Özellikleri	39
4.7. Metastatik Olan 70 Yaş Altı ve Üstü Hastaların Demografik, Klinik ve Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması	39
4.8. Metastatik Olan 70 Yaş Altı ve Üstü Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması	45
4.9. Hastaların Demografik Özelliklerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi	46

4.10. Hastaların Klinik, Histopatolojik Özelliklerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi	46
4.11. Hastaların Tanı Anı Laboratuvar Değerlerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi	48
4.12. Yaş Gruplarının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi	50
4.13. Cinsiyetin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi	51
4.14. Hastalık Evrelerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi	52
4.15. Tanı Anında Lenf Nodu Tutulumunun Genel Sağkalım Üzerine Etkisi	53
4.16. Tümör Diferansiasyon Derecesinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi	54
4.17. Roc Analizi İle Tanı Anı Laboratuvar Parametrelerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi	55
4.18. Hastaların Demografik Verilerinin Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi	56
4.19. Hastaların Klinik, Histopatolojik Özelliklerinin Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi	57
4.20. Yaş Gruplarının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi	58
4.21. Cinsiyetin Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi	59
4.22. Hastaların Demografik Verilerinin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi	60
4.23. Hastaların Klinik, Histopatolojik Özelliklerinin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi	60
4.24. Yaş Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi	62
4.25. Cinsiyetin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi	63
5. TARTIŞMA	64
6.SONUÇLAR	73
7. KAYNAKLAR	75

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesi sırasında katkılarından dolayı aşağıdaki kişilere tüm samimiyetimle teşekkür ederim.

Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Prevanatif Onkoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hülya Ellidokuz, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Salih Semiz ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı yan dal uzmanlık öğrencisi Uzm. Dr. Merve Keskinkılıç tez yazımı sırasında tez verilerinin işlenmesi, çalışmanın istatistiksel analizlerinin yapılması konusunda yardımcı olmuşlardır.

Dr. Yazgülu Cansu ÖZKAN

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Dukes Evrelemesi

Tablo 2. TNM Evrelemesi

Tablo 3. Metastatik Olmayan Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 4. Metastatik Olmayan Hastaların Histopatolojik Özellikleri

Tablo 5. Metastatik Olmayan Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Verileri

Tablo 6. Metastatik Olmayan Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Verileri

Tablo 7. Metastatik Olmayan 70 Yaş Altı ve Üstündeki Hastaların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 8. Metastatik Olmayan 70 Yaş Altı ve Üstündeki Hastaların Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 9. Metastatik Olmayan 70 Yaş Altı ve Üstündeki Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Verilerinin Karşılaştırılması

Tablo 10. Metastatik Olmayan 70 Yaş Altı ve Üstündeki Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Tablo 11. Metastatik Olan Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 12. Metastatik Olan Hastaların Histopatolojik Özellikleri

Tablo 13. Metastatik Olan Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Verileri

Tablo 14. Metastatik Olan Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Verileri

Tablo 15. 70 Yaş Altı ve Üstü Metastatik Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 16. 70 Yaş Altı ve Üstü Metastatik Hastaların Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 17. 70 Yaş Altı ve Üstü Metastatik Hastaların Klinik Özelliklerinin ve Tedavi Verilerinin Karşılaştırılması

Tablo 18. 70 Yaş Altı ve Üstü Metastatik Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Verileri

Tablo 19. Hastaların Demografik Özelliklerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Tablo 20. Hastaların Klinik, Histopatolojik Özelliklerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Tablo 21. Tanı Anı Laboratuvar Değerlerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Tablo 22. Yaş Gruplarının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Tablo 23. Cinsiyetin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Tablo 24. Hastalık Evrelerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Tablo 25. Tanı Anı Lenf Nodu Metastaz Durumunun Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Tablo 26. Tümör Diferansiasyon Derecesinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Tablo 27. Roc Analizi İle Tanı Anı Laboratuvar Parametrelerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Tablo 28. Hastaların Demografik Verilerinin Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Tablo 29. Hastaların Klinik, Histopatolojik Özelliklerinin Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Tablo 30. Yaş Gruplarının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Tablo 31. Cinsiyetin Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Tablo 32. Hastaların Demografik Verilerinin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

Tablo 33. Hastaların Klinik, Histopatolojik Özelliklerinin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

Tablo 34. Yaş Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

Tablo 35. Cinsiyetin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Yaş Gruplarının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Grafik 2. Cinsiyet Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Grafik 3. Hastalık Evrelerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Grafik 4. Tanı Anı Lenf Nodu Tutulumunun Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Grafik 5. Tümör Diferansiasyon Derecesinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Grafik 6. MLR, PLR, NLR, CEA, CA 19-9 ‘un Mortaliteyi Öngörme Gücü

Grafik 7. Yaş Gruplarının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Grafik 8. Cinsiyetin Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Grafik 9. Yaş Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

Grafik 10. Cinsiyetin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

KISALTMALAR

APC: Adenomatöz Polipozis Koli

AJCC: American Joint Committee on Cancer

BRAF: V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

CA 19-9: Karbonhidrat Antijen 19-9

CapeOX: Kapesitabin + Okzaliplatin

CEA: Karsinoembriyjenik Antijen

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DFS: Hastaliksız Sağkalım

EGFR: Epidermal Growht Faktör Reseptör

FAP: Familyal Adenomatöz Polipozis

FIT: Fekal İmmünokimyasal Test

G FOBT: Guaiac-Based Fecal Occult Blood Test

FOLFIRI: 5-Fluorourasil(5-FU) + Folinik asit(FA) + İrinotekan

FOLFOX: 5-Fluorourasil(5-FU) + Folinik asit(FA) + Okzaliplatin

5-FU: 5-Fluorourasil

GH: Growth Hormon

GS: Genel Sağkalım

HNPCK: Herediter Nonpolipöz Kolorektal Kanserler

HSK: Hastaliksız Sağkalım

IGF-1: İnsülin Like Growth Factor-1

K-RAS: V-Ki-ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog

KRK: Kolorektal Kanser

LV: Leucovorin

Lynch Sendromu: Herediter Nonpolipöz Kolorektal Kanserler

MPV: Mean Platelet Volume

MSI-H: Mikrosatellit İnstabilite

MLH-1: Mutator-L Protein Homolog -1

MLR: Monosit Lenfosit Oranı

MSH-2: Mutator S Protein Homolog -2

MSH 6: Mutator S Protein Homolog -6

MYC: Myelomatositozis

MUTHY: Mutator-Y Homolog Geni

NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı

NRAS: Neuroblastoma RAS Viral (v-ras) Oncogene Homolog

NSAİİ: Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlar

PSK: Progresyonsuz Sağkalım

PLR: Platelet Lenfosit Oranı

PFS: Progresyonsuz Sağkalım

SBRT: Sterotaktik Vücut Radyasyon Tedavisi

SMA: Superior Mezenterik Arter

SMAD: Mothers Against Decapentaplegic Homolog

TCF4: Transkripsiyon Faktör 4

TGF beta: Transforming Growth Factor Beta

TERT: Telomerik Reverse Transkriptaz

TNF: Tümör Nekroz Faktör

TNM: Tümör Nod Metastaz

TP53: Tümör Protein 53

XELOX: Kapesitabin + Okzaliplatin

ÖZET

70 Yaş Altındaki Ve Üzerindeki Kolon Kanseri Hastalarında Sağkalım Oranları, Klinik ve Histopatolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Dr. Yazgülü Cansu ÖZKAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı 35340 İnciraltı/İZMİR

Amaç: Kolon kanseri tanısı olan hastalarda yaşı mortalite üzerine olan etkisi incelendi. 70 yaş üzerinde ve altında olan hastalarda mortalite oranları değerlendirildi. Tedavi yanıtı ve hastalığın prognozunda etkisi olabilecek klinik, histopatolojik veriler ve laboratuvar verileri incelendi.

Yöntem: Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde 2014-2020 yılları arasında takipli olan 18 yaş üzerinde olan ve patolojik olarak kolon kanseri tanısı almış olan 206 hasta dahil edildi. Kolon kanseri tanısı olup verileri eksik olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların demografik, klinik, histopatolojik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar 70 yaş altındaki hastalar ve üstündeki hastalar olarak iki ana gruba ayrıldı. Metastatik olmayan ve metastatik hastaların verileri ayrı olarak değerlendirildi. Çeşitli prognoz üzerine etkisi olabilecek klinik, histopatolojik ve laboratuvar verilerinin hastalıksız sağkalım (HSK), progresyonsuz sağkalım (PSK) ve genel sağkalım (GS) üzerine etkileri incelendi. Çeşitli verilerin genel sağkalım (GS) üzerine etkileri incelenirken Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanıldı.

Bulgular: 70 yaş altındaki hastalar ve 70 yaş üzerindeki hastaları karşılaştırdığımızda; her iki hasta grubu arasında GS ($p=0,611$), HSK ($p=0,299$) ve PSK ($p=0,914$) süreleri açısından anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüştür. Kadınların daha uzun HSK ($p=0,004$) sürelerine sahip olduğu ancak GS ($p=0,064$) ve PSK ($p=0,989$) sürelerinde farklılık görülmediği görülmüştür. Tümör evresi

($p<0,001$), tümör diferansiasyon derecesi ($p=0,007$), RAS ($p<0,001$), BRAF ($p=0,028$) mutasyon durumları, tanı anından metastaz durumu ($p<0,001$), tanı anında lenf nodu tutulumu ($p<0,001$), vasküler invazyon ($p=0,032$) gibi faktörlerin sağkalım üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Hastalarda verilen kemoterapi rejimlerinde doz azaltımı yapılan hastalarda GS ($p=0,016$) ve HSK ($p=0,002$) sürelerinin daha kısa olduğu görülmüştür. Hastaların tanı anındaki CEA, NLR, MLR ve CA 19-9 ($p<0,001$, $p=0,004$, $p=0,002$, $p<0,001$) değerlerinin çeşitli eşik değerlerinin üzerinde olan hastaların daha kısa GS'ye sahip olduğu görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda 70 yaş altındaki ve üzerindeki kolon kanseri tanılı hastaları karşılaştırdığımızda GS, HSK ve PSK süreleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Prognoz üzerine pek çok faktör klinik, histopatolojik faktör etki etmekle beraber her hasta ayrı olarak ve sistematik bir yaklaşımla değerlendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Kolon kanseri, prognoz, yaş

SUMMARY

Evulation of Colon Cancer Patient Survival Rates, Clinical and Histopathological Characteristics Under and Over 70 Years of Age

Dr. Yazg  l  Cansu ÖZKAN

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine

Division of Medical Oncology 35340  nciralti/ ZM R

Objective: The effect of age on mortality in patients with colon cancer was investigated. Mortality rates were evaluated in patients over and under 70 years of age. Clinical, histopathological and laboratory data, which may affect the treatment response and prognosis of the disease, were examined.

Methods: The study included 206 patients over the age of 18 who were followed up in the Dokuz Eylül University Hospital Medical Oncology Outpatient Clinic between 2014 and 2020 and were diagnosed with colon cancer pathologically. Patients with colon cancer diagnosed and missing data were excluded from the study. Demographic, clinical, histopathological and laboratory data of the patients were analyzed retrospectively. Patients were divided into two main groups as under and over 70 years of age. Data on non-metastatic and metastatic patients were evaluated separately. The effects of clinical, histopathological and laboratory data, which may have an impact on various prognosis, on disease-free survival (DFS), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were examined. Kaplan-Meier survival analysis was used to examine the effects of various factors on overall survival (OS).

Results: When we compare the patients under the age of 70 and the patients over the age of 70; it was observed that there was no significant difference between the two patients groups in terms of OS ($p=0,611$), DFS ($p=0,299$) and PFS ($p=0,914$) times. It was observed that women had longer DFS (**$p=0,004$**) times, but no difference was observed in OS ($p=0,064$) and PFS ($p=0,989$) times. It has been observed that factors

such as tumor stage ($p<0,001$), tumor differentiation degree ($p=0,007$), RAS ($p<0,001$), BRAF ($p=0,028$) mutation status, metastasis status at the time of diagnosis ($p<0,001$), lymph node involvement at the time diagnosis ($p<0,001$), and vascular invasion ($p=0,032$) are effective in survival. It was observed that the durations of OS ($p=0,016$) and DFS ($p=0,002$) were shorter in patients with dose reduction in chemotherapy regimens given to patients. It was observed that patients whose CEA, MLR, NLR, CA 19-9 ($p<0,001$, $p=0,004$, $p=0,002$, $p<0,001$) values at the time of diagnosis were above various cut-off values had shorter OS.

Conclusion: In our study, when we compared the patients with colon cancer diagnosed under the age of 70 and over, no significant difference was found between OS, DFS and PFS times. Although many factors affect the prognosis, clinical, histopathological factors, each patient should be evaluated separately and with a systematic approach.

Keywords: Colon cancer, prognosis, age

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolon kanseri yaygın olarak görülen malign bir hastalıktır. Her iki cinsiyette de en sık görüldüğü yaş, 61-70 yaş aralığındaki popülasyondur (1,2). Kolon kanserleri yılda 500.000 de fazla kişinin ölümüne sebep olmaktadır ve kanser ilişkili ölümlerin en sık üçüncü nedenidir. Batı ülkelerinde 5 yıllık sağkalım oranı %64'dür (3). 67 ülkeden hastaların verilerinin takip edildiği bir başka çalışmada beş yıllık sağkalım oranları %60 olarak bulunmuştur (4).

Kolon kanseri tanılı yaşlı hastaların daha genç hastalara göre daha kötü prognozlara sahip olduğu gösterilmiştir. Yaşlı hasta popülasyonu genç popülasyonla karşılaştırıldığında daha fazla komorbid hastalıklara, daha kötü bir fiziksel duruma ve kırılganlığa sahip olduğu görülmüştür. Yaşlı hastaların komorbid hastalıklarının fazla olması; hastalara uygulanacak terapötik tedavi rejiminin seçimini etkilemektedir (5). Metastatik yaşlı hastaların genellikle kemoterapi ve biyolojik ajanlardan fayda gördüğü gösterilmiştir (6).

Özetle kolon kanseri kanser ilişkili ölümlerin en sık nedenlerindendir. Görülme sıklığı için pek çok çalışmada kadın ve erkekler arasında benzer dağılım oranları gösterilmiştir. 61-70 yaş aralığındaki popülasyonda sık olarak görülür, yaşlı hastalarda komorbiditelerinin fazla olması nedeniyle genç hastalara göre mortalite oranları daha yüksek seyretmektedir. Yaşlı hastalar genellikle kemoterapi ve biyolojik ajanlardan fayda görmektedir. Bugüne kadar genel olarak hastalara uygulanan tedavi rejimleri ve hasta popülasyonunun klinik ve histopatolojik özelliklerini tanımlayan kapsamlı bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri, 2014-2020 yılları arasında takip edilen tüm kolon kanseri tanılı hastaların klinik, histopatolojik özellikleri ve sağkalım oranlarını değerlendirerek, hastaların özelliklerine ve yaş grubuna uygun en doğru tedavi rejimini tespit etmeyi ve takiplerde tedaviye yanıtın, hastalığın seyrini ön gördürücü belirteçleri belirlemeyi ve literatüre bu anlamda katkıda bulunmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Epidemiyoloji

Kolon kanseri tüm dünyada en sık görülen halk sağlığı problemlerinden birisidir. Kolon kanseri 2021’de Amerika Birleşik Devletleri’nde; kadınlarda meme ve akciğer kanseri, erkeklerde prostat ve akciğer kanserinden sonra en sık görülen üçüncü kanserdir. En sık ölüme yol açan kanserlerden de kadınlarda akciğer ve meme, erkeklerde akciğer ve prostattan sonra üçüncü sıradadır. 2021’de yaklaşık 104270 yeni kolon kanseri vakası tanı almıştır. Yaklaşık 52980 kişi kolon kanserinden ölmüştür (7).

2021 yılında yapılan başka bir çalışmada kolon kanseri yine tüm Avrupa’da en sık görülen ve en sık mortal seyreden ikinci kanser türüdür. Erkeklerde, kadınlardan daha sık görülür. Erkeklerde Slovakya, Macaristan ve Slovenya, kadınlarda Norveç, Danimarka ve İsviçre en sık görülen yerlerdir. Arnavutluk’ta ise her iki cinsiyette de daha az sıklıkla görülmüştür. Erkeklerde %13,2, kadınlarda %12,3 oranında görülürken, erkeklerde %12,3 kadınlarda %13 oranında mortaldir (8).

Kolon kanseri insidansı varyasyon sıklığı dünya üzerinde altı ve sekiz kata kadar varyasyon göstermektedir. Pek çok çalışma bu değişikliklerde yaş, obezite, diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine dikkat çeker. En yüksek kolon kanseri insidansına sahip Avrupa Ülkeleri; Macaristan, Slovenya, Slovakya, Avustralya, Yeni Zelanda, Norveç’tir (9).

Kolon kanseri sıklığı yaşla orantılı olarak artar ve yaklaşık %70 hasta 65 yaş üzerindedir. 486284 hastanın katıldığı bir çalışmada 234258 hastanın erkek olduğu (%48,2), ortalama yaşın 68,2 olduğu görülmüştür. Bu çalışmada hastalar 2004 ve 2012 yılları arasında izlenmiştir. Bu süre boyunca bütün yaş gruplarında sağkalımda artış izlenmiştir. Ancak 75 yaş üstü hastalarda; diğer yaş gruplarıyla karşılaştırıldığında daha az oranda bir artış olduğu görülmüştür. 2010-2012 yılları ve 2004-2006 yılları karşılaştırıldığında bütün hasta gruplarında mortalitede %4,23 azalma görülürken; 75 yaş üstü hastalarda %0,84 oranında görülmüştür (5).

Ancak yapılan çalışmalarla ve yeni tedavi yöntemleriyle yaşlı hastalarda ortalama sağkalımda anlamlı artış düzeyleri sağlanabilir.

Dünya üzerinde tüm yeni meydana gelen kolon kanserlerinin üçte biri 75 yaş ve üzerindedir. Genellikle kolon kanseri olan yaşlı hastalar diğer yaş gruplarına göre daha fazla komorbiditeye sahiptir. Ancak yaşlı kolon kanseri hastalarında yaşam beklentisi giderek artmaktadır (10).

Geriatrik kolon kanseri hastalarında genellikle başlangıç semptomları diğer yaş gruplarıyla benzerdir (rektal kanama, karın ağrısı, dışkılama alışkanlığında değişiklik gibi) ancak acil olarak başvuru sıklığı ve acil cerrahi gerekliliği ihtiyaı geriatrik popülasyonda daha siktir. Gelişen cerrahi prosedür ve postoperatif tedavilerdeki gelişmelere rağmen bu da beraberinde mortalite sıklığını artıran faktörlerden birisidir. 123 hastanın katıldığı bir çalışmada 65 yaş üstü hastaların başvuru şikayetleri, tümör lokalizasyonları arasında genç hastalarla fark olmadığı, ancak yaşlı popülasyonda daha sık acil cerrahi gereksinimi olduğu görülmüştür (11).

Tümör lokalizasyonu yaş gruplarında farklılık gösterir. Genç yaş gruplarında genellikle sol kolon tümörleri görülürken, yaşlı hastalarda daha sık sağ kolon tümörleri görülür. 32819 hastayla yapılan bir çalışmada 18-49 ve 50-64 yaş arası hastalarda primer tümörün %50 ve %51 oranında inen kolonda olduğu, 80 yaş üzeri bireylerde primer tümörün %55 oranında çıkan kolonda olduğu görülmüştür (12).

Geriatrik kolon kanseri hastalarında; sağ kolon kanseri ve mikrosatellit instabilite yüksek (MSI-H) kolon kanseri insidansı genç popülasyona göre daha fazladır. Bu insidans 80 yaş üzeri hastalarda genellikle %50 civarındadır. 80 yaş üzerinde kadınlarda; erkeklere göre %10 daha fazla görüldüğü gözlenmiştir. Geriatrik hastalarda büyük ve lokal olarak invaziv olma eğilimindedirler ancak lenf nodu metastazı genç popülasyona göre daha düşüktür (13).

Kolon kanseri patogenezi yaşlı hastalarda da pek çok çevresel ve genetik etkenlere bağlıdır. Altı farklı Avrupa ülkesinde yapılan bir kohort çalışmasına yaklaşık 80 yaş üzeri 50761 kişi katılmış (Danimarka, Almanya, Belçika, Hollanda, Norveç, İsveç). Popülasyon katılım oranlarına bakıldığında bu ülkelerin nüfus oranlarıyla orantılı olarak hastalığın ortaya çıkmadığı görülmüştür ve bu da nüfus yapısındaki farklılıklar, ülkelerin yaşlı topluluktaki insidans oranlarındaki farklılıklar ve erken

teşhisteki farklılıklar nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda Evre 2-3 kolon kanseri hastalarının cerrahi tedavi olduklarını, Evre 4 metastatik kolon kanseri hastalarının çeşitli neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi ve palyatif tedavileri aldıklarını görüyoruz. Ancak kemoterapi ile sağkalım oranları arasında doğrudan bir ilişki gözlenememiştir (10).

Geriatrik hastaların adjuvan kemoterapiden fayda görebileceğini gösteren yayınlar vardır ancak bu popülasyonda kemoterapinin nasıl kullanıldığına dair sınırlı sayıda veri vardır, yaşlı hastalar klinik çalışmalarda yeterince temsil edilmemektedir (14).

Geriatrik hasta popülasyonunda giderek sağkalım oranının artması ancak istenilen düzeyde olmaması nedeniyle bu konuyla ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır. Yaş; kolon kanseri için tek başına bir prognostik faktör değildir. Hastanın yaşı, komorbiditeleri, performans durumu ve yaşam stili bir arada değerlendirilmelidir. Hastalarda kişiye özgü tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

2.2.Kolon Anatomisi

Kolon çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon, rektum olarak bölümlere ayrılır. Transvers kolon ve sigmoid kolonun büyük bir kısmı tamamen intraperitoneal iken, rektumun 1/3 distal kısmı tamamen retroperitonealdir.

Çekumun boyu yaklaşık 6,5 cm, eni 7,5 ve 8 cm'dir, obstrüksiyona en dirençli, perforasyona en duyarlı bölgesidir. Çıkan kolon karaciğer sağ lobunun altından keskin bir dönüş yaparak sola doğru ve dalağa doğru gider. Transvers kolon hepatik fleksuradan splenik fleksuraya doğru hareket eden uzanan 40-50 cm civarındaki bölümdür. İnen kolon, splenik fleksuradan başlayıp, pelvis girişi hizasında sigmoid kolona doğru giden kısımdır. Sigmoid kolon, inen kolon ve rektum arasındaki en dar ve mobil segmenttir ve obstrüksiyona en duyarlı bölgedir.

Kolonun beslenmesi mezenterica süperior ve mezenterica inferior arterlerinden sağlanır. Venöz dolaşım mezenterica süperior ve inferior venleri aracılığıyla portal sisteme dökülür (15).

Kolonun lenf drenajı; inferior ve süperior mezenterik lenf nodları çölyak lenf nodlarına drene olur ve onlarda *cysterna chyli*'ye ve sol subklavyen vene dökülürler.

Kolon inervasyonu otonom sinir sistemi aracılığıyla olur. Parasempatik inervasyon sağ kolonda sağ vagus, sol kolonda S2-4 ten gelen lifler ile olur. Sempatik lifler sağ kolon için T11-T12, sol kolon için L1-L2 den çıkar ve submukozal ve myenterik sinir uçlarında sonlanırlar (16).

2.3.Kolon Histolojisi

Kolon histolojisi; tunika mukoza, submukoza, muskularis ve seroza olarak dört tabakadan oluşur. Mukoza tabakası; epitel, lamina propria ve muskularis mukoza olarak üç bölüme ayrılır. Lamina propria da kollajen lifler, kas demetleri, plazma hücresi, histiositler, sinirler yer alır. Tunika submukoza; nöral pleksusu (*Meissner pleksusu*) içerir ve gevşek bir bağ dokuda oluşmuştur. Tunika muskulariste kas tabakaları bulunur ve myenterik pleksus (*Auerbach pleksusu*) bulunur. Tunika seroza tek sıra mezotelyal hücreler ve kan damarlar ve lenfatikler içerir (17).

2.4.Etyoloji

Genellikle kolon kanseri etyolojisinde; yaş, cinsiyet, obezite, diyet, genetik faktörler, fiziksel aktivite, aile öyküsü, öncül lezyonlar olması gibi faktörler başlıca rol oynar. Erkek cinsiyet, ırk, inflamatuvar barsak hastalığı (özellikle Chron Hastalığı), abdominal radyasyon öyküsü, akromegali, renal transplantasyon olup immünsupresif ilaç kullanımı, diyabet ve insülin rezistansı, kolesistektomi, koroner arter hastalığı, üreterokolik anastomoz diğer risk faktörleridir (18).

2.4.1.Yaş

50 yaş üzeri kişilerde kolorektal kanser riskinin arttığı görülmüştür. 50 yaş üstü kişilerin kolon kanseri taraması yapılmasını kaynaklar önermektedir (19).

