

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI MEDİKAL
ONKOLOJİ KLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN
KOLOREKTAL KARSİNOM TANILI HASTALARIN
KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ**

Dr. Gülşen AKBULUT

Danışman
Yard. Doç. Dr.ÖMER TOPDAĞI

ERZURUM 2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

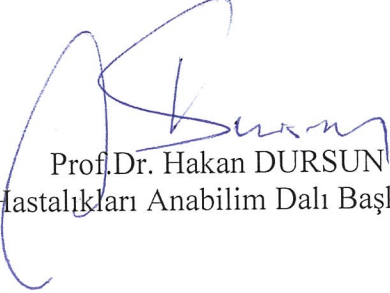
TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

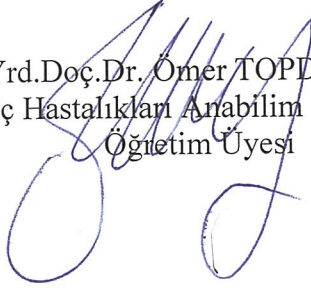
İLGİ: 03.08.2017 tarih ve 42190979-01-302.14.05-E.1700216437 sayılı yazınız.

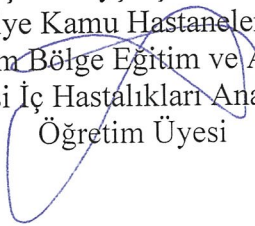
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Gülşen AKBULUT'un "İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Kliniğinde Takip Edilen Kolorektal Karsinom Tanılı Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 11.08.2017 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.


Prof.Dr. Hakan DURSUN
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı V.


Yrd.Doç.Dr. Ömer TOPDAĞI
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi


Doç.Dr. Ayşe ÇARLIOĞLU
Türkiye Kamu Hastaneleri Birliği
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

ONAY

“İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Kliniğinde Takip Edilen Kolorektal Karsinom Tanılı Hastaların Klinik Ve Demografik Özellikleri” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 04.02.2015 tarih ve 2 No’lu oturumunun 2. Maddesine göre ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 10.08.2016 tarih 5 no’lu oturumunun 42 no’lu kararı ve ayrıca Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 24.10.2016 tarih ve 6 no’lu oturumunun 09 no’lu kararı ile Yard. Doç. Dr. Ömer TOPDAĞI denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Gülşen AKBULUT tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup ve onay verilmiştir.



İÇİNDEKİLER

ONAY.....	I
İÇİNDEKİLER.....	i
TABLolar DİZİNİ.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anatomi.....	3
2.2. Histoloji	4
2.3. Kolon Kanseri	5
2.3.1. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	5
2.3.2. Etiyoloji	6
2.3.3. Kolorektal Patogenez	11
2.3.4. Lokalizasyon	11
2.4. Klinik Özellikler.....	12
2.4.1. Semptom ve Bulgular	12
2.4.2. Laboratuvar Tetkikleri.....	12
2.5. Patoloji	13
2.6. Evreleme	15
2.7. Prognoz	17
2.8. Tedavi.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Zaman, Örnek Seçimi ve İncelenen Değişkenler	21
3.2. İstatiksel Analizler	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	46

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kalıtsal Kolorektal Kanseri Sendromları ve Tanımlanmış İlişkili Genler	10
Tablo 2. Kolorektal Kanseri Evrelemesi	17
Tablo 3. Kolorektal Kanseri Hastaların Cinsiyete Göre Yaş Dağılımı	22
Tablo 4. Kolorektal Kanseri Hastaların Dekatlara Göre Sayısal Dağılımı	23
Tablo 5. Kolorektal Kanseri Histopatolojik Tiplere Göre Sıklık	24
Tablo 6. Kolorektal Kanseri Lokalizasyon	25
Tablo 7. Kolorektal Kanseri Operasyon Durumu	26
Tablo 8. Kolorektal Kanseri Evreleme	27
Tablo 9. Kolorektal Kanseri Ek Hastalık Durumu	28
Tablo 10. Kolorektal Kanseri Hastalarda Tanı Anında CEA Düzeyi	28
Tablo 11. Kolorektal Kanseri Hastalarda Tanı Anında CA 19-9 Düzeyi	29
Tablo 12. Kolorektal Kanseri Sağkalım	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Adenom-Karsinom Dizini.....	11
Şekil 2. Kolorektal Kanserli Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	22
Şekil 3. Kolorektal Kanserde Sağkalımın Normal Dağıldığını Gösteren Histogram Grafiği	30



KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Carcinoembriyonic Antijen
DM	: Diyabetes Mellitus
FAP	: Familial Adenomatöz Polipozis
FU/FA	: Fluorourasil/ Folinik asit
GGK	: Gaitada Gizli Kan
GIS	: Gastrointestinal Sistem
GIST	: Gastrointestinal Stromal Tümör
HNPCC	: Herediter Non-Polipozis Colorectal Cancer
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KRK	: Kolorektal Kanser
MR	: Magnetic Rezonans
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
OD	: Otozomal Dominant
OR	: Otozomal Resesif
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
5-FU	: 5-Fluorourasil

ÖZET

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Kliniğinde Takip Edilen Kolorektal Karsinom Tanılı Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Amaç: Kolorektal kanserli hastaların geriye dönük tarama ile incelenmesi, hastanemize ait verilerin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 01 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında hastanemiz Medikal Onkoloji Kliniği'nde takip edilen hastalar çalışmaya alındı. Hastaların dosyaları ile Enlil Sistemindeki kan ve radyoloji tetkikleri incelendi. Hastaların exitus tarihlerine Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi'nden TC kimlik numarası ile MERNİS üzerinden ulaşıldı.

Bulgular: Çalışmamızda kolorektal kanser tanılı 269 kişi değerlendirmeye alınmış olup; tek merkezli, retrospektif çalışma yapıldı. Hastaların 136'sı (%50.6) erkek, 133'ü (%49.4) kadındı. Erkeklerde ortalama yaş $58,9 \pm 14$ (29-91), kadınlarda ise $58,2 \pm 14,7$ (19-91) idi.

Hastaların 75 (%27,9)'inin sigara, 6 (%2,2)'sının alkol kullanma öyküsü mevcuttu.

Histopatolojik incelemede hastaların %49,4'ü alt tiplendirme yapılmamış adenokarsinom, %19,7'si orta derece diferansiye adenokarsinom olarak saptandı. En sık yerleşim yeri (%39,4) rektum, (%16,7) sigmoid kolon olarak saptandı. Hastaların %53,1'i metastatikti, metastazı olanlar içinde en sık karaciğer metastazı (%44,7) saptandı.

Kolorektal kanser tanısı alan hastalarda en sık gözlenen semptom karın ağrısıydı (%29) ve bunu kabızlık takip ediyordu (%21,9). Hastaların %65,8'i opere edilmişti. %32,3'ü palyatif amaçlı, %18,2'si küratif amaçlı opere edilmiş olup; 41 (%15,2) hastanın operasyonunun ne amaçla yapıldığı bilgisine erişilemedi. 76 (%28,3) hastada ek hastalık saptanmış olup, 12'sinde (%4,5) eşlik eden hastalık başka bir maligniteydi.

Hastaların %49,4'ü evre 4, %26'sı evre 3, %10,8'i evre 2, %2,2'si evre 1 ve %0,4'ü intramukozal karsinomdu. Hastaların CEA düzeyi %46,1'inde 0-5 arası, %12,3'ünde 100-1000 arası, %11,9'unda 20-100 arası, %8,9'unda 5-10 arası, %4,5'inde 10-20 arası, %3,3'ünde >1000 olarak saptandı. Hastaların CA 19-9 düzeyi ise %56,5'inde 0-40

arası, %12,3'ünde 100-1000 arası, %11,9'unda 40-100 arası, %5,9'unda >1000 olarak saptandı.

Hastaların %85,5'i kemoterapi almıştı. Hastaların %19'u ise radyoterapi almıştı.

Sonuç: Cinsiyetin, sigara ve alkol kullanımının, patolojik tiplendirmenin, tümör yerleşim yerinin, geliş semptomunun, ek hastalık olmasının sağ kalım süresi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı; yaşın, uzak metastaz varlığının, operasyon öyküsünün, evrenin, CEA ve CA19-9 düzeyinin, kemoterapi ve radyoterapi almış olmasının sağ kalım süreleri üzerinde anlamlı etkileri olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal Kanser, Demografik ve Klinik Özellikler, Sağkalım

ABSTRACT

Clinical and Demographic Characteristics of Patients with Colorectal Carcinoma Followed at the Medical Oncology Clinic of Department of Internal Medicine.

Purpose: Retrospective screening of patients with colorectal cancer, aimed to reveal data about our hospital.

Material and Method: Between January 01 2010 and December 31 2015 patients who were followed up at our Medical Oncology Clinic were taken into the study. Patients' files and blood and radiology examinations in the Enlil System were examined. The departure dates of the patients were reached via MERNIS with the ID number of the Ministry of Health Death Notification System.

Findings: In our study, 269 patients with colorectal cancer were evaluated. Single center, retrospective study was performed. 50.6% of the patients are male, 49.4% female. The mean age was 58.9 ± 14 (29-91) in males and 58.2 ± 14.7 (19-91) in females.

27.9% of the patients had smoking behaviour and 2.2% had alcohol consumption background.

Histopathological examination revealed that 49.4% of the patients were adenocarcinoma (without subtyping) and 19.7% were moderately differentiated adenocarcinoma.

The most common site (39.4%) was rectum, and (16.7%) was sigmoid colon. Of the patients, 53.1% were metastatic, and liver metastasis was the most common (44.7%) among those with metastasis. The most common symptom in patients receiving colorectal cancer was abdominal pain (29%) followed by constipation (21.9%). 65.8% of the patients were treated. 32.3% were palliative and 18.2% were curative. Forty-one (15.2%) patients could not be reached for what purpose the operation was performed. 28.3% patients had additional disease and 4.5% were accompanied by another malignancy.

49.4% of the patients had stage 4, 26% stage 3, 10.8% stage 2, 2.2% stage 1 and 0.4% intramucosal carcinoma. CEA levels ranged from 0 to 5 in 46.1%, from 100 to 1000 in 12.3%, from 20 to 100 in 11.9%, 10 to 20 in 4.5%, over 1000 of 3.3%, between 0 and 40 of CA 19-9 56.5% , 12.3% were between 100-1000, 11.9% were between 40-100 and 5.9% were above 1000.

Of the patients, 85.5% received chemotherapy and 19% received radiotherapy.

Results: There is no effect of sex, smoking and alcohol use, pathologic typing, tumor location, symptoms of arrival, additional disease at survival; It was concluded that the age, the presence of distant metastasis, the operation narrative, the universe, CEA and CA19-9 levels could have important effects on the accuracy of chemotherapy and radiotherapy.

