



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EVRE II KOLON KANSERİ OLGULARINDA
PROGNOSTİK FAKTÖRLER, TEDAVİ
MODALİTELERİ, TEDAVİ YANITI VE SAĞ KALIMIN
ARAŞTIRILMASI**

DR EDA NUR YAMAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN
2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EVRE II KOLON KANSERİ OLGULARINDA
PROGNOSTİK FAKTÖRLER, TEDAVİ
MODALİTELERİ, TEDAVİ YANITI VE SAĞ KALIMIN
ARAŞTIRILMASI**

DR EDA NUR YAMAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof Dr Güzin DEMİRAĞ

SAMSUN
2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde her konuda bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren kıymetli tüm hocalarıma, tez yazım sürecinde desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof Dr Güzin Demirağ’a, hayatımın her döneminde beni destekleyen, bana güç veren, hep yanımda olan sevgili aileme, asistanlık hayatım boyunca hiçbir zaman yardımları ve desteklerini esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Dr Cemrehan Aslan, Dr Deniz Alpaslan ve Dr Ayşegül Çakar’a sonsuz teşekkür ederim.

Dr Eda Nur Yaman

Samsun, 2023

BEYAN

‘Evre II kolon kanseri olgularında prognostik faktörler, tedavi modaliteleri, tedavi yanıtı ve sağ kalımın araştırılması’ başlıklı tez çalışmamın kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediği, tezin planlamasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığı, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr Eda Nur YAMAN

SAMSUN, 2023

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kolon kanseri küresel olarak yaygın ve ölümcül bir malignitedir, hem erkekleri hem kadınları etkileyen en yaygın üçüncü kanserdir. Hastalık evresinin prognozda en önemli kriter olduğu bilinmektedir. Cerrahi rezeksiyon evre II kolon kanseri için birincil tedavi seçeneğidir. Adjuvan tedavi standart tedavi yaklaşımında yer almamaktadır, kullanımı değişkendir. Çalışmamızda yüksek risk faktörleri olabilecek T4 primer lezyon, cerrahi numunedeki lenf nodu sayısı, tümör perforasyonu, bağırsak obstrüksiyon, lenfovasküler invazyon, perivasküler invazyon, pozitif cerrahi sınır, yüksek dereceli/kötü diferansiye histoloji, ameliyat öncesi yüksek serum CEA düzeyi, cerrahi rezeksiyon sonrası uygulanan adjuvan kemoterapi protokollerinin prognoza ve sağ kalıma etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2013 ile 2023 yılları arasında evre II kolon kanseri tanısı alan 134 hasta çalışmaya dahil edildi. Olguların klinik, laboratuvar ve patolojik verileri ile küratif cerrahi sonrası gözlem ve adjuvan kemoterapi protokolleri, tedavi yanıtı, sağ kalımı ve prognostik faktörlerle ilişkisi ele alındı.

Bulgular: Çalışmamızda kötü prognostik faktör olarak istatistiksel anlamı olan parametrelerimiz; progresyonsuz sağ kalım için preop CEA düzeyi >5 ($p<0,001$), klinik bağırsak obstrüksiyonu, tümör perforasyonu ($p:0,020$), PMS2 kaybı ($p:0,040$), perinöral invazyon ($p<0,001$) olarak saptanmıştır. Genel sağ kalım için kötü prognostik faktör olarak istatistiksel anlamlı parametrelerimiz; cerrahi sınır pozitifliği ($p:0,002$), preop CEA düzeyi >5 ($p:0,010$), hastalığın nüks etmesi ($p<0,001$) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda preop CEA düzeyi yüksekliği, klinik bağırsak obstrüksiyonu, tümör perforasyonu, PMS2 kaybı, cerrahi sınır pozitifliğinin kötü prognostik faktör olduğu görülmektedir ve adjuvan tedavi planlanmasında etkili olduğu düşünülmektedir.

Sonuç: Çalışmamızda yüksek risk faktörü mevcut olan evre II kolon kanseri olgularının prognoz açısından yüksek risk faktörlerinin sağ kalım üzerinde anlamlı özellikleri olduğu, küratif cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi uygulanmasının sağ kalımda anlamlı istatistiksel yararı bulunmamış olup kararın takip eden onkologun klinik deneyimi ve hastanın kararı göz önüne alınarak bireyselleştirilmesi görüşündeyiz.

Anahtar kelimeler: Evre II kolon kanseri, prognostik faktörler, adjuvan kemoterapi, progresyonsuz sağ kalım, genel sağ kalım



ABSTRACT

Introduction and Aim: Colon cancer is a common and deadly malignancy globally, the third most common cancer affecting both men and women. It is known that the stage of the disease is the most important criterion in the prognosis. Surgical resection is the primary treatment option for stage II colon cancer. Adjuvant therapy is not included in the standard treatment approach, its use is variable. In our study, we aimed to investigate the effects of T4 primary lesion, number of lymph nodes in the surgical sample, tumor perforation, intestinal obstruction, lymphovascular invasion, perivascular invasion, positive surgical margin, high grade/poorly differentiated histology, high serum CEA level before surgery, adjuvant chemotherapy protocols applied after surgical resection on prognosis and survival.

Materials and Methods: 134 patients diagnosed with stage II colon cancer between 2013 and 2023 were included in the study. The clinical, laboratory and pathological data of the cases, observation after curative surgery and adjuvant chemotherapy protocols, treatment response, survival and their relationship with prognostic factors were discussed.

Results: In our study, our parameters with statistical significance as poor prognostic factors; For progression-free survival, preoperative CEA level was >5 ($p<0.001$), clinical bowel obstruction, tumor perforation ($p:0.020$), PMS2 loss ($p:0.040$), perineural invasion ($p<0,001$). Our statistically significant parameters as poor prognostic factors for overall survival were surgical margin positivity ($p:0.002$), preoperative CEA level >5 ($p:0.010$), and recurrence of the disease ($p<0.001$). In our study, high preoperative CEA level, clinical bowel obstruction, tumor perforation, loss of PMS2, positive surgical margins are seen to be poor prognostic factors and are thought to be effective in adjuvant treatment planning.

Conclusion: In our study, in cases with stage II colon cancer with high risk factors, high risk factors in terms of prognosis have significant features on survival, adjuvant chemotherapy application after curative surgical resection did not have a significant statistical benefit in survival, and we think that the decision should be individualized considering the clinical experience of the following oncologist and the patient's decision.

Keywords: Stage 2 colon cancer, prognostic factors, adjuvant chemotherapy, progression-free survival, overall survival



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGE VE KISALTMALAR	x
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Risk Faktörleri	2
2.2.1. Lynch sendromu (Hereditör nonpolipozis kolorektal kanser)	2
2.2.2. FAP (Ailesel Adenomatöz Polipozis) ve varyantları (Gardner sendromu, Turcot sendromu ve ateniye ailesel adenomatöz polipozis (AFAP))	3
2.2.3. Enflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	3
2.2.4. Abdominopelvik radyasyon	4
2.2.5. Kistik fibrozis	4
2.2.6. Yaş	4
2.2.7. Cinsiyet	4
2.2.8. Akromegali	4
2.2.9. Renal transplantasyon	4
2.2.10. Obezite	4
2.2.11. Diabetes mellitus ve insülin direnci	5
2.2.12. Kırmızı ve işlenmiş et	5
2.2.13. Sigara	5
2.2.14. Alkol	5
2.2.15. Androjen yoksunluğu tedavisi	5
2.2.16. Kolesistektomi	5
2.2.17. Diğer risk faktörleri	6
2.3. Koruyucu Faktörler	6
2.3.1. Fiziksel aktivite	6
2.3.2. Diyet	6
2.3.2.1. Lif	6
2.3.2.2. Dirençli nişasta	6
2.3.2.3. Folik asit	6
2.3.2.4. B6 vitamini (piridoksin)	6
2.3.2.5. Kalsiyum ve süt ürünleri	7
2.3.2.6. D vitamini	7
2.3.2.7. Magnezyum	7
2.3.2.8. Sarımsak	7
2.3.2.9. Balık tüketimi	7
2.3.2.10. Kahve alımı	7
2.3.3. İlaçlar	7
2.3.3.1. Aspirin ve NSAİİ'ler	7
2.3.3.2. Sulindak artı DFMO veya erlotinib	7
2.3.3.3. Kadınlarda hormon tedavisi	8
2.3.3.4. Statinler	8
2.3.3.5. Antioksidanlar	8
2.3.3.6. Bifosfonatlar	8
2.3.3.7. Anjiyotensin2 inhibisyonu	8
2.4. Kolorektal kanser taraması	9
2.4.1. Kolonoskopi	9
2.4.2. Fekal immünokimyasal test (FIT)	9
2.4.3. Çok hedefli dışkı DNA testi	10

2.4.4. Bilgisayarlı tomografi kolonografi (CTC)	10
2.4.5. Sigmoidoskopi	10
2.4.6. Guaiac bazlı dışkıda gizli kan testi.....	10
2.4.7. Kapsül Kolonoskopi.....	10
2.5. Semptomlar ve Bulgular	11
2.6. Tanı	12
2.6.1. Kolonoskopi.....	12
2.6.2. Fleksibl sigmoidoskopi	12
2.6.3. Bilgisayarlı tomografi kolonografi.....	13
2.6.4. Laboratuvar testleri	13
2.6.5. Tümör belirteçleri	13
2.7. Histopatoloji ve Patogenez.....	13
2.8. Evreleme	15
2.9. Prognostik Faktörler.....	18
2.9.1. Patolojik özellikler	18
2.9.1.1. Lokal tümör yaygınlığı.....	18
2.9.1.2. Rezidüel tümör.....	18
2.9.1.3. Bölgesel lenf düğümleri	18
2.9.1.4. Ekstramural ektranodal tümör birikintileri	18
2.9.1.5. Lenfovasküler invazyon.....	19
2.9.1.6. Perinöral invazyon	19
2.9.1.7. Histolojik tip, farklılaşma derecesi ve müsin varlığı.....	19
2.9.1.8. Tümör sınırı ve tümör tomurcuklanması.....	19
2.9.1.9. Konak immün yanıtı.....	20
2.9.1.10. Peritümöral fibrozis.....	20
2.9.1.11. Mikrodamar yoğunluğu.....	20
2.9.1.12. Fokal nöroendokrin farklılaşma	20
2.9.1.13. Tümör yerleşimi	20
2.9.2. Klinik özellikler	20
2.9.2.1. Preoperatif serum CEA	20
2.9.2.2. Bağırsak obstrüksiyonu ve/veya perforasyonu	21
2.9.3.1. Mikrosatellit instabilitesi(MMR)	21
2.9.3.2. RAS ve BRAF.....	21
2.9.3.3. Diğer tüm moleküler belirteçler	22
2.10. Tedavi	22
2.10.1. Lokalize hastalığın tedavisi.....	22
2.10.2. Lokal olarak ilerlemiş primer lezyonların tedavisi	22
2.10.2.1. Multivisseral rezeksiyon	22
2.10.2.2. Neoadjuvan tedavi.....	23
2.10.3. Adjuvan Kemoterapi	24
2.10.3.1. Evre III Kolon Kanserinde Adjuvan Kemoterapi	24
2.10.3.2. Evre II Kolon Kanserinde Adjuvan Kemoterapi.....	24
2.11. Kemoterapi toksisitesi.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	30
3.1. Olgular	30
3.2. Amaç	30
3.3. Dışlama Kriterleri	30
3.4. Yöntem.....	31
3.5. İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇLAR.....	52
7. KAYNAKÇA.....	54
8.EKLER	63
EK 1. Etik Kurul	63

EK 2. Orjinallik Raporu	64
-------------------------------	----



SİMGE VE KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer (Amerikan Ortak Kanser Komitesi)
ASCO	: American Society of Clinical Oncology (Amerikan Klinik Onkoloji Derneği)
ADT	: Androjen yoksunluğu tedavisi
CAP	: College of American Pathologists (Amerikan Patologlar Koleji)
CAPOX/XELOX	: Oksaliplatin+ Kapesitabine
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
CI	: Confidence interval (güven aralığı)
CTC	: Bilgisayarlı tomografi kolonografi
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DM	: Diabetes Mellitus
D MMR	: Defective MMR (MMR eksikliği olan/MSH-H)
ESMO	: European Society for Medical Oncology (Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği)
FDA	: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
FUFA	: 5 Fluoro-urasil + lökovorin
FIT	: Fekal immünohistokimyasal test
FOLFOX	: 5-FU/Lökovorin + Oksaliplatin
5-FU	: 5-Fluorourasil
GS	: Genel sağ kalım
GLOBOCAN	: Global Cancer Data (Küresel Kanseri Verileri)
HNPCC (Lynch)	: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Karsinom
HR	: Hazard ratio (risk katsayısı)
KRK	: Kolorektal kanser
LV	: Lökovorin
LVI	: Lenfovasküler invazyon
MLH-1	: Mut L Homolog 1
MMR	: Mismatch Repair (Yanlış eşleşme onarım sistemi)
MSH-2	: Mut S Homolog 2

MSH-6	: Mut S Homolog 6
MT- sDNA	: Çok hedefli dışkı DNA'sı
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı)
PNO	: Perinöral invazyon
PMS-2	: Protein Mismatch Repair System Homolog 2
PS	: Progresyonsuz sağ kalım
USPSTF	: United States Preventive Services Task Force (Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü)
UICC	: Union for International Cancer Control (Uluslararası Kansер Kontrol Birliği)
TNM	: Tümör nod metastaz
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. DSÖ tümör sınıflandırılması. Sindirim sistemi tümörleri.....	14
Tablo 2. Primer tümör (T)	16
Tablo 3. Bölgesel lenf düğümleri (N).....	17
Tablo 4. Uzak metastaz (M).....	17
Tablo 5. TNM evrelemesi.....	17
Tablo 6. Tümör penetrasyonu, evre, LVI, PNO, cerrahi sınır, lokalizasyon analizi...33	
Tablo 7. Preop serum CEA düzeyi ve cerrahi numunede lenf nodu sayısı analizi....33	
Tablo 8. MSH-2, MSH-6, MLH-1, PMS2, MSH-H, MSH-S analizi	34
Tablo 9. Küratif rezeksiyon amaçlı uygulanan cerrahiler,adjuvan kemoterapiler.....34	
Tablo 10. Evre II kolon kanseri hastalarında PS ve GS	35
Tablo 11. Progresyona kadar geçen süre, hastaların ortalama takip süresi.....35	
Tablo 12. Nüks olan hastaların genel sağ kalımının (GS) araştırılması.....35	
Tablo 13. Tümör evresi progresyonsuz sağ kalıma (PS) etkisi.....36	
Tablo 14. Tümör evresi genel sağ kalıma etkisi.....36	
Tablo 15. Az diferansiye ve müsinöz adenokarsinom ve diğer iyi histolojik alt tipli kolon kanserinin progresyonsuz sağ kalıma etkisi.....37	
Tablo 16. Az diferansiye ve müsinöz adenokarsinom ve diğer iyi histolojik alt tipli kolon kanserinin genel sağ kalıma etkisi.....37	
Tablo 17. Lenfovasküler invazyonun progresyonsuz sağ kalıma etkisi.....37	
Tablo 18. Lenfovasküler invazyonun genel sağ kalıma etkisi.....37	
Tablo 19. Perinöral invazyonun progresyonsuz sağ kalıma etkisi.....38	
Tablo 20. Perinöral invazyonun genel sağ kalıma etkisi.....38	
Tablo 21. Cerrahi sınır pozitifliğinin progresyonsuz sağ kalıma etkisi.....38	
Tablo 22. Cerrahi sınır pozitifliğinin genel sağ kalıma etkisi.....38	
Tablo 23. Tümör lokalizasyonunun progresyonsuz sağ kalıma etkisi.....39	
Tablo 24. Tümör lokalizasyonunun genel sağ kalıma etkisi.....39	
Tablo 25. Preop serum CEA düzeyi ve cerrahi numunede örneklenen lenf nodu sayısının progresyonsuz sağ kalıma etkisi.....40	
Tablo 26. Preop serum CEA düzeyi ve cerrahi numunede örneklenen lenf nodu sayısının genel sağ kalıma etkisi.....40	

Tablo 27. Küratif rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi uygulanan ve uygulanmayan grubun progresyonsuz sağ kalımlarının karşılaştırılması.....	42
Tablo 28. Küratif rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi uygulanan ve uygulanmayan grubun genel sağ kalımlarının karşılaştırılması	42
Tablo 29. Adjuvan kemoterapi rejimlerinin progresyonsuz sağ kalıma etkisi.....	42
Tablo 30. Adjuvan kemoterapi rejimlerinin genel sağ kalıma etkisi.....	43



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Xelox-folfox alan grupların progresyonsuz sağ kalım karşılaştırılması.....	43
Şekil 2. Xelox-kapesitabine alan grupların progresyonsuz sağ kalım karşılaştırılması.....	43
Şekil 3. Xelox-fufa alan grupların progresyonsuz sağ kalım karşılaştırılması.....	44
Şekil 4. Folfox-kapesitabine alan grupların progresyonsuz sağ kalım karşılaştırılması.....	44



1. GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK) yaygın ve ölümcül bir malignitedir. KRK küresel olarak en yaygın üçüncü kanserdir. Ülkemizde de en sık görülen 4. kanser türüdür, kanser sebepli ölüm sıralamasında 2. sıradadır. Vakaların yaklaşık %70'i kolonda ortaya çıkar. Küresel çapta KRK, erkeklerde en sık teşhis edilen üçüncü, kadınlarda ikinci kanserdir; ancak insidans ülkeler arasında değişir (1).

Küratif cerrahi rezeksiyon evre II KRK için primer tedavi seçeneğidir (2). Küratif cerrahi rezeksiyon geçirmiş hastalarda, nüksün, operasyon esnasında mevcut klinik olarak gizli mikrometastazlar sebebi olduğu düşünülmektedir. Adjuvan kemoterapi amacı gizli mikrometastazları ortadan kaldırmak ve kür olasılığını artırmaktır (3).

Adjuvan tedavinin faydaları evre II tümörleri olan hastalar için net olarak aydınlatılmamıştır. Adjuvan kemoterapi kullanımı klinikler ve çalışmalar arasında değişkendir. Bununla birlikte yüksek riskli evre II hastalığı olanlarda sıklıkla adjuvan kemoterapi önerilir (3). Yüksek risk faktörleri arasında T4 primer lezyon (4), cerrahi numunede 12'den az lenf nodu(yetersiz örnekleme) (5), tümör perforasyonu, klinik bağırsak obstrüksiyon (6), lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, pozitif cerrahi sınır (4), yüksek dereceli/kötü diferansiye histoloji (taşlı yüzük, müsinöz ve farklılaşmamış tümörler dahil) (7), ameliyat öncesi yüksek serum CEA düzeyi yer almaktadır (4). T4 primeri dışında bir yüksek riskli klinikopatolojik özelliği olan hastalarda adjuvan kemoterapinin riskleri ve yararları hesaplanarak karar verilmelidir. Yüksek riskli evre II kolon kanseri hastalarının adjuvan tedavisi sonrası prognozu üzerine yapılan az sayıda çalışma, evre II hastalığın daha yüksek riskli alt gruplarında kemoterapinin yararına değinmiştir ve sonuçlar farklı olup bazıları yarar sağlamadığını öne sürmektedir (8-10).

Evre II kolon kanseri hastalarında küratif rezeksiyon sonrası belli aralıklarla klinik takip önerilerek tedavisiz izlem, adjuvan kemoterapi uygulamaları, prognostik faktörler ve hastanın progresyonsuz sağ kalımının, genel sağ kalımının, tedavi yanıtının izlenmesi önem arz etmektedir.

Adjuvan tedavinin amacı küratif cerrahi rezeksiyon sonrasında gelişebilecek progresyonun önüne geçilmesidir. Risk değerlendirilmesi, progresyon ve ölüm riskini azaltmak amacıyla önerilecek olan adjuvan tedavi kararı için önem arz etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN veri tabanına göre, dünya çapında, KRK erkeklerde en sık teşhis edilen üçüncü kadınlarda ikinci sıradaki kanserdir. KRK insidansı erkeklerde kadınlara göre %33 daha fazladır (11).

KRK'nin bölgesel insidansı küresel olarak değişir. En yüksek insidans oranları Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'dadır, en düşük oranlar ise Afrika ve Güney-Orta Asya'da bulunmaktadır (12).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 107.000 kolon kanseri vakası ve 46.000'den fazla rektum kanseri vakası dahil olmak üzere yılda yaklaşık 153.000 yeni KRK vakası teşhis edilmektedir. Her yıl, Amerika Birleşik Devletleri'nde 52.500'den fazla kişi KRK'den ölmektedir (12).

Küresel alanda çekal primerlerde insidansta artış, kolonun sağ tarafı ya da proksimal kolon kanserlerinde artış gözlenmiştir. Kolon kanserinin primer sağ tarafa doğru artış göstermesi, artan tarama oranları, tanı ve tedavide gelişmeleri ve kolonun sol tarafındaki adenomatöz poliplerin çıkarılmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kolonoskopi, sol taraflı KRK'leri önlemede sağ taraflı KRK'lerden daha yararlıdır, bunun kolondaki kanserlerin dağılımındaki değişikliğe katkısı olduğu düşünülmektedir (13, 14).

KRK 40 yaşından önce nadirdir; insidans, 40 ve 50 yaşları arasında artmaya başlar ve yaşa özel insidans oranları mevcuttur, her on yılda bir artar. En sık 60-75 yaşları arasında görülür (15).