2.4.2.Irk

Kolorektal kanser Amerikan, Hindistan, Alaska Yerlilerinde, Hispanik Olmayan Siyahlar'da insidansı yüksektir (7).

2.4.3.Cinsiyet

Kolorektal kanserler; erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. 185967 hasta ile yapılan bir çalışmada kadınlarda; primer tümörün sağ kolonda olduğu, kadınlarda daha yüksek tümör derecesi olduğu ve daha ileri evrede tanı aldığı görülmüştür. Bu çalışmada kadınların erkeklere göre daha iyi bir sağkalım gösterdiği görülmüştür (20).

2.4.4.Obezite

Çeşitli çalışmalarda obezite ve kolorektal kanser sıklığı arasında pozitif bir ilişki görülmüştür ancak altta yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Obezitenin sebep olduğu anormal lipid metabolizması, sitokinler, inflamasyon, kolon mikrobiyota değişikliği ve anormal safra asidi hemostazı sebep olabileceği düşünülmüştür. Obezitenin neden olduğu insülin rezistansı/diyabetin; IGF reseptörleri aracılığıyla kolorektal kanser patogeneğinde rol oynayabileceği görülmüştür (21).

2.4.5.Diyet

Epidemiyolojik çalışmalarda fazla yağlı ve düşük lifli diyetle beslenmenin kolon kanseri gelişimi riskini artırdığı görülmüştür. Aynı zamanda kırmızı et ve işlenmiş (tuzlama, kütleme, nitrit katkı maddeleri içeren) kırmızı et ürünlerindeki tüketimin artmasının yine kolon kanseri sıklığı ile ilişkisinin olduğu görülmüştür. İşlenmiş

gıdalar; etlerin pirolizi ve etlerdeki demir elementinin oksidasyonu gibi mekanizmalarla kolon kanseri patogeneze katkıda bulunur (22).

Antioksidan vitaminler, kalsiyum, D vitamininin kolorektal adenom veya kolon epitel hücre proliferasyonuna karşı koruyucu etki gösterdiği görülmüştür. Turpgiller, sebze, meyve ve baklagillerin kolon kanseri riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu görülmüştür.

D vitamini (25 Hidroksi Vitamin D) hem serbest hem toplam düzeylerinin azalmanın kolorektal kanser riskini artırdığı görülmüştür. Her 10 ng düzey artışı kolorektal kanser gelişiminde %26 azalmaya eşlik eder. Kanser riskini azaltmak için önerilen Vitamin D konsantrasyonu 75-100 nmol/L dir (18).

Sigara ve alkol kullanımı diğer risk faktörlerindendir. 50 g/gün yoğun alkol kullanımı prospektif meta-analiz çalışmalarında kolorektal kanser ve ilişkili ölüm oranı orta düzeyde pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Alkol; DNA sentezi, onarımı, glutatyon yapı ve fonksiyonunun değiştirilmesiyle kolonik mukozada proliferasyon artışı yapar (18,22).

Düzenli fiziksel aktivite, meyve ve sebzelerden zengin beslenme, lif oranı yüksek beslenme, folat içeriği zengin, kalsiyum ve düzenli süt ürünleri kullanımı, Vitamin D, Vitamin B6, magnezyum alımı, balık tüketimi, sarımsak, düzenli aspirin ve nonsteroid ilaç kullanımı kolorektal kanser insidansında bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (18,22,23).

2.4.6. Öncül Lezyonlar

Kolon polipleri çeşitli şekillerde sınıflandırılabilirler. (Neoplastik ve non-neoplastik, sporadik ve herediter, şekillerine göre gibi) Başlıca neoplastik polipler; adenomatöz poliplerdir. Adenomlar şekillerine göre; tübüler, villöz, tübülovillöz olarak sınıflandırılırlar. Non-neoplastik polipler; hiperplastik, juvenil, inflamuar poliplerdir. Herediter polipozis sendromları başlıca; Familial Adenomatosis Sendromu, Herediter Non-polipozis Sendromu, Peutz-Jeghers Sendromu, Gardner, Turkot Sendromları sayılabilir (24).

Poliplerin çoğu adenomatöz poliplerdir ve ABD’de yaklaşık 50 yaş üzerinde %25-40 oranında görülmektedir. Adenomların malign potansiyeli; büyüklük, histolojik tip, displazi derecesi ile ilişkilidir. 1 cm üzeri olan ve polipektomi yapılmayan kişilerde yılda %1-%1,5 oranında kolon kanseri gelişir (19,24,25).

Hiperplastik poliplerde; histolojik olarak azalmış sitoplazma oranı, artan mukuslu glandüler hücreler içerir, ancak nükleer tabakalaşma ve atipi yoktur. Adenomatöz poliplerde ise; çekirdekler genellikle hiperkromatik ve genişlemiştir (25).

Hiperplastik polipler genellikle maligniteye eşlik etmez ancak bazı hiperplastik poliplerin malign potansiyel taşıyabileceği görülmüştür. Büyük polip boyutu (>1 cm çap), sağ kolonda yerleşim, polip içinde adenomatöz odak, kolonda 20’den fazla hiperplastik polip, aile öyküsünün olması; malignite risk faktörleridir.

Serrated adenomlar daha önce hiperplastik polip olarak sınıflandırılan ancak yakın zamanda ayrı bir tür olarak sınıflandırılan bir poliptir. Histolojik olarak; Kript epiteline anormal proliferasyon ve nükleer atipi görülür ve malign potansiyelleri olabileceği görülmüştür (25).

Adenomatöz poliplerin erken tespit edilme oranı; kolorektal kanser gelişmesi, ileri evre kolorektal kanser gelişmesi ve kolorektal kanser mortalite oranı ile ters orantılı olarak bulunmuştur (19).

2.4.7.İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

İnflamatuvar barsak hastalıklarında (Ülseratif Kolit ve Chron Hastalığı); kolonda gelişen inflamasyona bağlı olarak kolorektal kanser gelişme sıklığı artmıştır. Yaygın kolon tutulumu, uzun hastalık süresi (6-8 yıl sonra risk artar), kolon hastalığının şiddeti ve primer sklerozan kolonjit eşlik etmesi risk faktörleridir. TP53 ve MSI-H gibi sporadik kanserlere eşlik eden mutasyonlar, inflamatuvar barsak hastalığına bağlı gelişen kolorektal kanserlerde de görülür.

İnflamatuvar barsak hastalığı ilişkili kolorektal kanserlerde daha erken yaşta görülme, daha çok proksimal kolonda görülme ve yaygın olarak senkron tümör görülme ve artmış müsinöz taşlı yüzük hücresi histolojisinde olduğu görülür (26,27).

2.4.8. Herediter Sendromlar

Kolorektal kanser tanılı hastaların yaklaşık %10 'u 50 yaşından daha genç hastalarda görülür. Bazı gen mutasyonları ve bazı kalıtsal sendromlarda; normal popülasyona oranla kolorektal kanser görülme prevalansı artmıştır. Son 20 yılda genç yaşta kolorektal kanser sıklığı artmıştır.

En sık kolorektal sendrom; Herediter Nonpoliposis Sendromu (Lynch Sendromu) dur. Bu hastalık otozomal dominant geçişli ve DNA onarım defekti (mismatch onarım defekti) eşlik eden hastalıktır. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM genlerinde mutasyonlar görülür. Bu sendroma üreteryal, ince barsak, endometriyum kanseri eşlik edebilir. Bu sendroma sahip bireylerde kolorektal karsinom gelişme sıklığı %80 dir. Tanıda Amsterdam 2 kriterleri kullanılır. Amsterdam 2 kriterleri; Üçten fazla kişide Lynch Sendromu ilişkili kanser olması-> bu kişilerden birisi en az diğerler ikisinin birinci derece akrabası olmalıdır, ikiden fazla nesil etkilenmesi, birden fazla 50 yaş öncesi kolorektal karsinom gelişmesi, Familial Adenomatöz Poliposis sendromunun dışlanmasıdır.

Diğer bir kolorektal karsinom Familial Adenomatöz Poliposis'tir. Familial Adenomatöz Poliposis APC geninde mutasyonun görüldüğü otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Kolonda 100 ve 1000 arası değişen çok sayıda polip vardır ve 45 yaş civarında genellikle kolorektal karsinom gelişir. Tedavisi; genellikle kolektomidir (28,29).

Familial Adenomatöz Poliposis; Turcot ve Gardner Sendromu'na eşlik edebilir. Turcot Sendromu'nda santral sinir sistemi tümörleri görülür. Gardner Sendromu'nda desmoid, fibrom, osteom, lipom görülür. Diğer poliposis sendromları; atenu FAP, MUTHY eşlik eden polipozi, Peutz Jeghers Sendromu, juvenil poliposis sendromdur. Atenu FAP'ta; APC mutasyonu görülür, yaşam boyu %80 kolorektal karsinom gelişme riski mevcuttur, Familial Adenomatosis Sendromu'na oranla daha az sayıda polip görülür. MUTHY eşlik eden poliposis otozomal resesif geçişlidir. Peutz Jeghers Sendromu'nda; STK11 OD mutasyon görülür ve hamartomatöz poliplerden gelişir. Juvenil Poliposis Sendromu'nda; SMAD 4 mutasyonu görülür ve hamartomatöz poliplerden gelişir (29,30).

2.4.9.Aile Öyküsü

Herhangi bir kişide birinci derece akrabalarında 60 yaşından önce kolorektal karsinom öyküsü varsa veya kolon polibi varsa ya da herhangi bir yaşta iki ya da daha fazla birinci derece akrabada kanser ya da polip tanısı varsa bu hastalar; kolorektal karsinom gelişimi açısından normal popülasyona göre daha risklidir (31).

2.4.10.Radyasyon Öyküsü

Çocukluk döneminde abdominal bölgeye alınan radyasyon öyküsü olan hastalarda; başta kolorektal kanserler olmak üzere gastrointestinal maligniteler insidansı artmıştır (32).

2.4.11.Kolesistektomi

2006-2012 yılları arasında 4222 hastanın katıldığı bir çalışmada kolesistektominin; özellikle kadınlarda, kolorektal kanser gelişme riskini artırabileceği gösterilmiştir (33).

2.4.12.Akromegali

Yapılan 700 akromegali hastasının katıldığı bir çalışmada; bu hastalarda kolon adenomlarının 2,4 kat, kolorektal kanserlerin 7,4 kat daha sık görüldüğü ve genel kolorektal kanser prevalansının %3,7 olduğu görülmüştür (34).

2.4.13.Barsak Mikrobiyotası

Genç yaşta görülen kolorektal kanserlerde barsak mikrobiyotasında değişiklikler olduğu düşünülmektedir. *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus Gallelituc*, bazı *Escherichia coli* suşları hastalık patogeneğinde suçlanmaktadır (29).

2.5.Kolon Kanseri Karsinogenezi

Bazı gen mutasyonlarının birikiminin kolorektal karsinom gelişimde rolü olduğu görülmüştür. Temel olarak iki yoldan bahsedilmiştir. APC/b katenin yolu ve mikrosatellit instabilite nedeniyle mutasyon birikimleri sonucunda kolorektal karsinom gelişir.

Bazı mikrosatellit dizileri; hücre büyümesi reseptörü Tip iki TGF-Beta ve proapoptotik protein *Bax* gibi genlerini kodlamada görevlidir. TGF-Beta; kolonik hücre epitel proliferasyonunu inhibe eder, *Bax* protein kaybı ise genetik olarak genetik olarak anormal klonların oluşmasını sağlar. Bu tip tümörlere MSI-H tümörler denir. Bu tümörler genellikle sessel serrated adenomlardan gelişen tümörlerde yaygın olarak görülür ve genellikle sağ kolonda görülür. Genellikle bu tümörlerde müsinöz diferansiasyon ve peritümöral lenfositik infiltrasyon görülür (17,25).

APC yolu sporadik kanserlerde %80 olarak görülür. Detaylı gen analizleri sonucu APC/b katenin yolağında; APC, KRAS, TP53 mutasyonlarının kolorektal kanserlerde bulunduğu görülmüştür. APC gen mutasyonu; 5q delesyon kaybına yol açarak kolorektal karsinogenezdaki en erken olaylardan birisine yol açar. Her iki APC geni de inaktive olur ve epigenetik olaylar; adenom gelişimine neden olur. APC proteini; WNT sinyal yolağının bir komponenti olan b kateninin negatif bir regülatörüdür. APC proteini normalde b katenine bağlanır ve yıkımını destekler. APC mutasyon kaybı ile b katenin birikir. DNA bağlayıcı faktör TCF ile; MYC ve siklin D1'i de içeren transkripsiyon faktörlerinin proliferasyonunu sağlar. KRAS' taki diğer aktive edici mutasyonlar büyüme ve apoptozu önler. TGF-Beta yolağında efektör olan SMAD2-SMAD4 teki tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar da neoplastik süreçte etkilidir (17). TP53 mutasyonu adenomlarda nadirdir ve tümörün

ileri evrelerinde görülür. 18 kromozom uzun kolundaki mutasyon daha sonra adenomdan karsinom gelişimi sırasında meydana gelir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. 18q bölgesindeki kayıp tümör supresör genlerini inaktive ederek etki gösterir. Telomeraz aktivitesinin apoptozis inhibisyonu ile karsinogeneze katkı sağladığı düşünülmektedir (35,36).

2.6.Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Kolon kanserinde nonspesifik bulgular görülebilir. Genellikle bulgular; büyük tümörler ve ileri hastalık evreleri ile ilişkilidir. En sık klinik semptomlar; barsak alışkanlığında değişiklikler, genel veya lokalize karın ağrısı, bulantı, kusma, açıklanamayan kilo kaybı, halsizlik, makattan kanama, demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi. Büyük, ekzofitik kitlelere sahip hastalarda; genellikle kabızlık ve obstrüksiyon bulguları görülebilir. Parsiyel obstrüksiyonlarda aralıklı olarak arı ardına kabızlık ve ishal görülebilir. Obstrüksiyon olan bazı olgularda perforasyon görülebilir.

Laboratuvar anomalilerinde en sık görülen demir eksikliği anemisi. İleri evre kolon kanserlerinde hipoalbuminemi görülebilir ve bu durum klinik olarak periferik ödem ve asit gelişimine yol açabilir. Serum alkalen fosfataz ve serum laktat dehidrogenaz seviyeleri; karaciğer metastazı olan hastalarda artmış görülebilir. Serum CEA seviyesi tarama amacıyla kullanılması önerilmez. Ancak metastatik hastalığın erken saptanması amacıyla cerrahi öncesi ve değerlendirilmeli ve takip döneminde de izlenmelidir. CEA seviyelerinin postoperatif dönemde 5 ng/ml üzerinde olması kötü prognozu gösterir (25,37).

2.7.Prognostik Faktörler

Kolorektal kanserlerdeki en önemli prognostik faktörler; komorbiditeler, hastanın performans durumu ve kolon kanseri evresidir. Evrelemede; en sık TNM evrelemesi kullanılır. Lenf nodu tutulumu, lenfatik ve venöz invazyon olup olmaması morfolojik

en önemli prognostik faktörlerdir. Tümörün intramüral derinliği, nodal mikrometastazlar, tedavi sonrasında rezidüel hastalık, yüksek serum CEA düzeyleri, 18q delesyonu olması, histolojik derece, cerrahi sınır pozitif olması, karaciğer metastazı olması diğer prognostik faktörlerdir (38–40).

2.8.Histopatolojik Özellikler

Diferansiasyon derecesi gland benzeri yapıların oranına göre sınıflandırılır. Gland benzeri yapılar tümörün %95'den fazlasını oluşturuyorsa iyi diferansiye, %50-95 arasındaysa orta diferansiye, %5-50 arasındaysa az diferansiye olarak sınıflandırılır.

Kolon kanserlerini sıklıkla adenokarsinom tipinde olduğunu görürüz. Adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, karsinoid, adenoskuamöz, indiferansiye ve lenfoma, sarkom görülebilen diğer histopatolojik subtiplerdir. Genellikle üç majör alt tip adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom ve müsinöz adenokarsinom görülür. Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli adenokarsinom genellikle gençlerde daha sık görülür, daha ileri evre ve daha yüksek lenf nodu tutulumu olan, peritoneal tutulumu olan tümörlerde daha sık görülür. Total olarak 384996 hastanın katıldığı bir çalışmada müsinöz ve taşlı yüzük hücreli adenokarsinomların; adenokarsinoma göre ileri evrelerde (Evre 3-4) daha kötü prognoza sahip olduğu görülmüştür (41,42).

2.9.Tümör Yayılımı ve Metastazı

Tümörler lenfatik ve hematojen yolla yayılırlar. En sık bölgesel lenf nodlarına ardından uzak organ metastazı görülür. En sık görülen metastaz görülen organlar; karaciğer, periton, akciğer, overler, santral sinir sistemi, kemiklerdir (17).

2.10.Tanı ve Tarama Programları

Özellikle 65 yaş üstü hastalarda 2000’li yıllar civarında zamanla gözlenen kolorektal kanser insidansında ve mortalitesinde artış; son zamanlarda azalma göstermiştir. Bu düşüşün risk faktörlerine maruz kalmada değişiklikler ve artan tarama programlarına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Gaitada gizli kan testi; insidans azalmasıyla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca pozitif test sonucu prekürsör lezyonların saptanmasını sağlar. Adenomları erken saptanıp çıkarılması ve kolonoskopi takibi yapılmasıyla da insidansın azalmasını sağlar. Ancak yanlış pozitiflik oranı yüksek bir testtir. Bu test, kan ve parçalanmış hücre kalıntılarını tespit etmeye yöneliktir, adenomlar, vaskülarize polipler ve kanserlerde pozitif olabilir.

Günümüzdeki çoğu çalışmada kolon kanseri için normal riskli bireylerde 50 yaşında taramaya başlanması önerilmektedir. Ancak son zamanlarda bazı kaynaklar tarama yaşının 40 ya da 45 yaşına çekilebilmesini de önerebilmektedir. Yeterince yaşam beklentisi olan hastalarda 10 yılda bir, 75 yaşında kadar kolonoskopi ile taramaya devam edilmesi önerilmektedir. Daha yaşlı hastalarda tarama programları; 85 yaşına kadar komorbiditeler, hastanın genel durumu ve yaşam beklentisi, eski görüntüleme öyküleri göz önünde bulundurularak önerilebilir. 85 yaş üzerinde ise genellikle taramanın durdurulması önerilir. Çeşitli kaynaklar; 75 yaş, 80 yaş ve 85 yaşa kadar taramanın sürdürülebilmesini önerebilmektedir.

Genellikle fekal immünokimyasal testler her yıl, dışkı DNA testi (mt-sDNA) her üç yılda bir, kolonoskopi 10 yılda bir, bilgisayarlı tomografi kolonografi her 5 yılda bir, fleksibl sigmoidoskopi ise her beş yılda bir önerilmektedir (43–46). Ülkemizde 50-70 yaş arasındaki kişilerde; her iki yılda bir gaitada gizli kan ve 10 yılda bir kolonoskopi ile kolorektal kanser taraması yapılmaktadır.

Özellikli hastalarda; hereditör kolorektal sendromu olanlar, aile öyküsü olanlar ve inflamatuvar barsak hastalığı olanlar, prekürsör lezyonları olanlarda farklı tarama programları önerilir.

Ailesinde familyal adenomatöz polipozis hastası olan kişiler; 10-11 yaşlarından itibaren bir-iki yılda bir kolonoskopi ile taramaya başlanmalıdır. Yüksek derecede displazi olan çok sayıda adenom varsa cerrahi tedavi endikasyonu vardır. Atenuer FAP hastalarında 18-20 yaşlarından itibaren bir-iki yılda bir kolonoskopi ile taramaya başlanmalıdır.

Ailede; hereditör nonpolipozis sendromu öyküsü olan hastalarda ailedeki en genç hastadan beş yıl önce ya da 20-25 yaşlarından itibaren bir-iki yılda bir kolonoskopi ile tarama yapılmalıdır (47).

Birinci derece akrabasında (kardeş, çocuk, anne, baba) 60 yaşın altında kolorektal karsinom ve 50 yaş altında adenomatöz polip öyküsü olan kişilerde taramaya 40 yaşında ya da kanserin ortaya çıkmasından 10 yıl önce taramaya başlanmalıdır.

Eğer hastalarda 1 cm üzerinde veya multipl adenomatöz polip öyküsü varsa üç yıl sonra kolonoskopi tekrarlanmalıdır. Eğer kolonoskopi normalde beş yıl sonra tekrarlanabilir. Eğer hastalarda kolorektal karsinom öyküsü varsa rezeksiyondan bir yıl sonra kolonoskopi, eğer kolonoskopi normalse üç yıl, eğer yine normalse beş yıl sonra tekrarlanabilir.

İnflamatuvar barsak hastalıklarında pankolit olması durumunda sekiz yıl sonra her bir-iki yılda bir, proktit ya da sol kolon tutulumunda 15 yıl sonra her bir-iki yılda bir kolonoskopi ile taranmalıdır (48).

2.11.Evreleme

Evrelemede en sık TNM evrelemesi ve Dukes sınıflaması (Tablo 1 ve 2) kullanılır. Günümüzde tedavi protokolleri için en sık kullanılan evreleme TNM evrelemesidir (49).

Tablo 1. Dukes Sınıflaması

Dukes A	Tümör kolon duvarında sınırlı ve muskularis propriayı aşmamıştır
Dukes B	Tümör muskularis propriayı aşmış ve serozaya invaze olmuştur, lenf bezi tutulumu yoktur
Dukes C	Lenf bezi tutulumu vardır
Dukes D	Uzak metastaz vardır

TNM Evrelemesi

TNM evrelemesinde aşağıdaki parametreler kullanılır.

T: Tümör boyutu ve kapsamı

N: Yakın lenf düğümlerinde tutulum olup olmadığı

M: Uzak organ metastazı olup olmadığı

Tümör Boyutu ve Kapsamı (T)

Tx: Ana tümör bilgi eksikliği nedeniyle değerlendirilemiyor

T0: Primer tümör yok

Tis: Karsinoma in situ ya da intramukozal karsinom

T1: Tümör muskularis mukozadan submukozaya büyümüştür

T2: Tümör muskularis propriaya doğru büyümüştür

T3: Tümör kolon ve rektumun en dış katmanına doğru büyümüştür

T4a: Tümör kolon ve rektum duvarında büyümüştür ancak yakınındaki diğer doku ve organlara yayılmamıştır

T4b: Tümör kolon ve rektum duvarında büyümüştür ve yakınındaki diğer doku ve organlara yapışmıştır veya bunlara doğru büyümüştür

Bölgesel Lenf Düğümleri (N)

Nx: Bilgi eksikliği nedeniyle bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Yakınındaki bir-üç lenf noduna metastaz var

N1c: Lenf düğümlerinin yakınındaki yağ bölgelerine yayılım var ancak lenf düğümlerinde metastaz yok

N2a: Yakınındaki dört-altı lenf noduna metastaz var

N2b: Yakınındaki yediden fazla lenf noduna metastaz var

Uzak Organ Metastazı (M)

MX: Bilgi eksikliği nedeniyle uzak organ metastazı değerlendirilemez

M0: Uzak organ metastazı yok

M1a: Bir uzak organa (karaciğer ya da akciğer gibi) veya uzak lenf düğümlerine metastaz mevcut ancak peritonun uzak kısımlarına yayılım yok

M1b: Birden fazla uzak organa (karaciğer ya da akciğer gibi) veya uzak lenf düğümlerine metastaz mevcut ancak peritonun uzak kısımlarına yayılım yok

M1c: Peritonun uzak kısımlarına, uzak lenf nodlarına veya uzak organlara yayılmış olabilir ya da olmayabilir

Tablo 2. TNM Evrelemesi

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1-T2	N0	M0
Evre 2a	T3	N0	M0
Evre 2b	T4a	N0	M0
Evre 2c	T4b	N0	M0
Evre 3a	T1-T2	N1-N1c	M0
Evre 3a	T1	N2a	M0
Evre 3b	T3-T4a	N1-N1c	M0
Evre 3b	T2-T3	N2a	M0
Evre 3b	T1-T2	N2b	M0
Evre 3c	T4a	N2a	M0
Evre 3c	T3-T4a	N2b	M0
Evre 3c	T4b	N1-N2	M0
Evre 4a	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
Evre 4b	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
Evre 4c	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

Bu evreleme; Ocak 2018’de Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından revize edilmiştir. Kolorektal kanserlerde evreleme önemli bir prognostik öneme sahiptir (50,51).

2.12.Tedavi

Kolorektal kanser tedavisi lokal ve sistemik tedaviden oluşur. Lokal tedaviler; cerrahi, radyoterapi ve girişimsel radyolojiden oluşur. Sistemik tedavi ise kemoterapi ve immünoterapiden oluşur. Hastalığın evresine, mutasyon tiplerine, hastanın yaşına, patofizyolojik durumuna, cinsiyetine göre farklı tedavi türleri tercih edilebilir veya birbiri ardına kullanılabilir. Bazı çalışmalarda mezenkimal stromal hücre ve kanser kök hücrelerinin seçilmiş kemorezistan ve radyorezistan tümörlerde tedavi yanıtını artırabildiği gözlenmiştir (52).