Key Words: Colorectal Cancer, Demographic and Clinical Features, Survival

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser dünya çapında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci ölüm nedenidir (1). Kolorektal kanser kanserden ölümlerin önde gelen nedenidir ve yılda yaklaşık 694 000 kişinin ölümüne neden olmaktadır (2).

Kolorektal kanser erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden sonra 3. sırada, kadınlarda meme kanserinden sonra 2. sırada görülmektedir. Yılda yaklaşık 1 360 000 yeni vaka ile dünyadaki toplam kanser yükünün %10 unu oluşturmaktadır.

Obezite, çok pişmiş kırmızı et tüketimi, tütün ve alkol kullanımı, inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü, ailede kolorektal kanser, Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP), Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC) öyküsü varlığı risk faktörü olarak kabul edilirken; fiziksel aktivite ve sebze ağırlıklı beslenme koruyucu faktör sayılmaktadır (3).

Son yıllarda normal popülasyonda (54-70 yaş arası, kolorektal kanser aile öyküsü olmayan kişilerde) tarama için önerilen en uygun yöntem her yıl ya da iki yılda bir gaitada gizli kan (GGK) bakılması, 5 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi ve 10 yılda bir kolonoskopi yapılmasıdır (4).

Geliş semptomları hastalığın lokalizasyonuna göre değişmektedir. Çıkan kolon ve çekum kaynaklı kanserler obstrüktif semptom ve barsak alışkanlığında belirgin değişikliğe yol açmadan büyük boyutlara ulaşabilirler. Bu esnada kronik ve sinsi kan kaybına bağlı halsizlik, çarpıntı, anjina gibi nonspesifik semptomlar oluştururlar. Laboratuvar bulgusu olarak demir eksikliği anemisi ile uyumlu kan tablosu ve gaitada gizli kan (GGK) pozitifliği görülebilir. Transvers kolon ve inen kolon kaynaklı kanserler pasaja engel olacağından abdominal kramp, obstrüksiyon hatta perforasyon semptomlarıyla gelebilir. Rektosigmoid bölgede yerleşimli kanserler ise hematokezya, tenezm ve gaita çapında incelme gibi semptomlar oluştururlar (5).

Karaciğer kolorektal kanserlerin en sık metastaz yaptığı yerdir. Hastaların %25'inde tanı anında karaciğer metastazı bulunmaktadır (6). Takipleri sırasında hastaların yaklaşık yarısında metastaz saptanmaktadır. Metastatik kolorektal kanserlerin prognozu kötü olup 5 yıllık sağkalım oranı %5-13'tür (7).

AMAÇ

Kolorektal kanserler tüm dünya gibi bölgemizde de en sık görülen kanserlerden birisidir. Bu çalışmada 01 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında hastanemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Kliniği'nde takip edilen hastaların epidemiyolojik açıdan incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Kolon ileoçekal bileşkedan başlayıp anüse kadar uzanım gösteren, gastrointestinal sistemin 1/5'lik kısmını oluşturan kısımdır. Çekum, çıkan (sağ) kolon, transvers kolon, inen (sol) kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşur (8, 9).

A-Çekum: Kolonun başlangıç kısmı olup sağ iliak fossada intraperitoneal olarak yerleşir. Yaklaşık 6 cm uzunluğunda ve 7,5-8 cm çapında olup kolonun en geniş kısmıdır. Çekumun alt iç duvarında ve ileoçekal valvin yaklaşık 2-3 cm altında tenia kolilerin birleşim yerinde apendiks vermiformis bulunur.

B-Çıkan (Sağ) kolon: Çekumdan başlayıp yukarı karaciğer sağ lob komşuluğuna kadar yükselir. Hepatik fleksurayı oluşturup tranvers kolon ile devam eder. Ortalama 15 cm uzunluktadır. Retroperitoneal yerleşim gösterip önde ve yanlarda periton ile örtülüdür.

C-Transvers kolon: Ortalama 50 cm uzunluğunda olup kolonun en uzun kısmıdır. Hepatik fleksuradan başlayıp sola doğru ilerler ve dalak alt kısmında aşağıya dönerek splenik fleksurayı oluşturur. İntraperitoneal yerleşim gösterir.

D-İnen (Sol) kolon: Splenik fleksuradan sol iliak fossaya kadar uzanır. Ortalama 25 cm uzunluğundadır.

E-Sigmoid kolon: İnen kolonun distalinden başlar, üçüncü sakral vertebra seviyesine kadar uzanım gösterip burada rektum ile birleşir. Ortalama 40 cm uzunluğundadır. İntraperitoneal seyreder.

F-Rektum: 3. sakral vertebra hizasından başlayıp anorektal ringe kadar devam eder. Rektumun üst 1/3 kısmı peritonla örtülüdür. Ön yüzü örten periton erkeklerde mesaneye geçerek batının en dip noktaları olan excavatio rectovezicalis'i, kadında ise uterusu geçerek excavatio rectouterina'yı (Douglas poşu) oluşturur. Rektumun 2/3 alt kısmı ekstraperitonealdır.

G-Anal kanal: Kalın bağırsağın son kısmını oluşturur. Periton ile kaplı değildir (10, 11).

H. Arterleri: Kolonun sağ yarısını arteria mezenterika süperior besler. Splenik fleksuradan sonraki kolon kısmı arteria mezenterika inferior'dan beslenir. Kolik arterler mezenter içinde ve kolona 2,5 cm mesafede yan dallar verirler. Rektumun üst kısmı inferior mezenterik arterin uç dalı olan arteria rektalis süperior, orta ve alt kısmı ise internal iliak arterin dalları olan arteria rektalis media ve inferior ile beslenir.

I.Venleri: Kolorektal venler arterlerle beraber seyredip aynı adı alırlar. İnferior mezenterik ven portal vene dökülür. Vena hemoroidalis süperior, vena mezenterika inferior yolu ile portal sisteme, vena hemoroidalis media ve inferior ise internal iliak ven yolu ile sistemik dolaşıma drene olurlar. Böylece bu bölgede portokaval bir anastomoz oluşur.

K. Lenfatikleri: Kolon ve rektum mukoza ve seroza altında olmak üzere iki lenfatik pleksusu içerir. Bu pleksuslar mezenter içinde bulunan ve kan damarına komşu lenf nodlarına drene olurlar. Kolonun lenfatikleri dört ana gruptan oluşur.

1- Epikolik ganglionlar: Kolon duvarının hemen yanında bulunmaktadır.

2- Parakolik ganglionlar: Marjinal arterler etrafındadır.

3- İntermedier ganglionlar: Mezenter içinde bulunmaktadır.

4- Prinsipal ganglionlar: Mezenterik arter ve venin kökleri etrafındadır (12).

2.2. Histoloji

Tunika Mukoza: Epitel, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşmaktadır. *Epitel;* mukozal yüzey tek katlı alçak kolumnar veya küboidal epitelle döşelidir. Karakteristik olarak villus içermez. Uzun intestinal glandlar (liberkühn glandları ya da kriptleri) , çok sayıda goblet ve emici (absorbtif) hücre içermektedir. *Lamina propria;* fibroblastlar, damarlar, sinirler, düz kas ve inflamatuvar hücrelerden oluşmaktadır. *Muskularis mukoza;* içte sirküler ve dışta ise longitudinal olmak üzere iki ince düz kas tabakasından oluşmaktadır (13).

Tunika Submukoza: Lamina proprianın hücresel içeriğine yakın olup ek olarak Meissner pleksusu (submukozal pleksus) bulunduran, gevşek bağ dokusundan oluşmuş bir tabakadır (14).

Muskularis propria: İçte sirküler ve dışta longitudinal olmak üzere iki yapraktan oluşan kalın düz kas tabakasıdır ve kolonun esas motilitesinden sorumludur. Kas tabakaları arasında Auerbach pleksusu (myenterik pleksus) mevcuttur.

Seroza: Tek sıralı yassı ya da küboidal mezotelyal hücreler ile döşeli periton ve fibroelastik dokudan oluşur. Kan damarları ve lenfatikleri bulundurur. Çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sararken; inen kolon, çıkan kolon ve rektumun distali ile anal kanal peritonun arkasında kalır (13).

2.3. Kolon Kanseri

Kanser dünya çapında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci ölüm nedenidir (1). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2015 verilerinde, 98 830 yeni kolon kanseri vakası ve yaklaşık 40 000 yeni rektal kanser vakası belirlenmiş olup, kolorektal kanser mortalitesi yaklaşık 50 310 ölüm olarak tahmin edilmektedir (15). Sağlık Bakanlığı 2015 yılı verilerine göre, Türkiye’de kolorektal kanser görülme sıklığı tüm kanserler içerisinde kadınlarda %13,1 ve erkeklerde %20,7 ile 3. sırada yer almaktadır (16).

2.3.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Kolorektal kanser erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden sonra 3. sırada, kadınlarda meme kanserinden sonra 2. sırada görülmektedir. Yılda yaklaşık 1 360 000 yeni vaka ile toplam kanser yükünün %10 unu oluşturmaktadır (17).

Kolon kanseri görülme sıklığı ülkede yörelere ve topluluklara göre farklılıklar göstermektedir. Bu durumun diyet ve çevresel faktörlerin farklılık göstermesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Kolon kanserinin üçte ikisi sol kolonda, üçte biri sağ kolonda yerleşmekte olup %3’ünde aynı anda birden fazla odakta birden belirmektedir. Erkek/kadın oranı 1,34 olup hayat boyu kolorektal kanser görülme oranı erkeklerde %6,14 iken kadınlarda %5,92’dir. Kolon kanseri gelişme riski ile ileri yaş arasında doğru orantı

vardır. Genel popülasyonda 40 yaşından sonra kolon kanser gelişme riski artmaya başlayıp, her dekatta katlanarak artar. Kolon kanserinin %90'dan fazlasının 50 yaşından sonra geliştiği bilindiğinden, tarama programlarını başlatma yaşını bu durum belirlemiştir. En sık hastalık görülme yaşı 60-65 iken ortalama tanı yaşı 62'dir (12).

2.3.2. Etiyoloji

Kolorektal karsinom insidanslarının coğrafik bölgelere göre önemli farklılıklar göstermesi, karsinogenezde çevresel faktörlerin önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Göç eden topluluklarda kolorektal kanser insidansının yaşadıkları yerin kolorektal kanser insidansına benzemesi de kolorektal kanserin değiştirilebilen çevresel faktörlerle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Kolorektal kanserlerin etiyojisinde rolü olan çevresel faktörler; diyet, yaşam tarzı faktörleri (sigara ve alkol kullanımı, fiziksel aktivite) ve ilaç kullanım öyküsü (aspirin, non-steroidal antiinflatuar ilaçlar) olarak sıralanabilir (18).