KRK'den ölüm oranları, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer birçok batı ülkesinde 1980'lerin ortalarından beri azalmaktadır. Sonuçtaki bu gelişme, kolonik poliplerin saptanıp eksize edilmesine, KRK'lerin daha erken evrede saptanmasına, daha etkili cerrahi rezeksiyon ve adjuvan tedavilerin etkili olduğu düşünülmektedir (16).

2.2. Risk Faktörleri

2.2.1. Lynch sendromu (Hereditär nonpolipozis kolorektal kanser)

Kalıtsal KRK'lerin en sık sebebi Lynch sendromudur. KRK ve endometrial kanser riskini, diğer birkaç malignite riskinin de önemli ölçüde artması ile karakterizedir. Lynch sendromu, yeni teşhis edilen KRK vakalarının yaklaşık %3'ünü oluşturur

(17). Nüfusun 279'da 1'inin DNA mismatch onarım genlerinde mutasyonlar taşıdığı tahmin ediliyor (18). Lynch sendromu, 50 yaşın altında teşhis edilen KRK vakalarının yaklaşık %8'inin nedenidir. Lynch sendromu, birkaç DNA mismatch repair (MMR) geninde birindeki germ hattı mutasyonunun veya EPCAM genindeki silinmeye bağlı MSH2 ekspresyon kaybının neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır (19).

Lynch sendromundaki tümörler, yüksek MSI (MSH-H) ve immünohistokimyasal bir uyumsuzluk onarımı (MMR) proteininin ekspresyon kaybı gösterir. Lynch sendromundaki KRK'ler daha sıklıkla müsinöz, taşlı yüzük hücreli veya medüller histolojik tiptedirler, az farklılaşmışlardır (20).

2.2.2. FAP (Ailesel Adenomatöz Polipozis) ve varyantları (Gardner sendromu, Turcot sendromu ve atenüe ailesel adenomatöz polipozis (AFAP))

FAP ve varyantlarının tahmini prevalansı 8000'de 1 ila 18.000'de 1'dir ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm KRK'lerin %1'inden azını oluşturur (21, 22). Her iki cinsiyeti eşit olarak etkiler (23).

Klasik FAP — Klasik FAP, 100'ler ila 1000'ler arasında adenomatöz kolorektal poliplerin varlığı ile karakterize edilir. Ortalama polip ortaya çıkma yaşı 16'dır (24). Tedavi edilmezse FAP'lı olguların yaklaşık %100'ünde görülür KRK gelişir ve ortalama tanı yaşı 39'dur (25).

Atenüe FAP — FAP'ın daha hafif veya atenüe formu kabul edilmiştir (26). Zayıflatılmış FAP'ın (AFAP) kesin tanımı konusunda bir fikir birliği olmamasına rağmen, oligopolipoz (10 ila 99 adenom) ile karakterize olmaktadır. AFAP'ta adenom ve kanser, klasik FAP'a göre daha ileri yaşlarda teşhis edilir (ortalama yaş sırasıyla 44 ve 58) ve kolonda daha proksimal dağılımla karakterize edilir (27). AFAP'ta genel KRK riski yüksek olmaya devam etmektedir ancak klasik FAP'a göre biraz daha azdır (yaklaşık %80) (27).

2.2.3. Enflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

Ülseratif kolit: Ülseratif kolit ile KRK arasında bir ilişki vardır ve hastalığın tutulum lokalizasyonu, hastalık süresi, hastalık aktivitesi önemli belirleyicilerdir. Kolon kanseri riskindeki artış, ilk pankolit tanısından ortalama 8-10 yıl sonra ve sol kolona sınırlı kolitte 15-20 yılda başlar (28). Kanser gelişim olasılığı, hastalık süresi ve aktif inflamasyonu olanlarda artar (28).

Crohn hastalığı: Crohn hastalığına bağlı pankolitinin yaygın ülseratif kolite yakın KKK riski ile ilişkilendirildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (29).

2.2.4. Abdominopelvik radyasyon

Abdominopelvik radyasyon tedavisi alan ve kanserden sağ kurtulan olguların çoğu KKK olmak üzere gastrointestinal neoplazmalar açısından önemli ölçüde artmış risk altındadır (30).

2.2.5. Kistik fibrozis

Kistik fibrozis'li kişilerde ince bağırsak, kolon, pankreas ve safra yolu kanserleri dahil olmak üzere sindirim sistemi kanseri riski artmıştır (31).

2.2.6. Yaş

KKK 40 yaşından önce nadirdir; insidans, 40-50 yaşları arasında büyük ölçüde artmaya başlar ve yaşa özel insidans oranları, bundan sonraki her on yılda bir artar. 60-75 yaşlarında en sık görülmektedir. Amerikan Gastroenteroloji Koleji (ACG) 2021 klavuzları, ortalama riski bulunan olguların taramanın 45 yaşında başlatılmasını önermektedir (32).

2.2.7. Cinsiyet

KKK insidansı erkeklerde kadınlara göre yaklaşık % 33 daha fazladır (1).

2.2.8. Akromegali

Yapılan çalışmaların çoğunda, kolonik adenomların ve KKK'nin akromegalide sıklığı artmıştır (33).

2.2.9. Renal transplantasyon

Renal transplantasyon uzun süreli immünsupresyon sebebiyle artmış KKK riski ile ilişkilendirilmiştir (34).

2.2.10. Obezite

Obezite, KKK için bir risk faktörüdür. Bazı çalışmalardan elde edilen verilerde erken yetişkinlik ile orta yaş arasındaki kilo alımının KKK riskinde anlamlı bir artışla ilişkili olduğunu saptamıştır (35).

2.2.11. Diabetes mellitus ve insülin direnci

Diabetes mellitus (DM), KRK riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (36). Hiperinsülineminin olası bir faktör olduğu düşünülmektedir, insülin kolondaki mukozal hücreleri için önemli bir büyüme faktörüdür ve kolonda bulunan tümöral hücrelerini uyarır. İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve IGF bağlayıcı protein-3'ün (IGFBP-3) plazma seviyelerini araştıran bir çalışmada KRK riskini etkilediği saptanmıştır (37).

Artan hastalık riskine ek olarak diyabet prognozu da etkileyebilir (38).

2.2.12. Kırmızı ve işlenmiş et

Özellikle sol taraflı kolon kanseri olmak üzere KRK için uzun süre kırmızı et veya işlem görmüş et tüketiminin riski artırdığı görülmüştür. Yüksek sıcaklıkta eti pişirmenin, kömürleştirmenin proteinlerden üretilen poliaromatik hidrokarbonlar ve diğer kanserojenlerin üretilmesiyle risk artışına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (39).

2.2.13. Sigara

Sigara içimi, KRK'den kaynaklanan artmış insidans ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Sigara içimi tüm kolon polip türlerinde risk faktörüdür (40). Sigara kullanımı, Lynch sendromlu (HNPCC) hastalarda KRK riskini artırabilir (41).

2.2.14. Alkol

Çeşitli çalışmalar KRK riskini artıran faktörlerden birinin alkol kullanımı olduğunu göstermektedir. Yüksek riskin, alkolün folat emilimini engellemesi ve folat alımının azalmasıyla ilişkisi olabileceği düşünülmektedir (42).

2.2.15. Androjen yoksunluğu tedavisi

Prostat kanserli hasta grubunda yapılan bir çalışmada uzun süre androjen yoksunluğu tedavisi almanın (ADT) KRK riskinde artışla ilişkisi olduğu görülmüştür (43).

2.2.16. Kolesistektomi

Kolesistektomi ile sağ kolon kanseri arasında bir ilişki mevcut olduğu saptanmıştır (44). Bu durumun kolesistektomiden sonra kolonda bulunan safra asidi içeriğindeki değişikliklerle ilgili olabileceği düşünülmektedir (45).

2.2.17. Diğer risk faktörleri

Başka risk faktörleri üzerinde de çalışılmıştır: Koroner kalp hastalığının varlığı, KRK ve adenom riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (46). Bazı veriler, diyet ve kolorektal neoplazi arasındaki ilişkiye bağırsak mikrobiyotasının potansiyel rolü olduğunu düşündürmektedir (47).

2.3. Koruyucu Faktörler

2.3.1. Fiziksel aktivite

Gözlemsel veriler ve sistematik incelemeler, düzenli fiziksel aktivitenin KRK'den korunma ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (48).

2.3.2. Diyet

Birçok çalışmada, sebze ve meyvelerden zengin beslenmenin KRK'den korunmada yararı olduğunu göstermiştir (49). Vejeteryan diyet kalıpları ile vejeteryen olmayanlar karşılaştırıldığında vejeteryan grupta azalmış KRK gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir (50).

2.3.2.1. Lif

Birçok çalışma, diyetteki lif alımının KRK'nin patogeneğinde rolü olduğunu belirlemiştir. Bazı çalışmalarda, daha yüksek lif alımı ile kolonik adenom ve KRK riskinde azalma olduğu sonucuna varılmıştır (51-55).

2.3.2.2. Dirençli nişasta

Dirençli nişasta, ince bağırsakta sindirilmeyen ve kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi ile fermente edildikleri kolona geçen nişasta formlarını ifade eder. Bu yağ asitlerinden biri olan bütirat, kolonda antineoplastik özelliklere sahiptir (56).

2.3.2.3. Folik asit

Folatın kolon kanseri de dahil olmak üzere birçok kanserde koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir (57).

2.3.2.4. B6 vitamini (piridoksin)

Yapılan çalışmalar daha yüksek B6 vitamini (piridoksin) alımının azalmış KRK riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (58).

2.3.2.5. Kalsiyum ve süt rnleri

Diyetle veya takviye olarak kalsiyum alımının artırılması KRK riskinde azalma ile ilişkilidir (59).

2.3.2.6. D vitamini

Dünya Sağlık rgt tarafından yapılan bir analiz, kolon kanserini, düşük D vitamini seviyelerinde en büyük riske sahip kanser olarak tanımlamıştır (60).

2.3.2.7. Magnezyum

Yapılan alışmalar diyetteki magnezyumun KRK gelişimini etkileyebileceğini düşündürmektedir. İsveç'ten bir çalışma magnezyum alımının kadınlarda riski yaklaşık % 40 azalttığını saptamıştır (61).

2.3.2.8. Sarımsak

KRK'li hastalarda yapılan bazı gözlemsel çalışmalarda ve labaratuvar çalışmalarında, sarımsak tüketimi kolonik adenom riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (62).

2.3.2.9. Balık tüketimi

Omega 3 yağ asitlerinin tüketimi, bazı çalışmalarda KRK riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (63).

2.3.2.10. Kahve alımı

Gözlemsel alışmalar, kahve tüketimi ile KRK riski arasındaki ilişki hakkında çelişkili kanıtlar bulmuştur. 12 vaka-kontrol çalışmasının meta-analizinde fazla kahve tüketimiyle azalmış KRK riskinde bir ilişki saptanmıştır (64).

2.3.3. İlaçlar

2.3.3.1. Aspirin ve NSAII'ler

Aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII'ler), ortalama riski bulunan olgularda kolon adenomları ve KRK riskinde %20-40'lık bir azalma ile ilişkilidir (65).

2.3.3.2. Sulindak artı DFMO veya erlotinib

Diflorometilornitin (DFMO) ve sulindak kombinasyonu bir randomize kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmada tekrarlayan adenom oranlarında, ilerlemiş adenomlarda ve çoklu adenomlarda belirgin azalma saptanmıştır (66).

Bir epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörü olan erlotinib , FAP hastalarında sulindak ile kombinasyon halinde de değerlendirilmiştir. Randomize, kontrollü çalışmada, altı ay boyunca sulindak artı erlotinib kullanımı, plaseboya kıyasla duodenal polip yükünü önemli ölçüde azaltmıştır (67) .

2.3.3.3. Kadınlarda hormon tedavisi

Postmenopozal hormon tedavisi (östrojen, kombine östrojen ve progesteron), KRK riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (68). Veriler kombine preparat kullanımında daha tutarlıdır (68, 69).

Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) verilerine göre, kombine hormon tedavisi alan kadınlarda görülen KRK'lerin daha ileri evrede tanı aldığı ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan daha yüksek ölüm oranıyla ilişkili olduğu görülmüştür (70).

2.3.3.4. Statinler

Koroner arter hastalığı tanısı olan hastalarda pravastatin ve simvastatinin yararını değerlendiren çalışmalarda kolon kanseri görülme riskinde orta düzeyde bir azalma gözlenmiştir (71, 72).

Bireysel ve ailesel kanser öyküsü, ek komorbiditeler, kullanılan ilaçlar, fiziksel aktivite durumu ve beslenme ile ilgili verilerin incelendiği, popülasyona dayalı bir vaka kontrol çalışması olan bir çalışmada KRK riskinde azalma gözlemlenmiştir (73).

2.3.3.5. Antioksidanlar

Sekiz kontrollü çalışmanın meta-analizi, antioksidan takviyelerinin kolorektal adenomların önlenmesinde önemli bir yararlı etkiye sahip olduğuna dair net bir kanıt bulamamıştır (74).

2.3.3.6. Bifosfonatlar

Uzun süreli bisfosfonat kullanımının KRK riskinde orta derecede azalma ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (75) .

2.3.3.7. Anjiyotensin2 inhibisyonu

Veriler anjiyotensin II'nin kanser gelişiminde rol oynadığını ve anjiyotensin II inhibisyonu ile tümörün hücre büyümesinin yavaşlatılması arasında ilişki saptanmıştır.

Bir kohort çalışmasında lisinopril kullanan olgularda ilerlemiş kolorektal adenom riskinde %41'lik azalma görülmüştür (76).

2.4. Kolorektal kanser taraması

Kolon kanser taramasındaki temel amacımız; tarama programını uygun hasta popülasyonuna uygulayarak, olgular asemptomatikken erken evrede saptamak ve hastalarda kansere bağlı ölüm oranını azaltmaktır.

Çoğu KRK adenomatöz kolon poliplerinden kaynaklanır. Adenomatöz polipler erkeklerin yaklaşık %30'unda ve kadınların yaklaşık %20'sinde görülür. Adenomdan karsinoma ilerlemenin ortalama en az 10 yıl sürdüğü düşünülmektedir (77).

KRK için tarama testleri, erken evre KRK'yi belirleyerek hastalık prognozunu iyileştirebilir. Ek olarak tarama, premalign polipleri KRK'ye ilerlemeden önce tespit edip çıkararak KRK'yi önleyebilir.

45 yaş üstü ortalama riskli hastaların KRK açısından taranmasını önerilmektedir (78). Yaşam beklentisi 10 yıl veya daha fazla olduğu sürece, ortalama riskli hastalarda 75 yaşına kadar KRK taraması yapmaya devam edilmesi önerilir (74).

2.4.1. Kolonoskopi

KRK için ortalama risk taşıyan bireylere her 10 yılda bir kolonoskopi önerilir. Tarama testleri arasında kolonoskopi, KRK ve adenomatöz polipler için en yüksek duyarlılığa sahiptir ve malign transformasyondan önce adenomatöz polipleri çıkararak kanseri saptamanın yanı sıra kanseri önleme potansiyeline sahiptir. Yeterli bir tarama kolonoskopisi yapıldığında sonucu negatif olan ve 10 yıl içinde rutin tarama yaptırmaması önerilen hastalarda, 10 yıllık sürenin bitiminden önce diğer tarama testleri ile tarama önerilmemektedir (79).

2.4.2. Fekal immünokimyasal test (FIT)

İlk aşama tarama testi olarak kolonoskopi yaptıramayan veya yaptırmak istemeyen hastalarda FIT bir seçenektir. FIT sonucu pozitifse kolonoskopi önerilmektedir. FIT ile yıllık gizli kan taraması yapılması önerilmektedir. Kolonoskopi ile karşılaştırıldığında FIT, KRK için benzer tespit oranlarına sahiptir fakat ilerlemiş adenomlar için daha düşük tespit oranlarına sahiptir (80). ASCO (American Society of Clinical Oncology), FIT'i bir tarama testi olarak önerir (80). NCCN ise alternatif bir test olarak önerir (81).

2.4.3. Çok hedefli dışkı DNA testi

FIT-DNA ve çok hedefli dışkı DNA'sı olarak da bilinen MT-sDNA, hemoglobin, DNA mutasyonu, metilasyonu için dışkı belirteçlerini birleştirir. Test, her üç yılda bir bir gayta örneğinde yapılır, ancak USPSTF, MT-sDNA'nın her 1-3 yılda bir kullanılmasını önerir. MT-sDNA testi, KRK ve ilerlemiş prekanseröz lezyonlar için FIT'den daha yüksek duyarlılığa ve daha düşük özgüllüğe sahiptir, FIT'den daha pahalıdır (82).

2.4.4. Bilgisayarlı tomografi kolonografi (CTC)

Başka bir seçenek olarak bilgisayarlı tomografi kolonografisi (CTC) önerilmektedir. CTC her beş yılda bir yapılır. CTC, adenomatöz polipleri tespit etmek için kolonoskopi haricindeki diğer testlerden daha hassastır. Komorbiditeleri olan yaşlı hastalarda, kolonoskopi riskleri yaşla birlikte arttığından, bu grupta CTC kolonoskopiye tercih edilebilir (83). CTC'de anormal, şüpheli bulguları olan hastalara kolonoskopi yapılmalıdır. Bu nedenle CTC seçen hastalar kolonoskopi için de adaydırlar. NCCN, tarama için CTC konusunda fikir birliğine varamamıştır (81).

2.4.5. Sigmoidoskopi

Bir hastanın sigmoidoskopi ile birlikte yapması için dışkı bazlı test ekleme seçeneği mevcut değilse her 5-10 yılda bir sigmoidoskopi ile tarama önerilebilir. Bir sigmoidoskopi sadece bağırsağın 60 cm distaline kadar olan lezyonları belirleyebilir. Kadınlarda ve yaşlı hastalarda daha proksimal lezyon sıklığı daha yüksek olduğundan tarama için yeterli olmayabilir (84) .

Beş yılda bir yapılan sigmoidoskopi, USPSTF ve diğer gruplar tarafından önerilen bir tarama seçeneğidir (79).

2.4.6. Guaiac bazlı dışkıda gizli kan testi

Dışkı guaiac testleri (gFOBT) polipler için düşük duyarlılığa ve KRK için düşük özgüllüğe sahiptir. Test negatif ise gFOBT'nin yıllık olarak tekrarlanması gerekir (81).

2.4.7. Kapsül Kolonoskopi

Her beş yılda bir kapsül kolonoskopi üçüncü basamak bir seçenek olarak tercih edilebilir (85). Bu testte, hasta video kameralar içeren bir kapsülü yutar. ABD'de bu test, FDA tarafından KRK için bağımsız bir tarama yöntemi olarak onaylanmamıştır,

ancak yetersiz sonuçları olan kolonoskopi yapılan hastalar için bir seçenek olarak onaylanmıştır.

2.5. Semptomlar ve Bulgular

KRK genellikle sinsi gelişim gösteren bir hastalıktır. Erken evre kolon kanseri hastalarının çoğu asemptomatiktir, rutin muayenede saptanan demir eksikliği, gaytada gizli kan pozitifliği ya da kolonoskopik taramalar sonucunda tanı konur.

KRK taramasının artması daha fazla vakanın asemptomatik aşamada tespit edilmesine yol açmış olsa da çoğu KRK (%70-90) halen semptomların başlanmasından sonra teşhis edilmektedir (86).

KRK semptomları tümörün lümenine ya da komşu organlara invazyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. En yaygın semptom bağırsak alışkanlığında değişikliktir.

Hastalar hemotokezya, melena, karın ağrısı, demir eksikliği anemisi ile başvurabilir. Daha az bir kısmı ise bağırsak obstrüksiyonuna bağlı karın şişliği, mide bulantısı, kusma ile başvurabilir (87).

Obstrüksiyon KRK'ların acil cerrahi müdahale gerektiren en yaygın akut problemidir (yaklaşık %20 vakada). Obstrüksiyon neredeyse tüm vakalarda tümörün lümeni tıkanmasına bağlı oluşmasına rağmen çekal tümörü olan özellikle zayıf hastalarda intususepsiyon da görülebilir (88).

Halsizlik yorgunluk anemiye bağlı sık bir semptomdur. Anemi derinliğine bağlı efor kapasitesinde azalma görülebilir. Kilo kaybı hastalığın ilerleyen dönemleri dışında sık görülmez.

Semptomatik hastalarda klinik belirtiler tümörün lokalizasyonuna göre değişiklik gösterebilmektedir. Bağırsak alışkanlığında bir değişiklik sol taraflı KRK'ler için daha sık bir semptomdur.

Hemotokezyaya sağ kolon kanserlerinden daha çok rektosigmoid bölgedeki tümörler sebep olur.

Fark edilmeyen kan kaybından kaynaklanan demir eksikliği anemisi, sağ taraflı KRK'lerde daha fazladır. Çekal ve çıkan kolon tümörleri, diğer kolonik bölgelerdeki tümöre kıyasla daha fazla günlük kan kaybına sahiptir (89).

Kolonun tüm lokalizasyonlarda ortaya çıkan tümörlerde karın ağrısı olabilir; peritonit, kısmi bağırsak obstrüksiyonu, peritoneal yayılım, perforasyon da karın ağrısına yol açabilir.

2.6. Tanı

KRK tanısı, genellikle sigmoidoskopi, kolonoskopi veya cerrahi bir numuneden elde edilen bir biyopsi preparatının histolojik incelenmesi ile konur.

KRK'den bir veya daha fazla semptomdan şüphelenilebilir, hastalar asemptomatik olabilir veya hastaların rutin olarak taranması esnasında tanı konulabilir.