2.12.1.Evre 0 Kolorektal Kanser Tedavisi

Evre 0 kolorektal kanser; lezyonların en yüzeysel olanıdır ve lamina propriaya invazyon olmaksızın mukoza ile sınırlıdır. Genellikle cerrahi tedavi önerilir. Lokal eksizyon ya da basit polipektomi uygulanır. Lokal eksizyona uygun olmayan büyük lezyonlar için genellikle kolon rezeksiyonu yapılır.

2.12.2.Evre 1 Kolorektal Kanser Tedavisi

Evre 1 Kolorektal kanser yüksek oranda kür oranına sahiptir. Geniş kolon rezeksiyonu önerilir. Hastalarda cerrahi tedavi yeterlidir. Ek adjuvan tedavi önerilmez. Bazı kılavuzlarda T1 tümörlerde; derin submukozal invazyon (1000 mikrometreden fazla) ve tomurcuklanma derecesi fazla olan tümörlerde, lenf nodu diseksiyonu ve ek cerrahi işlemler için bir endikasyon olarak kabul edilir. Lenf nodu metastazının; bu lezyonlarda, bu risk faktörleri olmayanlara göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (53).

2.12.3.Evre 2 Kolorektal Kanser Tedavisi

Evre 2 kolorektal karsinom hastalarının hepsine adjuvan kemoterapi önerilmez ancak yüksek riskli olanlara önerilir. 12'den daha az lenf nodu örnekleme yapılmışsa, az diferansiye tümörse, vasküler, lenfatik, perinöral invazyon varsa, T4 hastalık varsa, hasta klinik olarak obstrüksiyon ve perforasyonla tanı almışsa bu tümörler yüksek riskli kabul edilir. Bütün Evre 2 hastalarda mismatch onarım proteinleri ve yüksek mikrosatellit instabilitesi olan hastalar tespit edilmelidir. Bu hastalarda mismatch repair proteinleri ile hastaların klinikopatolojik özelliklerinin ilişkili olduğu ve daha iyi prognoza sahip oldukları görülmüştür (54). Adjuvan kemoterapide flurourasil (5-FU) ve okzaliplatine kombinasyonu (FOLFOX, FLOX, CapeOX gibi) rejimlerin; tek ajan flurourasile göre sağkalım ve hastalıksız sağkalım (HSK) sürelerini uzattığı gözlenmiştir (55,56).

2.13.4.Evre 3 Kolorektal Kanser Tedavisi

Evre 3 kolon kanserinde hastalara adjuvan kemoterapi önerilmektedir. 12000'den fazla hastanın katıldığı bir çalışmada Evre 3 kolon kanseri tedavisinde adjuvan kemoterapi olarak FOLFOX ve CapeOX rejimleri tedavi süresi olarak 3 ve 6 ay karşılaştırılmıştır. Ortalama takip süresi 39 aydır. Daha az oranda 3 aylık tedavi rejiminde grade 3 nörotoksisite daha az belirgin olarak 6 aylık tedavi süresine göre daha az bulunmuştur. Tedavi rejimi olarak her iki rejim arasında sağkalımda ve progresyonsuz sağkalım sürelerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (56).

Düşük ve yüksek riskli hastalık gruplarında kapesitabin, flurourasil (5-FU), okzaliplatin içeren rejimler tercih edilebilir. Düşük riskli T1-3, N1 hastalarda CapeOX 3 ay, FOLFOX 3-6 ay, kapesitabin/5-FU 6 ay boyunca kullanılabilir. Yüksek riskli T4, N1-2 ya da N2 hastalarda CapeOX 3-6 ay, FOLFOX 6 ay, kapesitabin/5-FU 6 ay boyunca tercih edilebilir (56).

2.13.5.Evre 4 ve Rekürren Kolorektal Kanser Tedavisi

Lokal olarak tekrarlayan kanserin öncelikle cerrahi rezeksiyonu yapıp yapılamayacağı değerlendirilmelidir. Seçilmiş metastatik vakalarda primer lezyonları tıkayan ya da kanayan metastatik lezyonlar rezeke edilmeli ve anastomoz yapılmalıdır. Karaciğer metastazı olan hastalarda metastazın rezeksiyonu ya da seçilmiş hastalarda ablasyon gibi tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir. Rezektabl olmayan metastatik olan hastalarda neoadjuvan tedavi rejimleri düşünülmelidir. 5-FU, kapesitabin, irinotekan, okzaliptin, FOLFİRİ, bevasizumab, setuksimab, aflibercept, ramusirumab, panitumumab tedavide tercih edilebilir.

Metastatik kolorektal karsinom hastalarında ilk sıra tedavi seçimi diğer seçimleri etkileceği için önemlidir ve anahtar rol oynamaktadır. Anti-anjiogenetik ajanlar (bevasizumab, ramusirumab, aflibercept) çoğu hasta için endikedir. Rezektabl olmayan Evre 4 hastalarda Ras ve BRAF, MSI mutasyon analizi yapılmalıdır; pembrolizumab, ipilimumab, nivolumab gibi immünoterapi ajanları MSI-H olan hastalarda kullanılabilir. Ras mutant olmayan hastalarda EGFR inhibitörleri (setuksimab, panitumumab), regorafenib ve trifluradin/tipirasil üçüncü basamak tedavide önemlidir. Ancak EGFR inhibitörleri ikinci basamak tedavide sağkalımı iyileştirmez (57). Ras mutant hastalarda XELOX, FOLFOX, FOLFİRİ ve bevasizumab kombinasyonu rejimler, Ras mutant olmayan hastalarda FOLFOX, FOLFİRİ ve Anti-EGFR ajanların kombinasyonu kullanılabilir. BRAF mutant hastalarda FOLFİRİ ve bevasizumab kombinasyonu önerilebilir (55,56,58,59).

Bazı çalışmalarda Anti-EGFR ajanlara karşı olan yanıtın tümörün yerleşim yerine sol ya da sağ kolonda olmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir. Tedavi seçiminde primer tümörün lokalizasyonunun da göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir (60).

Hassas ve kırılgan hastalarda palyatif bakım tedavileri uygulanabilir. Tek başına cerrahi uygulanamayan birden fazla olan metastaz bölgelerinde görüntü kılavuzlu ablasyon, embolizasyon ve stereotaktik vücut radyasyon tedavisi (SBRT) uygulanabilir (59).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız, bir retrospektif, kesitsel bir kohort çalışmasıdır.

3.2. Etik Kurul Onayı

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'nun 21.05.2021 tarihli 2021/15-15 no'lu kararı ile onay alınmıştır.

3.3. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvurmuş olan 2014-2020 yılları arasında kolon kanseri tanısı ile takip edilen tüm 18 yaş üstü verilerine erişilebilen tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiş, veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Araştırmamızın planlaması şu şekilde yapıldı:

- Haziran-Temmuz 2021: Konu ve kaynak seçimi, hazırlık, ön çalışma
- Temmuz-Ağustos 2021: Veri toplama ve veri girişi
- Ağustos-Eylül 2021: İstatistiksel analizler, çözümleme, tez yazımı

3.4. Araştırmanın Evreni, Örneklemi ve Çalışma Grupları

Çalışmamıza 2014-2020 yılları arasında DEÜTF İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Polikliniğinde kolon kanseri tanısı ile takip edilen verilerine ulaşılabilen 18 yaş üstü tüm hastalar (206 hasta) dahil edildi. Çalışmadan dışlama kriterleri olarak; 18 yaşından küçük olmak, gerekli demografik, klinik, histopatolojik bilgilerinin hastane kayıtlarında olmaması belirlendi.

3.5. Veri Toplama Araçları ve Çalışma Materyali

Verilere DEÜTF Hastanesi elektronik dosya sistemi kayıtları (Probel HBYS) ve Arşiv ve Tıbbi İstatistik Bölümündeki arşiv materyalleri taranarak ulaşılmıştır. Veriler, Kişisel Verileri Koruma Kanunu gözetilerek hazırlanmış ve hasta bilgileri anonimleştirilmiştir.

3.6. Değişkenlerin Sınıflandırılması

18 yaş üzerinde olan ve patolojik olarak kolon kanseri tanısı almış olan verilerine ulaşılabilen tüm hastaların; yaş, cinsiyet, hastaların tanı tarihi, nüks tarihi, metastaz gelişme tarihi, progresyon tarihi, ölüm tarihi, tümör histolojisi, tümör yerleşim yeri, tanı anında metastaz durumu ve yeri, çıkarılan lenf nodu sayısı ve tutulum olan lenf nodu sayısı, tümörün diferansiasyon derecesi, perinöral invazyon, lenfatik invazyon ve vasküler invazyon olup olmaması, tümör depoziti, tomurcuklanması, tümör derecesi, tümörün RAS, BRAF ve MSI durumu, cerrahi öyküsü, cerrahi sınır pozitifliği, kemoterapi rejimi alma öyküleri, biyolojik ajan alma öyküleri, kemoterapi doz azaltımı yapılması öyküsü, hangi kürlerde doz azaltımı yapıldığı, metastazektomi öyküsü, hastanın başvuru kliniği, komorbiditeleri, tümörün evresi, tanı anındaki laboratuvar verileri retrospektif olarak kaydedilmiştir.

Hastalar temel olarak 70 yaş altı hastalar ve üstünde olan hastalar; olarak iki grup olarak gruplandırılmıştır. Metastatik hastaların ve metastatik olmayan hastaların verileri ayrı olarak değerlendirilmiştir. Hastaların progresyonsuz sağkalım, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süreleri hesaplanırken; hastaların doğum tarihi, ölüm tarihi, nüks tarihi, progresyon tarihi ve tanı tarihi verileri kullanılarak hesaplanmıştır. Tanı tarihi; patolojik tanı tarihi olarak belirlenmiştir. Hastalıksız sağkalım süreleri; tanı tarihinden hastada lokal nüks gelişene kadar olan süre; progresyonsuz sağkalım süreleri; tanı tarihinden ilk metastaz ya da progresyon gelişme tarihi ya da ölüm tarihine kadar olan süre; genel sağkalım süreleri ise tanı tarihinden ölüm tarihi ya da tanı tarihinden hastanın poliklinikte son görüldüğü tarihe kadar olan süre olarak tanımlanmıştır. Hastalıksız sağkalım süreleri sadece izlem süresi içinde tam yanıt elde edilen hastalarda değerlendirilmiştir.

Tümör histolojisi; adenokarsinom, karsinoid tümör, skuamöz hücreli tümörler olarak gruplandırılmıştır. Tümör yerleşim yerleri; sigmoid kolon, inen kolon, transvers kolon, çıkan kolon, çekum olarak kaydedilmiştir.

Tanı anındaki metastaz bölgeleri ve ilk metastaz bölgeleri; karaciğer, akciğer, periton, kemik ve diğer bölgeler olarak gruplandırılmıştır.

Hastaların komorbiditeleri kaydedilirken; diyabet, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği hastalıklarının eşlik edip etmediği kaydedilmiştir.

Perinöral invazyon, lenfatik invazyon, vasküler invazyon olması, tümör depositi ve tümör tomurcuklanması; var ve yok olarak gruplandırılmıştır. Tümör diferansiasyon derecesi ve tümör derecesi; kötü, orta ve iyi olarak gruplandırılmıştır.

RAS mutasyon; *wild*, Kras mutant ve Nras mutant olarak, BRAF mutasyonu *wild* ve mutant olarak, MSI durumu stabil ve *high* olarak gruplandırılmıştır. Cerrahi öyküsü ve cerrahi sınır pozitifliği var ve yok olarak gruplandırılmıştır.

Hastaların klinik başvuru yakınmaları; karın ağrısı, barsak alışkanlıklarında değişiklik, hematokezya ve meleno, halsizlik ve kilo kaybı olarak sınıflandırılmıştır. Metastazektomi öyküsü var ve yok olarak gruplandırılmıştır.

Evrelemede TNM evreleme sistemi kullanılmıştır. Evrelemede hastalar; Evre 1, Evre 2, Evre 3, Evre 4 olarak evrelendirilmiştir. Tüm hastaların kaç sıra kemoterapi alabildiği ve kemoterapi rejimleri, biyolojik ajan öyküleri verileri kaydedilmiştir. Kemoterapi Rejimleri; 5-Flurourasil ve okzalipatin (FOLFOX, XELOX gibi) bazlı rejimler, tek ajan kapesitabin ve diğer kemoterapi rejimleri (FOLFİRİ gibi) olarak ayrılmıştır. Biyolojik ajan tedavileri; anti VEGF ajanlar (bevasizumab gibi), anti EGFR ajanlar (setuksimab ve panitumumab gibi) ve diğer ajanlar olarak gruplandırılmıştır. Hastaların ilk sıra kemoterapi tedavisinde doz azaltımı yapıp yapılmadığı ve kaçınıcı kürde doz azaltımı yapıldığı kaydedilmiştir.

Laboratuvar verileri olarak; hastaların tanı anındaki hemoglobin (HB), beyaz küre (WBC), trombosit sayısı (PLT), mutlak nötrofil (NEU), lenfosit (LYM), monosit (MONO) sayıları, monosit lenfosit oranı (MLR), nötrofil lenfosit oranı (NLR), trombosit lenfosit oranı (PLR), ortalama trombosit hacmi (MPV), albümin, alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), kalsiyum, fosfor, karsinoembriyonik antijen (CEA), C reaktif protein (CRP), kanser anijeni 19 (CA 19-9), alfa fetoprotein (AFP) oranları kaydedilmiştir.

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için *Statistical Package for Social Sciences version 24.0* (SPSS for Windows Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. Veriler yüzde dağılım, ortalama standart sapma ve gereğinde ortanca minimum ve maksimum değerler ile özetlenmiştir. Sayımla belirtilen veri analizlerinde Ki Kare, gerektiğinde Fisher Kesin Test kullanılmıştır. Ölçümle belirtilen veri analizlerinde normal dağılıma uygunluk durumuna göre t test ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Çok değişken analizi için Logistik regresyon modeli oluşturulmuştur. Yaşam analizlerinde Kaplan Meier testi ve sağkalım eğrileri karşılaştırılmasında Log Rank Testi kullanılmıştır. Sağkalım çok değişken analizinde Cox Regresyon modeli oluşturulmuştur. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Metastatik Olmayan Hastaların Demografik, Klinik ve Histopatolojik Bulguları

Hastalar değerlendirilirken metastatik olan ve olmayan hastaların verileri ayrı olarak değerlendirilmiştir.

Metastatik olmayan hastaların ortalama yaşı $69,5 \pm 10,6$ olarak hesaplanmıştır. Toplamda 154 metastatik olmayan hastanın 57 kişinin (%37) kadın, 97 kişinin (%63) erkek olduğu görülmüştür.

Tanı anında hastalardan 95 kişinin (%61) en az bir komorbiditeye sahip olduğu saptanmıştır. 40 hastada (%26) tanı anında diyabet, 80 hastada (%51) hipertansiyon, 27 hastada (%17,5) koroner arter hastalığı, 8 hastada (%5,2) kronik böbrek yetmezliği, 10 hastada (%6,5) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 11 hastada (%7,1) konjestif kalp yetmezliği komorbiditelerinin görüldüğü bulunmuştur (**Tablo 3**).

Tablo 3. Metastatik Olmayan Hastaların Demografik Özellikleri

Yaş (yıl) ortalama $\pm$ standart sapma	69,5 $\pm$ 10,6
Cinsiyet n (%)	
Kadın	57 (37,0)
Erkek	97 (63,0)
Komorbidite n (%)	95 (61,7)
Tanı Anında Komorbidite n (%)	
Diyabet	40 (26,0)
Hipertansiyon	80 (51,9)
Koroner Arter Hastalığı	27 (17,5)
Kronik Böbrek Yetmezliği	8 (5,2)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	10 (6,5)
Konjestif Kalp Yetmezliği	11 (7,1)

Tümör histopatolojik özelliklerine baktığımızda; metastatik olmayan hastalardan 149 hastanın (%96,8) adenokarsinom, 4 hastanın (%2,6) karsinoid tümör ve 1 hastanın (%0,6) skuamöz hücreli karsinom tipinde olduğu görülmüştür.

Hastalardan 63 hastanın (%40,9) tümörü sigmoid kolonda, 16 hastanın (%10,4) inen kolonda, 14 hastanın (%9,1) transvers kolonda, 34 hastanın (%22,4) çıkan kolonda, 27 hastanın (%17,5) çekumda yerleşim gösterdiği bulunmuştur.

115 hastanın (%74,7) tümör diferansiasyonunun iyi, 29 hastanın (%18,8) orta ve 10 hastanın (%6,5) kötü olduğu bulunmuştur.

25 hastada (%16,2) perinöral invazyon, 52 hastada (%33,8) lenfatik invazyon, 13 hastada (%8,4) vasküler invazyon, 6 hastada (%3,9) tümör depositi, 84 hastada (%54,5) tümör tomurcuklanması görüldüğü saptanmıştır.

152 hastanın (%98,7) RAS *wild*, 2 hastanın (%1,3) K-RAS mutant olduğu, 153 hastanın (%99,4) BRAF *wild*, 1 hastanın (%0,6) BRAF mutant, 144 hastanın (%93,5) MSI stabil, 10 hastanın (%6,5) MSI- H olduğu saptanmıştır.

Tablo 4. Metastatik Olmayan Hastaların Histopatolojik Özellikleri

Klinik ve Patolojik Parametre	n (%)
Tümör histolojisi n (%)	
Adenokarsinom	149 (96,8)
Karsinoid tümör	4 (2,6)
Skuamöz hücreli karsinom	1 (0,6)
Tümör yerleşim yeri n (%)	
Sigmoid kolon	63 (40,9)
İnen kolon	16 (10,4)
Transvers kolon	14 (9,1)
Çıkan kolon	34 (22,1)
Çekum	27 (17,5)
Diferansiasyon derecesi n (%)	
Kötü	10 (6,5)
Orta	29 (18,8)
İyi	115 (74,7)
Tümörün patolojik özellikleri n (%)	
Perinöral invazyon	25 (16,2)
Lenfatik invazyon	52 (33,8)
Vasküler invazyon	13 (8,4)
Tümör depositi	6 (3,9)
Tümör tomurcuklanması	84 (54,5)
RAS durumu n (%)	
<i>Wild</i>	152 (98,7)
Kras mutant	2 (1,3)
BRAF durumu n (%)	
<i>Wild</i>	153 (99,4)
Mutant	1 (0,6)
MSI durumu n (%)	
Stabil	144 (93,5)
<i>High</i>	10 (6,5)

MSI: Microsatellite instability RAS: Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog BRAF: V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

77 hastanın (%50,0) kliniğe karın ağrısı ile, 21 hastanın (%13,6) barsak alışkanlığında değişiklik ile, 43 hastanın (%27,9) hematokezya veya melena ile, 11 hastanın (%7,1) halsizlik ile, 2 hastanın (%1,3) kilo kaybı ile başvurduğu bulunmuştur.

TNM evrelemesine göre; 12 hasta (%7,8) Evre 1, 83 hasta (%53,9) Evre 2, 59 hasta (%38,3) Evre 3 olarak gruplandırılmıştır.

Tanı anında 54 hastada (%35,1) lenf nodu tutulumu olduğu görülmüştür ve cerrahi sırasında ortalama $24,8 \pm 14,4$ sayıda lenf nodu çıkarıldığı ve bu lenf nodlarının ortalama $0,9 \pm 2,0$ tanesinde hastalık tutulumu olduğu görülmüştür.

Hastalardan 152 hasta (%98,7) operedir, yalnızca 3 hastada (%1,9) cerrahi sınır pozitifliği gözlenmiştir. 38 hastanın (%24,7) yalnızca cerrahi tedavi aldığı, 64 hastanın (%41,6) 5-FU ve okzaliptatin bazlı rejimlerle, 30 hastanın da (%19,5) tek ajan kapesitabin tedavi rejimleriyle adjuvan kemoterapi aldığı görülmüştür. 18 hastada (%11,7) doz azaltımına ihtiyaç duyulduğu, en sık 1.kürde 6 hastada (%3,9) doz azaltımı yapıldığı gözlenmiştir.

19 hastada (%12,3) lokal nüks saptandığı görülmüştür. 20 hastada (%13) mortalite gözlenmiştir.

Tablo 5. Metastatik Olmayan Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Verileri

Klinik ve Tedavi Parametreleri	n(%)
Başvuru yakınması n (%)	
Karın ağrısı	77 (50,0)
Barsak alışkanlığında değişiklik	21 (13,6)
Hematokezya/melana	43 (27,9)
Halsizlik	11 (7,1)
Kilo kaybı	2 (1,3)
Evre n (%)	
Evre 1	12 (7,8)
Evre 2	83 (53,9)
Evre 3	59 (38,3)
Tanı anında lenf nodu tutulumu n (%)	54 (35,1)
Çıkarılan lenf nodu sayısı ortalama± standart sapma	24,8±14,4
Lenf nodu tutulumu sayısı ortalama± standart sapma	0,9±2,0
Cerrahi Öyküsü n (%)	152 (98,7)
Cerrahi sınır pozitifliği n (%)	3 (1,9)
Birinci Sıra Kemoterapi Rejim Öyküsü n (%)	
Yok	38 (24,7)
5FU+Okzaliptatin Rejimleri (FOLFOX, XELOX)	64 (41,6)
Tek ajan kapesitabin	30 (19,5)
FOLFİRİ ve Diğer Rejimler	22 (14,3)
KT aldığı kür sayısı ortanca (minimum-maksimum)	6 (0-12)
KT doz azaltılması n (%)	
Orjinal doz	136 (88,3)
Doz azaltımı yapılmış	18 (11,7)
Doz azaltımı yapılan kür n (%)	
1. Kür	6 (3,9)
2. Kür	1 (0,6)
3. Kür	3 (1,9)
4. Kür	3 (1,9)
5. Kür ve Sonraki Kürlerde	5 (3,1)
Nüks Oranı n (%)	19 (12,3)
Mortalite Oranı n (%)	20 (13,0)

FU: Fluorourasil KT: Kemoterapi FOLFOX: 5-Fluorourasil+ Folinik Asit+ Okzaliptatin, FOLFİRİ: 5-Fluorourasil+ Folinik Asit+ İrinotekan XELOX: Kapesitabin + Okzaliptatin

4.2. Metastatik Olmayan Hastaların Laboratuvar Verileri

Metastatik olmayan hastaların tanı anındaki laboratuvar verileri **Tablo 6**'te ayrıntılı gösterilmiştir.

Tablo 6. Metastatik Olmayan Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Verileri

Laboratuvar Parametreleri	Değer (ortalama±standart sapma)
Hb	11,9±2,0
WBC	8,2±2,6
Plt	292,3±97,1
Mutlak nötrofil	5,2±2,2
Mutlak lenfosit	2,15±1,00
Mutlak monosit	0,62±0,24
MLR	0,33±0,21
PLR	170,5±140,1
NLR	3,0±3,0
MPV	8,2±1,1
Albumin	3,9±0,5
LDH	187,4±55,5
CRP	26,3±43,8
Ca	9,2±0,6
P	3,5±0,6
CEA	3,7±6,4
CA19-9	20,9±40,6
AFP	3,0±3,8

Hb: Hemoglobin WBC: Beyaz Küre Plt: Trombosit MLR: Monosit Lenfosit Oranı NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı PLR: Trombosit Lenfosit Oranı, LDH: Laktat Dehidrogenaz, Ca: Kalsiyum P: Fosfor CEA: Karsiyoembriyonik antijen AFP: Alfa Feto Protein, CA 19-9: Karbonhidrat Antijen 19-9

4.3. Metastatik Olmayan 70 Yaş Altı ve Üstü Hastaların

Demografik, Klinik ve Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Metastatik olmayan 70 yaş altındaki ve üstündeki hastaları karşılaştırdığımızda; 70 yaş altındaki 25 hastanın (%35,2) kadın, 46 hastanın (%64,8) erkek; 70 yaş üstü 32 hastanın (%38,6) kadın, 51 hastanın (%61,4) erkek olduğu görülmüştür (p=0,668).

Hastaların tanı anında en az bir komorbiditeye sahip olma oranı 70 yaş üstündeki hastalarda anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (%71,1; %50,7, p=0,010). Hastaların tanı anında sırasıyla hipertansiyon ve koroner arter hastalığına sahip olma oranları 70 yaş üstündeki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,026; p=0,021). Hastaların tanı anında diyabet, kronik böbrek

yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği komorbidleri görülme sıklığı açısından her iki hasta grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Metastatik Olmayan 70 Yaş Altı ve Üstündeki Hastaların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Klinik Parametre	70 Yaş Üstü Hastalar n=83	70 Yaş Altı Hastalar n=71	P değeri
Yaş (yıl) ortanca (minimum- maksimum)	76,3 (70,97-90,87)	60,6 (38,67-69,68)	<0,001
Cinsiyet n (%)			
Kadın	32 (38,6)	25 (35,2)	0,668
Erkek	51 (61,4)	46 (64,8)	
Komorbidite n (%)	59 (71,1)	36 (50,7)	0,010
Tanı Anında Komorbidite n (%)			
Diyabet	22 (26,5)	18 (25,4)	0,871
Hipertansiyon	50 (60,2)	30 (42,3)	0,026
Koroner Arter Hastalığı	20 (24,1)	7 (9,9)	0,021
Kronik Böbrek Yetmezliği	6 (7,2)	2 (2,8)	0,288
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	7 (8,4)	3 (4,2)	0,343
Konjestif Kalp Yetmezliği	6 (7,2)	5 (7,0)	0,964

Metastatik olmayan hastalarda 70 yaş altı ve üstündeki hastaları karşılaştırdığımızda; en sık her iki yaş grubunda da tümör histolojisinin en sık adenokarsinom tipinde olduğu görülmüştür ve tümör histolojisi dağılımı açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmemiştir (%97,6, %95,8; p= 0,331).