A. Diyet

Karsinojenik etkenler (endojen ve ekzojen), hatalı beslenmeye bağlı koruyucu maddelerin eksikliği kolon mukoza epitel hücrelerinin rejenerasyon direncine, mukus kalitesinde azalmaya neden olmaktadır. Tüm bu faktörler bağırsak epiteli ile direkt temasta olan intralüminal mikrofloranın ve içeriğin değişmesine, epitel hücre membranlarında yağ asit oranlarının yükselmesine, lipid peroksidasyon radikallerinin artmasına neden olur. Kolon kanseri yağ tüketimi daha az olan toplumlarda görece daha az sıklıkta görülür. Safra asitleri ve serbest yağ asitlerinin kolon mukozasına hasar verdiği ve epitel hücrelerinin proliferatif aktivitesinde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Balık ve tavuk eti yerine kırmızı et tüketiminin artması da, kolon kanseri insidansında artmayla ilişkili bulunmuştur (19, 20).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda bol miktarda sebze ve meyvenin tüketimi, kolon kanseri riskiyle ters orantılıdır. Diyetteki lif, dışkı hacmiyle birlikte transit hızını da arttırarak intraluminal karsinojenlerin mukoza ile temasını azaltırken, barsaktaki karsinojen safra asitlerinin konsantrasyonunu da azaltırlar (12, 20, 21).

Diyette yer alan folat, DNA metilasyonunu, sentezini ve tamirini etkileyebilir. Alkol kullanımı antifolat etkiyle anormal DNA metilasyonuna sebep olacağından kolon kanseri ve

adenom görölme riskini arttırır. Yapılan çalışmalarda kolorektal kanser riskini arttıran alkol miktarı günlük ortalama 45 gr/dl saptanmıştır (22-24).

B.Aile öyküsü ve yaş: Sporadik kolorektal kanser için en önemli risk faktörü yaştır (12, 19). Yaş-spesifik insidans oranları her 10 yılda bir ikiye katlanarak, 75 yaş civarında en yüksek düzeyine ulaşır (25, 26). Aile bireylerinde kolorektal kanser bulunması risk faktörlerinden biridir. Birinci derece akrabalarından birinde kolorektal kanser bulunmasıyla risk 1,7 kat artarken, ikiden fazla kolorektal kanserli akraba bulunduğunda risk 2,7 kat ve 45 yaş altı akrabalarla kolorektal kanser varlığında 5,3 kat artar (27).

C.Obezite: Yapılan çalışmalarda bel çevresi/kalça oranı ile kolon kanseri arasında ilişki gösterilmiş olup, fiziksel aktivite kolon kanseriyle ters ilişkili bulunmuştur. Kolorektal adenomların sayısı ve boyutu, viseral yağ birikiminde artış ve plazma adiponektin düzeyinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (28).

D.Sigara: Japon erkek ve kadınlarının araştırıldığı bir çalışmada, sigara öyküsü ile adenom gelişme riskinin 1,6 - 4,5 kat arttığı saptanmıştır (29). Sigaraya başlama yaşının erken olması ve kullanılan paket sayısı kanser riskini artırır. Sigara kullanan ve sigara kullanmamış olan bireylerde kolorektal kanser riskinin araştırıldığı 26 çalışmanın değerlendirilmesiyle oluşturulmuş meta analizde RR:1.18 bulunmuştur. Bu meta-analizde doza bağımlı risk artışının da istatistiksel açıdan önemli olduğu saptanmıştır (30). Norveç'te yapılmış olan bir çalışmada sigara kullanan kadınlarda kolon kanseri riskinin %19, erkeklerde ise %8 arttığı belirtilmiştir (31).

E.İnflamatuvar bağırsak hastalığı: Özellikle ülseratif kolit tanılı hastalarda daha belirgin olmak üzere inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda risk artmıştır. Bu risk distal kolitte en düşüktür. Yapılan bir meta analizde, kanser riski tüm ülseratif kolitli hastalarda %3,7 iken pankolitlilerde %5,4 saptanmıştır. Hastalığın süresinin uzun olması, yaygın tutulum (pankolit), ailede kolorektal kanser öyküsü olması ve primer sklerozan kolanjitte birlikteliği risk artışında önemli bulunmuştur. Toplam risk, hastalık süresi 8-10 yıl olanlarda %2, 20 yılı geçenlerde %8 ve 30 yıl olanlarda %18-20 olarak saptanmış olup sekiz yılı aşan yaygın kolit varlığında total proktokolektomi düşünülmelidir (20). Crohn hastalığında kolon kanseri gelişme riski, normal popülasyondan 2-3 kat daha yüksek olup ülseratif kolitten daha düşüktür (32).

F.Adenom ve Karsinom öyküsü: Kanser gelişme riski, adenomların sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. 1 cm'den büyük çaplı olan, villöz karakterde, displazi gösteren adenomlarda kanser riski artmıştır (33, 34). Adenomların %5'inde karsinom görülüp, tübüler adenomlara göre villöz ve tübülövilöz adenomlarda malign dönüşüm potansiyeli 8-10 kat artmaktadır (35).

G.Genetik: Kolon kanserinin tümör supresor genlerin inaktivasyonu ve onkogenlerin mutasyonel aktivasyonu ile geliştiği düşünülmektedir. Onkogenlerin aktivasyonu tek nokta mutasyonu şeklinde veya aşırı ekspresyon şeklinde gerçekleşir. Tümör supresor genlerin mutasyonel inaktivasyonu ise nokta mutasyon delesyonu ya da her iki allelin inaktivasyonu ile oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda kolon tümörlerinin yaklaşık %6-10'unun genetik olarak yatkın kişilerde geliştiği gösterilmiştir (36).

Hereditör Polipozis Kolorektal Kanser (HPPK)

Polipozis sendromları ile ilişkili neoplastik polip zemininde gelişirler. Sporadik vakalara oranla daha genç yaşlarda meydana gelirler. Profilaktik total kolektomi yapılmazsa tüm vakalar kolon kanseri oluşumu ile sonuçlanır (33).

Familiyal adenomatöz polipozis; Bu kanserler Otozomal dominant (OD) olarak aktarılır ve tüm kolonda çok sayıda adenomatöz polip gelişimiyle karakterizedir. Kalıtsal kolon kanserlerinin %5'i FAP kaynaklıdır. 5q21'de bulunan Adenomatöz Polipozis Koli (APC) geninde mutasyon bulunmaktadır. FAP tanısı için kolonda 100'den fazla polip olmalıdır. Tedavi edilmezse daima kalın bağırsakta bir veya daha fazla karsinom gelişir. Üçüncü dekatta karsinom gelişeceğinden profilaktik kolektomi en geç 20-25 yaşlarında yapılmalıdır. Siklooksijenaz aktivitesini (COX-2) inhibe eden Sulindac ayrıca defektif apoptozisi de düzelterek adenomda gerilemeye neden olur (37).

Peutz-Jeghers sendromu: OD olarak kalıtım gösterir. LKB1 gen mutasyonu vardır. Atipili adenomatöz polipler bulunur ve bu poliplerin bazılarında KRK gelişme ihtimali vardır. Pankreas, meme, over, uterus ve akciğer kanser gelişim riski de artmış olarak saptanmıştır (38).

Cowden sendromu: Fasyal trişilemmoma, akral keratoz ve oral mukozal papillom gibi mukokutanöz lezyonlar; polipler ve artmış malignite riski ile karakterize OD bir hastalıktır. PTEN geninde mutasyon bulunur (38).

Muir-Torre sendromu: OD geçer ve sporadik kolon kanserinden daha iyi prognozla seyreder (39).

Gardner sendromu: Kalın bağırsakta adenomatöz polipler, kafatası ve mandibulada osteomlar, ciltte keratinöz kistler ve yumuşak dokuda neoplazi görülebilen, OD olarak kalıtılan bir hastalıktır. KRK gelişme riski artmıştır(39).

Turcot sendromu: Kolorektal adenomatöz poliplerle birlikte glioblastomun görüldüğü OD kalıtılan hastalıktır (39).

Cronkhite-Canada sendromu: Mide, ince bağırsak ve tüm kolonda, juvenil tipte jeneralize gastrointestinal polip ile birlikte kutanöz hiperpigmentasyon, alopesi, onikodistrofi, ishal, kanama, kilo kaybı vardır (38).

Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC):Sıklıkla sağ kolonda ve sporadik kanserlere göre daha genç yaşlarda (35-45 yaş arası) görülür. Over, endometriyum, deri ve diğer gastrointestinal tümörler de sık görülür(40).

Lynch I sendromu; Erken yaşta başlar, başlıca proksimal kolonda ve sıklıkla birden fazla lokalizasyonda kolon kanseri görülmektedir.

Lynch II sendromu; Lynch I'e ek olarak endometrium, meme, mide, over gibi ekstrakolonik malignite sıklığında da artış görülmektedir (41).

Tablo 1. Kalıtsal Kolorektal Kansere Sendromları ve Tanımlanmış İlişkili Genler

Sendrom	İlişkili gen	Kalıtım Tipi
HNPCC	MLH1 ve MLH2 (%90)	OD
	MSH-6 (%10)	
	PMS1, PMS2, MLH3, MSH3	
Adenomatöz poliplerle seyredenler		
FAP	APC (%90), MYH (%8)	OD, OR
Gardner Sendromu	APC	
Turcot Sendromu	APC, MLH1 MSH2, PMS2	
AAPC	MYH	
Hamartomatöz poliplerle seyredenler		
Peutz Jeghers	LKB1/STK11	OD
JuvenilPolipozis	SMAD4, BMPR1A, PTEN	OD
Cowden Sendromu	PTEN	

HNPCC: Herediter non-polipozis kolorektal kanser; FAP: Familial adenomatöz polipozis; AAPC: Attenuated adenomatöz polipozis coli; OD: Otozomal dominant; OR: Otozomal resesif

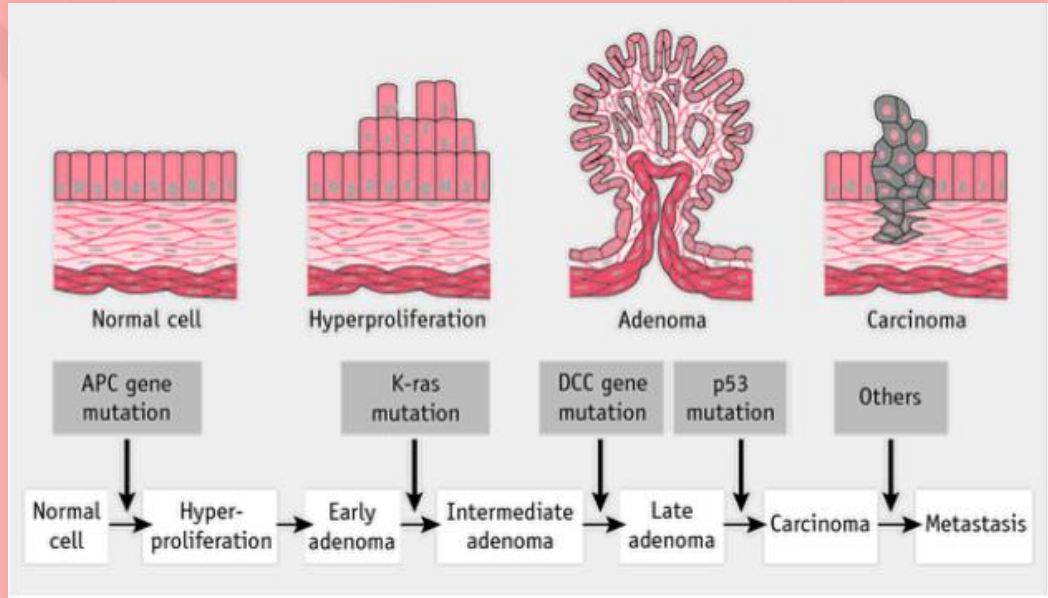
H.Koruyucu Faktörler

Preklinik ve klinik kanıtlar nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların mekanizması tam bilinmemekle birlikte prostaglandin sentezini azaltmak suretiyle kolorektal kanser insidansını azalttığını göstermektedir. Klinik vaka kontrollü çalışmalarda aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuar ilaçları kullananlarda, kulanmayanlara göre kolorektal kanserle ilişkili mortalitede %40-50 azalma olduğu gösterilmiştir (42-44).