2.6.1. Kolonoskopi

Kolonoskopi, kalın bağırsaktaki lezyonları lokalize edip biyopsi alabildiğinden, eşzamanlı neoplazileri tespit edebildiğinden ve polipleri çıkarabildiği için KRK için en değerli tanı testi olarak kabul edilmektedir.

Endoskop görüntüsünde kolon ve rektum kanserlerinin çoğu mukozadan çıkan ve lümene protrude olan endoluminal kitlelerdir. Kitleler ekzofitik veya polipoid olabilir. Nekrotik, ülser ya da frajil lezyonlarda kanama görülebilmektedir.

Endoskopik olarak görülebilen lezyonlar için, doku örnekleme yöntemleri arasında biyopsiler ve polipektomi yer alır. Endoskopik olarak tamamen eksize edilen lezyonlarda (polipektomi, endoskopik mukozal rezeksiyon veya endoskopik submukozal diseksiyon ile), invaziv bir neoplazi saptanırsa ek lokal tedaviye ihtiyaç vardır (90).

Asemptomatik hastalar arasında, deneyimli ellerde bile KRK'ler için kolonoskopi ile tanının atlanma oranları %2-6 arasında değişmektedir ve atlanan kanserler en sık kolonun sağ tarafındadır (90, 91).

Malign bir obstrüksiyon preoperatif olarak tam bir kolonoskopi yapılmasını engelliyorsa rezeksiyondan hemen sonra kolonun tamamının incelenmesi gerekmektedir.

2.6.2. Fleksibl sigmoidoskopi

Son 50 yılda küresel olarak sağ taraflı kolon kanserlerinde artış gözlemlenmiştir. Bu nedenle fleksibl sigmoidoskopinin KRK şüphesi olan hastada yeterli bir tanısal yöntem olmadığı düşünülmektedir (92).

Sigmoidoskopi yapılan hastalarda kolonun geri kalanını senkron polipler ve kanserler açısından değerlendirmek için kolonoskopi önerilir.

2.6.3. Bilgisayarlı tomografi kolonografi

BT kolonografi (sanal kolonoskopi) hava dolu kolonun endolüminal görüntülenmesini sağlar. BT kolonografi, kolonoskopiye benzer bağırsak hazırlığı gerektirir.

BT kolonografi, kolonoskopisi tamamlanamamış olgularda ve KRK'yi düşündüren belirtileri olan olgularda tanısal ilk test olarak değerlendirilmiştir.

2.6.4. Laboratuvar testleri

KRK genellikle demir eksikliği anemisi ile ilişkilendirilse de, olmaması hastalığı ekarte ettirmez. Diğer rutin laboratuvar testlerinin tanısal rolü yoktur.

2.6.5. Tümör belirteçleri

Karsinoembriyonik antijen (CEA) kolon kanserinde artış gösterebilen bir tümör belirteçidir. Fakat CEA, benign durumlarda da artış gösterir ve erken evre hastalık için düşük duyarlılığa sahiptir, KRK'yi saptamada düşük tanısal değere sahiptir (93).

Serum yüksek CEA nedenleri arasında gastrit, peptik ülser, divertikülit, karaciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet ve herhangi bir akut veya kronik inflamatuvar süreç yer almaktadır. Ayrıca, CEA seviyeleri sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre önemli ölçüde daha yüksektir (94).

Serum CEA, CA 19-9'un , KRK için bir tarama veya tanı testi olarak kullanılması önerilmemektedir.

2.7. Histopatoloji ve Patogenez

Tüm KRK'ler adenomlardan veya displazilerden kaynaklanmaktadır. Sağ kolondaki tümörler genelde polipoid ya da mantar şekli oluşturan egzofitik kitleler olarak görünmektedir. Sol kolonu tutan tümörler genellikle "elma çekirdeği" veya "peçete halkası" görünümü oluşturan halka şeklinde lezyonlardır. Kaba görünümündeki farklılıklara rağmen, sağ ve sol kolon tümörleri mikroskopide benzerdir ve loko-rejyonel hastalıkla ortaya çıktıklarında benzer prognoza sahiptir (95).

Kolonun malign tümörlerinin çoğu karsinomlardır. Diğer histolojik tümör tipleri (nöroendokrin neoplazmalar, hamartomlar, mezenkimal tümörler, lenfomalar) daha az sıklıkta görülmektedir. Karsinomların %90'ından fazlası adenokarsinomlardır. Dünya

Sağlık Örgütü'nün (WHO) kolon ve rektum tümörlerinin en son sınıflandırması tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: DSÖ Tümör Sınıflandırması. Sindirim Sistemi Tümörleri, 5. baskı, Nagtegaal ID, Arends MJ, Odze RD, Lam AK (Eds), Tümörler kolon ve rektum, s.183 2019 Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı.

Adenokarsinom
Kribriform komedo tip adenokarsinom
Medüller karsinom
Mikropapiller karsinom
Müsinöz karsinom
Serrated karsinom
Taşlı yüzük hücreli karsinom
Adenoskuamoz karsinom
Skumöz hücreli karsinom
İğsi hücreli karsinom
Undiferansiye karsinom
Nöroendokrin karsinom
Mikst adenonöroendokrin karsinom

Histolojik farklılaşma derecesi, bezlerin bulunduğu dereceyi, hücreler arası işbirliğinin göstergesini, polarizasyonun devam ettirilmesini ve hücre ürününün koordineli sentezlenmesini içerir. Bu özellikler ne kadar fazlaysa, farklılaşma derecesi o kadar yüksek ve derece o kadar düşük olarak kabul edilir.

Bez oluşumu, sırasıyla iyi diferansiye ve orta derecede diferansiye tümörlerde her zaman daha büyük veya daha az derecelerde bulunur.

College of American Pathologists (CAP) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC)/ Union for International Cancer Control (UICC) KKK için dört kademeli bir derecelendirme sistemi kullanılmasını belirtmektedir (96).

CAP, aşağıdaki gibi yalnızca bez oluşum derecesine dayalı derecelendirilmesini önerir

Derece 1 – İyi diferansiye (>%95 bez oluşumu)

Derece 2 – Orta derecede diferansiye (%50 ila 95 bez oluşumu)

Derece 3 – Kötü diferansiye (<%50 bez oluşumu)

Derece 4 - Farklılaşmamış (bez veya müsin oluşumu yok; skuamöz veya nöroendokrin farklılaşma yok)

Pek çok tümör, hücreler içinde kalabilen (örneğin taşlı yüzük hücreleri) veya salgılanabilen müsin üretir. Tümör bezleri içinde sınırlı olmayan hücre dışına salgılanan müsin, tümörün kolon duvarından diseksiyonuna ve penetrasyonuna yol açabilir (97). Fazla miktarda hücre dışı müsin (yani, tümör kütlelerinin $\geq$ %50'sini oluşturan müsin) üreten tümörler, müsinöz karsinomlar olarak sınıflandırılır. Bu histolojik alt tip, tüm KRK'lerin yaklaşık %11-17'sini oluşturur (97). Müsinöz karsinomlar, sağ taraflı kolon tümörlerinde daha sık görülür (98) ve neoadjuvan kemoradyoterapiye (99) ve adjuvan kemoterapiye (100) zayıf yanıt verebilirler.

Bazı karsinomlarda, hücre içi müsin, tümör hücresi çekirdeklerini yana kaydırabilmektedir. Tümörün $\geq$ %50'si bu tip hücrelerden oluştuğunda, taşlı yüzük hücreli karsinom olarak adlandırılmaktadır. Tüm KRK'lerin %1-2'sini oluşturur, yaygın invazyon ve peritoneal karsinomatozis eğilimi olan agresif bir alt tiptir (97).

Özellikle distal kolondan kaynaklanan kanserler, skuamöz farklılaşma içerebilmektedir ve adenoskuamöz karsinomlar olarak adlandırılmaktadır (101). Bu tümörler, tüm KRK'lerin %0.05-0.2'sini oluşturur ve adenokarsinom ile karşılaştırıldığında artmış mortalite ilişkili olduğu saptanmıştır (102).

KRK'lerin yaklaşık %10'u, özellikle az farklılaşmış tümörler, nöroendokrin farklılaşma içerir. Nöroendokrin farklılaşmanın baskın olduğu, bez oluşturmeyen tümörler, adenokarsinomlardan daha iyi prognoza sahip olan iyi farklılaşmış nöroendokrin (karsinoid) tümörler ve genel olarak kötü bir prognoza sahip olan az farklılaşmış nöroendokrin karsinomlar olarak sınıflandırılır.

Medüller karsinom alt tipi küçük lenfositler (tümör infiltre eden lenfositler) tarafından yoğun şekilde infiltre edilen büyük eozinofilik, poligonal hücrelerden oluşan, belirgin bez oluşturmeyen kanser türüdür (103). Bu tümör tipi, Lynch sendromunda ortaya çıkanlar da dahil, bir veya daha fazla MMR proteininde eksiklik olan tümörlerle ilişkisidir. Bu tümörler, karakteristik olarak, sıklıkla bir BRAF ile kombinasyon halinde, yüksek derecede mikro uydu kararsızlığına sahiptir. mutasyon ve iyi bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir (103).

2.8. Evreleme

KRK'ler lokal, transperitoneal, hematojen ve lenfatik yolla yayılabilir. En yaygın metastaz bölgeleri ; bölgesel lenf düğümleri, karaciğer ve akciğerlerdir.

TNM evrelemesi

KRK hastalarında tanı anındaki evre sağ kalım ile son derece ilişkilidir ve hasta yönetimine yön verir. AJCC ve the International Union Against Cancer tarafından belirlenen tümör, nod ve metastaz (TNM) evreleme sistemi KRK evrelemesi için uluslararası standart tercihtir (104).

TNM evrelemesinde, T, tedavi edilmemiş tümörlerde lokal uzanım, N, bölgesel lenf nodları, M, uzak metastaz durumunu göstermektedir. Tüm TNM evreleme sınıflamalarında olduğu gibi, radyolojik, endoskopik (biyopsi dahil) ve intraoperatif bulgular bir klinik evre (cT, cN, cM) belirlemek için kullanılırken, patolojik evre (pT, pN, pM) değerlendirmesi için histopatolojik inceleme gerekir (104). M0 uzak metastaz olmadığı anlamına gelmektedir ve patolojik olarak değerlendirmek mümkün değildir.

cTNM evrelemesi, fizik muayeneye, abdomen, pelvis ve akciğerin radyolojik görüntülemesi, endoskopik inceleme, biyopsi ve cerrahi rezeksiyona dayanmaktadır.

TNM evreleme sınıflandırmasının en son (sekizinci baskı, 2017) revizyonu tabloda (tablo 5) özetlenmiştir (105).

Tablo 2: (105) Primer tümör(T)

T kategorisi	T kriterleri
Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ:intraepitelyal veya lamina propria invazyonu
T1	Tümör submukozayı invaze eder (muskularis mukoza yoluyla ancak muskularis propriayı invaze etmez)
T2	Tümör muskularis propriayı invaze eder
T3	Tümör muskularis propria yoluyla perikolorektal dokulara invaze
T4	Tümör visseral peritona invaze veya komşu organ veya yapıya invaze veya yapışmış
T4a	Tümör visseral periton yoluyla invaze (tümör yoluyla bağırsağın perforasyonu ve tümörün enflamasyon alanlarından visseral periton yüzeyine sürekli invazyonu dahil)
T4b	Tümör komşu organları veya yapıları doğrudan invaze eder veya organlara yapışır

Tablo 3: (105) Bölgesel lenf düğümü(N)

N kategorisi	N kriter
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf düğümü pozitif (lenf düğümlerinde tümör $\geq 0,2$ mm) veya herhangi bir sayıda tümör birikintisi mevcut ve tanımlanabilir tüm lenf düğümleri negatif
N1a	1 bölgesel lenf düğümü pozitif
N1b	2-3 bölgesel lenf düğümü pozitif
N1c	Hiçbir bölgesel lenf düğümü pozitif değil, ancak bazı bölgelerde tümör birikintileri mevcut:mezenter,peritonealize olmayan perikolik veya perirektal/mezorektal dokular
N2	4 veya daha fazla bölgesel lenf düğümü pozitif
N2a	4-6 bölgesel lenf düğümü pozitif
N2b	7 veya daha fazla bölgesel lenf düğümü pozitif

Tablo 4: (105) Uzak Metastaz(M)

M kategorisi	M kriterleri
M0	Görüntüleme vb. ile uzak metastaz olmaması; uzak bölgelerde veya organlarda tümör kanıtı yok
M1	Bir veya daha fazla uzak bölgeye veya organa metastaz veya peritoneal metastaz tanımlanır
M1a	Peritoneal metastaz olmaksızın bir bölgeye veya organa metastaz
M1b	Peritoneal metastaz olmaksızın iki veya daha fazla bölgeye veya organa metastaz
M1c	Tek başına eritoneal yüzeye metastaz veya diğer bölge veya organ metastazları ile birlikte peritoneal metastaz

Tablo 5: TNM EVRELEMESİ (106)

AJCC/UICC Evreleme Sistemi	Primer Tümör	Bölgesel lenf düğümü	Metastaz
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1,T2	N0	M0
Evre IIa	T3	N0	M0
Evre IIb	T4a	N0	M0
Evre IIc	T4b	N0	M0
Evre IIIa	T1-T2 T1	N1/N1c N2a	M0 M0
Evre IIIb	T3-T4a T2-T3 T1-T2	N1/N1c N2a N2b	M0 M0 M0
Evre IIIc	T4a T3-T4a T4b	N2a N2b N1-2	M0 M0 M0
Evre IVa	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
Evre IVb	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
Evre IVc	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

2.9. Prognostik Faktörler

KRK'nin küratif cerrahi rezeksiyonundan sonra prognozun en önemli göstergesi hastanın başvuru anındaki patolojik evresidir.

2.9.1. Patolojik özellikler

2.9.1.1. Lokal tümör yaygınlığı

Hastalığın lokal yaygınlığı (tümör penetrasyonunun derinliği) sağ kalımı etkiler (107). Peritoneal tutulum, serozal tutulum (T4a tümörleri) prognozu kötü etkiler.

Serozal yüzeye <1 mm yaklaşan ancak serozayı penetre etmeyen tümörün prognostik önemi net kanıtlanmamıştır, ancak peritoneal nüks riskinde artış ile ilişkili olduğu görülmektedir (96).

Yeni çalışmalar, tümör boyutunun kolon kanserinde kötü prognostik faktör olabileceğini düşündürmektedir (96).

2.9.1.2. Rezidüel tümör

Rezeksiyonun yetersizliği önemli derecede rezeksiyon sınırının durumuna bağlıdır, operasyonla çıkarılmayan tümör hücrelerini içerir. Cerrahi sonrası rezidüel tümör, kötü prognostik faktördür (96).

2.9.1.3. Bölgesel lenf düğümleri

Bölgesel lenf düğümü tutulumu, KRK'nin cerrahi rezeksiyonundan sonra sonucun en önemli belirleyicilerinden biridir, uzak metastaz varlığından sonra ikinci sıradadır. Tutulan lenf düğümlerinin sayısı, prognozun önemli bir göstergesidir (108).

Farklı bulgulara rağmen, lenf düğümü tutulumunu doğru bir şekilde belirlemek için en az 12 lenf nodunun histolojik olarak incelenmesi önerilmektedir. Tümörün ektranodal yayılımı, hastalık nüksü ve mortalite riskinde artış ile ilişkilidir (108).

2.9.1.4. Ekstramural ektranodal tümör birikintileri

Ekstramural ektranodal tümör birikintilerinin varlığı, ekstramural venöz invazyonun varlığıyla ilişkilendirilmiştir. Bu tümör birikintilerinin varlığı, kötü prognostik faktördür (109).

2.9.1.5. Lenfovasküler invazyon

Venöz invazyon ve lenfatik invazyon kötü prognostik faktörlerdir. Lenfovasküler invazyon (LVI), tümör hücrelerinin endotel ile kaplı bir kanal içinde veya elastik bir lamina ile çevrilmesi olarak tanımlanmaktadır.

NCCN klavuzlarında evre II kolon kanseri tanılı hastalarda yüksek risk faktörü olarak kabul edilmiştir ve adjuvan kemoterapi kullanımını etkileyebilir (110).

2.9.1.6. Perinöral invazyon

Perinöral invazyonun (PNO) kötü prognoz ile ilişkili olduğuna dair çok sayıda kanıt vardır. Perinöral invazyon, NCCN klavuzlarında evre II kolon kanseri tanılı hastalarda yüksek risk faktörü olarak kabul edilmiştir. PNO varlığında adjuvan kemoterapi kullanımı önerilmektedir (110).

2.9.1.7. Histolojik tip, farklılaşma derecesi ve müsin varlığı

Histolojik derece, tümör diferansiyasyonunun derecesini yansıtır ve evreden bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Taşlı yüzük hücreli tümörler kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (111). Tümör bölgesi, uyumsuzluk onarımı (MMR) durumu müsinöz histolojinin prognoza etkisini değiştirebilir. Özellikle sağ taraflı tümörler, görece daha iyi prognoza sahip olan MMR eksikliği (dMMR; yüksek MSI [MSI-H] düzeylerinin varlığıdır) ile ilişkilidir. Bu, adjuvan kemoterapi alan evre III KRK tanılı 394 hastadan oluşan bir çalışmada; üç yıllık sağ kalım, müsinöz olmayan histolojiye sahip olanlara göre önemli ölçüde daha iyi olduğu saptanmıştır (%79'a karşı %57) (112).

2.9.1.8. Tümör sınırı ve tümör tomurcuklanması

Tümör tomurcuklanması, tümör sınırında farklılaşmamış kanser hücrelerinin mikroskopik olarak tanımlanan tümör sınır özelliğidir. Tümörün sınırındaki konfigürasyonu, evreden bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (113).

Yüksek düzeyde tümör tomurcuklanması, adjuvan kemoterapiye karar verme sürecinde kullanılan yüksek riskli evre II kolon kanserinin klinikopatolojik özelliklerinden biri olarak dahil edilmiştir ve evre II kanserin tedavisine yönelik güncellenmiş ASCO kılavuzuna göre, bu özelliği gösteren tümörlere adjuvan tedavi önerilebilir (114).

2.9.1.9. Konak immün yanıtı

Tümörü infiltrate eden lenfositlerin varlığı çoğu çalışmada iyi prognostik faktördür fakat konak immün yanıtının klinik kullanım için henüz standart bir prognostik göstergeyi temsil ettiği düşünülmemektedir, çalışmalar devam etmektedir (115) .

2.9.1.10. Peritümöral fibrozis

İnvaziv KRK'lerde desmoplastik stromal yanıt yaygındır. Bazı çalışmalarda fibrozisin bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (116).

2.9.1.11. Mikrodamar yoğunluğu

Tümör içindeki mikrodamar yoğunluğu , tümörden kaynaklanan anjiyogenezisin göstergesidir. Mikrodamar yoğunluğu bazı çalışmalarda bağımsız olarak daha kısa sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir fakat daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (103)

2.9.1.12. Fokal nöroendokrin farklılaşma

Yaygın nöroendokrin farklılaşma, KRK'de kötü prognostik faktör olmasına rağmen, fokal nöroendokrin farklılaşmanın önemi belirsizdir çalışma sonuçları çelişkilidir (117).

2.9.1.13. Tümör yerleşimi

Çok sayıda çalışmada KRK'de primer tümör yerleşimi prognostik bir faktördür. Bir meta-analizde hastalığın tüm evrelerine sahip hastalar değerlendirildiğinde, sol taraftaki primer tümör yerleşimi (tümörün splenik fleksüründe veya ötesinde konumu), azalmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (118).

2.9.2. Klinik özellikler

Serum tümör belirteci CEA'nın yüksek preoperatif seviyeleri, obstrüksiyon veya perforasyonun varlığı dahil olmak üzere bazı klinik özellikler prognozla ilişkilidir.

2.9.2.1. Preoperatif serum CEA

Çalışmaların çoğunda , tümör belirteci CEA'nın yüksek preoperatif serum seviyeleri prognostik öneme sahiptir. Yüksek preoperatif CEA seviyeleri, ASCO klavuzlarında evre II kolon kanserinde yüksek risk faktörü olduğu belirtilmemiştir, ancak ESMO (European Society for Medical Oncology) klavuzlarında küçük bir faktör olarak kabul edilirler (114).

2.9.2.2. Bağırsak obstrüksiyonu ve/veya perforasyonu

Çoğu çalışmada bağırsak obstrüksiyonu ve/veya perforasyonunun kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, elektif vakalara göre obstrüksiyon, perforasyon gibi klinik durumlar sebepli acil cerrahiye ihtiyaç duyan KRK'ler genelde daha agresif seyir göstermektedir (119).

Bağırsak obstrüksiyonu ve perforasyonun, ASCO klavuzlarına göre evre II kolon kanserinde yüksek risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Bu yüksek riskli özelliklerin varlığı, bu ortamda adjuvan kemoterapinin kullanımını etkileyebilir (114).

2.9.3. Moleküler faktörler

Çok çeşitli ümit verici ve potansiyel olarak klinik olarak uygulanabilir moleküler belirteçlerin prognostik değeri KRK'de incelenmiştir.

2.9.3.1. Mikrosatellit instabilitesi(MMR)

Lokalize KRK'leri olan hastalar arasında, dMMR (MSI-H) olan tümörler, yeterli MMR (pMMR) tümörlerine göre daha uzun hayatta kalma ile ilişkilidir (120).

Erken evre hastalıkta dMMR tümörlerinin daha iyi prognozu, *BRAF* V600E mutasyonu olmayan bireylerle sınırlı olabilir (121).