Tümör yerleşiminin en sık her iki yaş grubunda da sigmoid kolonda olduğu görülmüştür (%45,8, %35,2). Tümör yerleşim yerleri arasında 70 yaş altındaki ve üzerindeki hastalarda anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,335).

Hastalarda perinöral invazyon görülme oranı 70 yaş üstünde daha fazla olarak görülmüştür ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (%18,1, %14,1; p=0,503).

Hastalarda lenfatik invazyon görülme oranı 70 yaş üstünde daha fazla olarak görülmüştür ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (%34,9, %32,4; p=0,739).

70 yaş altındaki hastalarda MSI-H tümör saptanma sıklığı istatistiksel olarak daha fazla saptanmıştır (%1,2, %12,7; p=0,006).

Tablo 8. 70 Yaş Altı ve Üstündeki Hastaların Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Histolojik Ve Klinik Parametre	70 Yaş Üstü Hastalar n=83	70 Yaş Altı Hastalar n=71	P değeri
Tümör histolojisi n (%)			
Adenokarsinom	81 (97,6)	68 (95,8)	0,331
Karsinoid tümör	1 (1,2)	3 (4,2)	
Skuamöz hücreli karsinom	1 (1,2)	0 (0,0)	
Tümör yerleşim yeri n (%)			
Sigmoid kolon	38 (45,8)	25 (35,2)	0,335
İnen kolon	9 (10,8)	7 (9,9)	
Transvers kolon	5 (6,0)	9 (12,7)	
Çıkan kolon	15 (18,1)	19 (26,8)	
Çekum	16 (19,3)	11 (15,5)	
Diferansiasyon derecesi n (%)			
Kötü	5 (6,0)	5 (7,0)	0,961
Orta	16 (19,3)	13 (18,3)	
İyi	62 (74,7)	53 (74,6)	
Tümör Patolojik Özellikleri n (%)			
Perinöral invazyon	15 (18,1)	10 (14,1)	0,504
Lenfatik invazyon	29 (34,9)	23 (32,4)	0,739
Vasküler invazyon	6 (7,2)	7 (9,9)	0,558
Tümör deposit	3 (3,6)	3 (4,2)	1,000
Tümör tomurcuklanması	49 (59,0)	35 (49,3)	0,226
RAS durumu n (%)			
<i>Wild</i>	81 (97,6)	71 (100,0)	0,500
Kras mutant	2 (2,4)	0 (0,0)	
BRAF durumu n (%)			
<i>Wild</i>	83 (100,0)	71 (98,6)	0,461
Mutant	0 (0,0)	1 (1,4)	
MSI durumu n (%)			
Stabil	82 (98,8)	62 (87,3)	0,006
<i>High</i>	1 (1,2)	9 (12,7)	

MSI: Microsatellite instability RAS: Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog BRAF: V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

Metastatik olmayan hastalarda 70 yaş altı ve üstündeki hastaları karşılaştırdığımızda; hastaların en fazla her iki yaş grubunda da karın ağrısı ile başvurdukları görülmüştür (%47, %53,3). Hastaların başvuru klinikleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,736$).

TNM evrelemesine göre; 70 yaş üstü hastalardan; 6 hastanın (%7,2) Evre 1, 43 hastanın (%51,8) Evre 2, 34 hastanın (%41) Evre 3 olduğunu; 70 yaş altı hastalardan; 6 hastanın (%8,5) Evre 1, 40 hastanın (%56,3) Evre 2, 25 hastanın (%35,2) Evre 3 olduğu saptanmıştır ($p=0,769$).

70 yaş üstü hastalardan 32 hastanın (%38,6); 70 yaş altındaki hastalardan 22 hastanın (%31) lenf nodu tutulumu olduğu görülmüştür ($p=0,327$).

70 yaş altı hastalardan cerrahi sırasında ortalama olarak 25; 70 yaş altı hastalardan ortalama olarak 19 lenf nodu çıkarıldığı saptanmıştır ($p=0,003$).

70 yaş üstünde 82 hastanın (%98,8); 70 yaş altında ise 70 hastanın (%98,6) cerrahi öyküsünün olduğu görülmüştür ($p=1,000$). Geriye kalan 2 hastanın da genel durum bozukluğu ve kötü performans durum skalası nedeniyle cerrahiye uygun görülmedikleri görülmüştür.

70 yaş altı 18 hasta (%25,4); 70 yaş üstü 20 hasta (%24,1) sadece cerrahi tedavi almıştır. Adjuvan kemoterapi olarak 70 yaş altı 27 hasta (%38); 70 yaş üstü 37 hasta (%44,6) 5-FU ve okzaliptatin bazlı kemoterapi rejimleri almıştır. Her iki hasta grubunun aldığı adjuvan kemoterapi rejimi oranları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,788$).

70 yaş üstü hastalarda doz azaltımına ihtiyaç duyulma oranı daha yüksek saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (%13,3'e karşı %9,9; $p=0,513$).

Nüks ve mortalite oranları açısından her iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,175$; $p=0,286$).

Tablo 9. Metastatik Olmayan 70 Yaş Altı ve Üstündeki Hastaların Klinik Özelliklerinin ve Tedavi Verilerinin Karşılaştırılması

Klinik ve Tedavi Parametreleri	70 Yaş Üstü Hastalar n=83	70 yaş Altı Hastalar n=71	P değeri
Başvuru yakınması n (%)			
Karın ağrısı	39 (47,0)	38 (53,5)	0,736
Barsak alışkanlığında değişiklik	12 (14,5)	9 (12,7)	
Hematokezya/melana	23 (27,7)	20 (28,2)	
Halsizlik	8 (9,6)	3 (4,2)	
Kilo kaybı	1 (1,2)	1 (1,4)	
Evre n (%)			
Evre 1	6 (7,2)	6 (8,5)	0,769
Evre 2	43 (51,8)	40 (56,3)	
Evre 3	34 (41,0)	25 (35,2)	
Tanı anında lenf nodu tutulumu	32 (38,6)	22 (31,0)	0,327
Çıkarılan lenf nodu sayısı ortanca (minimum-maksimum)	19 (0-66)	25 (0-102)	0,003
Lenf nodu tutulumu sayısı ortanca (minimum-maksimum)	0 (0-10)	0 (0-15)	0,317
Cerrahi Öyküsü n (%)	82 (98,8)	70 (98,6)	1,000
Cerrahi sınır pozitifliği n (%)	1 (1,2)	2 (2,8)	0,595
Birinci Sıra Kemoterapi Rejim Öyküsü n (%)			
Yok	20 (24,1)	18 (25,4)	0,788
5-FU ve Okzaliptatin Rejimleri (FOLFOX, XELOX)	37 (44,6)	27 (38,0)	
Tek ajan kapesitabin	16 (19,3)	14 (19,7)	
FOLFİRİ ve Diğer Rejimler	10 (12,0)	12 (16,9)	
KT aldığı kür sayısı ortanca (minumum-maksimum)	7 (0-12)	6 (0-12)	0,450
KT doz azaltılması n (%)			
Orjinal doz	72 (86,7)	64 (90,1)	0,513
Doz azaltımı yapılmış	11 (13,3)	7 (9,9)	
Doz azaltımı yapılan kür n (%)			
1. Kür	3 (3,6)	3 (4,2)	0,170
2. Kür	1 (1,2)	0 (0,0)	
3. Kür	0 (0,0)	3 (4,2)	
4. Kür	3 (3,6)	0 (0,0)	
5. Kür Ve Sonraki Kürler	4 (4,8)	1 (1,4)	
Nüks oranı n (%)	13 (15,7)	6 (8,5)	0,175
Mortalite oranı n (%)	13 (15,7)	7 (9,9)	0,286

FU: Fluorourasil KT: Kemoterapi FOLFOX: 5-Fluorourasil+ Folinik Asit+ Okzaliptatin, FOLFİRİ: 5-Fluorourasil+ Folinik Asit+ İrinotekan XELOX: Kapesitabin + Okzaliptatin

4.4. Metastatik Olmayan 70 Yaş Altı ve Üstü Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Metastatik olmayan 70 yaş altında ve üstündeki hastaların tanı anındaki laboratuvar verilerinin karşılaştırılması ayrıntılı olarak Tablo 10’da gösterilmiştir.

70 yaş altındaki ve üstündeki metastatik olmayan hastaları karşılaştırdığımızda; 70 yaş üstü hastalarda MLR değerinin ortanca olarak 0,3; 70 yaş altı hastalarda 0,25 olduğu görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p= 0,018).

70 yaş üstündeki hastalarda CEA değerinin ortanca 2,7 ng/mL; 70 yaş altındaki hastalarda ortanca olarak 1,8 ng/mL olduğu görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,019).

Tablo 10. Metastatik Olmayan 70 Yaş Altı Ve Üstündeki Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Labaratuvar Parametreleri Median değer (minimum- maksimum)	70 yaş üstü n=81	70 yaş altı n=73	P değeri
Hb ortalama± standart sapma	11,8±1,8	12,0±2,3	0,516
WBC	7,7 (3,1-20,4)	8,4 (2,5-18,8)	0,147
Plt	282,0 (112-513)	292 (129-546)	0,407
Mutlak nötrofil	4,7 (1,4-14,3)	5,1 (1,5-15,7)	0,470
Mutlak lenfosit	1,9 (0,3-8,1)	2,1 (0,7-5,8)	0,064
Mutlak monosit	0,6 (0,1-1,8)	0,6 (0,3-1,7)	0,249
MLR	0,30 (0,09-1,66)	0,25 (0,02-1,00)	0,018
PLR	145,8 (25,1-1263,3)	130,0 (40,2-734,2)	0,287
NLR	2,27 (0,66-26,60)	2,14 (0,65-11,50)	0,340
MPV	7,8 (5,8-11,5)	8,3 (6,0-12,0)	0,083
LDH	174,0 (99,0-324,0)	175,5 (118,0-459,0)	0,117
CRP	7,2 (0-212)	6,3 (0-208)	0,532
Kalsiyum	9,2 (6,6-10,5)	9,5 (7,3-10,4)	0,085
P	3,5 (1,5-4,7)	3,5 (2,1-5,0)	0,376
CEA	2,7 (0,5-73,6)	1,8 (0,6-15,8)	0,019
CA19-9	13,8 (0,8-207,8)	10,8 (0,8-397,2)	0,393
AFP	2,0 (1,3-7,7)	2,0 (1,1-25,0)	0,784
Albumin	4,0 (2,6-4,8)	4,0 (2,9-5,0)	0,110

Hb: Hemoglobin WBC: Beyaz Küre Plt: Trombosit MLR: Monosit Lenfosit Oranı NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı PLR: Trombosit Lenfosit Oranı, LDH: Laktat Dehidrogenaz, Ca: Kalsiyum P: Fosfor CEA: Karsiyoembriyonik antijen AFP: Alfa Feto Protein, CA 19-9: Karbonhidrat Antijen 19-9

4.5. Metastatik Olan Hastaların Demografik, Klinik ve Histopatolojik Özellikleri

Metastatik olan 52 hastanın ortalama yaşı $69,1 \pm 11,7$ olarak hesaplanmıştır. 23 hasta (%44,2) kadın, 29 hasta (%55,8) erkektir. Tanı anında en az bir komorbiditeye sahip olan hastaların sayısı 34 (%65,4) olarak hesaplanmıştır. Tanı anında 15 hastada (%28,8) diyabet, 24 hastada (%46,2) hipertansiyon, 8 hastada (%15,4) koroner arter hastalığı, 1 hastada (%1,9) kronik böbrek yetmezliği, 6 hastada (%11,5) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 5 hastada (%9,6) konjestif kalp yetmezliği komorbidlerinin olduğu görülmüştür.

Tablo 11. Metastatik Olan Hastaların Demografik Özellikleri

Yaş (yıl) ortalama $\pm$ standart sapma	69,1 $\pm$ 11,7
Cinsiyet n (%)	
Kadın	23 (44,2)
Erkek	29 (55,8)
Komorbidite n (%)	34 (65,4)
Tanı Anında Komorbidite n (%)	
Diyabet	15 (28,8)
Hipertansiyon	24 (46,2)
Koroner Arter Hastalığı	8 (15,4)
Kronik Böbrek Yetmezliği	1 (1,9)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	6 (11,5)
Konjestif Kalp Yetmezliği	5 (9,6)

Tümör histopatolojik özelliklerine baktığımızda; metastatik hastalardan 48 hastanın (%92,3) adenokarsinom, 2 hastanın (%3,8) karsinoid tümör ve 2 hastanın (%3,8) skuamöz hücreli karsinom tipinde olduğu görülmüştür.

Hastalardan 24 hastanın (%46,2) tümörü sigmoid kolonda, 7 hastanın (%13,5) inen kolonda, 3 hastanın (%5,8) transvers kolonda, 8 hastanın (%15,4) çıkan kolonda, 10 hastanın (%19,2) çekumda yerleşim gösterdiği bulunmuştur.

28 hastanın (%53,8) tümör diferansiasyonunun iyi, 18 hastanın (%34,6) orta ve 6 hastanın (%11,5) kötü olduğu bulunmuştur.

13 hastada (%25) perinöral invazyon, 23 hastada (%44,2) lenfatik invazyon, 12 hastada (%23,1) vasküler invazyon, 9 hastada (%17,3) tümör depositi, 23 hastada (%44,2) tümör tomurcuklanması görüldüğü saptanmıştır.

34 hastanın (%65,4) RAS *wild*, 17 hastanın (%32,7) K-RAS mutant olduğu, 1 hastanın (%1,9) N-RAS mutant, 51 hastanın (%98,1) BRAF *wild*, 1 hastanın (%1,9) BRAF mutant, 49 hastanın (%94,2) MSI stabil, 3 hastanın (%5,8) MSI-H olduğu saptanmıştır.

Tanı anında 31 hastanın (%59,6) metastatik olduğu görülmüştür. Tanı anında 22 hastanın (%42,3) karaciğer metastazı, 3 hastanın (%5,8) akciğer metastazı, 2 hastanın (%3,8) kemik metastazı, 16 hastanın (%30,8) periton metastazı olduğu görülmüştür.

Tablo 12. Metastatik Olan Hastaların Histopatolojik Özellikleri

Klinik ve Patolojik Parametre	n (%)
Tümör histolojisi n (%)	
Adenokarsinom	48 (92,3)
Karsinoid tümör	2 (3,8)
Skvamöz hücreli karsinom	2 (3,8)
Tümör yerleşim yeri n (%)	
Sigmoid kolon	24 (46,2)
İnen kolon	7 (13,5)
Transvers kolon	3 (5,8)
Çıkan kolon	8 (15,4)
Çekum	10 (19,2)
Diferansiasyon derecesi n (%)	
Kötü	6 (11,5)
Orta	18 (34,6)
İyi	28 (53,8)
Tümörün patolojik özellikleri n (%)	
Perinöral invazyon	13 (25,0)
Lenfatik invazyon	23 (44,2)
Vasküler invazyon	12 (23,1)
Tümör depositi	9 (17,3)
Tümör tomurcuklanması	23 (44,2)
RAS durumu n (%)	
<i>Wild</i>	34 (65,4)
Kras mutant	17 (32,7)
Nras mutant	1 (1,9)
BRAF durumu n (%)	
<i>Wild</i>	51 (98,1)
Mutant	1 (1,9)
MSI durumu n (%)	
Stabil	49 (94,2)

<i>High</i>	3 (5,8)
Tanı anında metastaz durumu n (%)	31 (59,6)
Tanı Anında Metastaz n (%)	
Karaciğer Metastazı	22 (42,3)
Akciğer Metastazı	3 (5,8)
Kemik Metastazı	2 (3,8)
Periton Metastazı	16 (30,8)

MSI: Microsatellite instability RAS: Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog BRAF: V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

Metastatik hastalardan; 26 hastanın (%50) karın ağrısı, 6 hastanın (%11,5) barsak alışkanlığında değişiklik, 17 hastanın (%32,7) hematokezya ve melena, 2 hastanın (%3,8) halsizlik, 1 hastanın (%1,9) kilo kaybı ile kliniğe başvurduğu görülmüştür.

Tanı anında 30 hastada (%57,7) lenf nodu tutulumu olduğu görülmüştür. Cerrahi sırasında ortalama $21,2 \pm 17,0$ sayıda lenf nodu çıkarılmıştır ve ortalama $2,5 \pm 4,2$ sayıda lenf nodunda hastalık tutulumu olduğu görülmüştür.

46 hastanın (%88,4) cerrahi öyküsü olduğu görülmüştür. Bu hastalardan 22 hastanın (%42,3) tanı sırasında metastatik olmadığı ve primer olarak kolon cerrahisi olduğu ve daha sonra izlem sırasında metastaz geliştiği görülmüştür. 24 hastada (%46,2) metastazektomi öyküsünün olduğu görülmüştür. İlk sıra kemoterapilerde 38 hastanın (%73,3) 5-FU ve okzaliptatin bazlı rejimler, 3 hastanın (%5,8) tek ajan kapesitabin, 9 hastanın (%17,3) FOLFİRİ ve diğer rejimlerle kemoterapi aldığı görülmüştür. 10 hastada (%19,2) kemoterapi sırasında doz azaltımına ihtiyaç duyulduğu görülmüştür. 19 hastanın (%36,5) Anti-VEGF tedavi, 9 hastanın (%17,3) Anti EGFR tedavi ve diğer biyolojik ajan tedavilerini aldığı görülmüştür.

45 hastanın (%86,5) izlem süresi içinde progrese olduğu görülmüştür. 18 hastada (%34,6) izlem süresi içinde mortalite gözlenmiştir.

İkinci sıra kemoterapiye ihtiyaç duyan hastalarda 8 hastanın (%15,4) 5-FU ve okzaliptatin bazlı rejimler, 7 hastanın (%13,5) tek ajan kapesitabin, 21 hastanın (%40,4) FOLFİRİ ve diğer rejimlerle tedavi aldığı; üçüncü sıra kemoterapiye ihtiyaç duyan 6 hastanın (%11,5) tek ajan kapesitabin, 11 hastanın (%21,2) FOLFİRİ ve diğer rejimler aldığı; dördüncü sıra kemoterapiye ihtiyaç duyan 3 hastanın (%5,8) FOLFİRİ ve diğer rejimlerle tedavi aldığı görülmüştür.

Tablo 13. Metastatik Olan Klinik Özellikleri ve Tedavi Verileri

Klinik ve Tedavi Parametreleri	n (%)
Başvuru yakınması n (%)	
Karın ağrısı	26 (50,0)
Barsak alışkanlığında değişiklik	6 (11,5)
Hematokezya/melana	17 (32,7)
Halsizlik	2 (3,8)
Kilo kaybı	1 (1,9)
Tanı anında lenf nodu tutulumu n (%)	30 (57,7)
Çıkarılan lenf nodu sayısı ortalama± standart sapma	21,2±17,0
Lenf nodu tutulumu sayısı ortalama± standart sapma	2,5±4,2
Cerrahi Öyküsü n (%)	46 (88,4)
Metastazektomi Öyküsü n (%)	24 (46,2)
Birinci Sıra Kemoterapi Rejim Öyküsü n (%)	
5-FU ve Okzaliptatin Rejimleri (FOLFOX, XELOX)	38 (73,1)
Tek ajan kapesitabin	3 (5,8)
FOLFİRİ ve Diğer Rejimler	9 (17,3)
KT aldığı kür sayısı ortanca (minimum-maksimum)	7 (0-36)
KT doz azaltılması n (%)	
Orjinal doz	42 (80,8)
Doz azaltımı yapılmış	10 (19,2)
Doz azaltımı yapılan kür n (%)	
1. Kür	2 (3,8)
2. Kür	4 (7,7)
3. Kür	1 (1,9)
4. Kür	2 (3,8)
5. Kür ve Sonraki Kürlerde	1 (1,9)
Biyolojik ajan öyküsü n (%)	
Anti VEGF Tedavi (Bevasizumab)	19 (36,5)
Anti EGFR Tedavi ve Diğer (Setuksimab ve Panitumumab)	9 (17,3)
Biyolojik ajan kür sayısı median (minumum-maksimum)	0 (0-24)
İkinci Sıra Kemoterapi Öyküsü n (%)	
5-FU ve Okzaliptatin Rejimleri (FOLFOX, XELOX)	8 (15,4)
Tek ajan kapesitabin	7 (13,5)
FOLFİRİ ve Diğer Rejimler	21 (40,4)
Üçüncü Sıra Kemoterapi Öyküsü n (%)	
Tek ajan kapesitabin	6 (11,5)
FOLFİRİ ve Diğer Rejimler	11 (21,2)
Dördüncü Sıra Kemoterapi Öyküsü n (%)	
FOLFİRİ ve Diğer Rejimler	3 (5,8)
Progresyon Oranı n (%)	45 (86,5)
Mortalite Oranı n (%)	18 (34,6)

FU: Fluorourasil KT: Kemoterapi FOLFOX: 5-Fluorourasil+ Folinik Asit+ Okzaliptatin, FOLFİRİ: 5-Fluorourasil+ Folinik Asit+ İrinotekan XELOX: Kapesitabin + Okzaliptatin

4.6. Metastatik Olan Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Özellikleri

Metastatik olan hastaların tanı anındaki laboratuvar verileri **Tablo 14**'te gösterilmiştir.

Tablo 14.Metastatik Olan Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Özellikleri

Labaratuvar Parametreleri	Değer (ortalama±standart sapma)
Hb	12,1±1,7
WBC	8,3±2,1
Plt	299,2±130,8
Mutlak nötrofil	5,4±2,0
Mutlak lenfosit	1,93±0,79
Mutlak monosit	0,70±0,24
MLR	0,43±0,26
PLR	172,9±84,9
NLR	3,4±2,4
MPV	8,4±1,2
Albumin	3,8±0,7
LDH	245,3±264,4
CRP	34,1±60,9
Ca	9,1±0,8
P	3,5±0,5
CEA	88,8±415,7
CA19-9	430,3±1625,6
AFP	9,0±32,4

Hb: Hemoglobin WBC: Beyaz Küre Plt: Trombosit MLR: Monosit Lenfosit Oranı NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı PLR: Trombosit Lenfosit Oranı, LDH: Laktat Dehidrogenaz, Ca: Kalsiyum P: Fosfor CEA: Karsiyoembriyonik antijen AFP: Alfa Feto Protein, CA 19-9: Karbonhidrat Antijen 19-9

4.7. Metastatik Olan 70 Yaş Altı ve Üstü Hastaların Demografik, Klinik ve Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Metastatik olan hastalardan 70 yaş üstünde 14 hastanın (%46,7) kadın, 16 hastanın (%53,3) erkek olduğu; 70 yaş altında 9 hastanın (%40,9) kadın, 13 hastanın (%59,1)

erkek olduğu görülmüştür, cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p= 0,680).

Tanı anında 70 yaş üstündeki 21 hastanın (%70); 70 yaş altındaki 13 hastanın (%59,1) en az bir komorbiditeye sahip olduğu görülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,414).

Tanı anında 70 yaş üstündeki 11 hastanın (%36,7) ,70 yaş altındaki 4 hastanın (%18,2) diyabet komorbidinin olduğu görülmüştür (p= 0,871).

Tanı anında 70 yaş üstündeki 16 hastanın (%53,3) ,70 yaş altındaki 8 hastanın (%36,4) hipertansiyon komorbidinin olduğu görülmüştür (p=0,225).

Tanı anında 70 yaş üstündeki 4 hastanın (%13,3) ,70 yaş altındaki 4 hastanın (%18,2) koroner arter hastalığı komorbidinin olduğu görülmüştür(p=0,632).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği komorbiditelerinin görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,685, p=0,073, p= 0,387).

Tablo 15. 70 Yaş Altı ve Üstü Metastatik Hastaların Demografik Özellikleri

Klinik Parametre	70 Yaş Üstü Hastalar n=30	70 Yaş Altı Hastalar n=22	P değeri
Yaş (yıl) ortanca (minimum- maksimum)	74,3 (70,37-87,30)	60,3 (34,70-69,94)	<0,001
Cinsiyet n (%)			
Kadın	14 (46,7)	9 (40,9)	0,680
Erkek	16 (53,3)	13 (59,1)	
Komorbidite n (%)	21 (70,0)	13 (59,1)	0,414
Tanı Anında Komorbidite n (%)			
Diyabet	11 (36,7)	4 (18,2)	0,871
Hipertansiyon	16 (53,3)	8 (36,4)	0,225
Koroner Arter Hastalığı	4 (13,3)	4 (18,2)	0,632
Kronik Böbrek Yetmezliği	1 (3,3)	0 (0,0)	0,387
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	3 (10,0)	3 (13,6)	0,685
Konjestif Kalp Yetmezliği	1 (3,3)	4 (18,2)	0,073

Metastatik olan 70 yaş üstündeki ve 70 yaş altındaki hastalarda en sık adenokarsinom tipinde tümör histolojisi olduğu görülmüştür (%96,7, %86,4) ve tümör histolojisi dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,174$).