Yüksek dozda kalsiyum alınması özellikle distal tümörlerde koruyucu role sahipken; düşük miktarlarda magnezyum alımının kolorektal kanserden koruyucu olduğu söylenmektedir (45, 46).

2.3.3. Kolorektal Patogenez

Kolorektal karsinom gelişiminde iki farklı yolak olduğu düşünülmektedir. Birincisi APC/ β -katenin yolağı, ikinci yol ise mikrosatellit instabilite yolağıdır. Birinci yolakta kolonda, lokal epitel proliferasyonu başlar. Bunu küçük adenomların gelişimi takip eder, adenom zamanla büyür ve displastik hale gelir ve sonunda invaziv kanser gelişir. İkinci yolakta, DNA yanlış eşleşme (“mismatch”) onarım genlerinde oluşan genetik lezyonlar görülmektedir. Bu genler “hataları düzeltici” bir rol oynayarak, koruyucu (“care-taker”) genler adını alırlar (47). Adenom karsinom dizini aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (48).



Şekil 1. Adenom-Karsinom Dizini

2.3.4. Lokalizasyon

Kolorektal karsinomalar sigmoid kolon ve rektumda daha fazla yerleşmekle birlikte çekum ve çıkan kolonda yerleşim gösteren kanser insidansının son yıllarda artış gösterdiği de bilinmektedir (49, 50). Distale gidildikçe insidansın azalmasının, kanser önleyici değerlendirmelerin ve erken teşhis tekniklerinin daha etkin kullanımıyla gerçekleştiği düşünülmektedir (51).

2.4. Klinik Özellikler

2.4.1. Semptom ve Bulgular

Kolorektal karsinomlarda semptom ve bulgular tümörün lokalizasyonu, makroskopik yapısı, tümörün yayılım derecesi ve kanama, perforasyon ve tıkanma gibi komplikasyonların oluşumuna göre değişir (51). Çıkan kolon ve çekum kaynaklı kanserler obstrüktif semptom ve barsak alışkanlığında belirgin değişikliğe yol açmadan büyük boyutlara ulaşabilirler. Bu esnada kronik ve sinsi kan kaybına bağlı halsizlik, çarpıntı, anjina gibi nonspesifik semptomlar oluştururlar (5). Tümörden görülen kanamaya bağlı hematokezya ve anemi sık görülen semptomlardır (51). Transvers kolon ve inen kolondan kaynaklı kanserler pasaja engel olacağından abdominal kramp, obstrüksiyon hatta perforasyon semptomlarıyla gelebilir. Rektosigmoid bölgede yerleşimli kanserler ise hematokezya, tenezm ve gaita çapında incelleme gibi semptomlar oluştururlar (5). Hastaların yaklaşık %5'i kemik ağrısı, sarılık, patolojik kırık, nörolojik bulgular, tromboflebitler ve deri nodülleri gibi metastaz bulguları ile başvururlar (52).

Fizik muayenede palpabl kitle, hematokezya, melena, adenopati, hepatomegali, sarılık ve eğer metastaz varsa pulmoner bulgular saptanabilir (53).

2.4.2. Laboratuvar Tetkikleri

Kolon kanseri şüphesi olan hastalarda tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, CRP, gaitada gizli kan tayini, Siyaltransferaz, Galaktosiltransferaz II, Procalcitonin, CEA, CA-19-9, CA 50, CA 242, TPA (Tissue polipeptit antijen) ve TPS (Tissue polipeptit spesifik antijen) bakılabilir. Ancak bu tetkiklerin hiçbirisi tek başına tanı koydurucu değildir, radyolojik tetkiklerle desteklenmesi gerekmektedir (54, 55).

CEA, en iyi tanımlanmış onkofetal tümör belirteci olup, Gold ve Freedman 1965 yılında ilk defa kolon kanserlerinde CEA'yı tanımlamışlardır (56). Primer olarak kolorektal kanserlerde özellikle yaygın veya metastatik olanlarda tümör markeri olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte meme, akciğer, pankreas, mide, serviks, mesane, böbrek, tiroid, karaciğer, over kanserlerinde, melanoma ve lenfomalarda yüksek saptanabilir. Kanserler dışında bağırsak infeksiyonlarında, pankreatit ve karaciğer hastalıklarında

yükselebilmektedir. Sigara içenlerde içmeyenlere oranla daha yüksek saptanır; bu konsantrasyon artışları 10 ng/ml sınır değerinin altındadır (56, 57).

CA 19-9 tahlili, tümörle ilgili bir müsin yapıda olup, sialilatlanmış Lewis - a pentasakarit epitopu olan Lakto-N-fukopentoz II değerini gösterir (58). CA 19-9 pankreas, mide, safra kesesi, kolon, over ve akciğerlerin adenokarsinomları tarafından üretilir ve dolaşıma katılır. Sağlıklı bireyler için normal sınırı 37.0 U/mL'dir (59) Birçok çalışma, pankreas kanserinin yanında kolorektal adenokarsinomda da CA 19-9'un potansiyel faydası olduğunu göstermiştir. Kolorektal kanserde %20-%40 arasında CA 19-9 yüksekliği gösterilmiştir (60).

Her iki belirtiçten herhangi birinin cerrahi sonrası düzeyinin artması tümör rekürrensini düşündürür (51, 61).

Kolonoskopi: Konvansiyonel kolonoskopi, tüm kolonun değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir (62, 63).

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Kolorektal kanser tanılı hastaların uzak metastazlarının tespiti, kitlenin komşu organlarla ilişkisi ve lenf nodu tutulumu hakkında bilgi edinmek için kullanılabilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR): BT sonuçları yeterli olmadığında çoğunlukla karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde, nükslerin tespitinde kullanılabilir.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): Fluorodeoksiglukozun tümör dokusu tarafından normal hücrelere göre daha hızlı kullanım esasına dayanan tetkiktir. Ekstrahepatik hastalık varlığını araştırmada ve BT ya da MR ile nüks-skar dokusu ayrımı yapılamayan hastalarda faydalıdır (64).

2.5. Patoloji

Kolon kanserlerinin büyük çoğunluğu (%95) adenokarsinom olarak görülmekle birlikte skuamöz hücreli karsinom, karsinoid tümörler, adenoskuamöz ve indiferansiye

karsinomun yanı sıra nadiren sarkom ve lenfomalar gibi nonepitelyal tümörler de karşımıza çıkmaktadır (65).

Histolojik sınıflandırma

Kolorektal kanserlerde histolojik tipler;

- a) Adenokarsinom
- b) Müsinöz adenokarsinom
 - Taşlı yüzük hücreli karsinom
- c) Skuamöz hücreli karsinom
- d) Andiferansiye karsinom
- e) Clear cell değişiklik
- f) Koryokarsinomatöz diferansiasyon
- g) Endokrin diferansiasyon
- h) Nadir görülen tipler: Karsinoid tümörler, lenfoma, sarkomlar

Adenokanserler genelde kolay tanınan iyi-orta diferansiye düzensiz gland formasyonundadır ve tanımlayıcı özelliği muskularis mukozayı aşarak submukozaya girmesidir (66). Diferansiasyon tümör dokusunda tübül oluşumunun derecesi ve hücrel dizilime göre belirlenir. Hastaların %15-20'si grade I / iyi diferansiye, %60-70 grade II / orta diferansiye, %15-20'si ise grade III / az diferansiyedir (67). Tümörün yapısal özellikleri histolojik gradeleme ile belirlenmektedir. Gland yapısı >%50 ise düşük (low) grade , <%50 ise yüksek (high) grade karsinom olarak tanımlanmaktadır (68).

Tümör Yayılımı ve Metastaz

Kolorektal adenokarsinomlar yavaş büyüyen tümörlerdendir. İnvazyon ve metastaz için öncelikle tümör içerisinde yeni damarlanma oluşmalıdır. Metastatik hücreler diğer bölgelere taşınıp, orada kolonize olduktan sonra büyüme faktörlerinin etkisiyle büyüme başlar. Kolorektal adenokarsinomlar uzak organlara perinöral, lenfatik ve venöz invazyon yoluyla taşınırken, direk ekstansiyonla bitişik yapılara, ekilme ile periton ve serozal membranlara, implantasyonla cerrahi yaralara ve anastomoz alanlarına yayılım gösterirler. Lenfatik invazyon evre ve grade değerlendirmede büyük önem arzeder. Düşük gradeli

tümörler lenf nodlarına %30 oranında metastaz yaparken, yüksek gradeli tümörler %81 oranında metastaz yapar. Metastaz tümör boyutu, lokalizasyonu ve bölgesel lenf tutulumu ile yakın ilişkilidir (38,69). Kolorektal karsinomda metastatik yayılım en sık bölgesel lenf nodları ve karaciğere olurken, diğer sık görülen metastaz bölgeleri; periton, akciğer ve overlerdir. Nadir rastlanan metastaz bölgeleri ise santral sinir sistemi, kemik, testis, uterus ve oral kavitedir (38).

2.6. Evreleme

Günümüzde evreleme tümörün barsak duvarı penetrasyonunun derinliğine, lenf nodu tutulumunun yaygınlığına ve uzak metastaz varlığına bakılarak değerlendirilir. Bu çerçevede günümüze kadar üç farklı evreleme sistemi kullanılmıştır;

- Duke's sınıflaması
- Astler Coller sınıflaması
- TNM sınıflaması

Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Birliği (UICC)'nin tümör, lenf düğümü ve metastaz komponentlerini gruplandırmasıyla oluşturduğu TNM sınıflaması, daha ayrıntılı bir sınıflama olup diğer sınıflamalara çevrilmesi kolaydır.