MSI-H hastalığının prevalansının düşük olduğu (yaklaşık %3,5) bir popülasyon olan metastatik KRK'li hastalarda MSI'nin prognostik etkisi daha az belirgindir (122).

Tek bir tümörde MMR eksikliğinin varlığının sağladığı daha iyi prognoza ek olarak, mevcut verilerin çoğu adjuvan fluorourasil bazlı kemoterapinin MSI-H (dMMR) tümörleri olan hastalar için daha az yararlı olduğunu desteklemektedir (121).

MMR eksikliği, ilerlemiş hastalık durumunda immün kontrol noktası inhibitörleri kullanılarak immünoterapiden fayda görebilecek hastaları da tanımlar. Erken evre hastalıkta adjuvan floropirimidin tedavisi için bir prediktif faktör olarak dMMR durumunun kullanımının, MMR kaybının altında yatan moleküler mekanizmaya göre farklılık gösterip göstermediği, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.9.3.2. RAS ve BRAF

RAS ve BRAF mutasyonları, metastatik KRK'de prognostik değere sahiptir. Kodon 12 veya 13'ü içeren KRAS mutasyonları, tümörlerin %12-75'inde tanımlanabilir.

Çalışmaların çoğunda olarak daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Daha az sayıda veri olmasına rağmen, NRAS mutasyonları da kötü prognoz ile ilişkilidir (123).

2.9.3.3. Diğer tüm moleküler belirteçler

Çok sayıda umut verici ve potansiyel klinik olarak uygulanabilir moleküler belirteçlerin prognostik değeri, KRK'de incelenmiştir. Fakat bu belirteçlerin prognoz üzerindeki bağımsız etkisi kanıtlanmamıştır (124).

2.10. Tedavi

2.10.1. Lokalize hastalığın tedavisi

Primer kolon tümörlerinin büyük kısmının histolojik alt tipi adenokarsinomlardır. Lokalize kolon kanserinin tek küratif tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyondur. İnvaziv kanser için cerrahinin amacı, tümörün, majör vasküler pedikülün ve etkilenen kolonik kısmın lenfatik drenaj bölgesinin tamamen çıkarılmasıdır (125).

Potansiyel olarak opere edilebilir organ veya yapıya tümörün bağlantısı veya infiltrasyonu varsa bitişik yapıların enblok rezeksiyonu önerilmektedir. Komplike hastalık semptomları (örn; obstrüksiyon, perforasyon) olan hastalarda rezeksiyon için aşamalı bir yaklaşım gerekmektedir (125).

2.10.2. Lokal olarak ilerlemiş primer lezyonların tedavisi

2.10.2.1. Multivisseral rezeksiyon

Kolon kanserli hastaların yaklaşık %10'unda komşu organlara invazyon veya komşu yapıları tutan enflamatuvar adezyonlar vardır. Bitişik yapıların en blok rezeksiyonu, tümörün herhangi bir organ veya yapıya tutunması veya infiltrasyonu varsa endikedir (126).

Bağırsak duvarından bitişik yapılara veya organlara doğru büyüyen kolon kanserlerinin (örn; T4 hastalığı) tedavisi, komşu yapının negatif cerrahi sınırıyla (R0 rezeksiyon) multivisseral rezeksiyonu içermelidir (127) .

Multivisseral rezeksiyon, iyileştirilmiş lokal kontrol ve genel sağ kalım ile ilişkilidir (126).

2.10.2.2. Neoadjuvan tedavi

Hangi hastaların öncesinde cerrahi yerine neoadjuvan tedaviye uygun olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Lokalize, rezeke edilebilir kolon kanseri olan çoğu hasta öncesinde opere edilmeli ve ardından endikasyon var ise adjuvan tedavi uygulanmalıdır. Ancak, neoadjuvan tedavi için seçilmiş hastaları örneğin lokal olarak ilerlemiş tümörleri ve potansiyel olarak tehlikeli cerrahi sınırları olanlar veya tıbbi olarak ameliyat edilemeyen tümörleri olan hastaları değerlendirmek uygun olabilir (125).

2.10.2.2.1. Neoadjuvan kemoterapi

Lokal ileri kolon kanseri için neoadjuvan kemoterapinin gözlemsel çalışmaları, neoadjuvan kemoterapinin güvenli olduğunu ve postoperatif komplikasyonları kötüleştirmediğini gösterilmiştir (128). Bazı çalışmalarda, neoadjuvan kemoterapi ile hastalık seyrine yararı gösterilmiştir (129).

2.10.2.2.2. Neoadjuvan immünoterapi

Lokalize dMMR kolon kanseri olan hastalarda, gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler, neoadjuvan immünoterapinin tümörlerin evresini düşürmede etkili olabileceğini düşündürmektedir (130).

Umut verici bir tedavidir, neoadjuvan immünoterapiyi rezeke edilebilir kolon kanseri için rutin klinik uygulamaya dahi etmeden önce daha uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır (129).

Lokal ileri rezeke edilemeyen dMMR kolon kanseri olan ve neoadjuvan sistemik tedavi endikasyonu olan hastalar için neoadjuvan immünoterapi, okzaliptatin bazlı kemoterapiye uygun bir alternatif olarak değerlendirilebilir (130) .

2.10.2.2.3. Neoadjuvan kemoradyoterapi

Kolon kanseri hastalarında neoadjuvan kemoradyoterapinin yararını ele alan veriler sınırlıdır. Eşzamanlı kemoterapi artı radyoterapi, daha kuvvetli antitümör aktivite sağlarken, tedaviyle ilişkili toksisite riskini de arttırmaktadır (131).

2.10.3. Adjuvan Kemoterapi

2.10.3.1. Evre III Kolon Kanserinde Adjuvan Kemoterapi

Evre III (düğüm-pozitif) hastalığı da içeren lokorejyonel kolon kanserli hastalar için tek küratif tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyondur. Potansiyel olarak küratif rezeksiyon geçirmiş hastalarda, nüksün operasyon esnasında mevcut klinik olarak gizli olan mikrometastazlar kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Adjuvan kemoterapinin amacı mikrometastazların ortadan kaldırılması böylece kür şansını arttırmaktır.

Adjuvan kemoterapinin faydaları, floropirimidin içeren adjuvan kemoterapinin hastalık nüks olasılığında %30'luk bir azalma ve mortalitede %22-32'lik azalma sağladığı evre III (düğüm pozitif) hastalıkta net şekilde gösterilmiştir (7).

FOLFOX (oksaliplatin artı lökovorin [LV] ve infüzyonel fluorourasil [FU] rezeke edilmiş evre III kolon kanserinde yaygın olarak kabul edilmiş standart tedavidir ve altı aylık adjuvan tedavi tercih edilir (132).

Oksaliplatin ve oral kapesitabin (CAPOX, XELOX) daha toksik olabilir, ancak daha kısa bir adjuvan tedavi kürü (örn. üç ay) seçilirse veya hastaya santral infüzyon pompası uygulaması mümkün değilse FOLFOX yerine seçilebilir (132).

Düşük riskli evre III hastalık için üç aylık CAPOX veya üç ila altı aylık FOLFOX ve yüksek riskli evre için üç ila altı aylık CAPOX veya altı aylık FOLFOX öneren NCCN'nin güncellenmiş kılavuzlarında önerilmiştir (133).

2.10.3.2. Evre II Kolon Kanserinde Adjuvan Kemoterapi

Yapılan çalışmalarda adjuvan kemoterapi yararı net şekilde evre III olgularda gösterilmiştir ve standart tedavi uygulaması haline gelmiştir. Evre II (düğüm negatif) hastalıkta adjuvan kemoterapinin faydaları net değildir ve bu grupta kemoterapi kullanımı değişkendir.

KRK'lerin yaklaşık %5-15'inde, en yaygın olarak MLH1 veya MSH2 olmak üzere, bir DNA mismatch onarım (MMR) proteininin sporadik veya kalıtsal eksikliği vardır. Yüksek düzeyde mikro uydu kararsızlığı (MSI-H), dMMR'nin biyolojik ayak izidir (134).

MMR durumu, evre II hastalıkta önemli bir prognostik faktördür. dMMR'li hastalar, MMR'de yeterli olan tümörlerle karşılaştırıldığında, tek başına ameliyattan sonra

yaklaşık %50 daha düşük nüks riskine ve nispeten daha yüksek sağ kalım oranına sahiptir (134).

2.10.3.2.1. Yeterli MMR'si olan hastalar

Nüks riski düşük olan evre IIA kolon kanserli hastalar için, adjuvan kemoterapi yerine gözlem önerilmektedir.

pT4 primer tümörü veya iki veya daha fazla diğer yüksek riskli özelliği olan hastalar için (cerrahi numunede 12'den az örneklenmiş lenf nodu, perinöral veya lenfovasküler invazyon, az diferansiye veya farklılaşmamış histoloji, klinik bağırsak obstrüksiyon, tümör perforasyonu veya tümör tomurcuklanması), adjuvan kemoterapi önerilmektedir (114).

T4 primeri dışında bir yüksek riskli klinikopatolojik özelliği olan hastalar için, adjuvan kemoterapinin risklerini ve faydalarını tartışılmalı karar bireysel olmalıdır (114).

2.10.3.2.1.1. Düşük Riskli Evre II Hastalık

Spesifik yüksek risk özellikleri olmayan çoğu hasta için adjuvan tedavi yerine gözlem önerilmektedir. Hem yüksek hem de düşük riskli hastalığı olan hastalarda (çoğunda pMMR hastalığı olan) yapılan çalışmalar kesin fayda kanıtı göstermemiştir ve eğer varsa, mutlak fayda muhtemelen çok azdır ve kemoterapi yan etkileri ile dengelenecektir.

Çok sayıda çalışma, cerrahi rezeksiyon yapılmış evre II kolon kanserinde adjuvan tedavi yararını değerlendirmiş. Bazı çalışmalarda adjuvan tedaviden düşük oranda bir PS ve düşük bir GS faydası göstermiştir.

Adjuvan kemoterapi, evre II kolon kanseri olan tüm hastalara standart bir yaklaşım olarak kabul edilmemektedir (114).

2.10.3.2.1.2. Yüksek Riskli Evre II Hastalık

Yüksek riskli evre II kolon kanserinde adjuvan tedaviden elde edilen GS'nin faydasının büyüklüğü, evre II hastalığı olan çoğu hasta için çok küçük gibi görünmektedir. Bununla birlikte, çoğu çalışma, evre II hastalığı olan hastalarda adjuvan kemoterapi için en azından hastalıksız sağ kalıma yararı olduğunu göstermiştir.

Daha yüksek nüks riski olan ve adjuvan kemoterapiden daha büyük fayda sağlayabilecek, daha yüksek riskli evre II hastalığı olan hasta gruplarını seçebilmek için klinikopatolojik ve moleküler özellikler tanımlanmıştır.

ASCO (114), NCCN ve ESMO "yüksek riskli" evre II hastalığı tanımları mevcuttur.

ASCO tanımlarına göre Evre II hastalığı kolon kanseri olgularında kötü prognoz ile ilişkilendirilen özellikler şu şekildedir; T4 primeri (4); yüksek dereceli/kötü diferansiye histoloji (taşlı yüzük, müsinöz ve farklılaşmamış tümörler dahil) (7), LVI, PNO (135); klinik bağırsak obstrüksiyonu veya tümörün perfore olması (4); yakın, belirsiz veya pozitif çevresel marjlar; yetersiz örneklenmiş lenf düğümleri (örneklenen lenf düğümü sayısının 12'den az olması) (5); yüksek preoperatif serum CEA seviyesi (4); yüksek düzeyde tümör tomurcuklanması ve moleküler veya immünohistokimyasal yöntemlerle tespit edilen gizli nodal mikrometastazlardır (135).

Bazı çalışmalarda, postoperatif kemoterapi uygulanmaksızın evre II kolon kanserinin küratif rezeksiyonu uygulanan hastaların çok değişkenli analizinde prognozu bağımsız olarak yalnızca üç faktör etkilediği saptanmıştır: T4 primer, ameliyat öncesi CEA >5 ng/mL ve LVI veya PNI.

Bu kötü prognostik faktörlerden sıfır, bir, iki veya daha fazlasına sahip hastalar için beş yıllık hastalık sağ kalım oranları sırasıyla % 95, %85 ve 57 idi (135). Bazı çalışmalarda da kötü prognostik faktörlerden özellikle PNO ve LVI ile sağ kalımın azalması arasında ilişki gözlemlenmiştir (136).

Bu özelliklerin prognoz üzerindeki olumsuz etkisine rağmen, az sayıda çalışma, yüksek riskli evre II hastalıkta kemoterapinin yararlı olduğu sonucuna varmıştır fakat sonuçlar farklı olup bazıları fayda sağlamadığını saptamıştır (137-139) ,bazı çalışmalarda belirli alt gruplar için fayda sağladığını gösterilmiştir (8, 138, 140).

ASCO, evre II kolon kanserinde adjuvan tedavi için güncellenmiş kılavuzlarının hazırlanmasında bir meta-analiz yürütmüştür (114).

Evre II kolon kanseri olan herhangi bir hasta için floropirimidin bazlı kemoterapiye rutin olarak oksaliptatin eklenmesini önermek için yeterli kanıt yoktur. Kemoterapi verilen evre II kolon kanseri tanımlı hastaların büyük kısmına oksaliptatin bazlı rejim yerine floropirimidin bazlı rejim (LV ile modüle edilmiş FU [FU/LV] veya tek başına kapesitabin) önerilmektedir.

De Gramont rejimi (Lökoverin/ 5-FU) etkinliği gösterilen tek rejimdir. QUASAR çalışmasında 5-FU/LV (Lökoverin) alan ve almayan evre II hastalığa sahip vakaların karşılaştırılmasında 2 yıllık takipte nüks riskinde adjuvan tedavi alan grupta düşük fakat istatistik anlamlı fark saptanmıştır (141). Fakat bu çalışmadaki vakaların %64'ünde lenf nodu örnekleme 12'nin altındadır. Bu da adjuvan tedavinin özellikle yüksek riskli subgrupta daha yararlı olacağı anlamına gelebilmektedir (142).

Santral damar yolu uygulaması uygun olmayan olgularda kapesitabin bir seçenektir. Evre II hastalığı olan hastalarda oksaliplatinin adjuvan tedavideki yeri de MOSAIC çalışmasında değerlendirilmiştir. 6 yıllık takipte FOLFOX rejiminin 5-FU/LV'ye göre anlamlı farklılığı görülmemiştir (143).

Adjuvan tedaviye oksaliplatin eklenmesinin, majör risk faktörü içeren ya da birden fazla minör risk faktörüne sahip evre II hastalığı olan vakalarda da MOSAIC çalışmasında sağ kalımda yararı gösterilmemiştir fakat panel üyeleri tarafından oksaliplatin eklenebileceği belirtilmiştir (143).

Rezeke edilmiş evre II kolon kanserinin adjuvan tedavisi için tek ajan floropirimidin verilecekse altı aylık tedavi standart adjuvan kemoterapi olarak kabul edilir (144).

Oksaliplatin içeren kemoterapi verilecek yüksek riskli evre II hastalık için optimal süre (3 ya da 6 ay) belirsizliğini korumaktadır. Hem üç hem de altı aylık kemoterapi seçenekleri mevcuttur, karar bireyselleştirilmelidir. IDEA çalışmalarında; üç aylık tedavi seçilirse FOLFOX yerine kapesitabin artı oksaliplatin (CAPOX) önerilmekte , altı aylık tedavi seçilirse FOLFOX'u önerilmektedir. Üç aylık tedaviden sonra ciddi nöropati gelişirse, oksaliplatin kesilebilir ve altı aylık tedavinin geri kalanını tek başına floropirimidin ile tamamlanmalıdır (145).

2.10.3.2.1.3. Dmmr (MMR eksikliği olan/ MSH-H) Evre II Hastalık

Yüksek risk özellikleri olmayan evre II kolon kanseri ve dMMR/MSI-H tümörleri olan çoğu hasta için, adjuvan kemoterapi yerine tek başına gözlem önerilmektedir. Yüksek riskli özelliklere (örn; T4 primer, obstrüksiyon ve/veya perforasyon varlığı, cerrahi numunede 12'den az düğüm, LVI veya PNO) sahip evre II MSI-H/dMMR tümörleri olan hastalar için en iyi yaklaşım belirsizdir. Bu alt kümede adjuvan tedavinin kullanımına rehberlik edecek çok az veri mevcuttur ve kemoterapiye devam etme kararı, yüksek riskli özelliklerin sayısına, hastanın genel tıbbi durumuna ve yaşına göre bireyselleştirilmelidir. Kemoterapiyi seçen dMMR tümörleri ve yüksek risk

özelliklerine sahip hastalar için tek başına floropirimidinler yerine oksaliplatin bazlı bir rejim önerilmektedir.

2.11. Kemoterapi toksisitesi

Bir faz III çalışmasında, altı aylık kısa süreli infüzyonel FU artı LV ile tedavi edilen evre II hastalığı olan olguların %14'ünde ciddi yan etkiler gelişmiş; %6 oranında tedavinin erken sonlandırılmasına yol açmıştır. Bolus FU/LV rejimlerinde genellikle daha sık diyare, mide bulantısı, kusma ve miyelosupresyon görülmektedir (143).

Altı aylık oksaliplatin eklenmesiyle, hastaların %19'u ciddi yan etkiler görülmüş ve bunların %12'sinde tedavi kesilmek durumunda kalınmıştır. Tedavi sırasında %13 oranında 3. derece duyuşal nöropati gelişmiş fakat tedavi kesilmesi sonrası nöropatinin geri dönüşümlü olduğu saptanmış yalnızca %0.7'sinde 48. ayda halen nöropati olduğu görülmüştür (143).

Periferik duyuşal nöropati oranları, altı aylık oksaliplatin içeren kemoterapi alanlarda üç aylık kemoterapi alanlara göre daha yüksektir (145).

Tedaviye bağlı ölüm oranları %0,5-1 arasında değişir; bu ölümlerin çoğu, FU için önemli bir metabolize edici enzim olan dihidropiridin dehidrogenaz (DPD) eksikliği olan hastalarda görülür. Bu hastalar floropirimidinleri yeterli metabolize edemez, bu da şiddetli diyare, mukozit ve pansitopeni, mide bulantısı, nörolojik anormallikler ve kardiyotoksisite gibi hayatı tehdit edici yan etkilere sebep olabilir (146).

X-ACT çalışmasında 6 ay kapesitabine alan olgularda, %60 oranında el-ayak sendromu görülmüştür (%17 şiddetli). Ayrıca % 46'sında ishal (%11 şiddetli), %36'sında bulantı veya kusma , %22'sinde stomatit ve %23'ünde yorgunluk veya asteni görülmüştür. Hastaların %6'sında alopesi gelişmiştir (147).

2.12. Evre II Kolon kanserinde Tedavi Sonrası Takip

Tedavi sonrası takibin temel amacı olası hastalık nüksünü erken dönemde saptamak ve metastatik hastaların sağ kalımını artırmaktır. Yapılan bir çalışmada KRK'deki nükslerin %80'inin küratif cerrahiden sonraki ilk 3 yıl içinde olduğu gösterilmiştir. Tüm nüks vakalarının yalnızca %5'i 5 yıl sonrasında görülür. Bunların çoğu da soliter veya sınırlıdır, tamamen rezeke edildiğinde vakaların en az %35'inde kür sağlanabilir. Bu nedenle daha sonraki yıllarda daha daha uzun aralıklarla takip önerilir (148). NCCN klavuzlarının takip önerileri aşağıda belirtilmiştir;

- İlk üç yılda 3-6 ayda bir ve 4. ve 5. yıllarda 6 ayda bir fizik muayene ve öykü
- En az ilk üç yıl boyunca her kontrolde CEA seviyesi, 4. ve 5. yıllarda 6 ayda bir CEA
- En az üç yıl boyunca toraks, karın ve pelvisin 6-12 ayda bir bilgisayarlı tomografisi (BT)
- Eşzamanlı lezyonları tespit etmek için perioperatif tam kolonoskopi (eğer obstruktif lezyon nedeniyle preoperatif kolonoskopi yapılmamışsa postoperatif 3-6. aylarda), ardından yeni lezyonları dışlamak için bir yıl sonra tekrar kolonoskopi ve kolonoskopi normalse önceki kolonoskopinin sonuçlarına göre karar verilerek takip eden 3-5 yıllık takip aralığı önerilir. İleri adenom varlığında kolonoskopinin her yıl yapılması önerilir (3).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Olgular

Bu çalışma Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında 25.08.2023-15.09.2023 tarihleri arasında yapıldı. Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniklerine Ocak 2013- Nisan 2023 tarihleri arasında başvuran kolon kanseri tanısı alan hastalar incelendi. 18 yaş üzerinde olan, cerrahisi hastanemizde yapılan ve dış merkezde opere olup patolojik evreleme yapılabilmesi için yeterli patoloji preparatına sahip olan, güncellenmiş tanı kriterlerine göre TNM ‘evre II’ olan tedavi ve takibine merkezimizde devam eden kolon kanserli olgular dahil edildi. Çalışma 134 hasta ile yapıldı.