Her iki hasta grubunda da tümörün en sık sigmoid kolonda yerleştiği görülmüştür (%46,7'e karşı %45,5) ve tümör yerleşim yerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,364$).

70 yaş altındaki hastalarda perinöral invazyon, vasküler invazyon ve tümör tomurcuklanması daha fazla oranda görülürken; 70 yaş üzerindeki hastalarda tümör depositi ve lenfatik invazyon görülme oranları daha yüksek saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 16).

RAS, BRAF ve MSI mutasyon görülme oranları her iki hasta grubunda benzer olarak görülmüştür (Tablo 16).

Tanı anında metastatik olan hastaların oranı 70 yaş altındaki grupta anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür (%46,7'e karşı %77,3; $p=0,026$).

Tanı anında 70 yaş üstü 11 hastada (%63,3), 70 yaş altı 11 hastada (%50) karaciğer metastazı saptanmıştır ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,336$).

Tanı anında 70 yaş üstü 7 hastada (%23,3), 70 yaş altı 9 hastada (%40,9) periton metastazı saptanmıştır ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,175$).

Tanı anında kemik metastazı saptanan 2 hasta (%9,1) da 70 yaş altındadır ($p=0,174$).

Tanı anında akciğer metastazı saptanan 2 hasta (%9,1) 70 yaş altında ve 1 hasta (%3,3) da 70 yaş üzerindedir ($p=0,567$).

Tablo 16. 70 Yaş Altı ve Üstü Metastatik Hastaların Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Histolojik Ve Klinik Parametre	70 Yaş Üstü Hastalar n=30	70 Yaş Altı Hastalar n=22	P değeri
Tümör histolojisi n (%)			
Adenokarsinom	29 (96,7)	19 (86,4)	0,174
Karsinoid tümör	0 (0,0)	2 (9,1)	
Skuamöz hücreli karsinom	1 (3,3)	0 (0,0)	
Tümör yerleşim yeri n (%)			
Sigmoid kolon	14 (46,7)	10 (45,5)	0,364
İnen kolon	5 (16,7)	2 (9,1)	
Transvers kolon	3 (10,0)	0 (0,0)	
Çıkan kolon	3 (10,0)	5 (22,7)	
Çekum	5 (16,7)	5 (22,7)	
Diferansiasyon derecesi n (%)			
Kötü	2 (6,7)	4 (18,2)	0,201
Orta	13 (43,3)	5 (22,7)	
İyi	15 (50,0)	13 (59,1)	
Tümör Patolojik Özellikleri n (%)			
Perinöral invazyon	7 (23,3)	6 (27,3)	0,746
Lenfatik invazyon	14 (46,7)	9 (40,9)	0,680
Vasküler invazyon	5 (16,7)	7 (31,8)	0,200
Tümör deposit	6 (20,0)	3 (13,6)	0,717
Tümör tomurcuklanması	12 (40,0)	11 (50,0)	0,473
RAS durumu n (%)			
<i>Wild</i>	19 (63,3)	15 (68,2)	0,674
Kras mutant	10 (33,3)	7 (31,8)	
Nras mutant	1 (3,3)	0 (0,0)	
BRAF durumu n (%)			
<i>Wild</i>	29 (96,7)	22 (100,0)	1,000
Mutant	1 (3,3)	0 (0,0)	
MSI durumu n (%)			
Stabil	28 (93,3)	21 (95,5)	1,000
<i>High</i>	2 (6,7)	1 (4,5)	
Tanı anında metastaz durumu n (%)	14 (46,7)	17 (77,3)	0,026
Tanı Anında Metastaz n (%)			
Karaciğer Metastazı	11 (63,3)	11 (50)	0,336
Akciğer Metastazı	1 (3,3)	2 (9,1)	0,567
Kemik Metastazı	0 (0,0)	2 (9,1)	0,174
Periton Metastazı	7 (23,3)	9 (40,9)	0,175

MSI: Microsatellite instability RAS: Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog BRAF: V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

Metastatik olan 70 yaş altındaki ve üstündeki hastaları karşılaştırdığımızda; hastaların kliniğe başvuru şikayetinin en sık her iki hasta grubunda karın ağrısı olduğu görülmüştür (%53,3, %45,5) ve kliniğe başvuru şikayetleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,871$).

Tanı anındaki 70 yaş altındaki hastalarda 13 hastada (%59,1); 70 yaş üzerindeki 17 hastada (%56,7) lenf nodu tutulumu vardır ($p=0,881$). Hastalarda cerrahi sırasında çıkarılan lenf nodu sayısı ve hastalık tutulumu olan lenf nodu sayısı açısından 70 yaş üzerindeki ve altındaki hastalarda anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,140$; $p=0,976$).

70 yaş üstü 26 hastanın (%86,6), 70 yaş altı 20 hastanın (%90,9) cerrahi öyküsü mevcuttur ($p=0,567$). 70 yaş üstü 13 hastanın (%43,3), 70 yaş altı 11 hastanın (%50) metastazektomi öyküsünün olduğu görülmüştür ($p=0,634$). Hastalara verilen birinci sıra kemoterapi sırasında her iki hasta grubunda en sık 5-FU ve okzaliptatin bazlı tedavi rejimlerinin olduğu görülmüştür (%63,3'e karşı %86,4). Hastaların aldıkları kemoterapi rejimleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,199$).

Metastatik hastalarda 70 yaş altındaki hastalarda daha fazla oranda kemoterapi sırasında doz azaltımına ihtiyaç duyulmuştur (%16,7'e karşı %22,7), ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,725$). Doz azaltımı yapılan kürler arasında her iki hasta grubu açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,494$).

70 yaş üstü 10 hastanın (%33,3); 70 yaş altı 9 hastanın (%40,9) Anti VEGF tedavi aldığı görülmüştür. 70 yaş üstü 5 hastanın (%16,7); 70 yaş altında 4 hastanın (%18,2) hastanın Anti EGFR ve diğer biyolojik ajan tedavilerini aldığı görülmüştür ve biyolojik ajan alma oranları açısından 70 yaş altındaki ve üstündeki hastalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,801$).

Metastatik hastaların ikinci, üçüncü ve dördüncü sıra kemoterapi alırken genellikle daha fazla oranda FOLFİRİ ve diğer rejimlerle kemoterapi aldıkları görülmektedir ancak 70 yaş altı ve üstündeki hastalarda kemoterapi rejimleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 17).

70 yaş üstündeki 26 hastada (%86,7) ;70 yaş altındaki 19 hastada (%86,4) progresyon gözlenmiştir ($p=0,975$).

70 yaş üstündeki 11 hastada (%36,7), 70 yaş altındaki 7 hastada (%31,8) mortalite gözlenmiştir ($p=0,717$).

Tablo 17. 70 Yaş Altı ve Üstü Metastatik Hastaların Klinik Özelliklerinin ve Tedavi Verilerinin Karşılaştırılması

Klinik ve Tedavi Parametreleri	70 Yaş Üstü Hastalar n=30	70 yaş Altı Hastalar n=22	P değeri
Başvuru yakınması n (%)			
Karın ağrısı	16 (53,3)	10 (45,5)	0,871
Barsak alışkanlığında değişiklik	3 (10,0)	3 (13,6)	
Hematokezya/melana	9 (30,0)	8 (36,4)	
Halsizlik	1 (3,3)	1 (4,5)	
Kilo kaybı	1 (3,3)	0 (0,0)	
Tanı anında lenf nodu tutulumu	17 (56,7)	13 (59,1)	0,881
Çıkarılan lenf nodu sayısı ortanca (minimum-maksimum)	15,0 (0-63)	18,5 (0-89)	0,140
Lenf nodu tutulumu sayısı ortanca (minimum-maksimum)	0,5 (0-19)	0,5 (0-18)	0,976
Cerrahi Öyküsü n (%)	26 (86,6)	20 (90,9)	0,567
Metastazektomi Öyküsü n (%)	13 (43,3)	11 (50)	0,634
Birinci Sıra Kemoterapi Rejim Öyküsü n (%)			
5-FU ve Okzaliptatin Rejimleri (FOLFOX, XELOX)	19 (63,3)	19 (86,4)	0,199
Tek ajan kapesitabin	3 (10,0)	0 (0,0)	
FOLFİRİ ve Diğer Rejimler	7 (23,3)	2 (9,1)	
KT aldığı kür sayısı ortanca (minimum-maksimum)	8(0-36)	6 (0-36)	0,962
KT doz azaltılması n (%)			
Orjinal doz	25 (83,3)	17 (77,3)	0,725
Doz azaltımı yapılmış	5 (16,7)	5 (22,7)	
Doz azaltımı yapılan kür n (%)			
1. Kür	0 (0,0)	2 (9,1)	0,494
2. Kür	2 (6,7)	2 (9,1)	
3. Kür	1 (3,3)	0 (0,0)	
4. Kür	1 (3,3)	1 (4,5)	
5. Kür Ve Sonraki Kürler	1 (3,3)	0 (0,0)	
Biyolojik ajan öyküsü n (%)			
Anti VEGF Tedavi (Bevasizumab)	10 (33,3)	9 (40,9)	0,801
Anti EGFR Tedavi ve Diğer (Setuksimab ve Panitumumab)	5 (16,7)	4 (18,2)	
Biyolojik Ajan aldığı kür sayısı ortanca (minimum- maksimum)	0(0 -24)	2 (0 -24)	0,592
İkinci Sıra Kemoterapi Rejim Öyküsü n (%)			
5-FU ve Okzaliptatin Rejimleri (FOLFOX, XELOX)	6 (20,0)	2 (9,2)	0,213
Tek ajan kapesitabin	6 (20,0)	1 (4,5)	
FOLFİRİ ve Diğer Rejimler	10 (33,3)	11 (50,0)	
Üçüncü Sıra Kemoterapi Rejim Öyküsü n (%)			
Tek ajan kapesitabin	3 (10,0)	3 (13,6)	0,210
FOLFİRİ ve Diğer Rejimler	4 (13,3)	7 (31,8)	
Dördüncü Sıra Kemoterapi Rejim Öyküsü n (%)			

FOLFİRİ ve Diğer Rejimler	1 (3,3)	2 (9,1)	0,379
Progresyon Oranı n (%)	26 (86,7)	19 (86,4)	0,975
Mortalite oranı n (%)	11 (36,7)	7 (31,8)	0,717

FU: Fluorourasil KT: Kemoterapi FOLFOX: 5-Fluorourasil+ Folinik Asit+ Okzalipatin, FOLFİRİ: 5-Fluorourasil+ Folinik Asit+ İrinotekan XELOX: Kapesitabin + Okzalipatin

4.8. Metastatik Olan 70 Yaş Altı ve Üstü Hastaların Tanı Anındaki

Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Metastatik olan 70 yaş altı ve üstündeki hastaların tanı anındaki laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo 18 'de verilmiştir.

70 yaş altında üstündeki ve 70 yaş altındaki metastatik hastaların tanı anındaki laboratuvar verilerini karşılaştırdığımızda mutlak monosit ve MLR değerleri arasında anlamlı fark görülmüştür (p=0,006; p=0,037).

Tablo 18. 70 Yaş Altı ve Üstü Metastatik Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Verileri

Laboratuvar Parametreleri Ortanca değer (minimum- maksimum)	70 yaş üstü n=30	70 yaş altı n=22	P değeri
Hb ortalama±standart sapma	12,3±1,7	11,9±1,8	0,374
WBC ortalama±standart sapma	8,1±1,9	8,4±2,3	0,596
Plt	280(138-777)	302(145-743)	0,410
Mutlak nötrofil	5,3 (2,0-8,6)	4,8 (3,4-12,7)	0,690
Mutlak lenfosit	1,9 (0,7-3,6)	1,7 (0,9-3,6)	0,753
Mutlak monosit	0,8 (0,4-1,3)	0,6 (0,3-0,9)	0,006
MLR	0,41 (0,20-1,30)	0,33 (0,11-1,00)	0,037
PLR	144,9 (77,4-298,8)	150,0 (65,0-476,6)	0,970
NLR	2,96 (0,69-8,88)	2,47 (1,33-14,10)	0,985
MPV	8,4 (6,7-11,4)	7,8 (6,9-12,2)	0,308
Albumin	4,1 (2,4-4,9)	4,0 (2,1-4,8)	0,452
LDH	183 (98-1888)	201 (96-332)	0,287
CRP	5,7 (0-143)	14,9 (1-301)	0,138
Ca	9,3 (6,6-10,2)	9,2 (6,8-10,2)	0,499
P	3,5 (2,1-4,4)	3,6 (2,9-4,5)	0,449
CEA	7,7 (0,7-2969,2)	5,5 (1,2-350,3)	0,387
CA19-9	12,9 (0,8-10315,0)	19,2 (0,6-2929,1)	0,689
AFP	2,6 (0,9-6,6)	1,9 (0,4-171,0)	0,482

Hb: Hemoglobin WBC: Beyaz Küre Plt: Trombosit MLR: Monosit Lenfosit Oranı NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı PLR: Trombosit Lenfosit Oranı, LDH: Laktat Dehidrogenaz, Ca: Kalsiyum P: Fosfor CEA: Karsinoembriyonik antijen AFP: Alfa Feto Protein, CA 19-9: Karbonhidrat Antijen 19-9

4.9. Hastaların Demografik Özelliklerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

70 yaş altındaki tüm hastaların ortalama sağkalımı 123.3 ± 6.8 ay; 70 yaş üstündeki hastaların 121.8 ± 6.3 ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,611$).

Cinsiyet dağılımına baktığımızda çalışmaya alınan tüm kadınların ortalama sağkalımı $115.4 \pm 6,6$ ay olduğu; tüm erkeklerin ortalama sağkalımı $129.1 \pm 6,3$ ay olduğu görülmüştür ($p=0,064$).

Tablo 19. Hastaların Demografik Özelliklerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Hastaların Demografik Özellikler	GS (ay) Ortalama $\pm$ standart sapma	95%GA	P değeri
Yaş grupları			
<70 yaş	123.3 ± 6.8	110.0-136.6	0,611
>70 yaş	121.8 ± 6.3	109.4-134.2	
Cinsiyet			
Kadın	115.4 ± 6.6	102.5-128.3	0,064
Erkek	129.1 ± 6.3	116.7-141.5	

GS: Genel Sağkalım GA: Güven Aralığı

4.10. Hastaların Klinik, Histopatolojik Özelliklerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Evre 1 ve Evre 2 hastalarda GS; %95 GA ile beraber 150.2 ± 5.5 ay bulunurken, Evre 3 Hastalarda 132.3 ± 7.1 ay, Evre 4 Hastalarda ise 72.0 ± 8.0 ay bulunmuştur ($p=<0,001$).

Tanı anında metastatik olmayan hastalarda GS; %95 GA ile 137.0 ± 4.7 ay bulunurken, tanı anında metastatik olan hastalarda 45.5 ± 8.0 ay bulunmuştur ($p=<0,001$).

Tanı anında lenf nodu tutulumu olan hastalarda GS; 104.5 ± 7.3 ay olarak bulunurken, lenf nodu tutulumu olmayanlarda $137,0 \pm 5,7$ ay bulunmuştur ($p<0,001$).

Tanı anında kötü diferansiye tümöre sahip olan hastalarda GS; 86.3 ± 16.5 ay olarak bulunurken, iyi diferansiye olanlarda 129.3 ± 5.0 ay bulunmuştur ($p=0,007$).

Lenfatik invazyon ve tümör tomurcuklanması görülmesinin GS açısından fark yaratmadığı bulunmuştur (Tablo 16).

Vasküler invazyon olanlarda GS; 93.8 ± 13.3 ay bulunurken, olmayanlarda 127.5 ± 5.3 ay bulunmuştur ($p=0,032$).

RAS durumuna bakıldığında mutant hastaların belirgin şekilde daha az bir GS'ye sahip olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). BRAF mutasyonu; mutant olan hastalarda GS daha az bulunmuştur ($p=0.028$). MSI-H ve stabil olan hastaların GS arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,081$).

Birinci sıra kemoterapi sırasında 5-FU ve okzaliptin bazlı rejimlerle kemoterapi alan hastaların; tek ajan kapesitabin, FOLFİRİ ve diğer kemoterapi rejimlerini alan hastalara göre daha uzun bir GS'ye sahip olduğu bulunmuştur ($p=0003$).

Kemoterapi doz azaltımı yapılan hastaların GS'si; 83.1 ± 10.5 ay olarak bulunurken; doz azaltımına ihtiyaç duyulmayan hastaların GS'si; 127.6 ± 5.1 ay olarak bulunmuştur ($p=0,016$).

Tablo 20. Hastaların Klinik, Histopatolojik Özelliklerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Hastaların Özellikleri	GS (ay) Ortalama $\pm$ standart sapma	95%GA	P değeri
Evre grupları Evre 1-2 Hastalar Evre 3 Hastalar Evre 4 Hastalar	150.2 ± 5.5 132.3 ± 7.1 72.0 ± 8.0	139.4-161.0 118.4-146.3 56.3-87.6	<0.001
Tanı anında metastaz Yok Var	137.0 ± 4.7 45.5 ± 8.0	102.5-128.3 29.9-61.2	<0.001
Tanı anında LN metastazı Yok Var	137.0 ± 5.7 104.5 ± 7.3	125.7-148.3 90.2-118.7	<0.001
Diferansiasyon derecesi İyi Orta Kötü	129.3 ± 5.0 110.7 ± 9.2 86.3 ± 16.5	119.4-139.2 92.6-128.8 54.0-118.5	0.007
Lenfatik invazyon Yok	127.7 ± 6.1	115.9-139.6	0.235

Var	113.6±7.2	99.4-127.2	
Vasküler invazyon			
Yok	127.5±5.3	117.0-137.9	0.032
Var	93.8±13.3	67.8-119.8	
Tümör tomurcuklanması			
Yok	117.8±6.3	105.5-130.2	0.712
Var	127.0±6.7	113.9-140.1	
RAS durumu			
<i>Wild</i>	132.2±4.9	122.5-141.8	<0.001
Mutant (Kras+Nras)	56.0±10.8	34.8-77.2	
BRAF durumu			
<i>Wild</i>	124.9±4.9	115.3-134.6	0.028
Mutant	69.1±18.9	32.0-106.1	
MSI durumu			
Stabil	125.3±5.0	115.6-135.0	0.081
<i>High</i>	63.1±10.0	44.4-81.9	
Birinci KT			
5-FU ve Okzaliplatin-bazlı Rejimler (FOLFOX-XELOX)	129.3±6.2	117.2-141.5	0.003
Tek ajan kapesitabin	104.5±7.3	90.2-118.7	
FOLFİRİ ve Diğer Rejimler	77.3±11.0	55.8-98.9	
KT doz azaltılması			
Orijinal doz	127.6±5.1	117.6-137.5	0.016
Doz azaltımı yapılmış	83.1±10.5	62.5-103.7	

GS: Genel Sağkalım KT: Kemoterapi, MSI: Mikrosatellit İnstabilite, LN: Lenf Nodu GA: Güven Aralığı FU: Fluorourasil FOLFOX: 5-Fluorourasil+ Folinik Asit+ Okzaliplatin, FOLFİRİ: 5-Fluorourasil+ Folinik Asit+ İrinotekan XELOX: Kapesitabin + Okzaliplatin MSI: Mikrosatellite instability RAS: Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog BRAF: V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

4.11. Hastaların Tanı Anı Laboratuvar Değerlerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Tanı anındaki MLR 0,38 altında olan hastalarda GS; 137.8±5.3 ay bulunurken, 038 e eşit ve daha yüksek olan hastalarda 90.1±8.7 ay bulunmuştur (p=<0.001).

Nötrofil lenfosit oranı 3.15 altında olan hastalarda GS; 137.7±5.2 ay olarak bulunmuştur, 3,15'e eşit ve yüksek olan değerlere sahip hastalarda 84.9±8.9 ay bulunmuştur (p=<0,001).

CEA değeri 4 ng/mL altında olan hastalarda GS; 142.1±5.1 ay olarak hesaplanmışken, 4 ng/mL eşit ve daha yüksek değerlere sahip hastalarda 92.3±7.7 ay olarak bulunmuştur (p=<0,001).

CA19-9 değeri; 43,2 U/mL altında olan hastalarda GS; 135.4±5.2 ay olarak hesaplanmıştır, 43,2 U/mL'e eşit ve daha yüksek değerlere sahip hastalarda 70.5±11.5 ay olarak bulunmuştur (p=<0,001)

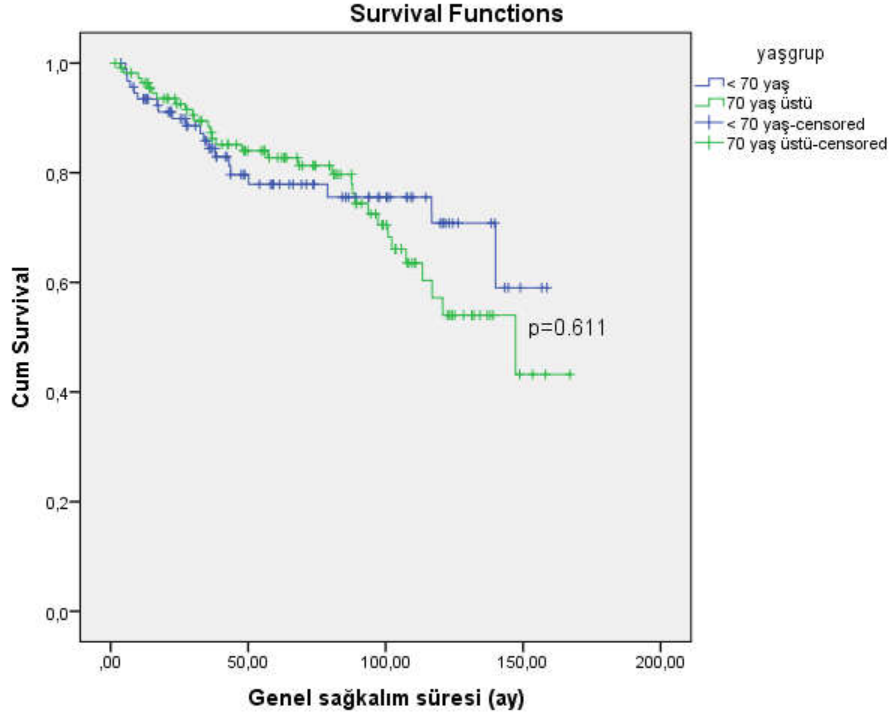
Tablo 21. Tanı Anı Laboratuvar Değerlerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Laboratuvar Parametreleri	GS (ay) Ortalama ±standart sapma	95%GA	P değeri
MLR <0.38 ≥0,38	137.8±5.3 90.1±8.7	127.5-148.1 73.1-107.2	<0.001
NLR <3.15 ≥3.15	137.7±5.2 84.9±8.9	127.6-147.9 67.4-102.4	<0.001
CEA <4.0 ≥4.0	142.1±5.1 92.3±7.7	132.1-152.1 77.3-107.3	<0.001
CA19-9 <43.2 ≥43.2	135.4±5.2 70.5±11.5	125.1-145.6 47.9-93.1	<0.001

GS: Genel Sağkalım GA: Güven Aralığı MLR: Monosit Lenfosit Oranı NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı CA 19-9: Karbonhidrat Antijen 19 CEA: Karsiyoembriyonik Antijen

4.12.Yaş Gruplarının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Grafik 1. Yaş Gruplarının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi



Tablo 22. Yaş Gruplarının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

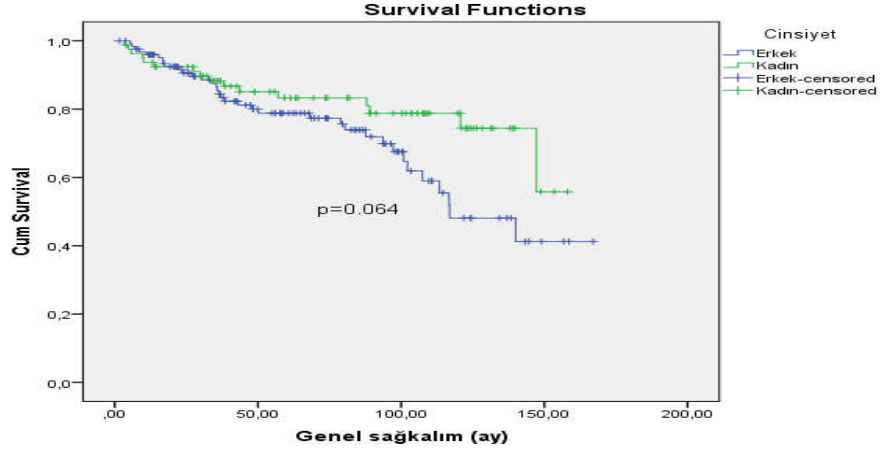
Yaş Grupları	GS (ay) Ortalama ±standart sapma	95%GA	P değeri
70 yaş altı	123.3±6.8	110.0-136.6	0,611
70 yaş üstü	121.8±6.3	109.4-134.2	

GS: Genel Sağkalım GA: Güven Aralığı

Yaş gruplarını karşılaştırdığımızda; 70 yaş altındaki hastalar (123.3±6.8 ay) ve 70 yaş üstündeki (121.8±6.3 ay) hastalar arasında GS açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0,611).