1. Dukes Evrelemesi

A evresi: Mukoza, submukoza ve muskularis propria tutulmuştur.

B evresi: Mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza yani tüm duvar tutulmuştur.

C evresi: Lenf nodu tutulumu vardır.

D evresi: Uzak metastaz mevcuttur.

2. Modifiye Astler-Coller(MAC) evrelemesi

A: Tümör sadece mukozadadır.

B1: Muskularis propria tutulmuştur.

B2: Seroza invazedir.

B3: Tümör seroza dışına çıkmış, komşu organ invazyonu vardır.

C1: B1 ilaveten lenf nodu tutulmuştur.

C2: B2 ilaveten lenf nodu tutulmuştur.

C3: B3 ilaveten lenf nodu tutulmuştur

3. TNM evreleme

Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümörü bilinmeyen

T0: Primer tümör yok

Tis: Karsinoma insitu:intraepitelyal ya da lamina propria invazyonu

T1: Tümör submukozaya invaze

T2: Tümör muskularis propriaya invaze

T3: Tümör muskularis propria boyunca perikolorektal dokulara invaze

T4a:Tümör visseral peritona kadar ulaşmış

T4b:Tümör direkt olarak komşu doku ve yapılara yapışık veya invaze etmiş.

Bölgesel Lenf Nodülleri (N)

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Bir-üç bölgesel lenf nodu metastazı mevcut

N1a: Bir bölgesel lenf nodu metastazı mevcut

N1b: İki- üç bölgesel lenf nodu metastazı mevcut

N1c: Subserozada, mezenterde veya peritonla örtülü olmayan perikolik veya perirektal dokularda bölgesel lenf nodu metastazı olmadan tümör depositlerinin olması

N2: Dört veya daha fazla lenf nodu metastazı mevcut

N2a: Dört- altı bölgesel lenf nodu metastazı mevcut

N2b: Yedi veya daha fazla lenf nodu metastazı mevcut

Uzak Metastaz (M)

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz mevcut

M1a: Bir organ veya bir bölgede metastaz mevcut (karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan nod)

M1b: Birden fazla organ/ bölge ya da periton metastazı mevcut

Bu bilgiler ışığında evreleme tablosu aşağıda sunulmuştur (70).

Tablo 2. Kolorektal Kanseri Evrelemesi

	T	N	M	Dukes*	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Herhangi T	Herhangi N	M1a	-	-
IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1b	-	-

2.7. Prognoz

Kolorektal karsinomaların prognozu çok sayıda klinik ve patolojik parametrelerle değerlendirilir.

Yaş: Yapılan çalışmaların çoğunda bağımsız bir prognostik belirteç olarak kabul edilmemiştir. Çok genç ve çok yaşlı hastalarda görülen tümörler kötü prognozla ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Gençlerde kötü prognoz, tanıdaki gecikme, zeminde ülseratif kolit varlığı, taşlı yüzük hücreli ve müsinöz karsinomların daha sık görülmesi ile ilişkilendirilmiştir. Genç hastalarda sağkalım daha kötü iken, çok yaşlı hastalarda tıkanma veya perforasyon ile

başvurma oranı yüksek olduğundan yüksek mortalite oranı saptanmıştır ve kötü sağkalım görülmüştür (12).

Cinsiyet: Kadınlarda prognoz erkeklere göre daha iyi olarak değerlendirilmiştir (71).

Evre: En önemli prognostik faktör olup; bağırsak duvar invazyonu, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığı tümör evresini artırırken prognozu olumsuz yönde etkilemektedir (72-74).

Amerikan patoloğlar koleji tarafından prognostik önemi kesinlikle kanıtlanmış olan faktörler aşağıda belirtilmiştir (68).

1-Lokal tümörün yaygınlığı: Lokal tümörün yaygınlığı (tümör penetrasyon derinliği), sağkalımı bağımsız olarak etkilemekte olup, tümörün serozal tutulumu da patolojik olarak kötü bir faktördür ve prognoz üzerine etkisi kötüdür (68, 75-78).

2-Bölgesel Lenf Nodları: Kolorektal kanserlerde lenf nodu tutulumu adjuvan kemoterapi için endikasyon oluşturur. Tutulan lenf nodu sayısı, prognozu değerlendirmede çok güçlü bir belirleyicidir (79-81).

3- Mezenterik Nodüller: TNM evreleme sisteminde perikolik, perirektal yağ dokusu ya da bitişik mezenter dokuda mevcut olan herhangi bir büyüklükte düzensiz yuvarlak tümör nodül depozitlerini tanımlamak amacıyla satellit nodül terimini kullanılmaktadır (79). Bu nodüller, nodal metastazlara (lenf nodunun yerini alan bir tümör) eşdeğer olarak kabul görmekte ve diğer nodal metastazların yokluğunda, N1c hastalık olarak evrelendirilmektedirler. Bu tümör depozitlerinin varlığı da kuvvetli kötü prognostik bir özellik göstermektedir (82, 83).

4-Nodal Mikrometastazlar: İzole tümör hücreleri, tek tek tümör hücreleri ya da en büyük çapı 0,2 mm ve daha küçük olan tümör hücre kümelerinden oluşur (84, 85).

5-Vasküler İnvazyon: Tümörün venlere ya da küçük non-muskularize damarlara invazyonu önemli bir prognozu göstergesidir. Venöz invazyon, özellikle de ektramural

venöz invazyon, lenfatik invazyonda olduğu gibi bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olarak değerlendirilir (75, 77, 86-88).

6- Rezidüel tümör: Cerrahi tedavi sonrasında rezidüel tümör dokusu kalması, olumsuz bir prognostik faktör olarak değerlendirilir (68, 89, 90).

7- Serum CEA: Preoperatif yüksek CEA değerleri, prognostik öneme sahip olup CEA seviyeleri 5.0 ng/ml ve üzerinde saptanması, tümör evresinden bağımsız olarak prognozu üzerine olumsuz etkilidir (75, 80, 91).

2.8. Tedavi

Kolorektal Kanserlerde Cerrahi Tedavi

Kolorektal kanserlerde cerrahi tedavinin hedefi yeterli cerrahi sınır sağlanarak primer tümörün çıkarılması, bölgesel lenfadenektomi ve gastrointestinal kanal bütünlüğünün anastomozla yeniden oluşturulmasıdır. Rezeksiyonun genişliğini kanserin yerleşimi, damarlanması, lenfatik drenajı ve komşu organlara doğrudan yayılımın olup olmamasına belirler. Günümüzde tümörün distalinden ve proksimalinden 2 cm çıkarılması yeterli kabul edilmektedir. Karın içini lenfatik metastazlardan temizlemek için arterlere paralel seyreden lenfatikleri mümkün olduğunca geniş rezeke etmek önemlidir. Ameliyat esnasında kanser hücrelerinin dökülmesi ve yayılmasını en aza indiren teknik esastır (92-94).

Kolorektal kanserli hastalarda karaciğerde metastatik hastalık olsa da primer tümörün cerrahi olarak çıkarılmasına engel teşkil etmez. Karaciğerdeki metastatik hastalık yaygın olmadığı sürece primer tümörün rezeksiyonu palyasyon sağlayabilir. Karaciğer metastazlarının saptanır, karın içindeki hastalık tamamen ortadan kaldırılabilirse, bu metastazların cerrahi rezeksiyonu hastaya kür bile sağlayabilir (92, 94).

Kolorektal Kanserlerde Kemoterapi

Sistemik kemoterapi günümüzde metastatik KRK tedavisinde ana yaklaşımdır. 1990'ların ortasına kadar onay alan tek kemoterapötik ajan bir fluoropirimidin olan 5-

fluorourasil (5-FU) olmuştur. 5- FU ve oral fluoropirimidin olan kapesitabinin kullanımı ile median sağkalım 12 ay saptanırken, bolus 5-FU yerine infüzyonel 5-FU kullanımı, kalsiyum lökovorinin 5-FU ile birlikte verilmesi, irinotekan ve oksaliplatin gibi sitotoksik ajanların onay alması ve tedavi rejimlerine eklenmesi ile 14-19 aya kadar uzamıştır (95). Günümüzde metastatik KRK tanılı hastalarda kabul gören standart sitotoksik kemoterapi rejimi birinci ve ikinci seri tedavide 5-FU veya kapesitabine oxaliplatin veya irinotekandan birinin eklenmesidir (96).

Hedefe yönelik biyolojik ajanların 2000’li yılların ortalarından itibaren onay alması ve sitotoksik kemoterapi ile kombine edilmesi metastatik KRK hastalarında median sağkalımı 24-28 aya kadar uzatmıştır (95) . Hedefe yönelik olarak 2004 yılında bevacizumab ile cetuximab ve 2006 yılında panitumumab refrakter hastalık tedavisinde onay alan ajanlardır. Sonrasındaysa 2012 yılında ikinci seri tedavide aflibercept ve üçüncü seri tedavide regorafenib onay almıştır (97).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Zaman, Örnek Seçimi ve İncelenen Değişkenler

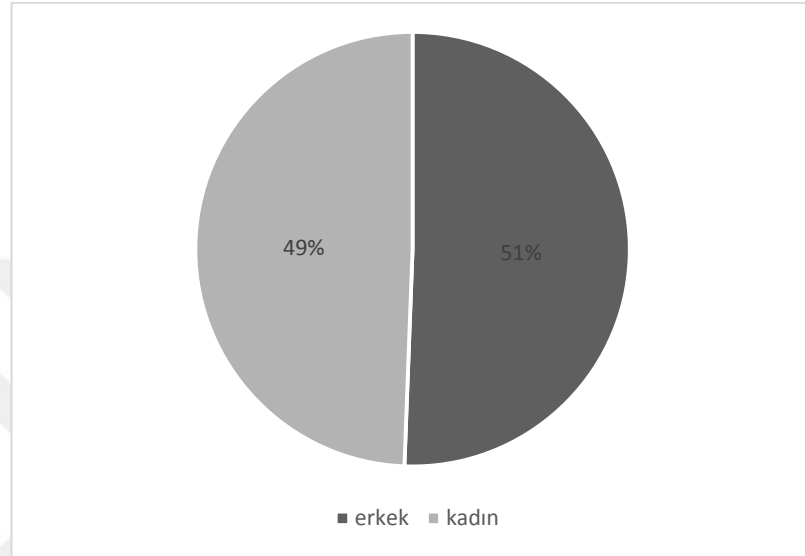
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniğinde 01 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında yatırılarak takip edilip, histopatolojik olarak kolorektal kanser tanısı almış olan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların yatış dosyaları ve poliklinik dosyaları incelendi. Başka merkezde takipli olup hastanemizde tek sefer yatışı olan hastalar, merkezimizde tanısı konulup dış merkezde takibi yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu çalışmada hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet vs.), yaşadıkları yer, tümör yerleşimi, patolojik değerlendirme sonuçları, hastalığın evresi, metastaz varlığı, kemoterapi ve radyoterapi alıp almadığı gibi bilgiler hastane otomasyon sisteminden, hastaların yatan hasta ve poliklinik dosyalarından elde edildi. Hastaların hayatta olup olmadıkları bilgilerine ve exitus tarihlerine ise Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi'nden TC kimlik numarası ile MERNİS üzerinden sorgulanarak ulaşıldı.