3.2. Amaç

Çalışmamızda Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniklerine başvuran güncellenmiş tanı kriterlerine göre kolon kanseri tanısı almış ve AJCC ve The International Union Against Cancer tarafından belirlenen TNM evreleme sistemine göre evre II kolon kanseri tanısı alan olgularda, prognostik faktörlerin incelenmesi (lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, cerrahi sınır pozitifliği, tümör boyutu, örneklenmiş lenf düğümü sayısı, klinik bağırsak obstrüksiyonu varlığı, tümör perforasyonu, tümörün histolojik tipi, tümör lokalizasyonu, mikrosatellit instabilite, operasyon öncesi serum CEA düzeyi) , cerrahi rezeksiyon sonrası tedavisiz izlem ve cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan tedavi uygulamalarının ve tedavi modalitelerinin, progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım süreleri incelenerek evre II kolon kanserine yaklaşım ile ilgili literatüre katkı sunulması amaçlandı.

3.3. Dışlama Kriterleri

18 yaş altı hastalar, rektum tutulumlu hastalar, tedavi ve takibine dış merkez sağlık kuruluşlarında devam eden hastalar, dış merkezde opere olup patoloji preparatlarından cerrahi evreleme için yeterli bilgi alınamayan hastalar, arşiv dosyaları ve hastane elektronik bilgi yönetim sisteminden yeterli klinik veriye ulaşılamayan olgular çalışmamızdan çıkarılmıştır.

3.4. Yöntem

Olgular hastane elektronik bilgi sistemi ve arşiv dosyalarından retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların tanı ve takiplerindeki verileri, belirlediğimiz parametreleri analiz edilmiştir.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanı tarihi, tanı anındaki klinik evresi TNM evreleme sistemine göre evre II, histolojik alt tipi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, cerrahi sınır pozitifliği, operasyon öncesi serum CEA düzeyi, tümör tutulum bölgesi, küratif cerrahi sonrası tedavisiz izlem ya da adjuvan kemoterapi uygulaması, klinik bağırsak obstrüksiyonu, tümör perforasyonu varlığı, mikrosatellit instabilite sonuçları incelenerek veri tabanına kaydedilmiştir.

Hastaların küratif cerrahi sonrası hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım süreleri incelendi ve prognostik faktörlerle ilişkisi ele alındı.

Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı ve Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen standartlara uygun şekilde yürütüldü.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics 24.0 paket programı kullanılmıştır. Veri analizinde tanımlayıcı ve karşılaştırmaya yönelik yöntemler kullanılmıştır.

Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler için sayı ve %, sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri belirlenmiştir. Çözümleyici analizlerde, kategorik değişkenler arasındaki ilişki, genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım ile ilişkili faktörler Kaplan-Meier methodu ve uygun yerlerde long rank testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda evre II kolon kanseri tanısı alan 134 hasta incelendiğinde yaş ortalaması 63,94 ($\pm 13,01$), en düşük yaş 25, en yüksek yaş 94, median değer 65 olarak izlendi.

Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 59,99 ($\pm 13,07$), en düşük değer 22, en yüksek değer 93, median değer 62 olarak izlendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 89'u (%66,42) erkek, 45'i (%33,58) kadın cinsiyetteydi.

Hastaların 30'u (%22,39) 50 yaşından önce, 104'ü (%77,61) 50 yaşından sonra tanı almıştı. Hastaların 115'inde (%85,82) sigara öyküsü yoktu. 19'unda (%14,18) sigara öyküsü mevcuttu. Hastaların 68'inde (%50,75) ek hastalık mevcuttu. 66'sında (%49,25) ek hastalık mevcut değildi. 29'unda (%21,64) DM, 41'inde (%30,60) Hipertansiyon, 4'ünde (%2,99) kalp yetmezliği, 19'unda (%14,18) koroner arter hastalığı, 2'sinde (%1,49) FAP, 5'inde (%3,73) ek malignite mevcuttu. Hastaların 10'unda (%7,46) ailede kolon kanseri öyküsü mevcuttu, 124'ünde (%92,54) ailede kolon kanseri öyküsü mevcut değildi.

Hastaların 115'inde (%85,82) sigara kullanım öyküsü mevcuttu, 19'unda (%14,18) sigara kullanım öyküsü mevcut değildi. Sigara kullanan ve kullanmayanlarda PS ve GS açısından istatistiksel fark anlamlı bulunmadı. (PS p:0,323; GS p:0,224) Hastaların 105'inde (%78,36) DM tanısı mevcut değildi, 29'u (%21,64) DM tanılıydı. DM tanısı olan ve olmayanlarda istatistiksel fark anlamlı saptanmadı (PS p: 0,563, GS p: 0,544).

Veri analizinde kullanılan tüm sonuçlar aşağıdaki tabloda ayrıntılı olarak Tablo 6, Tablo 7, Tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 6: Tümör penetrasyonu, evre, histolojik alt tip, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, cerrahi sınır pozitifliği, tümör tutulum lokalizasyon analizi

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Tümör, Evre	T3,Evre2a	99	73,88
	T4a,Evre2b	26	19,40
	T4b,Evre2c	9	6,72
Alt tip	İyi diferansiye adenokarsinom	50	37,31
	Orta diferansiye adenokarsinom	53	39,55
	Az diferansiye adenokarsinom	7	5,22
	Müsinöz adenokarsinom	10	7,46
	Medüller adenokarsinom	1	0,75
	Intramukozal karsinom	1	0,75
	Diferansiasyon derecesi belirsiz adenokarsinom	12	8,96
LVI	Yok	103	76,87
	Var	20	14,93
PNO	Yok	113	84,33
	Var	11	8,21
Cerrahi sınır	Negatif	122	91,04
	Pozitif	2	1,49
Tutulum yeri	Sağ kolon	59	44,03
	Sol kolon	24	17,91
	Cekum	7	5,22
	Sigmoid kolon	37	27,61
	Transvers kolon	6	4,48
	Apendiks	1	0,75

Tablo 7: Preop serum CEA düzeyi ve cerrahi numunede örneklenen lenf nodu sayısının analizi

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Lenf nodu	>12	93	69,40
	≤12	41	30,60
CEA	<5	33	56,90
	≥5	25	43,10

	Sayı (n)	Ort.	SS	Med.	Min.	Maks.
CEA	58	14,78	41,71	4,04	0,40	273,10
Lenf nodu	134	21,54	17,49	19,00	0,00	105,00

Tablo 8: MSH2, MSH6,MLH1,PMS2, MSH-H, MSH-S analizi

		Sayı (n)	Yüzde (%)
MSH2	Çalışılmamış	70	52,24
	Soluk	22	16,42
	Kuvvetli	40	29,85
	Negatif	2	1,49
MSH6	Çalışılmamış	69	51,49
	Soluk	12	8,96
	Kuvvetli	50	37,31
	Negatif	3	2,24
MLH1	Çalışılmamış	68	50,75
	Soluk	22	16,42
	Kuvvetli	37	27,61
	Negatif	7	5,22
PMS2	Çalışılmamış	68	50,75
	Soluk	28	20,90
	Kuvvetli	30	22,39
	Negatif	8	5,97
MSH-H	Sonuç yok	65	48,51
	Negatif	57	42,54
	Pozitif	12	8,96
MSH-S	Sonuç yok	65	48,51
	Negatif	12	8,96
	Pozitif	57	42,54

Tablo 9: Küratif rezeksiyon amaçlı uygulanan cerrahi protokoller, cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi uygulamaları

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Operasyon	Sağ hemikolektomi	63	47,01
	Sol hemikolektomi	22	16,42
	Sigmoid kolon rezeksiyonu	22	16,42
	Subtotal kolektomi	4	2,99
	Total kolektomi	8	5,97
	Kolon segmenter rezeksiyon	3	2,24
	LAR	11	8,21
	Apendektomi	1	0,75
Adjuvan tedavi	Yok	56	41,79
	Xelox	35	26,12
	Folfox	19	14,18
	Kapesitabine	18	13,43
	Fufa	6	4,48

Hastaların 114'ü (%85,07) takip süresince nüks olmadan remisyonda izlenmekteyken, 20'sinde (%14,93) nüks izlenmiştir. Nüks olan hastalarda ortalama nüks süresi 1,58 ($\pm 0,94$) yıl olarak saptanmıştır. En düşük süre 3 ay, en yüksek süre 4 yıl, median değer 1 yıl olarak satanmıştır. Hastaların ortalama takip süreleri 3,13 ($\pm 2,72$) yıl, en düşük

süre 3ay, en yüksek süre 10 yıl, median değer 2 yıl olarak hesaplanmıştır. Nüks saptanmayan hastalarda GS’de, nüks saptananlara göre istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). Tablo 10,Tablo 11,Tablo 12’de belirtilmiştir.

Tablo 10: Evre II kolon kanseri hastaların progresyonsuz sağ kalımı(PS), genel sağ kalımı(GS)

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Nüks durumu	Nüks yok	114	85,07
	Nüks var	20	14,93
Sağkalım durumu	Ölüm	11	8,21
	Sağ	123	91,79

Tablo 11: Progresyona kadar geçen süre, hastaların ortalama takip süresi

	Sayı (n)	Ort.	SS	Med.	Min.	Maks.
Nüks süresi (Nüks olanlarda)	20	1,58	0,94	1,00	0,10	4,00
Takip süresi	134	3,13	2,72	2,00	0,00	10,00

Tablo 12: Nüks olan hastaların genel sağ kalımının araştırılması

		Sayı (n)	Ölüm (n)	Ölüm (%)	Ortalama Genel Sağ Kalım			p^a
					Hesaplanan	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
Nüks durumu	Nüks yok	114	4	3,51	9,667	0,164	9,346-9,987	<0,001
	Nüks var	20	7	35,00	7,002	1,073	4,899-9,106	

Hastaların 99’u (%73,88) T3N0M0 Evre IIa, 26’sı (%19,40) T4N0M0 Evre IIb, 9’u (%6,72) T4N0M0 Evre IIc olarak saptanmıştır. T3N0M0 evre IIa hastaların 13’ü (%13,13), T4aN0M0 evre IIb hastaların 5’i (%19,23), T4bN0M0 evre IIc hastaların 2’sinde (%22,22) nüks izlenmiştir ($p:0,106$). T3N0M0 evre IIa hastaların 13’ü (%13,13), T4 evre IIb ve IIc hastaların 7’sinde (%20) nüks izlenmiştir. Tümör penetrasyon derecesi evre IIa-b-c arasında PS ve GS açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (PS $p:0,155$; GS $p:0,331$). Tablo 6,Tablo 13,Tablo 14’de belirtilmiştir.

Tablo 13: aLog-rank testi, $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyine göre anlamlı sonuçlardır. Tümör evresi progresyonsuz sağ kalıma(PS) etkisi

		Sayı (n)	Nüks (n)	Nüks (%)	Ortalama Progresyonsuz Sağ Kalım			p^a
					Hesaplanan	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
Tümör	T3, Evre2a	99	13	13,13	8,557	0,375	7,822-9,292	0,106
	T4a,Evre2b	26	5	19,23	7,594	0,953	5,726-9,463	
	T4b,Evre2c	9	2	22,22	2,286	0,402	1,497-3,074	
Tümör	T3,Evre2a	99	13	13,13	8,557	0,375	7,822-9,292	0,155
	T4,Evre2b-c	35	7	20,00	7,347	0,882	5,619-9,075	

Tablo 14: Tümör evresi genel sağ kalıma(GS) etkisi

		Sayı (n)	Ölüm (n)	Ölüm (%)	Ortalama Genel Sağ Kalım			p^a
					Hesaplanan	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
Tümör, Evre	T3,Evre2a	99	7	7,07	9,377	0,267	8,853-9,901	0,324
	T4a,Evre2b	26	3	11,54	8,777	0,668	7,468-10,086	
	T4b,Evre2c	9	1	11,11	2,750	0,217	2,326-3,174	
Tümör, Evre	T3,Evre2a	99	7	7,07	9,377	0,267	8,853-9,901	0,331
	T4,Evre2b-c	35	4	11,43	8,663	0,630	7,428-9,899	

Hastaların histolojik alt tipi incelendiğinde 50'si (%37,31) iyi diferansiye adenokarsinom, 53'ü (% 39,55) orta derece diferansiye adenokarsinom, 7'si (%5,22) az diferansiye adenokarsinom, 12'si (%8,96) diferansiasyon derecesi belirsiz adenokarsinom, 10'u (%7,46) müsinöz adenokarsinom, 1'i (%0,75) medüller adenokarsinom, 1'i (%0,75) intramukozal karsinom olarak izlenmiştir.

İyi diferansiye adenokarsinom alt tipi olan hastaların 5'i (%10), orta derece diferansiye adenokarsinom 8'i (%15,09), az diferansiye adenokarsinom 1'i (%14,29), diferansiasyon derecesi belirsiz adenokarsinom 3'ü (%25), müsinöz adenokarsinom 3'ü (%30'u) nüks etmiştir. Hastalar kötü prognostik faktör olarak nitelendirilen az diferansiye adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom olarak bir gruba ve diğerleri olarak ikinci bir gruba ayrıldığında PS ve GS arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (PS $p:0,206$; GS $p:0,107$). Tablo 6,Tablo 15,Tablo 16'da belirtilmiştir.

Tablo 15: Az diferansiye ve müsinöz adenokarsinom ve diğer iyi histolojik alt tipli kolon kanserinin progresyonsuz sağ kalıma etkisi

		Sayı (n)	Nüks (n)	Nüks (%)	Ortalama Progresyonsuz Sağ Kalım			p ^a
					Hesaplanan	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
Alt tip	Az diferansiye veya müsinöz	17	4	23,53	6,498	1,070	4,400-8,596	0,206
	Diğer, iyi histolojik ��zellik	117	16	13,68	8,437	0,365	7,722-9,152	

Tablo 16: Az diferansiye ve müsinöz adenokarsinom ve diğer iyi histolojik alt tipli kolon kanserinin genel sağ kalıma etkisi

		Sayı (n)	��l��m (n)	��l��m (%)	Ortalama Genel Sağ Kalım			p ^a
					Hesaplanan	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
Alt tip	Az diferansiye veya müsinöz	17	3	17,65	7,404	0,825	5,787-9,022	0,107
	Diğer, iyi histolojik ��zellik	117	8	6,84	9,374	0,247	8,890-9,858	

Hastaların 103’ünde (%76,87) lenfovasküler invazyon (LVI) saptanmamış, 20’sinde (%14,93) lenfovasküler invazyon saptanmıştır. LVI saptanan 11 hasta (%10,68) nüks etmiştir. PS ve GS arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (PS p:0,081; GS ps:0,697). Tablo 6,Tablo 17,Tablo 18’de belirtilmiştir.

Tablo 17: Lenfovasküler invazyonun progresyonsuz sağ kalıma etkisinin karşılaştırılması

		Sayı (n)	Nüks (n)	Nüks (%)	Ortalama Progresyonsuz Sağ Kalım			p ^a
					Hesaplanan	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
LVI	Yok	103	11	10,68	8,740	0,362	8,030-9,450	0,081
	Var	20	5	25,00	7,097	1,073	4,994-9,201	

Tablo 18: Lenfovasküler invazyonun genel sağ kalıma etkisinin karşılaştırılması

		Sayı (n)	��l��m (n)	��l��m (%)	Ortalama Genel Sağ Kalım			p ^a
					Hesaplanan	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
LVI	Yok	103	6	5,83	9,395	0,241	8,924-9,867	0,697
	Var	20	2	10,00	9,333	0,903	7,564-11,103	

Hastaların 113'ünde (%84,33) perinöral invazyon saptanmamış, 11'inde (%8,21) perinöral invazyon saptanmıştır. PNO varlığı PS anlamlı istatistiksel analizi mevcuttu ($p < 0,001$). GS üzerine anlamlı istatistiksel sonucu bulunamadı ($p: 0,265$). Tablo 6, Tablo 19, Tablo 20'de belirtilmiştir.

Tablo 19: Perinöral invazyonun progresyonsuz sağ kalıma etkisinin karşılaştırılması

		Sayı (n)	Nüks (n)	Nüks (%)	Ortalama Progresyonsuz Sağ Kalım			p^a
					Hesaplanan	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
PNO	Yok	113	10	8,85	8,843	0,347	8,162-9,524	<0,001
	Var	11	6	54,55	4,955	1,367	2,276-7,633	

Tablo 20: Perinöral invazyonun genel sağ kalıma etkisinin karşılaştırılması

		Sayı (n)	Ölüm (n)	Ölüm (%)	Ortalama Genel Sağ Kalım			p^a
					Hesaplanan	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
PNO	Yok	113	6	5,31	9,440	0,224	9,001-9,879	0,265
	Var	11	2	18,18	9,111	1,185	6,788-11,434	

Hastaların 122'sinde (%91,04) cerrahi sınır negatif, 2'sinde (%1,49) cerrahi sınır pozitif saptanmıştır. Cerrahi sınır pozitifliğinin PS üzerinde anlamlı istatistiksel farkı bulunmadı (PS $p: 0,639$). Genel sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı bulundu (GS $p: 0,002$). Tablo 6, Tablo 21, Tablo 22'de belirtilmiştir.

Tablo 21: Cerrahi sınır pozitifliğinin progresyonsuz sağ kalıma etkisinin karşılaştırılması

		Sayı (n)	Nüks (n)	Nüks (%)	Ortalama Progresyonsuz Sağ Kalım			p^a
					Hesaplanan	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
Cerrahi sınır*	Negatif	122	16	13,11	-	-	-	0,639
	Pozitif	2	0	0,00	-	-	-	

Tablo 22: Cerrahi sınır pozitifliğinin genel sağ kalıma etkisinin karşılaştırılması

		Sayı (n)	Ölüm (n)	Ölüm (%)	Ortalama Genel Sağ Kalım			p^a
					Hesaplanan	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
Cerrahi sınır	Negatif	122	7	5,74	9,464	0,232	9,010-9,918	0,002
	Pozitif	2	1	50,00	2,250	1,237	0,000-4,675	

Hastaların tutulum bölgeleri incelendiğinde 59 hasta (%44,03) sağ kolon, 24 hasta (%17,91) sol kolon, 7 hasta (%5,22) çekum, 37 hasta (%27,61) sigmoid kolon, 6 hasta (%4,48) transvers kolon, 1 hasta (%0,75) apendiks lokalizasyonunda tümör mevcuttu.

Hastaların 63'üne (%47,01) sağ hemikolektomi, 22'sine (%16,42) sol hemikolektomi, 22'sine (%16,42) sigmoid kolon rezeksiyonu, 4'üne (%2,99) subtotal kolektomi, 8'ine (%5,97) total kolon rezeksiyonu, 3'üne (%2,24) segmenter kolon rezeksiyonu, 11'ine (%8,21) low anterior rezeksiyon, 1'ine (%0,75) apendektomi küratif cerrahi operasyon amacıyla uygulanmıştır. Uygulanan operasyonlar ve tümör lokalizasyonunun PS ve GS üzerine istatistiksel anlamlı farkı bulunmadı. Tablo 6,Tablo 23,Tablo 24'de belirtilmiştir.

Tablo 23: Tümör lokalizasyonunun progresyonsuz sağ kalıma etkisinin karşılaştırılması

		Sayı (n)	Nüks (n)	Nüks (%)	Ortalama Progresyonsuz Sağ Kalım			p ^a
					Hesaplanan	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
Tutulum yeri	Sağ kolon	59	7	11,86	8,724	0,453	7,837-9,612	0,147
	Sol kolon	24	4	16,67	8,333	0,752	6,859-9,807	
	Cekum	7	1	14,29	4,300	0,648	3,030-5,570	
	Sigmoid kolon	37	6	16,22	7,310	1,062	5,229-9,392	
	Transvers kolon	6	1	16,67	3,500	0,456	2,605-4,395	
	Apendiks	1	1	100,00	2,000	0,000	2,000-2,000	
Tutulum yeri	Transvers, sağ kolon, çekum, apendiks	73	10	13,70	8,481	0,446	7,607-9,356	0,704
	Sol kolon ve sigmoid	61	10	16,39	7,997	0,583	6,854-9,139	

Tablo 24: Tümör lokalizasyonunun genel sağ kalıma etkisinin karşılaştırılması

		Sayı (n)	Ölüm (n)	Ölüm (%)	Ortalama Genel Sağ Kalım			p ^a
					Hesaplanan	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
Tutulum yeri*	Sağ kolon	59	7	11,86	-	-	-	0,243
	Sol kolon	24	1	4,17	-	-	-	
	Cekum	7	2	28,58	-	-	-	
	Sigmoid kolon	37	1	2,70	-	-	-	
	Transvers kolon	6	0	0,00	-	-	-	
	Apendiks	1	0	0,00	-	-	-	
Tutulum yeri	Transvers, sağ, çekum, apendiks	73	9	12,33	8,856	0,405	8,061-9,650	0,072
	Sol ve sigmoid	61	2	3,28	9,632	0,258	9,127-10,138	

Cerrahi numuneden incelenen lenf nodu sayısı incelendiğinde hastalar 12'den küçük, eşit ve 12'den büyük olanlar olarak iki gruba ayrıldı. 93 hastanın (%69,40) cerrahi numunede örneklenen lenf nodu sayısı 12'den büyük, 41 hastanın (%30,60) cerrahi numunede örneklenen lenf nodu sayısı 12'den küçük ya da eşit olarak izlenmiştir. Hastalarda örneklenen ortalama lenf nodu sayısı 21,54 ($\pm 17,49$), median değer 19, en düşük 0, en yüksek 150 olarak izlenmiştir. Cerrahi numunedeki lenf nodu sayısının PS ve GS üzerine anlamlı istatistiksel farkı bulunamadı (PS p:0,170, GS p:0,430). Tablo 7, Tablo 25, Tablo 26'da belirtilmiştir.