4.13. Cinsiyetin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Grafik 2.Cinsiyet Genel Sağkalım Üzerine Etkisi



Tablo 23. Cinsiyetin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

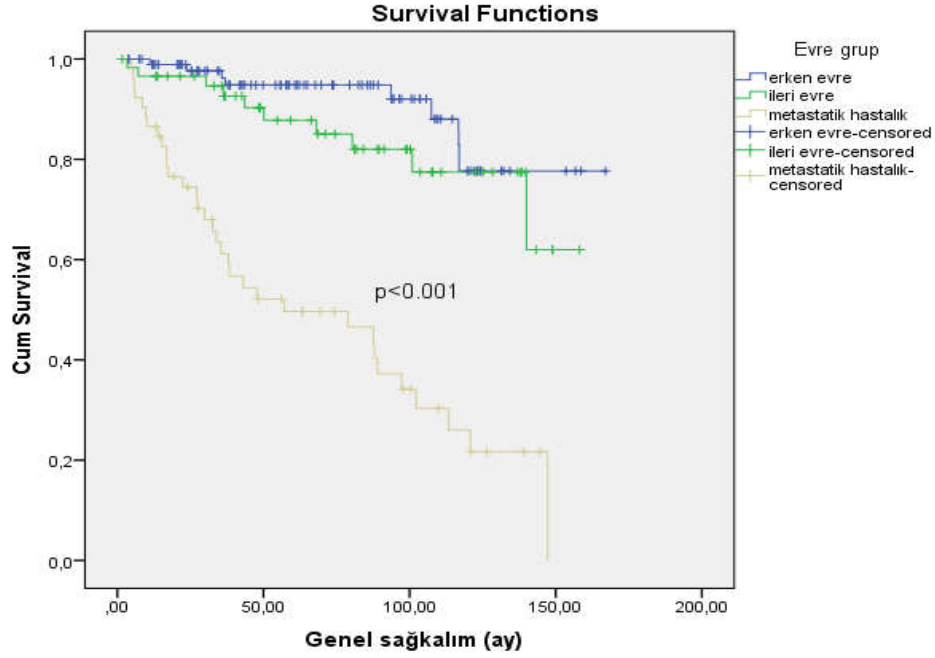
Cinsiyet	GS (ay) Ortalama ±standart sapma	95%GA	P değeri
Kadın	115.4±6.6	102.5-128.3	0,064
Erkek	129.1±6.3	116.7-141.5	

GS: Genel Sağkalım GA: Güven Aralığı

Cinsiyet dağılımına baktığımızda çalışmaya alınan tüm kadınların ortalama sağkalımı 115.4±6.6 ay olduğu; tüm erkeklerin ortalama sağkalımı 129.1±6.3 ay olduğu görülmüştür (p=0,064).

4.14. Hastalık Evrelerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Grafik 3.Hastalık Evrelerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi



Tablo 24. Hastalık Evrelerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

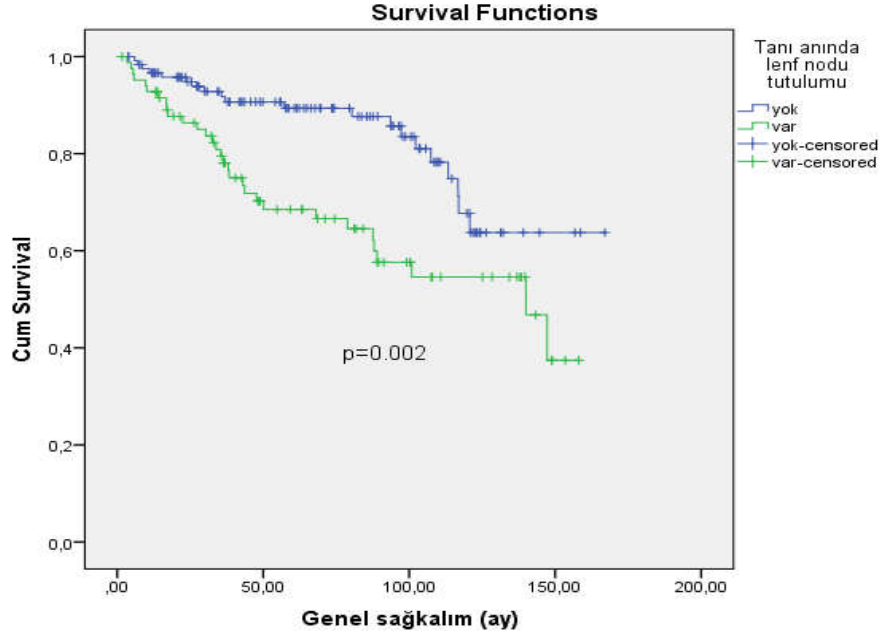
Evre Grupları	GS (ay) Ortalama ±standart sapma	95%GA	P değeri	P değeri
Evre 1-2	150.2±5.5	139.4-161.0	*0.202	<0.001
Evre 3	132.3±7.1	118.4-146.3	**<0.001	
Evre 4	72.0±8.0	56.3-87.6	***<0.001	

*Evre 1-2' ye karşı Evre 3, ** Evre 1-2' ye karşı Evre 4, ***Evre 3' e karşı Evre 4 p değerleri GS: Genel Sağkalım GA: Güven Aralığı

Evre 4 hastalarda GS; 72.0±8.0 ay, Evre 3 hastalarda 132.3±7.1 ay, Evre 1-2 hastalarda 150.2±5.5 ay olarak bulunmuştur. Evre 4 hastaların; Evre 1-2-3 hastalara göre daha kısa bir GS'ye sahip olduğu bulunmuştur (p=<0,001).

4.15. Tanı Anında Lenf Nodu Tutulumunun Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Grafik 4. Tanı Anı Lenf Nodu Tutulumunun Genel Sağkalım Üzerine Etkisi



Tablo 25. Tanı Anı Lenf Nodu Metastaz Durumunun Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

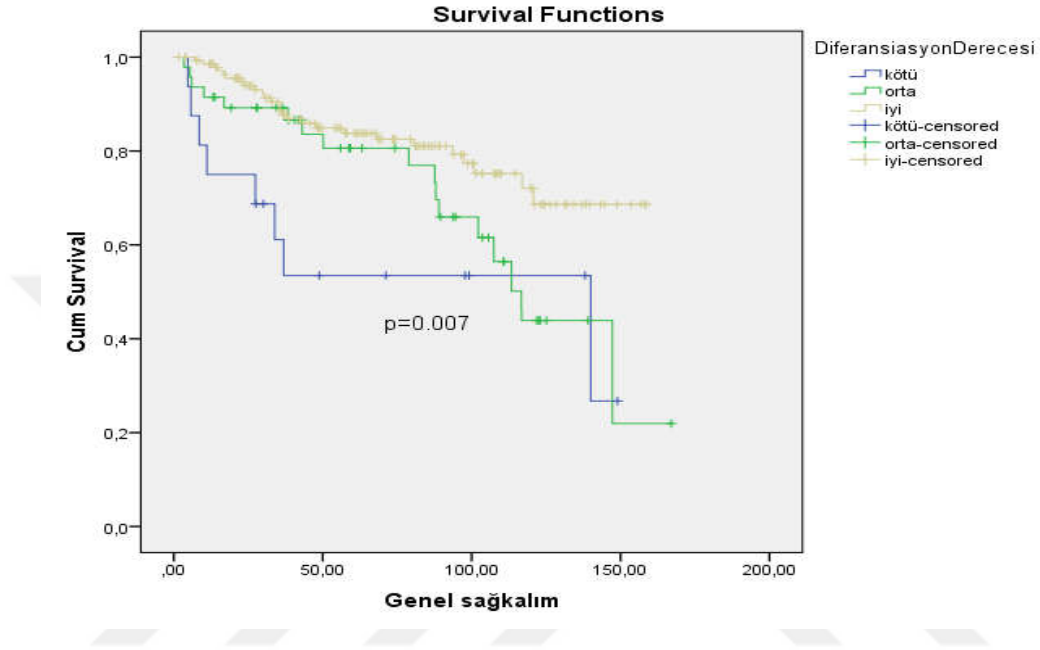
LN Durumu	GS (ay) Ortalama ±standart sapma	95%GA	P değeri
LN metastaz yok	137.0±5.7	125.7-148.3	<0,001
LN metastaz var	104.5±7.3	90.2-118.7	

GS: Genel Sağkalım LN: Lenf Nodu GA: Güven Aralığı

Tanı anında lenf nodu metastazı olan hastalarda GS; 104.5±7.3 ay olarak bulunurken, metastaz olmayanlarda 137.0±5.7 ay olarak bulunmuştur (p<0,001).

4.16. Tümör Diferansiasyon Derecesinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Grafik 5. Tümör Diferansiasyon Derecesinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi



Tablo 26. Tümör Diferansiasyon Derecesinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

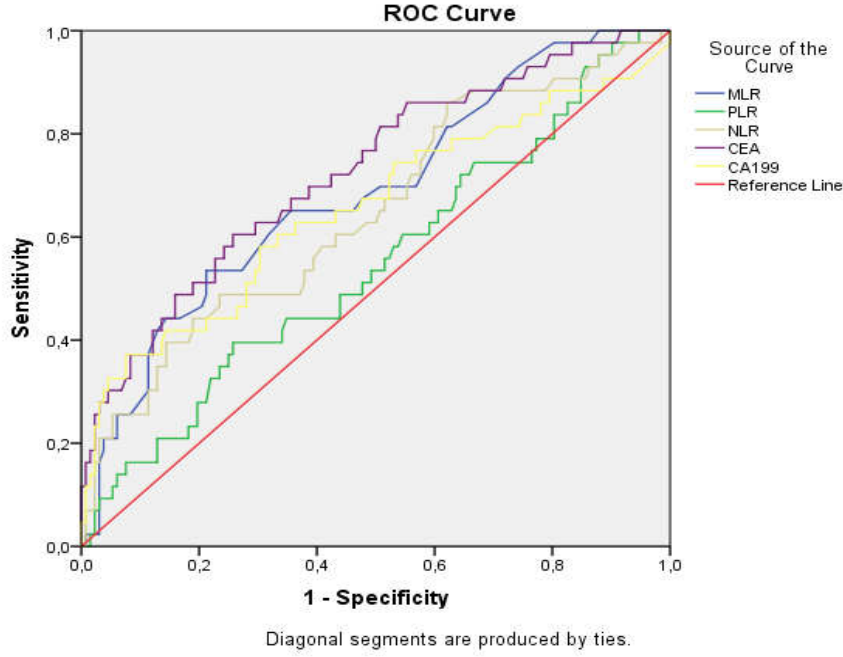
Diferansiasyon Derecesi	GS (ay) Ortalama ±standart sapma	95%GA	P değeri	P değeri
İyi	129.3±5.0	119.4-139.2	*0.039	0.007
Orta	110.7±9.2	92.6-128.8	**0.003	
Kötü	86.3±16.5	54.0-118.5	***0.306	

*iyi diferansiasyona karşı orta diferansiasyon, ** iyi diferansiasyona karşı kötü diferansiasyon, ***orta diferansiasyona karşı kötü diferansiasyon p değerleri GS: Genel Sağkalım GA: Güven Aralığı

İyi diferansiye tümörlere sahip olan hastaların GS'si 129.3±5.0 ay, orta diferansiye tümörlere sahip hastaların 110.7±9.2 ay, kötü diferansiye olan tümörlere sahip hastaların 86.3±16.5 ay GS'ye sahip olduğu bulunmuştur. İyi diferansiye tümörler; orta ve kötü diferansiye tümörlü hastalara göre daha fazla bir GS'ye sahiptir (p=0,039, p=0,003).

4.17. Roc Analizi İle Tanı Anı Laboratuvar Parametrelerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Grafik 8. MLR, PLR, NLR, CEA, CA 19-9'un Mortaliteyi Öngörme Gücü



Tablo 27. Roc Analizi İle Tanı Anı Laboratuvar Parametrelerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Laboratuvar Verileri	AUC	95%GA	P değeri	Eşik Değer	Duyarlılık	Özgüllük
MLR	0.686	0.594-0.778	<0.001	0.38	53.3%	78.8%
PLR	0.548	0.448-0.649	0.342	-	-	-
NLR	0.648	0.551-0.745	0.004	3.15	44.2%	81.1%
CEA	0.727	0.638-0.816	<0.001	4.00	60.0%	74.2%
CA19-9	0.655	0.551-0.760	0.002	43.2	37.2%	92.4%

MLR: Monosit Lenfosit Oranı NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı PLR: Trombosit Lenfosit Oranı, CEA: Karsiyoembriyonik Antijen CA 19-9: Karbonhidrat Antijen 19, GA: Güven Aralığı

Roc Analizi ile MLR eşik değeri; 0,38 olarak hesaplanmıştır ve bu değerin üstündeki değerlere sahip hastaların daha kısa bir sağkalıma sahip olduğu bulunmuştur (Duyarlılık: %53,3; Özgüllük: %78,8; $p<0,001$).

Nötrofil lenfosit oranı eşik değeri; 3,15 olarak hesaplanmıştır ve bu değerin üstündeki değerlere sahip hastaların daha kısa bir sağkalıma sahip olduğu bulunmuştur (Duyarlılık: %44,2; Özgüllük: %81,1; $p=0,004$).

CEA eşik değeri; 4 ng/mL olarak hesaplanmıştır ve bu değerin üstündeki değerlere sahip hastaların daha kısa bir sağkalıma sahip olduğu bulunmuştur (Duyarlılık: %60; Özgüllük: %74,2; $p<0,001$).

CA 19-9 eşik değeri; 43,2 U/mL olarak hesaplanmıştır ve bu değerin üstündeki değerlere sahip hastaların daha kısa bir sağkalıma sahip olduğu bulunmuştur (Duyarlılık: %37,2; Özgüllük: %92,4; $p=0,002$).

4.18. Hastaların Demografik Verilerinin Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Hastalıksız sağkalım süresi ortanca olarak 145 ay olarak bulunmuştur. HSK değerleri ortalama olarak 70 yaş altındaki hastalarda 143.7 ± 5.7 ay olarak, 70 yaş üzerindeki hastalarda 141 ± 6.4 ay olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel anlamda farklılık gözlenmemiştir.

Kadınlarda HSK ortalama olarak 142.7 ± 3.8 ay, erkeklerde ise 133.0 ± 7.0 ay olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak kadınlarda daha uzun HSK sürelerinin olduğu bulunmuştur ($p=0,004$).

Tablo 28. Hastaların Demografik Verilerinin Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Hastaların Demografik Özellikler	HSK ay Ortalama $\pm$ standart sapma	%95 GA	P değeri
Yaş Grupları			
<70 yaş	143.7 ± 5.7	132.4-155.0	0,299
>70 yaş	141.0 ± 6.4	128.4-153.5	
Cinsiyet			0,004
Erkek	133.0 ± 7.0	119.2-146.7	
Kadın	142.7 ± 3.8	135.3-160.1	

HSK: Hastalıksız Sağkalım GA: Güven Aralığı

4.19. Hastaların Klinik, Histopatolojik Özelliklerinin Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Tanı anında lenf nodu metastazı olan hastalarda ortalama HSK süresi 138.4 ± 6.8 ay, lenf nodu metastazı olmayanlarda 143.9 ± 6.1 ay olarak hesaplanmıştır ($p = 0,903$).

Lenfatik invazyon olan hastalarda ortalama HSK süreleri 139.6 ± 6.5 ay; lenfatik invazyon olmayanlarda 143.4 ± 5.9 ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,728$).

Kemoterapi alımı sırasında doz azaltımı yapılan metastatik olmayan hastalarda ortalama HSK süresi 88.4 ± 13.9 ay olarak bulunurken, tam doz tedavi alan hastalarda 148.8 ± 4.5 ay olarak bulunmuştur ($p=0,002$).

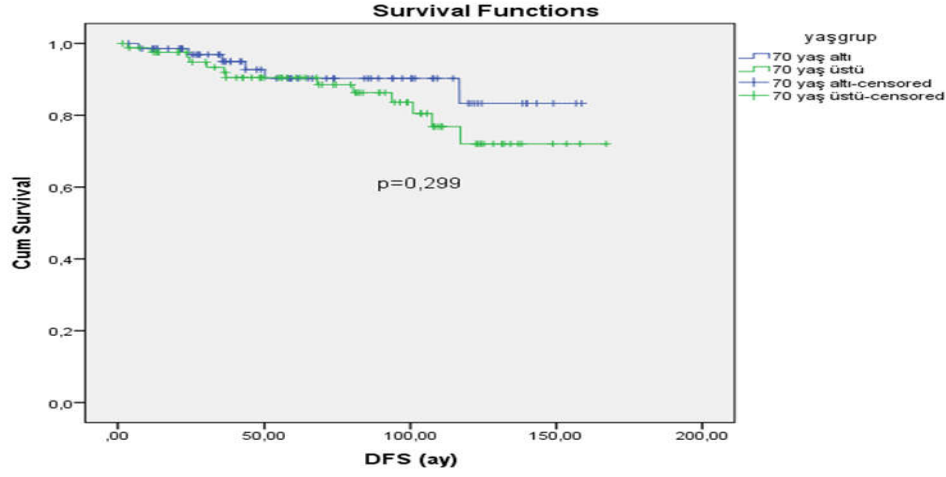
Tablo 29. Hastaların Klinik, Histopatolojik Özelliklerinin Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Hastaların Özellikleri	HSK ay Ortalama $\pm$ standart sapma	95%GA	P değeri
Tanı anında LN metastazı Yok Var	143.9 ± 6.1 $138,4 \pm 6,8$	132.0-155.8 125.1-151.8	0,903
Lenfatik invazyon Yok Var	143.4 ± 5.9 $139,6 \pm 6,5$	132.0-154.9 126.9-152.4	0,728
KT doz azaltılması Orijinal doz Doz azaltımı yapılmış	148.8 ± 4.5 88.4 ± 13.9	140.0-157.6 61.1-115.6	0,002

HSK: Hastalıksız Sağkalım KT: Kemoterapi LN: Lenf Nodu GA: Güven Aralığı

4.20. Yaş Gruplarının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Grafik 7. Yaş Gruplarının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi



70 yaş altındaki hastalarda ortalama HSK süresi 143.7 ± 5.7 ay; 70 yaş üstündeki hastalarda 141.0 ± 6.4 ay olarak hesaplanmıştır ($p = 0,299$).

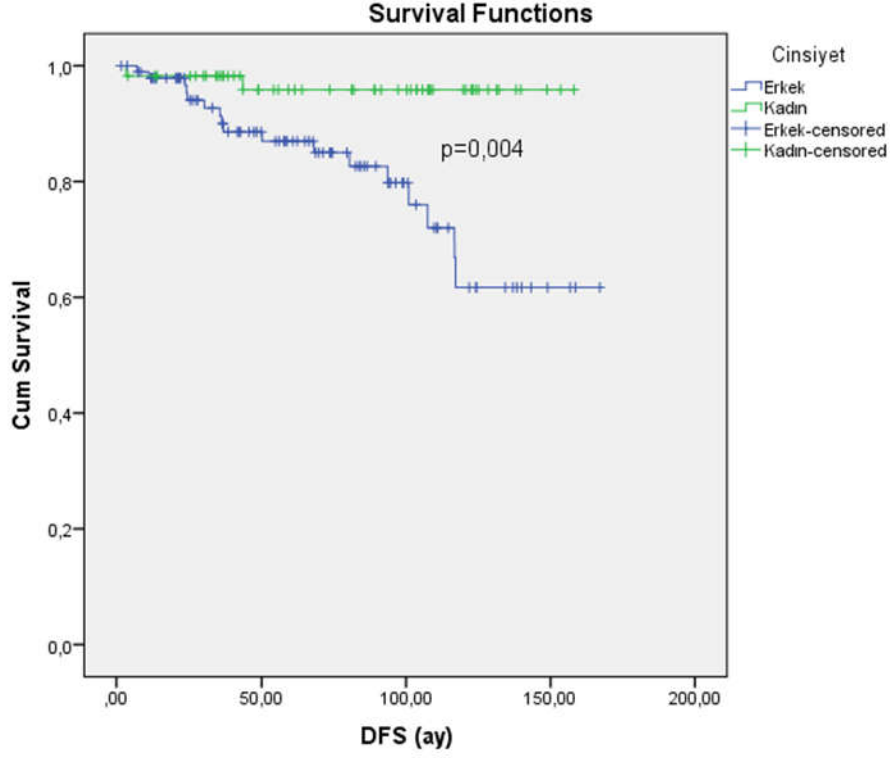
Tablo 30. Yaş Gruplarının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Yaş Grupları	HSK (ay) Ortalama $\pm$ standart sapma	95%GA	P değeri
<70 yaş	143.7 ± 5.7	132,4-155,0	0,299
>70 yaş	141.0 ± 6.4	128,4-153,5	

HSK: Hastalıksız Sağkalım GA: Güven Aralığı

4.21. Cinsiyetin Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Grafik 8. Cinsiyetin Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi



Kadınlarda ortalama HSK süresi 142.7 ± 3.8 ay olarak hesaplanırken, erkeklerde 133.0 ± 7.0 ay olarak bulunmuş ve kadınların istatistiksel olarak anlamlı olarak daha uzun bir HSK süresine sahip olduğu görülmüştür ($p=0,004$).

Tablo 31. Cinsiyetin Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Cinsiyet	HSK (ay) Ortalama $\pm$ standart sapma	95%GA	P değeri
Kadın	142.7 ± 3.8	135.3-160.1	0,004
Erkek	133.0 ± 7.0	119.2-146.7	

HSK: Hastalıksız Sağkalım GA: Güven Aralığı

4.22. Hastaların Demografik Verilerinin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

70 yaş altındaki hastaların PSK süresi ortalama olarak 13,1 ay olarak, 70 yaş üstündeki hastalarda 19,2 ay olarak hesaplanmıştır (p=0,914).

Kadınlarda ortalama PSK süresi 14,6 ay; erkeklerde 17,6 ay hesaplanmıştır (p=0,989).

Tablo 32. Hastaların Demografik Verilerinin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

Hastaların Demografik Özellikler	PSK ay (Ortanca)	95%GA	P değeri
Yaş grupları			
<70 yaş	13,1	9,7-16,5	0,914
>70 yaş	19,2	10,6-28,0	
Cinsiyet			
Kadın	14,6	0,8-28,4	0,989
Erkek	17,6	10,4-24,8	

PSK: Progresyonsuz Sağkalım GA: Güven Aralığı

4.23. Hastaların Klinik, Histopatolojik Özelliklerinin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

Tanı anında metastatik olan hastaların ortalama PSK süresi 14,5 ay, tanı anında metastatik olmayan hastaların 17,6 ay olarak hesaplanmıştır (p=0,397).

Tanı anında lenf nodu metastazı olan hastaların ortalama PSK süresi 14,5 ay, tanı anında lenf nodu metastazı olmayan hastalarda 15,2 ay olarak hesaplanmıştır (p=0,663).

Tümör diferansiasyon derecesi iyi olan hastalarda ortalama PSK süresi 21,6 ay, orta olanlarda 14,5 kötü olanlarda 5,5 ay olarak hesaplanmıştır (p=0,695).

Lenfatik invazyon olan hastalarda ortalama PSK süresi 13,5 ay; olmayan hastalarda 19,3 ay olduğu görülmüştür (p= 0,320).

Vasküler invazyon olan hastalarda ortalama PSK süresi 9,8 ay; olmayan hastalarda 19,3 ay olarak hesaplanmıştır (p= 0,251).

RAS mutant hastalarda ortalama PSK süresi 13,1 ay; RAS wild hastalarda 22,5 ay hesaplanmıştır (p= 0,478).

MSI-H tümörlere sahip hastalarda ortalama PSK süresi 14,5 ay; MSI stabil hastalarda 15,2 ay olarak hesaplanmıştır (p=0,935).

Kemoterapi alırken doz azaltımı ihtiyacı olan hastalarda ortalama PSK süresi 10 ay; tam dozda tedavi almış hastalarda 15,2 ay olarak hesaplanmıştır (p= 0,930).