3.2. İstatistiksel Analizler

Verilerin analizinde SPSS 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Veriler sayı, yüzde, ortanca, ortalama, standart sapma ve standart hata olarak sunulmuştur. Cinsiyete, alkol ve sigara kullanımına, tümör yerleşimine, geliş semptomlarına, operasyon varlığına, radyoterapi alma durumuna göre sağkalım analizinde NPar Tests Mann-Whitney Test; dekatlara, histolojik sınıflamaya, uzak metastaz varlığına, kemoterapi alma durumuna göre sağkalım analizinde Kruskal-Wallis Test, hastalığın evresine, ek hastalık varlığına göre sağkalım analizinde NPar Tests ve Kruskal-Wallis Test; CEA ve CA19-9 düzeyine göre sağkalım analizinde Post Hoc Tests kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda kolorektal kanser tanılı 269 kişi değerlendirmeye alınmış olup; tek merkezli, retrospektif çalışma yapıldı. Çalışmaya alınan kolorektal kanserli hastaların 136'sı (%50,6) erkek, 133'ü (%49,4) kadındı.



Şekil 2. Kolorektal Kanserli Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Ortalama yaş $58,5 \pm 14,3$ (19-91)'tü. Erkeklerde ortalama yaş $58,9 \pm 14$ (29-91), kadınlarda ise $58,2 \pm 14,7$ (19-91) idi. Yapılan değerlendirmede sağkalımda cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p:0,596$).

Tablo 3. Kolorektal Kanserli Hastaların Cinsiyete Göre Yaş Dağılımı

Cinsiyet	N	Minimum	Maksimum	Ortanca	Standart Sapma
Kadın	133	19	91	58,2	14,7
Erkek	136	29	91	58,9	14
Toplam	269	19	91	58,5	14,3

Kolorektal kanser tanılı hastaların 1'i (%0,4) 2. dekatta, 6'sı (%2,2) 3. dekatta, 22'si (%8,2) 4. dekatta, 40'ı (%14,9) 5. dekatta, 65'i (%24,2) 6. dekatta, 71'i (%26,4) 7. dekatta, 47'si (%17,5) 8. dekatta, 15'i (%5,6) 9. dekatta ve 2'si (%0,7) 10. dekattaydı. Dekatlar

arasında sağ kalım yönüyle anlamlı fark saptanmadı (p:0,131). Ancak yaşla sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da negatif korelasyon mevcuttu (p:0,11).

Tablo 4. Kolorektal Kanserli Hastaların Dekatlara Göre Sayısal Dağılımı

Dekat	Hasta sayısı	%
2.dekat	1	0,4
3.dekat	6	2,2
4.dekat	22	8,2
5.dekat	40	14,9
6.dekat	65	24,2
7.dekat	71	26,4
8.dekat	47	17,5
9.dekat	15	5,6
10.dekat	2	0,7
Total	269	100,0

Yapılan değerlendirmede hastaların 75'i (%27,9) sigara kullanıyordu. 174'ünün (%64,7) sigara kullanma öyküsü yoktu. 20 (%7,4) hastanın sigara kullanım öyküsü bilinmiyordu. Sigara içme öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında sağ kalım yönüyle anlamlı fark saptanmadı (p:0,46).

Yapılan değerlendirmede hastaların 6'sı (%2,2) alkol kullanıyordu. Hastaların 243'ünün (%90,3) alkol kullanma öyküsü yoktu. 20 (%7,4) hastanın alkol kullanım öyküsü bilinmiyordu. Alkol alanlar ile almayanlar arasında sağ kalım yönüyle anlamlı fark saptanmadı (p:0,332).

Yapılan histopatolojik incelemede, 269 kolorektal kanser tanılı hastanın 133'ünde (%49,4) alt tiplendirme yapılmamış adenokarsinom, 53'ünde (%19,7) orta derece diferansiye adenokarsinom, 29'unda (%10,8) müsinöz adenokarsinom, 10'unda (%3,7) az diferansiye adenokarsinom, 7'sinde (%2,6) malign epitelyal karsinom, 4'ünde (%1,5) taşlı yüzük hücreli karsinom, 4'ünde (%1,5) intramukozal karsinom, 3'ünde (%1,1) nöroendokrin tümör, 2'sinde (%0,7) iyi diferansiye adenokarsinom, 1'inde (%0,4) intraepitelyal karsinom, 1'inde (%0,4) desmoid tümör, 1'inde (%0,4) GIST saptanmış olup; kalan 21 hastanın patoloji

raporlarına ulaşamadı. Patolojik tipler arasında sağ kalım yönüyle anlamlı fark saptanmadı (p:0,226).

Tablo 5. Kolorektal Kanserde Histopatolojik Tiplere Göre Sıklık

	Hasta Sayısı	%
Adenokarsinom (alt tiplendirme yapılmamış)	133	49,4
Orta derece diferansiye adenokarsinom	53	19,7
Müsinöz adenokarsinom	29	10,8
Az diferansiye adenokarsinom	10	3,7
Malign epitelyal tümör	7	2,6
Taşlı yüzük hücreli karsinom	4	1,5
İntramukozal karsinom	4	1,5
Nöroendokrin	3	1,1
İyi diferansiye adenokarsinom	2	0,7
İntraepitelyal karsinom	1	0,4
Desmoid tümör	1	0,4
GİST	1	0,4
Bilinmeyen	21	7,8
Total	269	100,0

Kolorektal kanserli hastaların tümör yerleşimlerine bakıldığında olguların 13'ünde (%4,8) tümör lokalizasyonu veri yetersizliği nedeniyle belirlenemedi. Tümör, hastaların 106'sında (%39,4) rektuma, 45'inde (%16,7) sigmoid kolona, 29'unda (%10,8) çekuma, 22'sinde (%8,2) çıkan kolona, 12'sinde (%4,5) transvers kolona, 5'inde (%1,9) rektosigmoid bölgeye, 32'ünde (%1,1) appendikse yerleşmişti. 34 (%12,6) hastada tümörün kolona yerleştiği raporlanmış; ancak lokalizasyon net belirtilmemişti. Primer tümör yerleşim yerleri arasında sağ kalım yönüyle anlamlı fark saptanmadı (p:0,781).

Tablo 6. Kolorektal Kanserde Lokalizasyon

	Hasta sayısı	%
Rektum	106	39,4
Sigmoid kolon	45	16,7
Yaygın kolon	34	12,6
Çekum	29	10,8
Çıkan kolon	22	8,2
Transvers kolon	12	4,5
Rektosigmoid kolon	5	1,9
Appendiks	3	1,1
Bilinmeyen	13	4,8
Total	269	100,0

Histopatolojik olarak verifikasyon yapılmamış olsa da, tanı anında PET ve/veya BT görüntülemelerinde metastatik lezyonlar raporlanmış olan hastalar metastatik olarak kabul edildi. Görüntüleme yöntemlerinden yola çıkılarak yapılan araştırmada kolorektal kanserli hastaların 101'inde (%37,5) metastaz izlenmedi. 25 (%9,2) hastada veri yetersizliğinden dolayı hastalığın metastatik olup olmadığı tespit edilemedi. Kalan 143 metastatik hastanın 60'unda (%44,7) karaciğer , 17'sinde (%12,6) batin içi (omentum, periton, batin duvarı), 12'sinde (%8,9) akciğer ve karaciğer, 10'unda (%7,4) karaciğer ve batin içi, 7'sinde (%5,2) karaciğer ve kemik, 4'ünde (%2,9) mesane, 3'ünde (%2,2) kemik, 3'ünde (%2,2) akciğer, karaciğer ve batınıçi, 2'sinde (%1,4) akciğer ve kemik, 2'sinde (%1,4) kemik ve batin içi, 2'sinde (%1,4) karaciğer ve sürrenal bez, 2'sinde (%1,4) over, 4'ünde (%2,9) diğer kombinasyonlarda metastaz saptandı (kc+mesane, kc+endometrium, kc+dalak+beyin, supralavikular lenf nodu). 15 hastada uzak metastaz olduğu bilinmekte olup metastaz yeri bilgiler eksik olduğundan belirlenemedi. Uzak metastazı olanlar ile diğerleri arasında uzak metastazı olmayanlar lehine sağ kalım yönüyle anlamlı fark saptandı (p:0,00). Uzak metastazı olmayanlarda ortalama sağkalım 40 ay iken, olmayanlarda 17,3 ay olarak saptandı.

Kolorektal kanserli hastalar geliş semptomları ile değerlendirildiğinde 78'i (%29) karın ağrısı, 59'u (%21,9) kabızlık, 39'u (%14,5) makattan kanama, 11'i (%4,1) makatta ağrı, 10'u (%3,7) kilo kaybı, 9'u (%3,3) kabızlık, 8'i (%3) karında şişlik, 5'i (%1,9) ishal, 4'ü (%1,5) halsizlik, 4'ü (%1,5) kabızlık ve karın ağrısı, 4'ü (%1,5) kilo kaybı ve karın ağrısı, 3'ü (%1,1) sarılık, 2'si (%0,7) makattan kanama ve kilo kaybı, 1'i (%0,4) makattan kanama ve karın

ağrısı, 1'i (%0,4) bel ağrısı, 1'i (%0,4) karın ağrısı ve ishal, 1'i (%0,4) makattan kanama ve makatta ağrı, 1'i (%0,4) kabızlık ve kilo kaybı, 1'i (%0,4) kabızlık ve makatta ağrı, 1'i (%0,4) idrardan dışkı gelmesi şikayetleriyle başvurmuştu. 25 hastanın hastaneye başvuru verileri eksik olduğu için geliş şikayetleri değerlendirilemedi. Geliş semptomları arasında sağkalım yönüyle anlamlı fark saptanmadı (p:0,201).