Preoperatif serum CEA düzeyleri incelendiğinde 5 sınır değer olarak ele alınarak hastalar iki gruba ayrılmıştır. Preop serum CEA çalışılan hastaların 33'ünde (%56,90) CEA>5 iken, 25 hasta (%43,10) CEA<5 olarak saptanmıştır. PS ve GS preop CEA<5 olan grupta, küçük olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlıydı (PS p:0,001; GS:0,010). Tablo 7, Tablo 25, Tablo 26'de belirtilmiştir.

Tablo 25: Preop serum CEA ve cerrahi numunede örneklenen lenf nodu sayısının progresyonsuz sağ kalıma etkisi

		Sayı (n)	Nüks (n)	Nüks (%)	Ortalama Progresyonsuz Sağ Kalım			p ^a
					Hesaplanan	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
CEA	<5	33	1	3,03	9,632	0,359	8,929-10,334	0,001
	≥5	25	8	32,00	6,041	1,079	3,925-8,157	
Lenf nodu	>12	93	17	18,28	7,948	0,448	7,071-8,825	0,170
	≤12	41	3	7,32	9,148	0,480	8,208-10,088	

Tablo 26: Preop serum CEA ve cerrahi numunede örneklenen lenf nodu sayısının genel sağ kalıma etkisi

		Sayı (n)	Ölüm (n)	Ölüm (%)	Ortalama Genel Sağ Kalım			p ^a
					Hesaplanan	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
CEA*	<5	33	0	0	-	-	-	0,010
	≥5	25	4	16,00	-	-	-	
Lenf nodu	>12	93	9	9,68	9,083	0,328	8,440-9,727	0,430
	≤12	41	2	4,87	9,531	0,323	8,897-10,165	

Evre II hastaların 22'sinde (%16,42) MSH2 soluk boyanmış, 40'ında (%29,85) kuvvetli boyanmış, 2'sinde (%1,49) boyanma kaybı mevcuttur. Hastaların 12'si (%8,96) MSH6 soluk boyanmış, 50'si (%37,31) kuvvetli boyanmış, 3'ünde (%2,24) boyanma kaybı mevcuttur. Hastaların 22'sinde (%16,42) MLH1 soluk boyanmış, 37'sinde (%27,61) kuvvetli boyanmış, 7'sinde (%5,22) boyanma kaybı mevcuttur. Hastaların 28'i (%20,90) PMS2 soluk boyanmış, 30'u (%22,39) kuvvetli boyanmış, 8'inde (%5,97) boyanma kaybı mevcuttur. Hastaların 12'si (%8,96) MSH-H (d MMR), 57'Sİ (%42,54) MSI-S (pMMR) olarak izlenmiştir. İstatistiksel anlamımlı olarak PMS2 defektive hastaların PS'ye etkisi gösterilmiştir (PS p:0,004), GS'ye istatistiksel anlamlı etkisi bulunmamıştır (GS p:0,345). Tablo 8'de belirtilmiştir.

Hastalar küratif cerrahi rezeksiyon sonrası tedavisiz izlem ve adjuvan kemoterapi uygulamaları yapılan gruplar olarak ayrılmıştır. Hastaların 56'sı (%41,79) küratif cerrahi rezeksiyon sonrası tedavisiz klinik izleme alınmıştır. 35 hastaya (%26,12) adjuvan kemoterapi olarak CAPOX/XELOX uygulanmıştır. 19 hastaya (%14,18) adjuvan kemoterapi olarak FOLFOX uygulanmıştır. 18 hastaya (% 13,43) adjuvan kemoterapi olarak Kapesitabine uygulanmıştır. 6 hastaya (%4,48) adjuvan kemoterapi olarak FUFA (5 Fluoro-urasil/leucoverin) uygulanmıştır. Adjuvan kemoterapi alan hastaların %19,23'ünün nüks olduğu, %10,26'sının ölümü ve almayan grubun ise %8,93 nüks olduğu olduğu %8,93'ünün ölümü saptanmış ikisi arasında PS ve GS arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (PS p:0,081, GS:0,380). Adjuvan kemoterapi protokolleri arasında analiz yapıldığında ise CAPOX/XELOX alan hastaların 3'ü (%8,57) nüks, 2'si (%5,71) ölümle, PS: 1,167 GS: 5,686; FOLFOX alan hastaların 5'i (%26,32) nüks, 3'ü (%15,79) ölümle PS:1,958, GS: 8,943; Kapesitabine alan hastaların 7'si (% 38,89) nüks, 3'ü (%16,67) ölümle, PS: 1,157 GS: 8,098 olarak sonuçlanmıştır; 5-FU/LV alan hastalarda nüks veya ölüm saptanmamıştır. En yüksek nüks oranı kapesitabine alan grup olarak saptanmıştır. XELOX/FOLFOX alan grup XELOX/Kapesitabine alan grup, XELOX/FOLFOX veya 5-FU/LV/kapesitabine karşılaştırıldığında PS ve GS arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Tablo 9, Tablo 27, Tablo 28, Tablo 29, Tablo 30'da ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Tablo 27: Küratif rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi uygulanan ve uygulanmayan grubun progresyonsuz sağ kalımlarının karşılaştırılması

		Sayı (n)	Nüks (n)	Nüks (%)	Ortalama Progresyonsuz Sağ Kalım			p ^a
					Hesaplanan	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
Adjuvan*	Yok	56	5	8,93	-	-	-	0,199
	Xelox	35	3	8,57	-	-	-	
	Folfox	19	5	26,32	-	-	-	
	Kapesitabine	18	7	38,89	-	-	-	
	Fufa	6	0	0,00	-	-	-	
Adjuvan	Yok	56	5	8,93	8,918	0,460	8,016-9,820	0,081
	Var	78	15	19,23	7,838	0,503	6,852-8,824	

Tablo 28: Küratif rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi uygulanan ve uygulanmayan grubun genel sağ kalımlarının karşılaştırılması

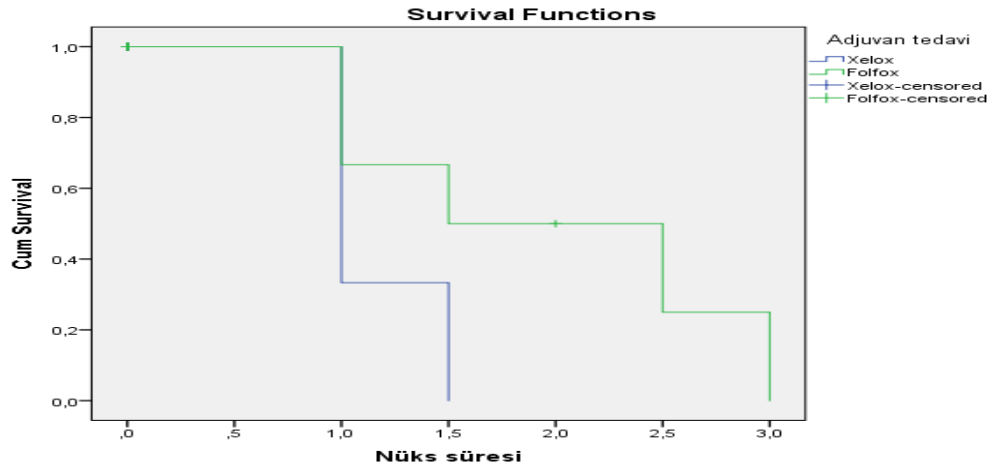
		Sayı (n)	Ölüm (n)	Ölüm (%)	Ortalama Genel Sağ Kalım			p ^a
					Hesaplanan	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
Adjuvan*	Yok	56	3	5,36	-	-	-	0,497
	Xelox	35	2	5,71	-	-	-	
	Folfox	19	3	15,79	-	-	-	
	Kapesitabine	18	3	16,67	-	-	-	
	Fufa	6	0	0,00	-	-	-	
Adjuvan	Yok	56	3	5,36	9,427	0,324	8,792-10,062	0,380
	Var	78	8	10,26	9,032	0,374	8,299-9,766	

Tablo 29: Adjuvan kemoterapi rejimlerinin progresyonsuz sağ kalıma etkisinin karşılaştırılması

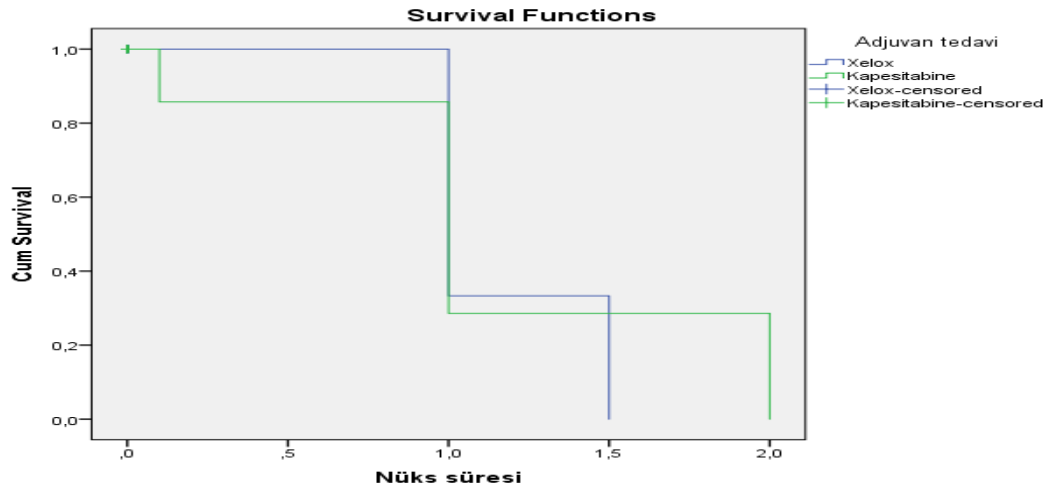
		Sayı (n)	Nüks (n)	Nüks (%)	Progresyonsuz Sağ Kalım			p ^a
					Hesaplanan	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
Adjuvan	Xelox(Capox)	35	3	8,57	1,167	0,167	0,840-1,493	0,156
	Folfox	19	5	26,32	1,958	0,382	1,209-2,708	
Adjuvan	Xelox(Capox)	35	3	8,57	1,167	0,167	0,840-1,493	0,704
	Kapesitabine	18	7	38,89	1,157	0,251	0,666-1,648	
Adjuvan	Xelox+Folfox	54	8	14,81	1,694	0,282	1,142-2,247	0,149
	Kapesitabine+Fufa	24	7	29,17	1,157	0,251	0,666-1,648	

Tablo 30: Adjuvan kemoterapi rejimlerinin genel sağ kalıma etkisinin karşılaştırılması

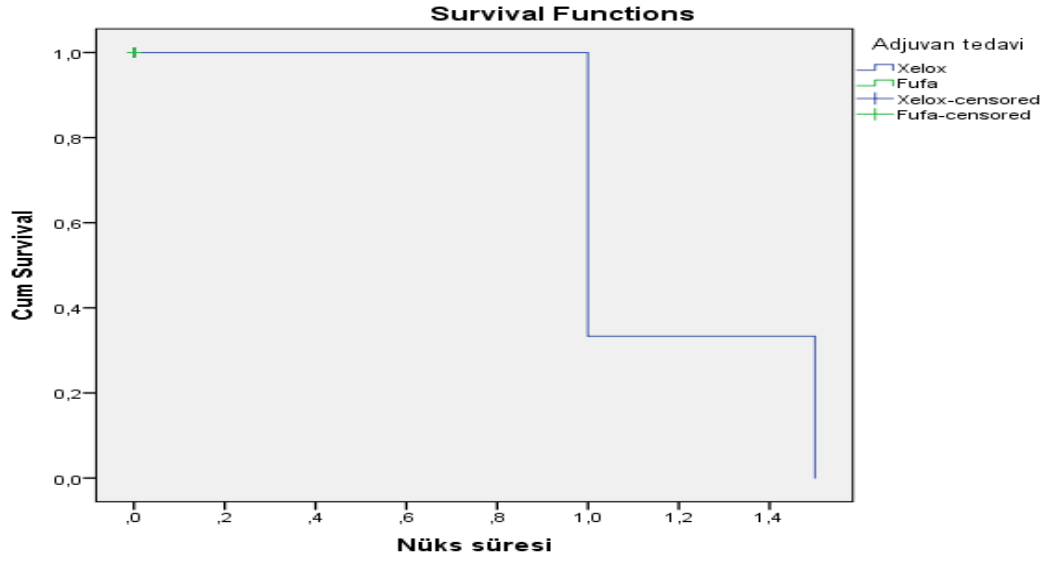
		Sayı (n)	Ölüm (n)	Ölüm (%)	Ortalama Genel Sağ Kalım			p ^a
					Hesaplanan	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
Adjuvan	Xelox(Capox)	35	2	5,71	5,686	0,215	5,264- 6,108	0,638
	Folfox	19	3	15,79	8,943	0,864	7,249- 10,638	
Adjuvan	Xelox(Capox)	35	2	5,71	5,686	0,215	5,264- 6,108	0,266
	Kapesitabine	18	3	16,67	8,098	0,980	6,177- 10,020	
Adjuvan	Xelox+Folfox	54	5	9,26	9,219	0,424	8,388- 10,051	0,973
	Kapesitabine+Fufa	24	3	12,50	8,702	0,693	7,343- 10,061	



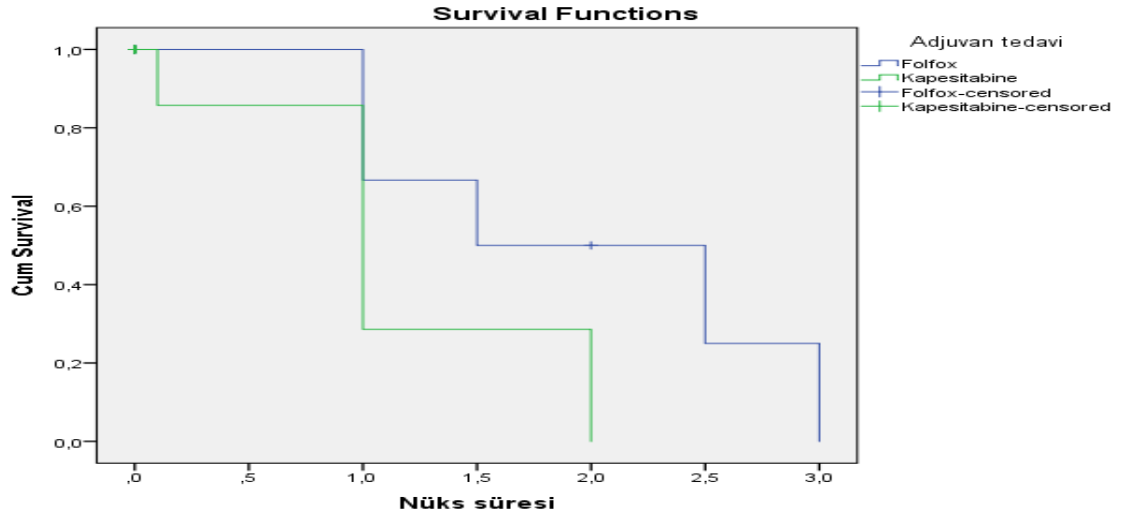
Şekil 1: Xelox-folfox alan grupların progresyonsuz sağ kalım karşılaştırılması



Şekil 2: Xelox-kapesitabine alan grupların progresyonsuz sağ kalım karşılaştırılması



Şekil 3: Xelox-fufa alan grupların progresyonsuz sağ kalım karşılaştırılması



Şekil 4: Folfox-kapesitabine alan grupların progresyonsuz sağ kalım karşılaştırılması

Hastaların 15'inde (%11,19) klinik bağırsak obstrüksiyonu (ileus) sebepli operasyon öyküsü mevcuttu. 13'ünde (%9,70) bağırsak perforasyonu sebepli operasyon öyküsü mevcuttu. İleus mevcut olanların %13,33'ü ($\pm 1,014$), perforasyon mevcut olan hastaların %38,46'sında ($\pm 0,773$) nüks izlenmiştir. İleus ve perforasyonu olan hastalarla olmayan hasta grubu karşılaştırıldığından PS'ye kötü prognostik faktör olarak etkisi gösterilmiştir (PS p:0,002). GS açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (GS p:0,815).

Hastaların 123'ü (%91,79) sağ, 11'i (%8,21) kolon kanseri veya başka herhangi bir sebepli hayatını kaybetmiş olarak saptandı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda evre II kolon kanseri tanımlı olguların prognostik faktörleri, tedavi modaliteleri, tedavi yanıtı ve sağ kalımları araştırılmıştır.

Çalışmamızda vakaların %66,42 erkek, %33,58 kadın cinsiyetteydi. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 59,99 ($\pm 13,07$) olarak izlendi. Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü'nün yayınladığı verilerde ise 2015-2019 arasında tüm yeni kolon kanseri tanısı alan hastaların %43'ü kadın iken %57'si erkek olarak belirtilmiş. Yeni tanı kolon kanseri olan vakaların median yaşı 66 olarak belirtilmiş (149). Bulgular literatür ile uyumludur.

Hastaların 115'inde (%85,82) sigara kullanım öyküsü mevcuttu, 19'unda (%14,18) sigara kullanım öyküsü mevcut değildi. Sigara kullanan ve kullanmayan olgularda PS ve GS açısından istatistiksel fark anlamlı bulunmamıştır (PS p:0,323; GS p:0,224). Hastaların 105'inde (%78,36) DM tanısı mevcut değildi, 29'u (%21,64) DM tanılıydı. DM tanısı olan ve olmayan olgularda istatistiksel fark anlamlı saptanmamıştır (PS p: 0,563, GS p: 0,544). Croese ve ark. yaptığı bir Avustralya merkezli kohortta sigara içimi veya DM ile PS veya GS sonuçları arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (150). Bulgular literatür ile uyumluydu.

Hastaların 10'unda (%7,46) ailede kolon kanseri öyküsü mevcuttu, 124'ünde (%92,54) ailede kolon kanseri öyküsü mevcut değildi. Ailede kolon kanseri öyküsü varlığı PS (p: 0,842) ve GS (p: 0,663) açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Park ve ark. yaptığı bir çalışmada birinci derece aile bireylerinde KKK varlığının GS ve PS açısından karşılaştırılmıştır. Aile öyküsü olan hastalarda ölüm 69 hastanın 14'ünde (%20,3), aile öyküsü olmayan 910 hastanın 348'inde (%38,2) görülmüştür. Birinci derece aile öyküsünde KKK olan grupta HR 0.52 ile (95% CI, 0.29-0.92) ölüm riskinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Hastalısız sağ kalım açısından da aile öyküsünde KKK veya adenom olan grupta HR 0.57 (95% CI, 0.36-0.89) oranında iyileşme saptanmıştır (151).

Çalışmamızda risk faktörü olabileceğini düşündüğümüz DM, sigara, ailede KKK varlığının nüks olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farka sahip olmadığını ve bu nedenle prognoz için bağımsız birer risk faktörü olmadığını düşünmekteyiz. Lynch sendromu vakalarında riskin arttığı bilinmektedir çalışmamızda Lynch sendromu tanımlı hastamız mevcut değildir.

Literatüre baktığımızda nüks açısından T evreleri arasında yapılmış karşılaştırma çalışmaları olmadığını gördük. Bu konu ile ilgili olarak risk sınıflamasında peforasyonun eşlik ettiği pT4 evresinin risk sınıflamasında yüksek risk sınıfında olduğu bilmekteyiz ve bu duruma sahip evre II kolon kanseri hastaları için adjuvan kemoterapi önerilmektedir (110). Bizim çalışmamızda hastaların %73,88 T3N0M0 EvreIIa , %19,40 T4N0M0 Evre IIb, %6,72 T4N0M0 EvreIIc olarak saptanmıştır. pT3 hastaların %13,13, pT4a hastaların %19,23, T4b hastaların %22,22 nüks izlenmiştir (p:0,106). Çalışmamızda tümör penetrasyon derecesi evreIIa-b-c arasında PS ve GS T4 tümörleri olanlarda kötü prognostik etki olduğu görülmüştür fakat istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (PS p:0,155; GS p:0,331). Bu sonucun hasta sayımızın az olması kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Tablo 6, Tablo 13, Tablo 14’de belirtilmiştir.

Preop serum CEA çalışılan hastaların 33’ünde (%56,90) CEA>5 iken, 25 hasta (%43,10) CEA<5 olarak saptanmıştır. PS ve GS preop CEA<5 olan grupta, küçük olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlıydı (PS p:0,001; GS:0,010). Çalışmaların çoğunda tümör belirteci CEA’nın yüksek preoperatif serum seviyeleri prognostik öneme sahiptir. Yüksek preoperatif serum CEA seviyeleri, ASCO tarafından evre II kolon kanserinde yüksek risk faktörü kabul edilmemekle birlikte ESMO kılavuzlarında küçük bir faktör olarak kabul edilirler (114) . Bulgular literatür ile uyumludur. Postop CEA düzeyinin düşmesi de önem arz etmektedir.

Li ve ark. çalışmasında klasik adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinomun prognoza etkisini incelemiştir. Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli karsinomun daha yüksek T evresi, N evresi ve ayrıca daha yüksek lenfovasküler ve perinöral invazyonu insidansı ile KRK’nın nadir görülen alt tipleridir. Bununla birlikte, ne müsinöz adenokarsinom ne de taşlı yüzük hücreli karsinom, çok değişkenli analizde azalmış sağ kalımın bağımsız bir faktörü değildir (152). Bizim çalışmamızda iyi diferansiye adenokarsinom alt tipinin %10’u, orta derece diferansiye adenokarsinom %15,09’u, az diferansiye adenokarsinom %14,29’u diferansiasyon derecesi belirsiz adenokarsinom %25’i, müsinöz adenokarsinom %30’u nüks etmiştir. Hastalar kötü prognostik faktör olarak nitelendirilen az diferansiye adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom olarak bir gruba ve diğerleri olarak ikinci bir gruba ayrıldığında PS ve GS arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (PS p:0,206;

GS p:0,107). Bulgular literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu olup çok sayıda farklı sonuçları olan analiz mevcuttur.