Tablo 33. Hastaların Klinik, Histopatolojik Özelliklerinin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

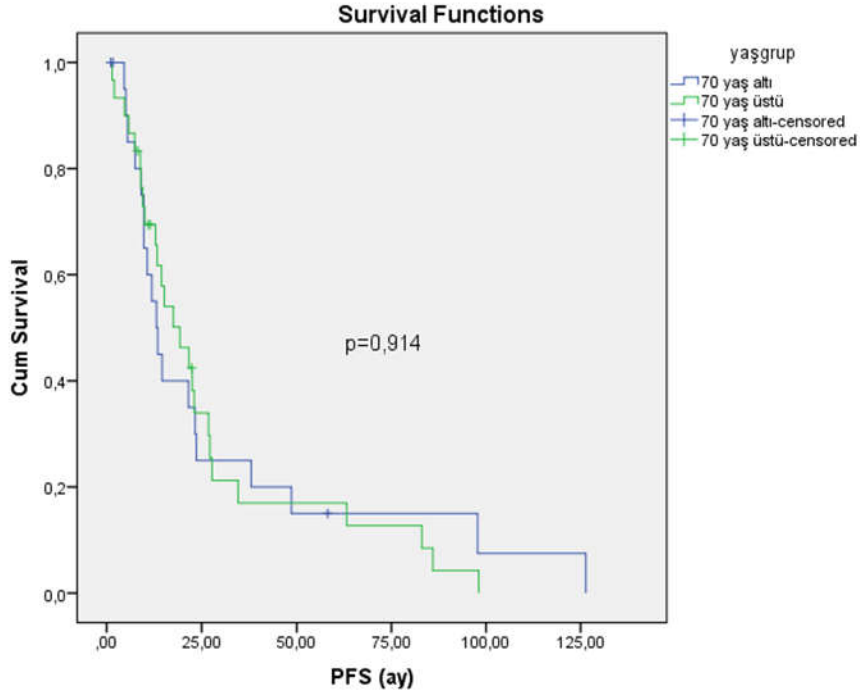
Hastaların Özellikleri	PSK ay (Ortanca)	95%GA	P değeri
Tanı anında metastaz Yok Var	17,6 14,5	8,6-26,5 11,3-17,7	0,397
Tanı anında LN metastazı Yok Var	15,2 14,5	2,9-27,5 7,0-21,9	0,663
Diferansiasyon İyi Orta Kötü	21,6 14,5 5,5	12,0-31,3 12,1-16,8 3,7-7,3	0,695
Lenfatik invazyon Yok Var	19,3 13,5	9,9-28,6 11,1-15,8	0,320
Vasküler invazyon Yok Var	19,3 9,8	10,2-28,4 7,1-12,4	0,251
RAS durumu <i>Wild</i> Mutant (Kras+Nras)	22,5 13,1	12,5-32,5 9,7-16,5	0,478
MSI durumu Stabil <i>High</i>	15,2 14,5	7,7-22,7 0,0-29,5	0,935
KT doz azaltılması Orijinal doz Doz azaltımı yapılmış	15,2 10,0	8,4-22,0 6,7-13,4	0,930

PSK: Progresyonsuz Sağkalım KT: Kemoterapi LN: Lenf Nodu GA: Güven Aralığı RAS: Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog MSI: Microsatellite instability

4.24. Yaş Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

Ortanca PSK süresi; 15,2 ay olarak bulunmuştur.

Grafik 9. Yaş Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi



70 yaş altındaki hastaların PSK süresi ortalama olarak 13,1 ay olarak, 70 yaş üstündeki hastalarda 19,2 ay olarak hesaplanmıştır (p=0,994).

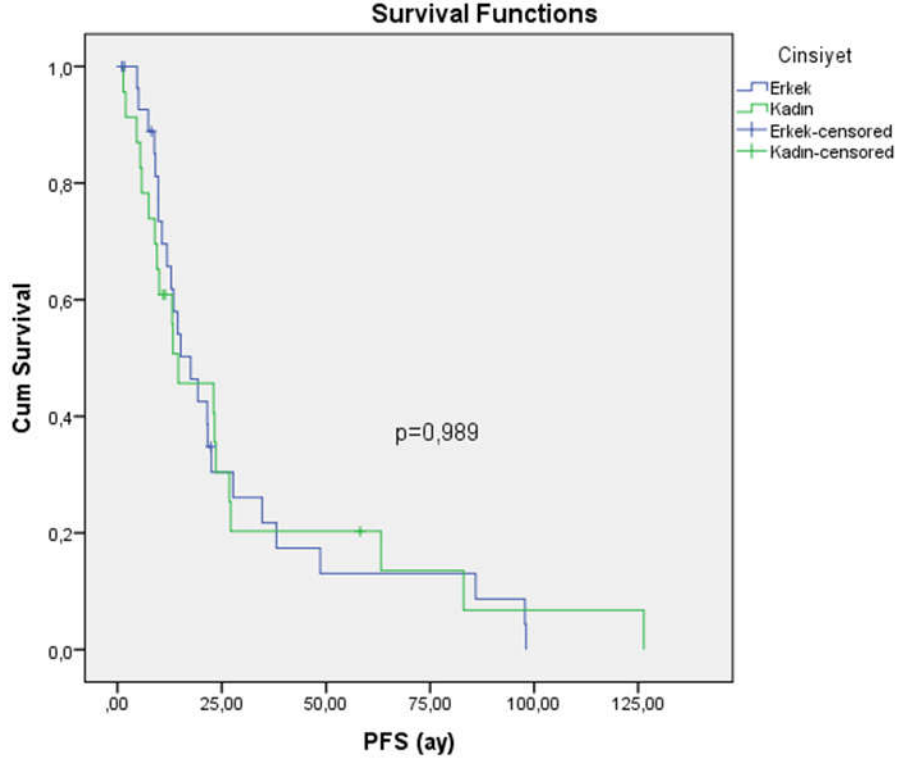
Tablo 34. Yaş Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

Yaş Grupları	PSK (ay) ortalama	95%GA	P değeri
<70 yaş	13,1	9,7-16,5	0,994
>70 yaş	19,2	10,6-28,0	

PSK: Progresyonsuz Sağkalım GA: Güven Aralığı

4.25. Cinsiyetin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

Grafik 10. Cinsiyetin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi



Kadınlarda ortalama PSK süresi 14,6 ay; erkeklerde 17,6 ay hesaplanmıştır ($p=0,989$).

Tablo 35. Cinsiyetin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

Cinsiyet	PSK (ay) ortalama	95%GA	P değeri
Kadın	14,6	0,8-28,4	0,989
Erkek	17,6	10,4-24,8	

PSK: Progresyonsuz Sağkalım GA: Güven Aralığı

5. TARTIŞMA

Kolon kanseri mortalite oranları ülkeden ülkeye ve pek çok faktöre göre değişmektedir. Araghi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DSÖ'nün 1989-2016 yılları arasında veri tabanından elde edilen veriler; yaş-dönem-kohort modellemesi kullanılarak, 2035 yılına kadar 42 ülkede; kolon kanseri mortalite oranlarını öngörmeyi amaçlamıştır ve sonuçlara göre 42 ülkeden 32'sinde; Asya, Avrupa, Kuzey Amerika ve Okyanusya'dan dahil edilen ülkelerin çoğunda kolon kanseri için mortalite oranları azalmaya devam edeceği tahmin edilmiştir. Mortalite oranlarındaki düşüşün en fazla Avustralya'da (-%50), İrlanda'da (-%49,2), Çek Cumhuriyeti'nde (-%37,8), Avusturya'da (-%32,7), Almanya'da (-%25,8) olacağı öngörülmüştür (61). Bu durum her yaşta görülen kolon kanseri sıklığını artıracığı gibi, yaşlı popülasyondaki kolon kanseri insidansını da artıracaktır. 2010-2014 yılları arasında yapılan 50-99 yaş arası 264305 hastanın katıldığı bir çalışmada 7 ülkeden hastaların verileri araştırılmış evre ve yaşlara göre tahmini mortalite eğrileri karşılaştırılmıştır. Tanıdan sonra en az 6 ay ve bir yıl hayatta kalmaya bağlı olarak 3 yıllık net sağkalım oranları tahmin edilmiştir. Bütün ülkelerde artan yaş; daha düşük sağkalımla ilişkilendirilmiştir. Lokalize (bazı ülkelere bölgesel) evrelerde tanı alan ve tanıdan 6 ay sonra hayatta kalan yaşlı hastalar ile genç hastalar arasında tahmini hesaplanan ölüm riski eğrileri arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (62).

Çalışmamızda; >70 yaş ve <70 yaş hastaların sağkalım oranlarını, her iki grubun prognostik faktörlerini, bu faktörlerin GS, HSK, PSK değerleri üzerine etkisini inceledik. Metastatik olan ve metastatik olmayan hastaların verileri ayrı olarak değerlendirildi. Metastatik olmayan hastaların ortalama yaşı $69,5 \pm 10,6$; metastatik olan hastaların ortalama yaşı $69,1 \pm 11,7$ olarak hesaplanmıştır. Yaş gruplarını karşılaştırdığımızda; 70 yaş altındaki hastalar ($123,3 \pm 6,8$ ay) ve 70 yaş üstündeki ($121,8 \pm 6,3$ ay) hastalar arasında GS açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,611$). Yine 70 yaş üstündeki ve 70 yaş altındaki hastalarda HSK ve PSK süreleri açısından anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p=0,299$; $p=0,914$). İzlem süresi içinde 70 yaş altındaki ve üstündeki hastalar arasında mortalite oranları açısından; istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,286$, $p=0,717$). Bu sonuç tedavi seçiminizde; yaşı tek kriter olarak alınmaması gerektiğini, hastaların

komorbiditeleri, genel durumuyla bir bütün olarak değerlendirilmesi gerektiğini ve hasta bazlı tedavi rejimleri uygulamamızın önemini düşündürdü.

Schmuck ve ark. yaptığı; 185976 kolon kanseri hastasının katıldığı bir çalışmada; kolon kanserinin daha sık erkeklerde görüldüğü, 2010 ve 2016 yılları arasında kolon kanseri tanısı konan kadınların (%26,6' dan %40,1'e) oranının arttığı, çok yaşlı (%27,3; $p=0,001$) hastalarda kadınların oranının arttığı ve erkeklerle karşılaştırıldığında daha uzun bir PSK ($p<0,001$) süresine sahip olduğu, kadınlarda daha iyi sağkalım oranları olduğu bulunmuştur (20). Leeuwen ve ark. yaptığı 1996-2004 yılları arasında 11002 hasta ile yapılan bir çalışmada hastalar 65 yaş altında olanlar, 65-80 yaş arasında olanlar ve 80 yaş üzerinde olanlar olarak ayrılmış ve evrelere göre hastalar karşılaştırılmış ve cinsiyetin kansere bağlı sağkalımda prognostik bir faktör olmadığı görülmüştür (63).

Çalışmamıza katılan metastatik olmayan hastaları karşılaştırdığımızda; 70 yaş altındaki 46 hastanın (%64,8) erkek, 70 yaş üstü 51 hastanın (%61,4) erkek olduğu görülmüştür ($p=0,668$). Metastatik olan hastalardan 70 yaş üstünde 16 hastanın (%53,3) erkek olduğu; 70 yaş altında 13 hastanın (%59,1) erkek olduğu görülmüştür, cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p= 0,680$). Kadınların ortalama sağkalımı; 115.4 ± 6.6 ay olduğu, erkeklerin ortalama sağkalımı 129.1 ± 6.3 ay olduğu görüldü ($p=0,064$). Kadınların daha uzun bir HSK süresine sahip olduğu ($p=0,004$), PSK sürelerinde ise cinsiyet dağılımının anlamlı bir farklılık yaratmadığı görülmüştür ($p=0,989$). Cinsiyet dağılımı açısından bulguların literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Hastalığın görülme sıklığı; etnik yapı, beslenme düzeni, genetik mutasyon, yaşam stili gibi pek çok faktöre bağlı olduğundan çeşitli ülkelerde ve toplumlarda cinsiyet dağılımları farklı olabileceği düşünülmektedir.

Kolon kanseri yeni tanı almış hastaların genellikle %20 'i tanı anında metastatiktir ve lokalize hastalık ile başvuran hastaların %25 'inde izlem sırasında daha sonra metastaz gelişir. Metastatik hastalardaki son yıllarda uygulanan tüm tedavi rejimleriyle OS; iyileştirilerek 31,4 ay civarına çıkarılmıştır (64). Wang ve ark. yaptığı 26170 hastanın katıldığı bir çalışmada metastatik hastalarda 3 ve 5 yıllık sağkalım oranlarının %20,7 ve %15,7 olduğu görülmüştür. Metastaz bölgesinin,

primer cerrahi öyküsünün olmamasının, kemoterapi öyküsünün olmamasının ve TNM evrelemesinin prognozda kötü etkili olduğu görülmüştür (65).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak çalışmamıza katılan 206 hastadan 31 hastanın (%15) tanı anında metastatik olduğu, izlem sırasında 21 hastada daha metastaz geliştiği, toplamda 52 hastanın metastatik olduğu (%25) saptanmıştır. Metastatik olan 52 hastadan; 22 hastanın (%42,3) karaciğer, 3 hastanın (%5,8) akciğer, 2 hastanın (%3,8) kemik, 16 hastanın (%30,8) periton metastazı olduğu görülmüştür. Metastatik hastaları değerlendirdiğimizde; tanı anında metastatik olan hastaların oranı 70 yaş altındaki hastalarda anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür (%46,7'e karşı %77,3; $p=0,026$). Bu durumun genç hastalarda son yıllarda beslenme düzeni, insülin direnci, metabolik sendroma eşlik eden komorbiditelerin artması ve hastaların performans durumunun iyi olmasından dolayı kliniğe geç başvurmasından kaynaklı geç tanı almasından olabileceği düşünülmektedir.

Kolon kanserinde en önemli prognostik gösterge SEER'den (*The Surveillance, Epidemiology, and End Result*) elde edilen verilerle desteklenen patolojik evredir. Evre 1'de kolon kanseri için 5 yıllık oranlarda gözlenen genel sağkalım %74, Evre 2a %66, Evre 2b %58, Evre 2c %37, Evre 3a %73, Evre 3b %46, Evre 3c %28, Evre 4 %5 olduğu görülmüştür (66).

Çalışmamızda 12 hastanın Evre 1, 83 hastanın Evre 2, 59 hastanın Evre 3 olduğu görülmüştür. GS; metastatik hastalarda 72.0 ± 8.0 ay olarak hesaplanmıştır. Evre 4 hastaların GS ($p<0,001$) sürelerinin; Evre 1-2-3'te tanı alan hastalardan literatürle uyumlu olarak daha kısa olduğu saptanmıştır. Tanı anında metastatik olan ve olmayan hastaların PSK süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,397$). Bu durum bize erken tanı koymanın önemini düşündürmektedir, toplumsal yapıya uygun olarak tarama programları geliştirilmeli ve toplumsal farkındalık yaratılmalıdır.

30 yaş üzeri 4916 hastanın katıldığı 2003-2014 yılları arasında yapılan bir çalışmada; hastaların komorbidite skorları hesaplanarak komorbiditelerinin sağkalım oranları üzerine etkisi incelenmiştir ve komorbidite skorları artan hastaların sağkalım oranlarının kısıldığı görülmüştür ($p<0,001$) (67). Elangovan ve ark. yaptığı 37483

hastanın katıldığı bir çalışmada geç ve erken başlangıçlı kolon kanserlerinde obezite ilişkili komorbiditelerin eşlik etme sıklığı incelenmiştir. Hastalar 20-39, 40-49 ve 50-74 yaş halinde gruplandırılmıştır. Erken başlangıçlı kolon kanseri hastaları; geç başlangıçlı olanlarla karşılaştırıldığında obezite ilişkili komorbidite yüzdeleri daha düşük olduğu görülmüştür. Diyabet ve hipertansiyonun tüm yaş gruplarındaki erkeklerde ve geç başlangıçlı kolon kanseri tanılı kadınlarda bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür (68).

Çalışmamızda; metastatik olmayan hastalarda; hastaların tanı anında sırasıyla hipertansiyon ve koroner arter hastalığına sahip olma oranları 70 yaş üstündeki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,026$; $p=0,021$). Diğer diyabet, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı komorbiditelerinin her iki yaş grubunda da görülme sıklığı istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Hipertansiyon ve koroner arter hastalığı günümüzde en sık görülen komorbiditelerden olup bu hastalıklara eşlik eden sistemik inflamatuvar süreçlerin hastalığa katkı sağlayabileceği düşünülmekte ve metabolik hastalıkların sıkı kontrol altında tutulmasının kolon kanserinin prognozuna olumlu yönde etki edebileceği düşünülmektedir.

Son zamanlarda lokalize tümörlerde; tümör lokalizasyonunun HSK süresini etkilemediği, metastatik hastalarda ise sağ kolon tümörlerinin kötü prognostik olduğu gösterilmiştir (69). Kalantzis ve ark. yaptığı bir çalışmada 86 erkek ve 58 kadın hasta çalışmaya katılmıştır. 100 hastada (%69,4) primer tümör sol kolonda, 44 hastada (%30,6) sağ kolonda olduğu görüldü (70). Tümör lokalizasyonu yaş gruplarında farklılık gösterir. Genç yaş gruplarında genellikle sol kolon tümörleri görülürken, yaşlı hastalarda daha sık sağ kolon tümörleri görülür. 32819 hastayla yapılan bir çalışmada 18-49 ve 50-64 yaş arası hastalarda primer tümörün %50 ve %51 oranında inen kolonda olduğu, 80 yaş üzeri bireylerde primer tümörün %55 oranında çıkan kolonda olduğu görülmüştür (12).

Çalışmamızda; metastatik olmayan ve metastatik olan hastalarda en sık tümör yerleşiminin sigmoid kolonda olduğu görülmüş ve 70 yaş altındaki ve üzerindeki hastaları karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,335$, $p=0,364$). Bu durumun melena/ hematokezya gibi aktif kanama şikayetleri ile gelen hastalarda

günümüzde sigmoidoskopinin daha hızlı ve kolay uygulanabilir olması ve sigmoid kolonda yerleşen tümörlerin daha kolay tanı alabilmesi nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

Kolon kanseri hastalarının prognozu ve tedavisi için yeterli lenf nodu değerlendirilmesi önemlidir. Chang ve ark. yaptığı toplamda 61731 hastanın katıldığı; 9 ülkeden 17 çalışmanın katıldığı bir metaanaliz çalışmasında; değerlendirilen evre 2 hastalarda 17 çalışmanın 16'sında yeterli lenf nodu değerlendirmesi ile sağkalım oranlarının arttığı görülmüştür. Evre 3 hastalarla yapılan 6 çalışmanın 4 'ünde lenf nodu değerlendirmesi ile sağkalım arasında pozitif bir ilişki görülmüştür (71). Cerrahi tedavi yapılan 183 hastanın katıldığı bir çalışmada kötü tümör diferansiasyon derecesinin ($p<0,05$), lenfovasküler invazyon ($p<0,05$) kötü prognostik faktör olduğu görülmüştür (72). Tümör evresi, damar invazyonu, lenfatik invazyon olması, tümör derecesi en önemli prognostik faktörlerdendir. Bazı çalışmalar; tümör tomurcuklanması ve cerrahi sınırların önemli olduğunu belirtmektedir (38, 73). Zhong ve ark. yaptığı 483 Evre 3 hastanın katıldığı bir retrospektif kohort çalışmasında; lenfovasküler invazyon Evre 3 kolorektal kanserli hastaların %19,7 hastada bulunmuş olup kötü diferansiye tümör ve ileri tümör evresi ile anlamlı derecede korele olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Lenfovasküler invazyon olan hastalarda 1,748 kat artmış ölüm riski ($p=0,004$) ve azalmış GS ile ($p<0,001$) ilişkili bulunmuştur (74).

Çalışmamızda metastatik olmayan 70 yaş üstü hastalardan 32 hastanın (%38,6); 70 yaş altındaki hastalardan 22 hastanın (%31) lenf nodu tutulumu olduğu görülmüştür ($p=0,327$). Metastatik olmayan 70 yaş altı hastalardan cerrahi sırasında ortanca olarak 25; 70 yaş altı hastalardan ortanca olarak 19 lenf nodu çıkarıldığı saptanmıştır ($p=0,003$). Bu durumun lokal tümörlerde 70 yaş altındaki hastaların komorbiditelerinin az olması, genel performans durumunun daha iyi olması gibi nedenlerle tedavi yanıtını artırmak amacıyla olduğu düşünülebilir.

Tanı anında lenf nodu tutulumu olan hastalarda GS; 104.5 ± 7.3 ay olarak bulunurken, lenf nodu tutulumu olmayanlarda 137.0 ± 5.7 ay bulunmuştur ($p<0,001$). Bu durum literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır. Tanı anında lenf nodu metastazı olan

hastaların PSK ve HSK süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,663$, $p=0,903$).

Çalışmamızda metastatik olmayan hastalarda 70 yaş üstünde 62 hastanın (%74,7) ,70 yaş altında 53 hastanın (%74,6) tümör diferansiasyonunun iyi olduğu görülmüştür ($p=0,961$). Metastatik olan hastalarda 70 yaş üstündeki 15 hastanın (%50) ,70 yaş altındaki 13 hastanın (%59,1) tümör diferansiasyonunun iyi olduğu görülmüştür ($p=0,201$). İyi diferansiye tümörlere sahip olan hastaların GS'si 129.3 ± 5.0 ay, orta diferansiye tümörlere sahip hastaların 110.7 ± 9.2 ay, kötü diferansiye olan tümörlere sahip hastaların 86.3 ± 16.5 ay olduğu bulunmuştur ($p=0,007$). İyi diferansiye tümörler; orta ve kötü diferansiye tümörlü hastalara göre daha fazla bir GS'ye sahip ($p=0,039$, $p=0,003$) olup literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda; vasküler invazyon olanlarda GS; 93.8 ± 13.3 ay bulunurken, olmayanlarda 127.5 ± 5.3 ay bulunmuştur ($p=0,032$). Bu bulgu literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur. Vasküler invazyonun PSK süreleri açısından anlamlı farklılık yaratmadığı görülmüştür ($p=0,251$). Lenfatik invazyon ve tümör tomurcuklanması görülmesinin GS; da fark yaratmadığı bulunmuştur ($p=0,235$, $p=0,712$). Lenfatik invazyon olmasının PSK ve HSK süreleri açısından anlamlı farklılık yaratmadığı görülmüştür ($p=0,320$, $p=0,728$).

Basbug ve ark yaptığı küratif cerrahi olmuş 172 hasta ile yapılan bir çalışmada; preoperatif CEA seviyesi 5 ng/ml den ve CA 19-9 seviyesi 37 U/ml'den daha fazla olan hastalarda sağkalım oranlarının daha kısa olduğu görülmüştür ($p=0,0001$). Walsh ve ark. yaptığı 230 hasta ile yapılan bir çalışmada preoperatif NLR oranının 5 üzerinde olan hastaların daha düşük sağkalıma sahip olduğu görülmüştür. Lauhimo ve ark. yaptığı 204 kolorektal kanserli hastaların preoperatif CEA ve CA 19-9 seviyelerinin sırasıyla 5 ng/ml ve 37 U/ml üzerinde olmasının kötü sağkalım ile ilişkisi bulunmuştur ($p<0,001$). 11783 hastanın katıldığı bir metaanaliz çalışmasında yüksek MLR oranının iyi prognozla ilişkisi olduğu görülmüştür. Zou ve ark. yaptığı 216 evre 2 ve evre 3 hastanın katıldığı bir çalışmada NLR 4,98 üzerinde ve PLR'nin 246,36 üzerinde olmasının kötü sağkalımla ilişkili olduğu görülmüştür ($p<0,001$). 9045 hastanın katıldığı bir metaanaliz çalışmasında MLR oranının 3 altında

olmasının kötü GS ($p<0,001$) ve HSK ($p<0,001$) süreleriyle ilişkili olduğu görülmüştür (75–80).

Çalışmamızda MLR, NLR, CA 19-9 ve CEA değerlerinin çeşitli eşik değerlerinde GS süreleri üzerinde belirgin farklılık yarattığını saptadık ($p<0,001$, $p=0,004$, $p=0,002$, $p<0,001$). Özellikle NLR ve MLR değerleri maliyet etkin ve kolay ulaşılabilir tetkikler olması nedeniyle pratik olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Geriatrik kolon kanseri hastalarında; sağ kolon kanseri ve MSI-H yüksek kolon kanseri insidansı genç popülasyona göre daha fazladır. Bu insidans 80 yaş üzeri hastalarda genellikle %50 civarındadır (13). MSI-H olan hastaların daha iyi prognoza sahip olduğu görülmüştür (57). Östrojenin mikrosatellit instabiliteden koruyucu etkisi olduğu görülmektedir. Postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde MSI-H tümörlerde artış olabileceği görülmüştür (66).

Çalışmamızda metastatik olmayan hastaları değerlendirdiğimizde; 70 yaş altındaki hastalarda MSI-H tümör saptanma sıklığı literatürle ters olarak istatistiksel olarak daha fazla saptanmıştır (%1,2'e karşı %12,7; $p=0,006$). Bu durumun hasta popülasyonumuz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Popülasyonumuzdaki hastaların çoğunluğunu erkekler oluşturması, östrojenin mikrosatellit instabiliteden koruyucu olması gibi nedenlerden MSI-H tümörler literatürle ters olarak genç hastalarda daha sık görülmüş olabilir. MSI-H ve stabil olan hastaların GS ve PSK arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,081$, $p=0,935$).

Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog mutasyonu; kolon kanserlerinde sistemik kemoterapiye düşük yanıt ve preoperatif ortamda Anti-EGFR antikorlarına karşı duyarsızlıkla ilişkili olduğu saptanmıştır. Genellikle sağ kolon kanserlerine eşlik eder ve nüks ve kötü genel sağkalımla ilişkilidir (81). Bylsma ve ark. yaptığı 15981 hastanın, 44 çalışmanın katıldığı bir metaanaliz çalışmasında RAS mutasyonunun sağ kolon tümörlerinde daha sık görüldüğü (%32'e karşı %41, $p=0,017$, KRAS mutasyonunun sağ kolon tümörlerinde daha fazla olduğu (%35'e karşı %46, $p<0,001$), BRAF mutasyonunun sağ kolon tümörlerinde (%4,3'e karşı %16,3, $p<0,001$) daha sık görüldüğü saptanmıştır. BRAF mutasyonları bu 44

çalışmanın ikisinde hem sağ hem de sol kolon tümörlerinde daha düşük sağkalımla ilişkili bulunmuştur (82).

Çalışmamızda; literatürle uyumlu olarak RAS mutant hastaların belirgin şekilde daha az bir GS'ye sahip olduğu bulunmuştur ($p<0,001$), PSK sürelerinde anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,478$). BRAF mutasyonu; mutant olan hastalarda GS yine literatür ile uyumlu olarak daha az bulunmuştur ($p=0.028$).

Yirmi iki çalışmanın ve 43671 hastanın katıldığı bir metaanaliz çalışmasında Evre 3 kolon kanseri hastalarında FOLFOX (5-FU ve okzaliptatin) ve CapeOX (kapesitabin ve okzaliptatin) rejimlerini içeren çalışmalar arasında kemoterapi süresi genel sağkalım arasında bir ilişki görülmemiştir (*Hazard Ratio*:0,8, %95 GA:0,58-1,09). Yalnızca monoterapi uygulanan çalışmalarda; 3 aylık rejime göre 6 aylık rejim daha iyi sağkalımla ilişkilendirilmiştir (HR:0,59, %95 GA: 0,52-0,68) (83).

Evre 3, 12835 hastanın katıldığı bir metaanaliz çalışmasında hastalara adjuvan kemoterapi olarak; her iki haftada bir 3 ay veya 6 ay FOLFOX veya üç haftada bir CapeOX uygulanmıştır. 5 yıllık sağkalım 3 aylık tedaviyle %82,4, 6 aylık tedaviyle %82,6 olarak görülmüştür (84).

Çalışmamızda; Evre 1-2-3 hastalardan; 70 yaş altı 18 hasta (%25,4); 70 yaş üstü 20 hasta (%24,1) sadece cerrahi tedavi almıştır. Adjuvan kemoterapi olarak 70 yaş altı 27 hasta (%38); 70 yaş üstü 37 hasta (%44,6) 5 FU ve okzaliptatin bazlı kemoterapi rejimleri almıştır. Her iki hasta grubunun aldığı adjuvan kemoterapi rejimi oranları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,788$).

Üç bin iki yüz kırk yedi metastatik hastanın katıldığı bir metaanaliz çalışmasında; karaciğer ve akciğer metastazı olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Neoadjuvan ve adjuvan tedavi alan hastalar karşılaştırılmıştır. Çoklu değişken analizinde neoadjuvan tedavi alan hastaların daha iyi GS (HR:0,86) avantajına sahip olduğu bildirilmiştir (85).

Evre 4 hastaları değerlendirdiğimizde; 70 yaş üstü 13 hastanın (%43,3), 70 yaş altı 11 hastanın (%50) metastazektomi öyküsünün olduğu görülmüştür ($p=0,634$). Hastalara verilen birinci sıra kemoterapi sırasında her iki hasta grubunda da en sık 5 FU ve okzaliptatin bazlı tedavi rejimlerinin olduğu görülmüştür (%63,3'e karşı

%86,4), hastaların aldıkları kemoterapi rejimleri ve biyolojik ajan tedavileri açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Munker ve ark. yaptığı 109 metastatik hasta ile yapılan bir çalışmada çeşitli yan etkiler nedeniyle kemoterapi doz azaltımı yapılan hastalar ile tam doz tedavi alan hastalar karşılaştırılmıştır ve genel sağkalımda anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,430$) (86).

Obez ve ileri evre kolorektal kanserli 4781 hastayla yapılan bir çalışmada; herhangi bir yan etki nedeniyle kemoterapi doz azaltımı yapılan hastaların daha kötü PSK ($p=0,006$) ve GS ($p=0,152$) değerlerine sahip olduğu görülmüştür (87).

Bizim çalışmamızda; kemoterapi doz azaltımı yapılan hastaların GS'si 83.1 ± 10.5 ay olarak bulunurken; doz azaltımına ihtiyaç duyulmayan hastaların GS'si 127.6 ± 5.1 ay olarak bulunmuştur ($p=0,016$). HSK sürelerinin kemoterapi doz azaltımı yapılan hastalarda; tam dozda alan hastalara göre literatür ile uyumlu olarak daha kısa olduğu görülmüştür ($p=0,002$). PSK sürelerinde; anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,930$).

Sonuç olarak çalışmamızda kolon kanseri tanısı almış olan 70 yaşın altındaki ve üzerindeki hastaları karşılaştırdığımızda hastaların GS, PSK, HSK sürelerinde anlamlı farklılık olmadığını görmekteyiz. Çalışmamız kolon kanserinin prognozuna etki eden pek çok klinik, laboratuvar ve histopatolojik faktör olduğunu, her hastanın ayrı ve sistematik olarak bir bütün halinde değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmüştür.

6.SONUCLAR

Çalışmamıza 2014-2020 yılları arasında DEÜTFİ İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Polikliniğinde kolon kanseri tanısı ile takip edilen verilerine ulaşılabilen 18 yaş üstü tüm hastalar (206 hasta) dahil edildi. Metastatik olan ve olmayan hastaların verileri ayrı olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastaların; yaş, cinsiyet, tümör histolojisi, tümör yerleşim yeri, tanı anında metastaz durumu ve yeri, çıkarılan lenf nodu sayısı ve tutulum olan lenf nodu sayısı, tümörün diferansiasyon derecesi, perinöral invazyon, lenfatik invazyon ve vasküler invazyon olup olmaması, tümör depositi, tomurcuklanması, tümör derecesi, tümörün RAS, BRAF ve MSI durumu, cerrahi öyküsü, cerrahi sınır pozitifliği, kemoterapi rejim öyküleri, biyolojik ajan öyküleri, kemoterapi doz azaltımı öyküsü, hangi kürlerde doz azaltımı yapıldığı, metastazektomi öyküsü, hastanın başvuru kliniği, komorbiditeleri, tümörün evresi, tanı anındaki labaratuvar verileri retrospektif olarak kaydedilmiştir. Çeşitli parametrelerin GS, HSK ve PSK süreleri üzerine etkileri incelenmiştir. Aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- 1) 70 yaş altındaki hastalar ve 70 yaş üstündeki hastalar arasında GS açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. 70 yaş üstündeki ve 70 yaş altındaki hastalarda HSK ve PSK süreleri açısından anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. İzlem süresi içinde 70 yaş altındaki ve üstündeki hastalarda mortalite oranları açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir.
- 2) Kadınların daha uzun bir HSK süresine sahip olduğu, PSK ve GS sürelerinde ise cinsiyet dağılımının anlamlı bir farklılık yaratmadığı görülmüştür.
- 3) Metastatik hastaları değerlendirdiğimizde; tanı anında metastatik olan hastaların oranı 70 yaş altındaki hastalarda anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Evre 4 hastaların GS sürelerinin; Evre 1-2-3'te tanı alan hastalardan daha kısa olduğu saptanmıştır. Tanı anında metastatik olan ve olmayan hastaların PSK süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- 4) Metastatik olmayan hastalarda; hastaların tanı anında sırasıyla hipertansiyon ve koroner arter hastalığına sahip olma oranları 70 yaş üstündeki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Diğer diyabet, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı komorbiditelerinin her iki yaş grubunda da görülme sıklığı istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.

- 5) Metastatik olmayan ve metastatik olan hastalarda en sık tümör yerleşiminin sigmoid kolonda olduğu görülmüş ve 70 yaş altındaki ve üzerindeki hastaları karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- 6) Metastatik olmayan 70 yaş altı hastalardan cerrahi sırasında ortanca olarak 25; 70 yaş altı hastalardan ortanca olarak 19 lenf nodu çıkarıldığı saptanmıştır ($p=0,003$). Tanı anında lenf nodu tutulumu olan hastalarda GS; lenf nodu tutulumu olmayan hastalara göre daha kısa bulunmuştur. Tanı anında lenf nodu metastazı olan hastaların PSK ve HSK süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- 7) Metastatik olmayan hastalarda 70 yaş üstünde 62 hastanın (%74,7) ,70 yaş altında 53 hastanın (%74,6) tümör diferansiasyonunun iyi olduğu görülmüştür. Metastatik olan hastalarda 70 yaş üstündeki 15 hastanın (%50), 70 yaş altındaki 13 hastanın (%59,1) tümör diferansiasyonunun iyi olduğu görülmüştür. İyi diferansiye tümörler; orta ve kötü diferansiye tümörlü hastalara göre daha uzun bir GS'ye sahip olduğu bulunmuştur.
- 8) Vasküler invazyon olanlarda GS; daha kısa bulunmuştur. Lenfatik invazyon ve tümör tomurcuklanması görülmesinin GS'de fark yaratmadığı bulunmuştur. Lenfatik invazyon olmasının HSK ve PSK süreleri açısından anlamlı farklılık yaratmadığı görülmüştür. Vasküler invazyonun PSK süreleri açısından anlamlı farklılık yaratmadığı görülmüştür.
- 9) Tanı anındaki MLR, NLR, CA 19-9, CEA laboratuvar değerlerinin çeşitli eşik değerlerinde GS süreleri üzerinde belirgin farklılık yarattığını saptanmıştır.
- 10) RAS durumuna bakıldığında mutant hastaların belirgin şekilde daha az bir GS'ye sahip olduğu bulunmuştur, PSK sürelerinde anlamlı farklılık görülmemiştir. BRAF mutasyonu; mutant olan hastalarda GS daha az bulunmuştur. MSI-H ve stabil olan hastaların GS ve PSK arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
- 11) Kemoterapi doz azaltımı yapılan hastaların GS süreleri daha kısa bulunmuştur. HSK sürelerinin kemoterapi doz azaltımı yapılan hastalarda; tam dozda alan hastalara göre daha kısa olduğu görülmüştür. PSK sürelerinde; anlamlı fark saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Horovitz IL, Huber M. Cancer of the colon: a study of age-related incidence. *Dis Colon Rectum*, 1980;23(2):76–9
2. Egenvall M, Schubert Samuelsson K, Klarin I, Lökk J, Sjövall A, Martling A, et al. Management of colon cancer in the elderly: a population-based study. *Colorectal Dis*, 2014;16(6):433–41.
3. Purim O, Gordon N, Brenner B. Cancer of the colon and rectum: potential effects of sex-age interactions on incidence and outcome. *Med Sci Monit*, 2013;19:203–9.
4. White A, Joseph D, Rim SH, Johnson CJ, Coleman MP, Allemani C. Colon cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer*, 2017;123 Suppl 24:5014–36.
5. Chen F, Wang F, Bailey CE, Murff HJ, Berlin JD, Shu X-O, et al. Evaluation of determinants for age disparities in the survival improvement of colon cancer: results from a cohort of more than 486,000 patients in the United States. *Am J Cancer Res*, 2020;10(10):3395–405.
6. Kurniali PC, Hrinczenko B, Al-Janadi A. Management of locally advanced and metastatic colon cancer in elderly patients. *World J Gastroenterol*, 2014;20(8):1910–22.
7. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*, 2021;71(1):7–33.
8. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer*, 2021;157:308–47.
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018;68(6):394–424.
10. Vermeer NCA, Claassen YHM, Derks MGM, Iversen LH, van Eycken E,

- Guren MG, et al. Treatment and survival of patients with colon cancer aged 80 years and older: A EURECCA international comparison. *Oncologist*, 2018;23(8):982–90.
11. Costa G, Frezza B, Fransvea P, Massa G, Ferri M, Mercantini P, et al. Clinico-pathological features of colon cancer patients undergoing emergency surgery: A comparison between elderly and non-elderly patients. *Open Med (Warsz)*, 2019;14(1):726–34.
 12. Patel SS, Nelson R, Sanchez J, Lee W, Uyeno L, Garcia-Aguilar J, et al. Elderly patients with colon cancer have unique tumor characteristics and poor survival: Elderly Patients With Colon Cancer. *Cancer*, 2013;119(4):739–47.
 13. Itatani Y, Kawada K, Sakai Y. Treatment of elderly patients with colorectal cancer. *Biomed Res Int*, 2018; 2018:2176056.
 14. Green SL, Dawe D E, Nugent Z, Cheung WY, Czaykowski PM. The use of chemotherapy in older patients with stage II and III colon cancer: Variation by age and era of diagnosis. *J Geriatr Oncol*, 2019;10(1):132–7.
 15. Uzunköy A, Kolorektal Cerrahi Özel Sayısı, Türkiye Klin, Cilt 2 Sayı 3, 2009
 16. Buğra D, Alemdaroğlu K, Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları, 2003.
 17. Kumar AJ, Abbas V. Pathologic Basis of Disease, Robins And Cotran, Ninth Edition, 2015.
 18. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal cancer and nutrition. *Nutrients*, 2019;11(1).
 19. Corley DA, Levin TR, Doubeni CA. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med*, 2014;370(26):2541.
 20. Schmuck R, Gerken M, Teegen E-M, Krebs I, Klinkhammer-Schalke M, Aigner F, et al. Gender comparison of clinical, histopathological, therapeutic and outcome factors in 185,967 colon cancer patients. *Langenbecks Arch Surg*, 2020 405(1):71–80.
 21. Ye P, Xi Y, Huang Z, Xu P. Linking obesity with colorectal cancer: Epidemiology and mechanistic insights. *Cancers (Basel)*, 2020 12(6):1408.

22. Singh PN, Fraser GE. Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population. *Am J Epidemiol*, 1998 148(8):761–74.
23. Rada-Fernandez de Jauregui D, Evans CEL, Jones P, Greenwood DC, Hancock N, Cade JE. Common dietary patterns and risk of cancers of the colon and rectum: Analysis from the United Kingdom Women's Cohort Study (UKWCS): Risk of cancers of the colon and rectum. *Int J Cancer*, 2018;143(4):773–81.
24. GÖRAL V, Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları, Güncel Gastroenteroloji, pp. 31–39.
25. Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am*, 2008; 37(1):1–24
26. Bye WA, Nguyen TM, Parker CE, Jairath V, East JE. Strategies for detecting colon cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;9(9):CD000279
27. Greuter T, Vavricka S, König AO, Beaugerie L, Scharl M, Swiss IBDnet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology. Malignancies in inflammatory bowel disease. *Digestion*, 2020,101 Suppl 1(Suppl. 1):136–45
28. Carr S, Kasi A. Familial Adenomatous Polyposis. 2022
29. Weinberg BA, Marshall JL. Colon cancer in young adults: Trends and their implications. *Curr Oncol Rep*, 2019;21(1):3.
30. Phen C, Rojas I. Paediatric polyposis syndromes: burden of disease and current concepts: Burden of disease and current concepts. *Curr Opin Pediatr*, 2021;33(5):509–14
31. Granados-Romero JJ, Valderrama-Treviño AI, Contreras-Flores EH, Barrera-Mera B, Herrera Enríquez M, Uriarte-Ruíz K, et al. Colorectal cancer: a review. *Int J Res Med Sci*, 2017;5(11):4667
32. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol*,

2019;14(2):89–103

33. Kim SB, Kim KO, Kim TN. Prevalence and risk factors of gastric and colorectal cancer after cholecystectomy. *J Korean Med Sci*, 2020;35(42):e354
34. Dworakowska D, Grossman AB. Colonic cancer and acromegaly. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2019;10:390.
35. Gryfe R, Swallow C, Bapat B, Redston M, Gallinger S, Couture J. Molecular biology of colorectal cancer. *Curr Probl Cancer*, 1997;21(5):233–300.
36. Nakayama M, Oshima M. Mutant p53 in colon cancer. *J Mol Cell Biol*, 2019;11(4):267–76
37. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2020;31(10):1291–305
38. Zlobec I, Lugli A. Prognostic and predictive factors in colorectal cancer. *Postgrad Med J*, 2008;84(994):403–11
39. Tominaga T, Sakabe T, Koyama Y, Hamano K, Yasutomi M, Takahashi T, et al. Prognostic factors for patients with colon or rectal carcinoma treated with resection only. Five-year follow-up report. *Cancer*, 1996;78(3):403–8.
40. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999.
41. Küpelioglu A, Kolorektal Kanserde Histopatoloji, Kolorektal Özel Sayısı, Türkiye Klin. J. Surg. 2004
42. Wu X, Lin H, Li S. Prognoses of different pathological subtypes of colorectal cancer at different stages: A population-based retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol*, 2019;19(1):164
43. Peterse EFP, Meester RGS, Siegel RL, Chen JC, Dwyer A, Ahnen DJ, et al. The impact of the rising colorectal cancer incidence in young adults on the optimal age to start screening: Microsimulation analysis I to inform the American Cancer Society colorectal cancer screening guideline. *Cancer*,

2018;124(14):2964–73

44. Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, Guha N, Straif K, International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. The IARC perspective on colorectal cancer screening. *N Engl J Med*, 2018;378(18):1734–40.
45. Issa IA, Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J Gastroenterol*, 2017;23(28):5086–96
46. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*, 2018;68(4):250–81.
47. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MWY, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol*, 2015;33(2):209–17
48. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*, 1997;112(2):594–642.
49. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2017;28(suppl-4):iv22–40
50. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging: The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*, 2017;67(2):93–9
51. Wu Z, Li Y, Zhang Y, Hu H, Wu T, Liu S, et al. Colorectal cancer screening methods and molecular markers for early detection. *Technol Cancer Res Treat*, 2020;19

52. Patsalias A, Kozovska Z. Personalized medicine: Stem cells in colorectal cancer treatment. *Biomed Pharmacother*, 2021;141(111821):111821
53. Shinagawa T, Tanaka T, Nozawa H, Emoto S, Muro K, Kaneko M, et al. Comparison of the guidelines for colorectal cancer in Japan, the USA and Europe. *Ann Gastroenterol Surg*, 2018;2(1):6–12
54. Zhang Y, Chen Z, Li J. The current status of treatment for colorectal cancer in China: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*, 2017;96(40): e8242.
55. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*, 2020;25(1):1–42.
56. Benson AB III, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018;16(4):359–69
57. Modest DP, Pant S, Sartore-Bianchi A. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 2019;109:70–83
58. Chiorean EG, Nandakumar G, Fadelu T, Temin S, Alarcon-Rozas AE, Bejarano S, et al. Treatment of patients with late-stage colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline. *JCO Glob Oncol*, 2020;6(6):414–38.
59. Gómez-España MA, Gallego J, González-Flores E, Maurel J, Páez D, Sastre J, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). *Clin Transl Oncol*, 2019;21(1):46–54.
60. Loree JM, Kopetz S. Recent developments in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*, 2017;9(8):551–64
61. Araghi M, Soerjomataram I, Jenkins M, Brierley J, Morris E, Bray F, et al. Global trends in colorectal cancer mortality: projections to the year 2035. *Int J Cancer*, 2019;144(12):2992–3000.
62. Pilleron S, Charvat H, Araghi M, Arnold M, Fidler-Benaoudia MM, Bardot A, et al. Age disparities in stage-specific colon cancer survival across seven countries: An International Cancer Benchmarking Partnership SURVMARK-2

- population-based study. *Int J Cancer*, 2021;148(7):1575–85.
63. Van Leeuwen BL, Pahlman L, Gunnarsson U, Sjövall A, Martling A. The effect of age and gender on outcome after treatment for colon carcinoma. A population-based study in the Uppsala and Stockholm region. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008;67(3):229–36.
 64. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: A review. *JAMA*, 2021;325(7):669–85.
 65. Wang J, Li S, Liu Y, Zhang C, Li H, Lai B. Metastatic patterns and survival outcomes in patients with stage IV colon cancer: A population-based analysis *Cancer Med* 2020; 9(1):361–73.
 66. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* ,2021;19(3):329–59.
 67. Boakye D, Walter V, Jansen L, Martens UM, Chang-Claude J, Hoffmeister M, et al. Magnitude of the age-advancement effect of comorbidities in colorectal cancer prognosis. *J Natl Compr Canc Netw*,2020;18(1):59–68
 68. Elangovan A, Skeans J, Landsman M, Ali SMJ, Elangovan AG, Kaelber DC, et al. Colorectal cancer, age, and obesity-related comorbidities: A large database study. *Dig Dis Sci*, 2021;66(9):3156–63.
 69. J Gallois C, Pernot S, Zaanani A, Taieb J. Colorectal cancer: Why does side matter? *Drugs*, 2018;78(8):789–98.
 70. Kalantzis I, Nonni A, Pavlakis K, Delicha E-M, Miltiadou K, Kosmas C, et al. Clinicopathological differences and correlations between right and left colon cancer. *World J Clin Cases*, 2020;8(8):1424–43
 71. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst*, 2007;99(6):433–41.
 72. Yang LL, Gou SQ, Wang JS, Qi Q, Huang WB. Clinicopathological significance of poorly differentiated clusters in colorectal adenocarcinoma. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2019;48(4):276–81.

73. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Doglietto GB, Crucitti F. Prognostic factors in colorectal cancer. Literature review for clinical application. *Dis Colon Rectum*, 1998;41(8):1033–49
74. Zhong J-W, Yang S-X, Chen R-P, Zhou Y-H, Ye M-S, Miao L, et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in patients with stage III colorectal cancer: A retrospective study. *Med Sci Monit*, 2019; 25:6043–50.
75. Basbug M, Arikanoglu Z, Bulbuller N, Cetinkaya Z, Aygen E, Akbulut S, et al. Prognostic value of preoperative CEA and CA 19-9 levels in patients with colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2011;58(106):400–5
76. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*, 2005;91(3):181–4.
77. Louhimo J, Carpelan-Holmström M, Alfthan H, Stenman U-H, Järvinen HJ, Haglund C. Serum HCG beta, CA 72-4 and CEA are independent prognostic factors in colorectal cancer: Prognostic Markers in Colorectal Cancer. *Int J Cancer*, 2002;101(6):545–8.
78. Tan D, Fu Y, Tong W, Li F. Prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in colorectal cancer: A meta-analysis. *Int J Surg*, 2018; 55:128–38.
79. Zou Z-Y, Liu H-L, Ning N, Li S-Y, Du X-H, Li R. Clinical significance of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio as prognostic factors for patients with colorectal cancer. *Oncol Lett*, 2016;11(3):2241–8
80. Wu Q, Hu T, Zheng E, Deng X, Wang Z. Prognostic role of the lymphocyte-to-monocyte ratio in colorectal cancer: An up-to-date meta-analysis: An up-to-date meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2017;96(22): e7051
81. Bonnot PE, Passot G. RAS mutation: site of disease and recurrence pattern in colorectal cancer. *Chin Clin Oncol*, 2019;8(5):55.
82. Bylsma LC, Gillezeau C, Garawin TA, Kelsh MA, Fryzek JP, Sangaré L, et al. Prevalence of RAS and BRAF mutations in metastatic colorectal cancer

- patients by tumor sidedness: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*, 2020;9(3):1044–57
83. Boyne DJ, Cuthbert CA, O’Sullivan DE, Sajobi TT, Hilsden RJ, Friedenreich CM, et al. Association between adjuvant chemotherapy duration and survival among patients with stage II and III colon cancer: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 2019;2(5): e194154
 84. André T, Meyerhardt J, Iveson T, Sobrero A, Yoshino T, Souglakos I, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*, 2020;21(12):1620–9
 85. Parasramka S, Jacob A, Chen Q, Huang B, Hao Z. Neoadjuvant chemotherapy to improve colon cancer survival in resectable metastatic colon cancer: A real world NCDB data analysis. *J Clin Oncol*, 2021;39(15_suppl):3567–3567.
 86. Munker S, Gerken M, Fest P, Ott C, Schnoy E, Fichtner-Feigl S, et al. Chemotherapy for metastatic colon cancer: No effect on survival when the dose is reduced due to side effects. *BMC Cancer*, 2018;18(1):455
 87. Chambers P, Daniels SH, Thompson LC, Stephens RJ. Chemotherapy dose reductions in obese patients with colorectal cancer. *Ann Oncol*, 2012;23(3):748–53.