Kolorektal kanserli 269 hastanın 177'sinin (%65,8) operasyon öyküsü mevcut olup, 72'si (%26,8) çeşitli nedenlerden (evresi uygun olmayanlar, inoperabl kabul edilenler, kendi isteğiyle operasyonu kabul etmeyenler) opere edilmemişti. 20 hastanın opere edilip edilmediği bilinmemekteydi. Opere edilenlerin 87'si (%32,3) palyatif amaçlı, 49'u (%18,2) küratif amaçlı opere edilmiş olup; 41 (%15,2) hastanın operasyonunun ne amaçla yapıldığı bilgisine erişilemedi. Opere olanlar ile diğerleri arasında opere olanlar lehine sağ kalım yönüyle anlamlı fark saptandı (p:0,002). Opere olanlarda ortalama sağkalım 31 ay iken operasyon öyküsü olmayanlarda 16 ay olarak saptandı. Operasyon amacı küratif olanlarda sağkalım 39,1 ay iken palyatif olanlarda 19,9 ay olarak saptandı (p:0,00). Operasyon amacı bilinmeyenler analize dahil edilmedi.

Tablo 7. Kolorektal Kanserde Operasyon Durumu

	Hasta sayısı	%
Palyatif	87	32,3
Küratif	49	18,2
Operasyon amacı bilinmeyen	41	15,2
Operasyon öyküsü bilinmeyen	20	7,4
Total	197	73,2
Operasyon öyküsü olmayan	72	26,8
Total	269	100,0

Başvuru anında kolorektal kanserli 269 hastanın 133'ü (%49,4) evre 4, 70'i (%26) evre 3, 29'u (%10,8) evre 2, 6'sı (%2,2) evre 1 ve 1'i (%0,4) intramukozal karsinom olarak saptanmıştır. 30 (%11,2) hastanın verileri tam olmadığı için başvuru anındaki evreleri değerlendirilemedi. Evreler arasında evre 1 lehine sağ kalım yönüyle anlamlı fark saptandı (p:0,00).Başlangıçta Evre 1 olarak yakalanan hastalarda sağkalım 113,3 ay iken, evre 2 olanlarda 36,7 ay, evre 3 olanlarda 34,9 ay ve evre 4 olanlarda 17,4 ay olarak değerlendirildi. Evre 0 intramukozal karsinom olarak değerlendirilen 1 hastanın sağkalımı 61 ay olup

hastanın mevcut kronik böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus ve hipertansiyon tanılarının da sağkalımı etkilediği düşünüldü (hasta KRY akut atak olarak takip edilirken vefat etti).

Tablo 8. Kolorektal Kanserde Evreleme

	Hasta sayısı	%
Evre 4	133	49,4
Evre 3	70	26,0
Evre 2	29	10,8
Evre 1	6	2,2
İntramukozal karsinom	1	0,4
Bilinmeyen	30	11,2
Total	269	100,0

Yapılan çalışmada kolorektal kanserli hastaların 76'sında (%28,3) ek hastalık saptanırken. 169 (%62,8) hastada ek hastalık saptanmadı. 24 (%8,9) hastanın verileri eksik olduğu için ek hastalık değerlendirilemedi. Ek hastalığı olanların 12'sinde (%4,5) eşlik eden hastalık başka bir malignite iken, 62'sinde (%23) malignite dışı hastalıklar saptandı. Hastaların 15'inde (%5,5) hipertansiyon (HT), 9'unda (%3,3) kronik hepatit B enfeksiyonu, 8'inde (%2,9) diyabetes mellitus (DM), 9'unda (%3,3) HT ve DM, 4'ünde (%1,4) tiroid bozuklukları, 2'sinde (%0,7) koroner arter hastalığı (KAH), 3'ünde (%1,1) KAH ve HT, 3'ünde (%1,1) DM ve astım, 2 (%0,7) hastada ülseratif kolit, 1'inde (0,3) kronik böbrek yetmezliği (KBY), 1'inde (0,3) KBY ve HT, 1'inde (0,3) astım, 1'inde (0,3) FMF (ailevi akdeniz ateşi), 1'inde (0,3) şizofreni, 2'sinde (%0,7) KBY, HT ve DM tanıları saptandı.

Eşlik eden maligniteler 3 (%1,1) hastada meme kanseri, 2 (%0,7) hastada prostat kanseri, 1 (%0,37) hastada mide kanseri ve Kronik Myelositer Lösemi (KML), 1 (%0,37) hastada mesane kanseri, 1 (%0,37) hastada endometrium kanseri, 1 (%0,37) hastada over kanseri, 1 (%0,37) hastada Bazal Hücreli Karsinom (BCC), 1 (%0,37) hastada tiroid kanseri, 1 (%0,37) hastada intraabdominal karsinom olarak saptandı. Ek hastalık olanlar ve diğerleri arasında sağ kalım yönüyle anlamlı fark saptanmadı (p:0,236). Ek hastalığı başka bir malignite olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0,175).

Tablo 9. Kolorektal Kanserde Ek Hastalık Durumu

	Hasta Sayısı	%
Malignite dışı hastalık	64	23,8
Malignite	12	4,5
Bilinmeyen	24	8,9
Total	100	37,2
Ek hastalığı olmayan	169	62,8
Total	269	100,0

Kolorektal kanserli hastaların başvuru anındaki CEA düzeyi değerlendirildiğinde 269 hastadan 124'ünün (%46,1) 0-5 arası, 33'ünün (%12,3) 100-1000 arası, 32'sinin (%11,9) 20-100 arası, 24'ünün (%8,9) 5-10 arası, 12'sinin (%4,5) 10-20 arası, 9'unun (%3,3) >1000 saptandığı görüldü. 35 (%13) hastanın başvuru anındaki CEA değerlerine ulaşamadı.

CEA düzeyi 0-5 arası olanların sağ kalım süreleri CEA düzeyi 100-1000 arası olanlardan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p:0,001$). CEA düzeyi 0-5 arası olanlarda ortalama sağkalım 32,4 ay, CEA düzeyi 5-10 arası olanlarda ortalama sağkalım 19,7 ay, CEA düzeyi 10-20 arası olanlarda ortalama sağkalım 22 ay, CEA düzeyi 20-100 arası olanlarda ortalama sağkalım 22 ay, CEA düzeyi 100-1000 arası olanlarda ortalama sağkalım 14,5 ay, CEA düzeyi >1000 olanlarda 16 ay olarak saptandı. Sağkalım analizi yapılırken CEA değeri bilinmeyenler çıkarılıp 177 kişi üzerinden değerlendirildi. CEA düzeyi artışıyla hastalığın evresi karşılaştırıldığında ileri evrede CEA düzeyinin arttığı görüldü. CEA düzeyi ile hastalık evresi arasındaki ilişki anlamlı olarak değerlendirildi ($p:0,00$).

Tablo 10. Kolorektal Kanserli Hastalarda Tanı Anında CEA Düzeyi

	Hasta sayısı	%
0-5 arası	124	46,1
100-1000 arası	33	12,3
20-100 arası	32	11,9
5-10 arası	24	8,9
10-20 arası	12	4,5
1000 üzeri	9	3,3
Bilinmeyen	35	13,0
Total	269	100,0

Kolorektal kanserli hastaların başvuru anında CA 19-9 düzeyleri değerlendirildiğinde 269 hastadan 152'sinin (%56,5) 0-40 arası, 33'ünün (%12,3) 100-1000 arası, 32'sinin (%11,9) 40-100 arası, 16'sının (%5,9) >1000 olduğu görüldü. 36 (%13,4) hastanın başvuru anındaki CA 19-9 değerlerine ulaşılamadı. CA 19-9 düzeyi 0-40 arası olanların sağ kalım süreleri CA 19-9 düzeyi 100-1000 arası olanlar ve >1000 olanlardan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p:0,004; p:0,005). CA 19-9 düzeyi 0-40 arasında olanlarda ortalama sağkalım 30,2 ay, CA 19-9 düzeyi 40-100 arasında olanlarda ortalama sağkalım 20,8 ay, CA 19-9 düzeyi 100-1000 arasında olanlarda ortalama sağkalım 16,4 ay, CA 19-9 düzeyi >1000 olanlarda ortalama sağkalım 12 ay olarak saptandı. Sağkalım analizi yapılırken CA19-9 değeri bilinmeyenler çıkarılıp 177 kişi üzeinden değerlendirildi. CA 19-9 düzeyi artışıyla hastalığın evresi karşılaştırıldığında ileri evrede CA 19-9 düzeyinin arttığı görüldü. CA 19-9 düzeyi ile hastalık evresi arasındaki ilişki anlamlı olarak değerlendirildi (p:0,00).

Tablo 11. Kolorektal Kanserli Hastalarda Tanı Anında CA 19-9 Düzeyi

	Hasta sayısı	%
0-40 arası	152	56,5
100-1000 arası	33	12,3
40-100 arası	32	11,9
1000 üzeri	16	5,9
Bilinmeyen	36	13,4
Total	269	100,0

Yapılan değerlendirmede 269 hastanın 137'si (%50,9) Erzurum'dan, 34'ü (%12,6) Ağrı'dan, 21'i (%7,8) Kars'tan, 16'sı (%5,9) Iğdır'dan, 12'si (%4,5) Erzincan'dan, 12'si (%4,5) Bayburt'tan, 9'u (%3,3) Muş'tan, 9'u (%3,3) Artvin'den, 5'i (%1,9) Ardahan'dan, 4'ü (%1,5) Van'dan, 3'ü (%1,1) Gümüşhane'den, 2'si (%0,7) Bingöl'den, 2'si (%0,7) İstanbul'dan, 1'i (%0,4) Kocaeli'den, 1'i (%0,4) Bitlis'ten, 1'i (%0,4) Mersin'den başvuruyordu.