Dört çalışmada (6800 hasta), cerrahi numunede 12'den az örneklenmiş lenf nodu sayısının adjuvan kemoterapinin genelsağ kalım üzerinde önemli bir iyi prognostik etkisi vardı (HR 0,67, %95 CI 0,57-0,77), bu da her 1000'de 126 daha az ölüm anlamına geliyordu. Adjuvan kemoterapinin hastalıksız sağ kalım üzerinde tutarlı bir yararı da vardı (HR 0.71, %95 GA 0.61-0.82). Ancak, kanıt kalitesinin düşük olduğuna karar verildi (138). Bizim çalışmamızdaki hastaların %69,40 cerrahi numunede örneklenen lenf nodu sayısı 12'den büyük, %30,60'sının 12'den küçük ya da eşit olarak izlenmiştir. Cerrahi numunedeki lenf nodu sayısının PS ve GS üzerine anlamlı istatistiksel farkı bulunamadı. Bu farkın hasta sayısının az olmasından ve risk faktörlerinin heterojenitesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hastaların %11,19 ileus sebebi, %9,7 perforasyon sebebi operasyon öyküsü mevcuttu. İleus mevcut olanların %13,33'ü ($\pm 1,014$), perforasyon mevcut olan hastaların %38,46'sında ($\pm 0,773$) nüks izlenmiştir. İleus ve perforasyonu olan hastalarla olmayan hasta grubu karşılaştırıldığından PS'ye kötü prognostik faktör olarak etkisi gösterilmiştir (PS p:0,002). GS açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (GS p:0,815). Bağırsak obstrüksiyonu olan hastalarda (911 hasta) yapılan dört çalışmada GS (HR 0,57, %95 CI 0,38-0,85) ve hastalıksız sağ kalım (HR 0,63, %95) için adjuvan kemoterapinin önemli bir faydası vardı (GA 0.44-0.89) (138).

Weiss ve ark. çalışmasında 4634 evre II kolon kanseri olgusu analizinde olan hastaların sağ taraflı 2941 evre II hastanın, 1693 sol taraflı evre II hastanın adjuvan kemoterapi aldığı saptandı. Adjuvan kemoterapi, sağ veya sol kolon kanserleri için toplam 5 yıllık sağ kalımı iyileştirmedi (118). Bizim çalışmamızda tutulum bölgeleri incelendiğinde %44,03 sağ kolon, %17,91 sol kolon, %5,22 çekum, %27,61 sigmoid kolon, % 4,48) transvers kolon, %0,75 apendiks lokalizasyonunda tümör mevcuttu. Nüks oranları, PS ve GS incelendiğinde sağ ve sol taraf olarak iki gruba ayırdığımızda sağ taraf; sağ kolon, çekum, transvers kolon, apendiks, sol taraf; sigmoid kolon ve sol kolon. PS ve GS üzerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (PS p:0,704; GS p:0,072). Bulgular literatür ile uyumluydu.

Evre II hastaların MSH2 %1,49, MSH6 %2,24, MLH1 %5,22, PMS2 %5,97 boyanma kaybı mevcuttur. Hastaların 12'si (%8,96) MSH-H (d MMR), 57'si (%42,54) MSI-S (pMMR) olarak izlenmiştir. İstatistiksel anlamlı olarak PMS2 defektif hastaların PS'ye etkisi gösterilmiştir (PS p:0,004), GS açısından istatistiksel anlamlı etkisi bulunmamıştır (GS p:0,345). Çalışmaya dahil ettiğimiz hasta grubunun 69 tanesinde MSI çalışılmadığı için verilerimizin istatistiksel anlamının olmadığını düşünmekteyiz. MSI çalışılamama sebebinin hasta taramasına 2013 yılından itibaren başlanması ve üniversitemizde o dönemde MSI çalışılamamış olmasıdır. Çalışmamızın en önemli eksik bulgusu olduğunu düşünmekteyiz. MSI çalışılmayan dönemlerde hastalar MSI durumu belirli olmadığı için rutin uygulamamızdaki yüksek riskli hasta grupları adjuvan kemoterapi protokolleri ile takip edilmiştir.

Cienfuegos ve ark. yaptığı Ocak 2000 ve Aralık 2012 arasındaki prospektif bir çalışmada ve çoğu başka çalışmada da kolon kanserinde perinöral invazyon (PNO), evre II hastalıkta bile (T3–4 N0 M0) daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir ve sonuçlar PNO mevcut olan hastalarda adjuvan kemoterapi kullanımını desteklemektedir (140). Bizim çalışmamızda %84,33 PNO saptanmamış, %8,21 PNO saptanmıştır. PNO varlığı PS'de anlamlı istatistiksel analizi mevcuttu ($p < 0,001$). Bulgular literatür ile uyumludur.

Skancake ve ark. yaptığı çalışmada ve çoğu benzer çalışmada, güncel ASCO klavuzunda perinöral invazyon, kolonun evre II kanserinde sağ kalım üzerinde kötü prognostik bir etkiye sahip olduğu belirtilmektedir. 5 yıllık takip süresi boyunca ($n = 32.370$) sağ kalım analizi, LVI ve PNO varlığı ile artan mortalite riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tanımlandı. Kolonda LVI-negatif ve PNI-negatif evre II adenokarsinomu olan hastalarla karşılaştırıldığında, LVI-pozitif hastalığı olan hastaların ölüm riski %14,1 daha yüksekti (HR = 1,141 (%95 CI, 1,060–1,228); $p < 0,001$), PNO-pozitif hastalık %32,1 daha yüksekti (HR = 1,321 (%95 CI, 1,176–1,483); $p < 0,001$) ve LVI- ve PNO-pozitif hastalık %40,9 daha yüksekti (HR = 1,409 (%95 CI, 1,231–1,612); $s < 0,001$) (136). Bizim çalışmamızdaki hastaların %76,8'sinde LVI saptanmamış, %14,93 LVI saptanmıştır. LVI saptanan 11 hasta (%10,68) nüks etmiştir. PS ve GS arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (PS p:0,081; GS ps:0,697). Bulguların literatürle uyumlu olmamasının sebebinin mevcut hasta sayısı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Daha fazla hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Adjuvan kemoterapi verilen evre II kolon kanseri tanılı hastaların büyük kısmına oksaliptatin bazlı rejim yerine floropirimidin bazlı rejim (LV ile modüle edilmiş FU [FU/LV] veya tek başına kapesitabin) önerilmektedir.

De Gramont rejimi (Lökoverin/ 5-FU) etkinliği gösterilen tek rejimdir. Gri ve ark. yaptığı QUASAR işbirliği grubu çalışmasında 5-FU/LV(Lökoverin) alan ve almayan evre II hastalığa sahip vakaların karşılaştırılmasında 2 yıllık takipte nüks riskinde adjuvan tedavi alan grupta düşük fakat istatistik anlamlı fark saptanmıştır (141).

Evre II hastalığı olanlarda oksaliptatinin adjuvan tedavideki yeri ve süresi André ve ark. yaptığı MOSAIC çalışmasında değerlendirilmiştir. Evre II veya III hastalardan oluşan 2,246 hastaya 6 ay boyunca 5-FU/LV ya da FOLFOX verilmiştir.

5-FU/LV tedavisine oksaliptatin eklenmesi, evre II veya III kolon kanserinin adjuvan tedavisinde 5 yıllık PS'yi ve 6 yıllık GS'yi önemli ölçüde iyileştirmiştir ve evre III hastalığı olan hastalarda cerrahi sonrası düşünülmelidir. 80; %95 GA, 0,65 ila 0,97; P = .023). Fakat Evre II popülasyonunda GS'de hiçbir fark görülmedi. 6 yıllık takipte FOLFOX rejiminin 5-FU/LV'ye göre anlamlı farklılığı görülmemiştir (GS oranları sırasıyla %78,5 ve %76,0 idi (HR = 0,84; %95 CI, 0,71 ila 1,00; P = .046) (143). Adjuvan tedaviye oksaliptatin eklenmesinin, yüksek risk faktörü içeren evre II hastalığı olan vakalarda da MOSAIC çalışmasında sağ kalımda yararı gösterilmemiştir (143).

Jones ve ark. çalışmalarında; CAPOX,5-FU-LV ve oral kapesitabine alan evre II/III hastalar karşılaştırılmış olup bu çalışmaya toplam 5621 (1080 evre II ve 4541 evre III) hasta dahil edildi. Evre II için %24,4 5-FU/LV, %31,2 kapesitabin ve %44,4 CAPOX kullanmıştır. CAPOX, 5-FU/LV ile karşılaştırıldığında, evre II hastalarda artmış GS ile ilişkilendirilmiştir. Kapesitabin, evre II'de %19,2 ile en düşük acil servis/hastaneye yatış oranına sahipti. CAPOX kullanımı, KRK hastalarında 5-FU/LV ile karşılaştırıldığında daha iyi hayatta kalma ile ilişkilendirilmiştir (153).

Oksaliptatin içeren kemoterapi verilecek yüksek riskli evre II hastalık için optimal süre (3 aya karşı 6 ay) belirsizliğini korumaktadır. Hem üç hem de altı aylık kemoterapi makul seçeneklerdir ve karar bireyselleştirilmelidir.

Petrelli ve ark. yaptığı TOSCA çalışmaları faz 3 randomize klinik çalışmaydı. FOLFOX veya CAPOX almış yüksek riskli evre II rezeke KRK'li 1254

hastada 5 yıllık nüksüz sağ kalım değerlendirildi. TOSCA çalışmasına kayıtlı, yüksek riskli evre II rezeke KRK hastalarında 3 ila 6 aylık FOLFOX veya CAPOX adjuvan kemoterapisinin toksik etkilerini değerlendirmek ve uygun kemoterapi verme zamanına yardımcı veriler oluşturmaktı. Hastaların 301'inde (%24,0) pT4N0M0 tümörleri vardı ve geri kalan 953 hastada (%76,0) yüksek riskli pT3N0M0 tümörleri vardı; 776 hasta (%61,9) FOLFOX ve 478 hasta (%38,1) CAPOX aldı. 5 yıllık nüksüz sağ kalım 3 aylık kol için %82,2 ve 6 aylık kol için %88,2 idi ve tahmini tehlike oranı 1,41 (%95 CI, 1,05-1,89; p = 0,86). CAPOX için 5 yıllık nüksüz sağ kalım 2 kolda benzerdi (fark, 6 aylık kol lehine %0,76; %95 GA, -%6,28 ila %7,80).

FOLFOX için fark belirgindi: %8,56 daha uzun süreli (6 aylık) kol lehine (%95 GA, %3,45 -13. %67). Bununla birlikte, süre ve rejim arasındaki etkileşim testi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Nörotoksisite, daha kısa süreli kolda, daha uzun süreli kola göre yaklaşık 5 kat daha düşüktü. 3 aylık kolda, tedavi 6 aylık koldakinden önemli ölçüde daha az toksikti. 5 yıllık nüksüz sağ kalım için aşağılık olmama durumu gösterilmemiştir. Bununla birlikte, evre II KRK'lı hastaların tedavisi için bir oksaliplatin ikilisinin endike olduğu her durumda, 3 aylık CAPOX veya 6 aylık FOLFOX tedavisinin kullanılabileceğini düşündüren olası bir rejim etkisi gözlenmiştir (154).

Sobrero ve ark. yaptığı IDEA çalışmalarında da; üç aylık tedavi seçilirse FOLFOX yerine kapesitabin artı oksaliplatin (CAPOX/XELOX) önerilmekte, altı aylık tedavi seçilirse FOLFOX'u önerilmektedir. Üç aylık tedaviden sonra ciddi nöropati gelişirse, oksaliplatin kesilebilir ve altı aylık tedavinin geri kalanını tek başına floropirimidin ile tamamlanmalıdır (145).

Pektasitleri ve ark. çalışmalarında da yüksek riskli evre II KRK hastalarında adjuvan tedavi olarak FOLFOX'a karşı CAPOX'un etkinliğinde anlamlı bir fark gözlenmediği raporlanmıştır (155).

Bizim çalışmamızda hastaların %41,79 küratif cerrahi rezeksiyon sonrası tedavisiz klinik izleme alınmıştır. %26,12 adjuvan kemoterapi olarak CAPOX/XELOX, %14,18 FOLFOX, %13,43 Kapesitabine,% 4,48 5-FU/LV uygulanmıştır. Adjuvan kemoterapi alan hastaların %19,23'ünün nüks olduğu, %10,26'sının ölümü ve almayan grubun ise %8,93 nüks olduğu olduğu %8,93'ünün ölümü saptanmış ikisi

arasında PS ve GS arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (PS p:0,081, GS:0,380).

Adjuvan kemoterapi protokolleri arasında analiz yapıldığında ise CAPOX/XELOX alan hastaların 3'ü (%8,57) nüks, 2'si (%5,71) ölümlerle, PS: 1,167 GS: 5,686; FOLFOX alan hastaların 5'i (%26,32) nüks, 3'ü (%15,79) ölümlerle PS:1,958, GS: 8,943; Kapesitabine alan hastaların 7'si (%38,89) nüks, 3'ü (%16,67) ölümlerle, PS: 1,157 GS: 8,098 olarak sonuçlanmıştır; 5-FU/LV alan 6 hastada nüks veya ölüm saptanmamıştır. XELOX/FOLFOX alan grup XELOX/Kapesitabine alan grup, XELOX/FOLFOX veya 5-FU/LV/kapesitabine karşılaştırıldığında PS ve GS arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Adjuvan tedavi protokolleri arasında yapılan çok sayıda çalışma olmasına rağmen halen yeni ve çok merkezli, hasta popülasyonunun genişletilerek yapılacak çalışmalara ihtiyaç mevcut olduğunu düşünmekteyiz. Bulgular mevcut durumda literatürdeki bazı çalışmalar ile uyumludur. Bazı çalışmalarla çelişmektedir. Bu durumun yüksek riskli evre II kolon kanserinin risk faktörlerinin heterojenitesi, hastaların performans durumu (ECOG), yaşlı hastaların intravenöz uygulamalar yerine oral kapesitabine tercihlerinin daha çok olması, yan etki sebebiyle kemoterapiye ara verilmesi, hasta sayısı ve tek merkezli yapılan bir çalışma olması sebebiyle olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda kötü prognostik faktör olarak istatistiksel anlamı olan parametrelerimiz; PS için preop CEA düzeyi>5 ($p<0,001$), klinik bağırsak obstrüksiyonu, tümör perforasyonu ($p:0,020$), perinöral invazyon varlığı ($p<0,001$), PMS2 kaybı ($p:0,040$) olarak saptanmıştır.

GS için kötü prognostik faktör olarak istatistiksel anlamlı parametrelerimiz; cerrahi sınır pozitifliği ($p:0,002$), preop CEA düzeyi>5 ($p:0,010$), hastalığın nüks etmesi ($p<0,001$) olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda preop CEA düzeyi yüksekliği, klinik bağırsak obstrüksiyonu, tümör perforasyonu, perinöral invazyon, PMS2 kaybı, cerrahi sınır pozitifliğinin kötü prognostik faktör olduğu görülmektedir ve adjuvan tedavi planlanmasında etkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda kötü prognostik faktör olarak düşündüğümüz; pT4, cerrahi numunede 12'den az lenf nodu sayısı, kötü histolojik alt tip, lenfovasküler invazyon mevcut olan hastalarda PS ve GS açısından azalmış hasta sayısı olarak görülmekle birlikte verilerin istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durumun yüksek riskli evre II kolon kanserinin risk faktörlerinin heterojenitesi kaynaklı, hasta sayısının yetersiz olması kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

Tümör lokalizasyonu, sigara içimi, DM varlığı, uygulanan tümör cerrahisi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmayıp prognoza etkisi gösterilmemiştir.

Düşük riskli evre II kolon kanserinde küratif cerrahi rezeksiyon sonrası gözlem önerilmekteyken, yüksek riskli evre II kolon kanserinde tedavi protokolleri tartışmalıdır ve karar bireyselleştirilmelidir. Yapılan birçok çalışma yüksek risk faktörü mevcut olan hastaların adjuvan tedavi açısından değerlendirilmesi gerektiği fakat adjuvan tedavinin olası zararları da göz önüne alınarak karar verilmesi gerektiği, hasta ile ortak karar alınması gerektiği, adjuvan tedavinin sağ kalıma anlamlı katkısı olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Adjuvan tedavi protokolleri karşılaştırmasında ise bizim çalışmamızda protokoller arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır. Çalışmamızı destekleyen araştırmalar mevcuttur. Farklı sonuçlar elde eden araştırmalar varlığının ise hasta sayısı ve popülasyonla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızın eksik noktalarından birisinin hastaların tamamında MMR çalışılmamasıdır, prognoza etkisinin net olarak çalışılmamasıdır.

Adjuvan tedavi protokolleri arasında yapılan çok sayıda çalışma olmasına rağmen halen yeni ve çok merkezli, hasta popülasyonun genişletilerek yapılacak çalışmalara ihtiyaç mevcut olduğunu düşünmekteyiz. Bulgular mevcut durumda literatürdeki bazı çalışmalar ile uyumludur.

Bu durumun yüksek riskli evre II kolon kanserinin risk faktörlerinin heterojenitesi, hastaların performans durumu (ECOG), yaşlı hastaların intravenöz uygulamalar yerine oral kapesitabine tercihlerinin daha çok olması, yan etki sebebiyle kemoterapiye ara verilmesi, hasta sayısı ve tek merkezli yapılan bir çalışma olması sebebiyle olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda yüksek risk faktörü mevcut olan evre II kolon kanseri olgularının prognoz açısından yüksek risk faktörlerinin sağ kalım üzerinde anlamlı özellikleri olduğu, küratif cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi uygulanmasının sağ kalımda anlamlı istatistiksel yararı bulunmamış olup kararın takip eden onkologun klinik deneyimi ve hastanın kararı göz önüne alınarak bireyselleştirilmesi görüşündeyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(3):233-54.
2. Dehal A, Graff-Baker AN, Vuong B, Fischer T, Klempner SJ, Chang S-C, et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival in patients with clinical T4b colon cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2018;22:242-9.
3. 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. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2021;19(3):329-59.
4. Amri R, Bordeianou LG, Berger DL. Effect of high-grade disease on outcomes of surgically treated colon cancer. *Annals of surgical oncology.* 2016;23:1157-63.
5. Wells KO, Hawkins AT, Krishnamurthy DM, Dharmarajan S, Glasgow SC, Hunt SR, et al. Omission of adjuvant chemotherapy is associated with increased mortality in patients with T3N0 colon cancer with inadequate lymph node harvest. *Diseases of the Colon & Rectum.* 2017;60(1):15-21.
6. 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.
7. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2009;27(6):872-7.
8. Teufel A, Gerken M, Fürst A, Ebert M, Hohenthanner I, Klinkhammer-Schalke M. Benefit of adjuvant chemotherapy in high-risk colon cancer: A 17-year population-based analysis of 6131 patients with Union for International Cancer Control stage II T4N0M0 colon cancer. *Eur J Cancer.* 2020;137:148-60.
9. Babaei M, Balavarca Y, Jansen L, Lemmens V, van Erning FN, van Eycken L, et al. Administration of adjuvant chemotherapy for stage II-III colon cancer patients: An European population-based study. *Int J Cancer.* 2018;142(7):1480-9.
10. O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, Gangnon RE, Liou JJ, Heise CP, et al. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3381-8.
11. Cronin KA, Scott S, Firth AU, Sung H, Henley SJ, Sherman RL, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics. *Cancer.* 2022;128(24):4251-84.
12. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48.
13. Thörn M, Bergström R, Kressner U, Sparén P, Zack M, Ekblom A. Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort. *Cancer Causes Control.* 1998;9(2):145-52.
14. Schub R, Steinheber FU. Rightward shift of colon cancer. A feature of the aging gut. *J Clin Gastroenterol.* 1986;8(6):630-4.
15. Singh KE, Taylor TH, Pan CG, Stamos MJ, Zell JA. Colorectal Cancer Incidence Among Young Adults in California. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2014;3(4):176-84.
16. Lee BY, Sonnenberg A. Time trends of mortality from colorectal cancer in the United States: a birth-cohort analysis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(12):1148-50.
17. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, de la Chapelle A, Hampel H, Aaltonen LA, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *Jama.* 2012;308(15):1555-65.
18. Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, Antoniou AC, Lee A, Giles GG, et al. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(3):404-12.
19. Green RC, Parfrey PS, Woods MO, Younghusband HB. Prediction of Lynch syndrome in consecutive patients with colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(5):331-40.

20. Chen S, Wang W, Lee S, Nafa K, Lee J, Romans K, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *Jama*. 2006;296(12):1479-87.
21. Björk J, Akerbrant H, Iselius L, Alm T, Hultcrantz R. Epidemiology of familial adenomatous polyposis in Sweden: changes over time and differences in phenotype between males and females. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(12):1230-5.
22. Wennstrom J, Pierce ER, McKusick VA. Hereditary benign and malignant lesions of the large bowel. *Cancer*. 1974;34(3):suppl:850-7.
23. Järvinen HJ. Epidemiology of familial adenomatous polyposis in Finland: impact of family screening on the colorectal cancer rate and survival. *Gut*. 1992;33(3):357-60.
24. Leoz ML, Carballal S, Moreira L, Ocaña T, Balaguer F. The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet*. 2015;8:95-107.
25. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):223-62; quiz 63.
26. Sieber OM, Segditsas S, Knudsen AL, Zhang J, Luz J, Rowan AJ, et al. Disease severity and genetic pathways in attenuated familial adenomatous polyposis vary greatly but depend on the site of the germline mutation. *Gut*. 2006;55(10):1440-8.
27. Hernegger GS, Moore HG, Guillem JG. Attenuated familial adenomatous polyposis: an evolving and poorly understood entity. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(1):127-34; discussion 34-6.
28. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, Pedersen L, Halfvarson J, Askling J, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet*. 2020;395(10218):123-31.
29. Zheng X, Hur J, Nguyen LH, Liu J, Song M, Wu K, et al. Comprehensive Assessment of Diet Quality and Risk of Precursors of Early-Onset Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(5):543-52.
30. Rombouts AJM, Huguenin N, Elferink MAG, Poortmans PMP, Nagtegaal ID, de Wilt JHW. Increased risk for second primary rectal cancer after pelvic radiation therapy. *Eur J Cancer*. 2020;124:142-51.
31. Brenner DR, Heer E, Sutherland RL, Ruan Y, Tinmouth J, Heitman SJ, et al. National Trends in Colorectal Cancer Incidence Among Older and Younger Adults in Canada. *JAMA Netw Open*. 2019;2(7):e198090.
32. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, Sifri R, Mendoza Silveiras J, Greenamyer J, et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(2):216-24.
33. YILMAZ N, Tazegül G, Ramazan S, ALTUNBAŞ H, BALCI M. Akromegali hastalarında benign ve malign tümör sıklığı. *Pamukkale Medical Journal*. 2020;13(2):415-23.
34. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant*. 2007;7(9):2140-51.
35. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794-8.
36. Ma Y, Yang W, Song M, Smith-Warner SA, Yang J, Li Y, et al. Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. *Br J Cancer*. 2018;119(11):1436-42.
37. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, Chan JM, Tao Y, Hennekens CH, et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(7):620-5.
38. Bella F, Minicozzi P, Giacomini A, Crocetti E, Federico M, Ponz de Leon M, et al. Impact of diabetes on overall and cancer-specific mortality in colorectal cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139(8):1303-10.

39. Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2011;6(6):e20456.
40. Buchanan DD, Sweet K, Drini M, Jenkins MA, Win AK, English DR, et al. Risk factors for colorectal cancer in patients with multiple serrated polyps: a cross-sectional case series from genetics clinics. *PLoS One*. 2010;5(7):e11636.
41. Pande M, Lynch PM, Hopper JL, Jenkins MA, Gallinger S, Haile RW, et al. Smoking and colorectal cancer in Lynch syndrome: results from the Colon Cancer Family Registry and the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Clin Cancer Res*. 2010;16(4):1331-9.
42. Harnack L, Jacobs DR, Jr., Nicodemus K, Lazovich D, Anderson K, Folsom AR. Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. *Nutr Cancer*. 2002;43(2):152-8.
43. Gillissen S, Templeton A, Marra G, Kuo YF, Valtorta E, Shahinian VB. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(23):1760-70.
44. Berr F, Stellaard F, Pratschke E, Paumgartner G. Effects of cholecystectomy on the kinetics of primary and secondary bile acids. *J Clin Invest*. 1989;83(5):1541-50.
45. van der Linden W, Katzenstein B, Nakayama F. The possible carcinogenic effect of cholecystectomy. No postoperative increase in the proportion of secondary bile acids. *Cancer*. 1983;52(7):1265-8.
46. Chan AO, Jim MH, Lam KF, Morris JS, Siu DC, Tong T, et al. Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease. *Jama*. 2007;298(12):1412-9.
47. Mehta RS, Nishihara R, Cao Y, Song M, Mima K, Qian ZR, et al. Association of Dietary Patterns With Risk of Colorectal Cancer Subtypes Classified by *Fusobacterium nucleatum* in Tumor Tissue. *JAMA Oncol*. 2017;3(7):921-7.
48. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(20):1548-61.
49. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(7):525-33.
50. Godos J, Bella F, Sciacca S, Galvano F, Grosso G. Vegetarianism and breast, colorectal and prostate cancer risk: an overview and meta-analysis of cohort studies. *J Hum Nutr Diet*. 2017;30(3):349-59.
51. Peters U, Sinha R, Chatterjee N, Subar AF, Ziegler RG, Kulldorff M, et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet*. 2003;361(9368):1491-5.
52. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet*. 2003;361(9368):1496-501.
53. Larsson SC, Giovannucci E, Bergkvist L, Wolk A. Whole grain consumption and risk of colorectal cancer: a population-based cohort of 60,000 women. *Br J Cancer*. 2005;92(9):1803-7.
54. Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, Greenwood DC, Key TJ, Fentiman IS, et al. Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(9):614-26.
55. Kunzmann AT, Coleman HG, Huang WY, Kitahara CM, Cantwell MM, Berndt SI. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer and incident and recurrent adenoma in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(4):881-90.
56. Williams EA, Coxhead JM, Mathers JC. Anti-cancer effects of butyrate: use of micro-array technology to investigate mechanisms. *Proc Nutr Soc*. 2003;62(1):107-15.

57. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr.* 2000;130(2):129-32.
58. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Jama.* 2010;303(11):1077-83.
59. Park Y, Leitzmann MF, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med.* 2009;169(4):391-401.
60. Byers SW, Rowlands T, Beildeck M, Bong YS. Mechanism of action of vitamin D and the vitamin D receptor in colorectal cancer prevention and treatment. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012;13(1):31-8.
61. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *Jama.* 2005;293(1):86-9.
62. Ngo SN, Williams DB, Cobiack L, Head RJ. Does garlic reduce risk of colorectal cancer? A systematic review. *J Nutr.* 2007;137(10):2264-9.
63. Wu S, Feng B, Li K, Zhu X, Liang S, Liu X, et al. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2012;125(6):551-9.e5.
64. Giovannucci E. Meta-analysis of coffee consumption and risk of colorectal cancer. *Am J Epidemiol.* 1998;147(11):1043-52.
65. Dubé C, Rostom A, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, et al. The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2007;146(5):365-75.
66. Meyskens FL, Jr., McLaren CE, Pelot D, Fujikawa-Brooks S, Carpenter PM, Hawk E, et al. Difluoromethylornithine plus sulindac for the prevention of sporadic colorectal adenomas: a randomized placebo-controlled, double-blind trial. *Cancer Prev Res (Phila).* 2008;1(1):32-8.
67. Samadder NJ, Neklason DW, Boucher KM, Byrne KR, Kanth P, Samowitz W, et al. Effect of Sulindac and Erlotinib vs Placebo on Duodenal Neoplasia in Familial Adenomatous Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2016;315(12):1266-75.
68. Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Roddam A, et al. Menopausal hormone therapy and risk of gastrointestinal cancer: nested case-control study within a prospective cohort, and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2012;130(10):2387-96.
69. Lavasani S, Chlebowski RT, Prentice RL, Kato I, Wactawski-Wende J, Johnson KC, et al. Estrogen and colorectal cancer incidence and mortality. *Cancer.* 2015;121(18):3261-71.
70. Simon MS, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Johnson KC, Muskovitz A, Kato I, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer incidence and mortality. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3983-90.
71. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(14):1001-9.
72. Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, Faergeman O, Haghfelt T, Kjeldshus J, et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med.* 1996;156(18):2085-92.
73. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, Almog R, Bonner JD, Rennert HS, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(21):2184-92.
74. Bjelakovic G, Nagorni A, Nikolova D, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(2):281-91.
75. Li YY, Gao LJ, Zhang YX, Liu SJ, Cheng S, Liu YP, et al. Bisphosphonates and risk of cancers: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2020;123(10):1570-81.
76. Kedika R, Patel M, Pena Sahdala HN, Mahgoub A, Cipher D, Siddiqui AA. Long-term use of angiotensin converting enzyme inhibitors is associated with decreased incidence of advanced adenomatous colon polyps. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(2):e12-6.

77. 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.
78. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone AM, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 2018;124(13):2785-800.
79. Lopes G, Stern MC, Temin S, Sharara AI, Cervantes A, Costas-Chavarri A, et al. Early Detection for Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *J Glob Oncol*. 2019;5:1-22.
80. Weinberg DS, Barkun A, Turner BJ. Colorectal Cancer Screening in the United States: What Is the Best FIT? *Ann Intern Med*. 2017;166(4):297-8.
81. Burt RW, Cannon JA, David DS, Early DS, Ford JM, Giardiello FM, et al. Colorectal cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(12):1538-75.
82. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1287-97.
83. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, Meekins A, Topor M, Brown ML, et al. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med*. 2009;150(12):849-57, w152.
84. Fletcher RH. Rationale for combining different screening strategies. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002;12(1):53-63.
85. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients From the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2017;153(1):307-23.
86. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(1):67-73.
87. Saidi HS, Karuri D, Nyaim EO. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. *East Afr Med J*. 2008;85(6):259-62.
88. ÇİFTİ S, EKMEKÇİ N. Kolorektal kanser tanı ve tedavisinde önemli bir problem: Obstrüksiyon. *Endoskopi Gastrointestinal*. 2020;28(2):52-5.
89. YAYIN E, YAYIN HE, Bektaş S, Gönüllü D, Basat O. Sağ Kolon Kanseri Nedeni ile Opere Olan Hastalarda Ameliyat Öncesi Anemi Derinliği ile Tümörün Histopatolojisi Arasındaki İlişki. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2023;14(3):131-41.
90. Stoffel EM, Erichsen R, Frøslev T, Pedersen L, Vyberg M, Koeppe E, et al. Clinical and Molecular Characteristics of Post-Colonoscopy Colorectal Cancer: A Population-based Study. *Gastroenterology*. 2016;151(5):870-8.e3.
91. Singh S, Singh PP, Murad MH, Singh H, Samadder NJ. Prevalence, risk factors, and outcomes of interval colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1375-89.
92. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, Kralj-Hans I, von Wagner C, Edwards R, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1194-202.
93. Palmqvist R, Engarås B, Lindmark G, Hallmans G, Tavelin B, Nilsson O, et al. Prediagnostic levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 in colorectal cancer: a matched case-control study. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(11):1538-44.
94. Sajid KM, Parveen R, Durr e S, Chaouachi K, Naeem A, Mahmood R, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers. *J Pak Med Assoc*. 2007;57(12):595-9.

95. Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, King J, LoConte N, Kennedy G, et al. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results--Medicare data. *J Clin Oncol*. 2011;29(33):4401-9.
96. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer*. 2000;88(7):1739-57.
97. Green JB, Timmcke AE, Mitchell WT, Hicks TC, Gathright JB, Jr., Ray JE. Mucinous carcinoma--just another colon cancer? *Dis Colon Rectum*. 1993;36(1):49-54.
98. Nitsche U, Zimmermann A, Späth C, Müller T, Maak M, Schuster T, et al. Mucinous and signet-ring cell colorectal cancers differ from classical adenocarcinomas in tumor biology and prognosis. *Ann Surg*. 2013;258(5):775-82; discussion 82-3.
99. Shin US, Yu CS, Kim JH, Kim TW, Lim SB, Yoon SN, et al. Mucinous rectal cancer: effectiveness of preoperative chemoradiotherapy and prognosis. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(8):2232-9.
100. Lee DW, Han SW, Lee HJ, Rhee YY, Bae JM, Cho NY, et al. Prognostic implication of mucinous histology in colorectal cancer patients treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. *Br J Cancer*. 2013;108(10):1978-84.
101. Frizelle FA, Hobday KS, Batts KP, Nelson H. Adenosquamous and squamous carcinoma of the colon and upper rectum: a clinical and histopathologic study. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(3):341-6.
102. Masoomi H, Ziogas A, Lin BS, Barleben A, Mills S, Stamos MJ, et al. Population-based evaluation of adenosquamous carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(5):509-14.
103. 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. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(7):979-94.
104. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours: John Wiley & Sons; 2011.
105. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours: John Wiley & Sons; 2017.
106. DURSUN N, PAŞAOĞLU E. Kolon-Rektum Tümörlerinde Amerikan Ortak Kanser Komitesi 8. Basım Evrelemesi ve Amerikan Patologlar Akademisi Protokolündeki Değişiklikler ve Güncellemeler. *Güncel Patoloji Dergisi*. 2018;3:78-84.
107. 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.
108. Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg*. 2006;244(4):602-10.
109. Lord AC, D'Souza N, Pucher PH, Moran BJ, Abulafi AM, Wotherspoon A, et al. Significance of extranodal tumour deposits in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017;82:92-102.
110. 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.
111. Hyngstrom JR, Hu CY, Xing Y, You YN, Feig BW, Skibber JM, et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2814-21.
112. Kim SH, Shin SJ, Lee KY, Kim H, Kim TI, Kang DR, et al. Prognostic value of mucinous histology depends on microsatellite instability status in patients with stage III colon cancer treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy: a retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(11):3407-13.
113. Rogers AC, Winter DC, Heeney A, Gibbons D, Lugli A, Puppa G, et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of tumour budding in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2016;115(7):831-40.

114. Baxter NN, Kennedy EB, Bergsland E, Berlin J, George TJ, Gill S, et al. Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2022;40(8):892-910.
115. Huh JW, Lee JH, Kim HR. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with colorectal cancer. *Arch Surg.* 2012;147(4):366-72.
116. Crispino P, De Toma G, Ciardi A, Bella A, Rivera M, Cavallaro G, et al. Role of desmoplasia in recurrence of stage II colorectal cancer within five years after surgery and therapeutic implication. *Cancer Invest.* 2008;26(4):419-25.
117. Liu Y, Xu J, Jiao Y, Hu Y, Yi C, Li Q, et al. Neuroendocrine differentiation is a prognostic factor for stage II poorly differentiated colorectal cancer. *Biomed Res Int.* 2014;2014:789575.
118. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3(2):211-9.
119. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery.* 2000;127(4):370-6.
120. Lanza G, Gafà R, Santini A, Maestri I, Guerzoni L, Cavazzini L. Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2359-67.
121. Taieb J, Shi Q, Pederson L, Alberts S, Wolmark N, Van Cutsem E, et al. Prognosis of microsatellite instability and/or mismatch repair deficiency stage III colon cancer patients after disease recurrence following adjuvant treatment: results of an ACCENT pooled analysis of seven studies. *Ann Oncol.* 2019;30(9):1466-71.
122. Smith CG, Fisher D, Claes B, Maughan TS, Idziaszczyk S, Peuteman G, et al. Somatic profiling of the epidermal growth factor receptor pathway in tumors from patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy ± cetuximab. *Clin Cancer Res.* 2013;19(15):4104-13.
123. Cercek A, Braghiroli MI, Chou JF, Hechtman JF, Kemeny N, Saltz L, et al. Clinical Features and Outcomes of Patients with Colorectal Cancers Harboring NRAS Mutations. *Clin Cancer Res.* 2017;23(16):4753-60.
124. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK). *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(16):1180-4.
125. Vogel JD, Felder SI, Bhama AR, Hawkins AT, Langenfeld SJ, Shaffer VO, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2022;65(2):148-77.
126. Lopez MJ. Multivisceral resections for colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2001;76(1):1-5.
127. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(8):583-96.
128. Karoui M, Rullier A, Piessen G, Legoux JL, Barbier E, De Chaisemartin C, et al. Perioperative FOLFOX 4 Versus FOLFOX 4 Plus Cetuximab Versus Immediate Surgery for High-Risk Stage II and III Colon Cancers: A Phase II Multicenter Randomized Controlled Trial (PRODIGE 22). *Ann Surg.* 2020;271(4):637-45.
129. Morton D, Seymour M, Magill L, Handley K, Glasbey J, Glimelius B, et al. Preoperative Chemotherapy for Operable Colon Cancer: Mature Results of an International Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(8):1541-52.
130. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, Van den Berg JG, Aalbers AG, Sikorska K, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med.* 2020;26(4):566-76.
131. Hawkins AT, Ford MM, Geiger TM, Hopkins MB, Kachnic LA, Muldoon RL, et al. Neoadjuvant radiation for clinical T4 colon cancer: A potential improvement to overall survival. *Surgery.* 2019;165(2):469-75.

132. Lieu C, Kennedy EB, Bergsland E, Berlin J, George TJ, Gill S, et al. Duration of Oxaliplatin-Containing Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1436-47.
133. Çayır K, Bilici M, Tekin SB, Emre H, Bilen Y. Evre II-III kolon kanserli hastalarda adjuvan tedavinin yan etki profilinin değerlendirilmesi. *Dicle Medical Journal/Dicle Tıp Dergisi*. 2010;37(2).
134. Dienstmann R, Mason MJ, Sinicrope FA, Phipps AI, Tejpar S, Nesbakken A, et al. Prediction of overall survival in stage II and III colon cancer beyond TNM system: a retrospective, pooled biomarker study. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1023-31.
135. Quah HM, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(5):503-7.
136. Skancke M, Arnott SM, Amdur RL, Siegel RS, Obias VJ, Umapathi BA. Lymphovascular Invasion and Perineural Invasion Negatively Impact Overall Survival for Stage II Adenocarcinoma of the Colon. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(2):181-8.
137. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*. 2004;22(10):1797-806.
138. Kumar A, Kennecke HF, Renouf DJ, Lim HJ, Gill S, Woods R, et al. Adjuvant chemotherapy use and outcomes of patients with high-risk versus low-risk stage II colon cancer. *Cancer*. 2015;121(4):527-34.
139. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):246-50.
140. Cienfuegos JA, Martínez P, Baixauli J, Beorlegui C, Rosenstone S, Sola JJ, et al. Perineural Invasion is a Major Prognostic and Predictive Factor of Response to Adjuvant Chemotherapy in Stage I-II Colon Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(4):1077-84.
141. Group QC. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *The Lancet*. 2007;370(9604):2020-9.
142. Hutchins G, Southward K, Handley K, Magill L, Beaumont C, Stahlschmidt J, et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1261-70.
143. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3109-16.
144. Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(27):3353-60.
145. Sobrero A, Lonardi S, Rosati G, Di Bartolomeo M, Ronzoni M, Pella N, et al. FOLFOX or CAPOX in Stage II to III Colon Cancer: Efficacy Results of the Italian Three or Six Colon Adjuvant Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(15):1478-85.
146. Diasio RB, Beavers TL, Carpenter JT. Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase. Biochemical basis for familial pyrimidinemia and severe 5-fluorouracil-induced toxicity. *J Clin Invest*. 1988;81(1):47-51.
147. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(26):2696-704.
148. Galandiuk S, Wieand H, Moertel C, Cha S, Fitzgibbons Jr R, Pemberton J, et al. Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1992;174(1):27-32.
149. Islami F, Guerra CE, Minihan A, Yabroff KR, Fedewa SA, Sloan K, et al. American Cancer Society's report on the status of cancer disparities in the United States, 2021. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2022;72(2):112-43.

150. Croese A, Gartrell R, Hiscock R, Lee M, Gibbs P, Faragher I, et al. The effect of smoking, obesity and diabetes on recurrence-free and overall survival in patients with stage III colon cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Cancer Reports*. 2021;4(3):e1346.
151. Park Y, Park SJ, Cheon JH, Kim WH, Kim TI. Association of family history with cancer recurrence, survival, and the incidence of colorectal adenoma in patients with colorectal cancer. *Journal of Cancer Prevention*. 2019;24(1):1.
152. Li C, Zheng H, Jia H, Huang D, Gu W, Cai S, et al. Prognosis of three histological subtypes of colorectal adenocarcinoma: A retrospective analysis of 8005 Chinese patients. *Cancer Med*. 2019;8(7):3411-9.
153. Jones E, Duan Z, Nguyen TT, Giordano SH, Zhao H. Adjuvant 5-Fluorouracil/leucovorin, capecitabine, and oxaliplatin-related regimens for stage II/III colon cancer patients 66 years or older. *Cancer Med*. 2023;12(3):2389-406.
154. Petrelli F, Labianca R, Zaniboni A, Lonardi S, Galli F, Rulli E, et al. Assessment of Duration and Effects of 3 vs 6 Months of Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Stage II Colorectal Cancer: A Subgroup Analysis of the TOSCA Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(4):547-51.
155. Pectasides D, Karavasilis V, Papaxoinis G, Gourgioti G, Makatsoris T, Raptou G, et al. Randomized phase III clinical trial comparing the combination of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) with the combination of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (modified FOLFOX6) as adjuvant therapy in patients with operated high-risk stage II or stage III colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2015;15:384.

8.EKLER

EK 1. Etik Kurul



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/391

24.08.2023

Sayın Prof. Dr. Güzin Demirağ

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Evre 2 Kolon Kanseri Olgularında Prognostik Faktörler, Tedavi modaliteleri, Tedavi yanıtı ve Sağkalımın Araştırılması başlıklı OMÜ KAEK 2023/262 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 23.08.2023 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramiz ÇÖLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

EK 2. Orjinallik Raporu

ORJİNALLİK RAPORU

%14

BENZERLİK ENDEKSİ

%13

İNTERNET KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%6

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%3

2

Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

%2

3

acikerisim.pau.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

%1

4

acikerisim.erbakan.edu.tr

İnternet Kaynağı

%1

5

acikerisim.uludag.edu.tr

İnternet Kaynağı

%1

6

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

%1

7

acikerisim.nku.edu.tr

İnternet Kaynağı

%1

8

adudspace.adu.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<%1

9

openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<%1