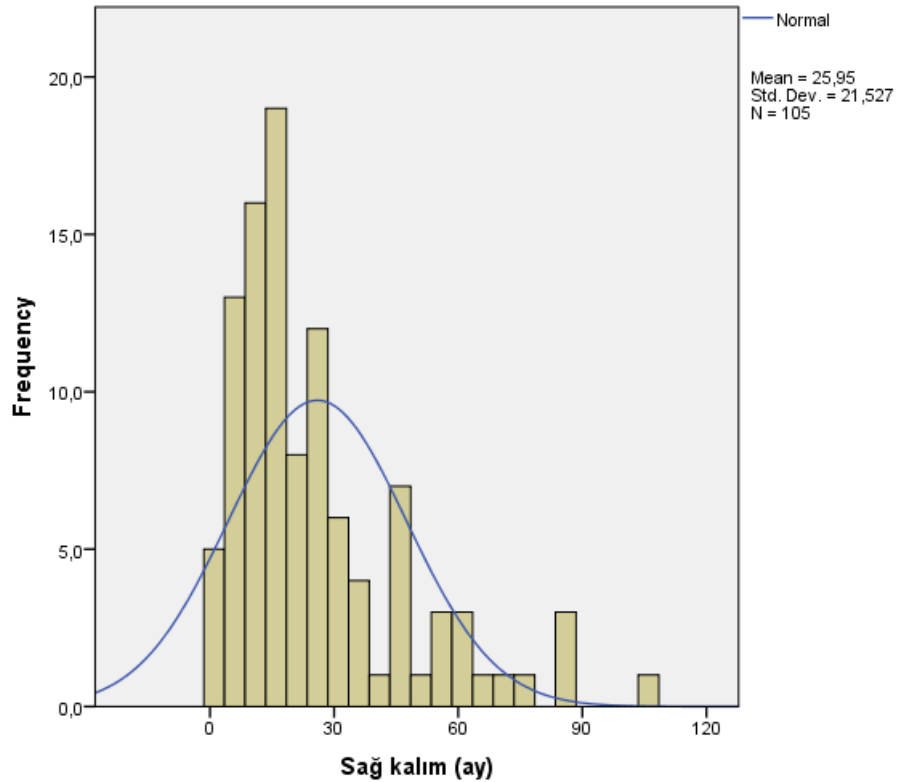
Kolorektal kanserli 269 hastadan 82'si (%30,5) 1 seri kemoterapi, 63'ü (%23,4) 2 seri kemoterapi, 26'sı (%9,7) 3 seri kemoterapi, 28'i (%10,4) 4 seri kemoterapi, 15'i (%5,6) 5 seri kemoterapi, 9'u (%3,3) 6 seri kemoterapi, 2'si (%0,7) 7 seri kemoterapi, 4'ü (%1,5) 8 seri kemoterapi, 1'i (%0,4) 9 seri kemoterapi almış olup; 7 (%2,6) hasta kemoterapi almamıştı. 32 (%11,9) hastanın verileri tam olmadığı için kemoterapi alıp almadıkları değerlendirilemedi. Alınan kemoterapi seri sayıları arasında 7 seri kemoterapi alanlar lehine

sağ kalım yönüyle anlamlı fark saptandı (p:0,00). 7 seri kemoterapi alanlarda ortalama sağkalım 90 ay iken 1 seri alanlarda 17 ay olarak saptandı. Kemoterapi almayan 5 kişide ortalama sağkalım 22 ay olarak saptandı.

Kolorektal kanserli 269 hastanın 218'inin (%81) başlangıçta radyoterapi öyküsü olmamakla birlikte, 51 (%19) hasta radyoterapi almıştı. Başlangıçta radyoterapi alanlar ile almayanlar arasında alanlar lehine olmak üzere sağ kalım süreleri yönüyle anlamlı fark saptandı (p:0,00). Radyoterapi alanlarda ortalama sağkalım 41,3 ay iken almayanlarda 22,7 ay saptandı.

Kolorektal kanserli 269 hastadan 59'u hayattaydı. Erkek hastaların 111'i (%81,6), kadın hastaların 99'u (%74,4) vefat etmişti. Hastaların 13'ünün tanı tarihi net olmadığından ay olarak sağkalım analizine dahil edilmediler.

Kolorektal kanserli hastaların ortalama sağkalım süresi $26,4 \pm 24,1$ (1-168) ay olarak bulundu. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkeklerde ortalama sağkalım $26,4 \pm 21,9$ ay, kadınlarda $26,3 \pm 26,4$ ay idi.



Şekil 3. Kolorektal Kanserde Sağkalımın Normal Dağıldığını Gösteren Histogram Grafiği

Tablo 12. Kolorektal Kanserde Sağkalım

Son durum		N	Minimum	Maksimum	Ortanca	Standart Sapma
Sağ	Sağ kalım (ay)	57	8	120	40,81	26,076
vefat	Sağ kalım (ay)	197	1	168	26,41	24,170

5. TARTIŞMA

- Kolorektal kanserli 269 hasta ile yapmış olduğumuz çalışmada erkek/kadın oranı 1,02/1 idi.
- Kolorektal kanserli hastaların yaş ortalaması $58,5 \pm 14,3$ idi. Erkeklerde ortalama yaş $58,9 \pm 14$ (29-91), kadınlarda ise $58,2 \pm 14,7$ (19-91) idi
- Kolorektal kanserli hastalarda en sık görülen histolojik tip alt tiplendirmesi bilinmeyen adenokarinom iken, alt tiplendirme yapılanlardan en sık görülen orta derece diferansiye adenokarsinom olarak belirlendi.
- Kolorektal kanserli hastalarda hastalığın en sık yerleşim yerinin rektum olduğu gözlenirken, kolon yerleşimleri kendi arasında karşılaştırıldığında en sık sigmoid kolonda yerleşim gösterdiği saptandı.
- Kolorektal kanserli hastalarda en sık metastaz yeri karaciğer olarak saptandı. En sık tespit edilen Evre 4 olarak belirlendi.
- Kolorektal kanserli hastalarda en sık geliş semptomu karın ağrısı olarak saptandı.
- Kolorektal kanserli hastalarda ek malignite olarak en sık saptanan malignite meme kanseri idi.
- Kolorektal kanserli hastalarda tanı anında CEA düzeyine bakıldığında hastaların büyük çoğunluğunun CEA düzeyi 0-5 arasında saptandı.
- Kolorektal kanserli hastalarda tanı anında CA 19-9 düzeyine bakıldığında hastaların büyük çoğunluğunun CA 19-9 düzeyi 0-40 arasında saptandı.
- Kolorektal kanserli hastalarda alınan kemoterapi serileri değerlendirildiğinde hastaların çoğunluğunun sadece 1 seri kemoterapi alabildiği gözlemlendi.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre ölüm nedeni olarak kanser, kalp ve damar hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır. Bütün kanserler arasında, kolorektal kanserler %9'luk görülme oranıyla; akciğer, meme, prostat kanserinden sonra 4. sırada olup, bu oran ülkeler ve ırklar arasında farklılık göstermektedir. Avrupa Ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'nde daha sık, Asya ve Afrika ülkelerinde daha nadir görülmektedir (98). Kolorektal kanserler Türkiye'de hem kadınlarda hem de erkeklerde ilk beş kanser içinde yer almaktadır. Erkeklerde yüzbinde 21,0 (5.sıra) ve kadınlarda ise yüzbinde 13,4 (4.sıra) sıklıkta görülmektedir (99).

Genel popölasyona bakıldığında kolorektal kansinomun erkek ve kadınlarda görölme oranı eşittir. Ancak 45 yaş ve altı kolorektal kanserler ayrı olarak değeriendirildiğinde erkeklerde daha sık oranda rastlanıldığı görölmektedir (100).

Literatürde ise kolorektal kanserlerin cinsiyete göre dağılımında farklı sonuçlar mevcuttur. Her iki cinsiyette yakın oranlarda göröldüğü bildirilse de, Boyle ve ark.'nın kolorektal kanserlerin epidemiyolojisi üzerine yaptığı çalışmada erkeklerde kadınlara göre 1.1 kat daha fazla göröldüğü (101), Özkan ve ark.'nın yaptığı çalışmada erkek/kadın hasta oranının 1.7 olduğı (102) , Gürsoy ve ark.'nın Kayseri ve yöresinde yapmış olduğı çalışmada erkek/kadın hasta oranının 1.3/1 olduğı (103), Türkoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların 72'sinin (%57,1) erkek, 54'ünün (%42,9) kadın olarak değeriendirildiğı erkek/kadın oranının 1.3/1 olarak göröldüğü (104), Coşkun ve ark.'nın Aydın bölgesinde yapmış olduğı çalışmada 132 olgunun 81'inin (%61,4) erkek, 51'inin (%38,6) kadın olup erkek/kadın oranının 1.5/1 olarak göröldüğü (105), Kısaoğlu ve ark.'nın 2013 yılında opere kolorektal kansinomlu hastalarla yapmış olduğı çalışmada hastaların 50'sinin (%58,1) erkek, 36'sının (%41,9) kadın olup erkek/kadın oranı 1.3/1 olarak göröldüğü (106), Turan ve ark.'nın yaptığı çalışmada 123 hastanın 66'sının (%53.7) erkek, 57'sinin (%46.3) kadın olup erkek/kadın oranı 1.1/1 olarak saptandığı (107), İzbul ve ark.'nın Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde yapmış olduğı çalışmada erkek/kadın oranının 1.2/1 olarak göröldüğü (108), Kocakuşak ve ark.'nın yaptığı çalışmada kolorektal kanser nedeniyle opere edilen 45 yaş altındaki 41 hastanın 25'inin (%61) erkek, 16'sının (%39) kadın olup erkek/kadın oranının 1.5/1 olduğı (109) saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada da literatüre yakın veriler olup erkek/kadın oranı 1.02/1 olarak değeriendirildi.

Kolorektal kanser görölme sıklığı yaşla doğru orantılı olarak artarken, insidansı genel olarak 5. ve 6. dekatlarda en sık, 4. dekatta ve bunun altındaki yaş gruplarında daha nadirdir. Bununla birlikte kolorektal kanser olgularının yaklaşık %2-35 kadarının ilk 40 yaşta göröldüğünü bildiren yayınlar da vardır (110, 111). Geniş vaka serileriyle yapılan başka bir çalışmada 7. dekatta pik yaptığı belirlenmiştir (112). Bununla birlikte Özkan ve ark.'nın yaptığı çalışmada yaşla birlikte hastalığın arttığı, hastaların en sık 70-80 yaş aralığında olduğı (102), Alıcı ve ark.'nın genel kanser taraması şeklinde yaptığı çalışmada erkek hastalarda en sık (%24.5) kanser görölen yaş grubu 51-70, kadınlarda ise (%23.4) 41-50 yaş grubu olarak gözleendiğı, kolorektal kanserlerin ise en sık 6. dekatta göröldüğü (113), Gürsoy

ve ark.'nın yaptığı çalışmada erkeklerde yaş ortalaması 57.6 ± 13.8 yıl saptanırken, kadınlarda 56.5 ± 10.9 yıl olarak saptandığı ve en erken kanser görülme yaşının 19 olarak değerlendirildiği (103), Shaib ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama kolorektal kanser görülme yaşının 60 olarak değerlendirildiği (114), Kullavanijaya ve ark.'nın ve Thobaben ve ark.'nın çalışmalarında 50 yaşın üstünde bildirildiği (115, 116), Türkoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların yaş ortalamasının $57,5 \pm 15,2$ (22-85) yıl olarak saptandığı (104), Coşkun ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama yaşın 62 ± 13 (erkeklerde 64 ± 11 yıl ve kadınlarda 60 ± 15 yıl) yıl olarak bulunduğu (105), Özgören ve ark.'nın yaptığı çalışmada kolorektal kanser nedeniyle opere edilen yaş ortalamasının erkeklerde 48.3 bayanlarda ise 47 olarak saptandığı (117), Kısaoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada opere edilen kolorektal kanserli hastaların ortalama yaşının 63,6 yıl (24-82) olduğu (106) ,Gündeş ve ark.'nın kolorektal lenfoma tanılı hastalarla yapmış olduğu çalışmada tanı anında ortalama yaşın 66 (50-84) olduğu (118), Turan ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada erkek hastaların ortalama yaşı 62.82 ± 13.76 yıl (28-90) iken, kadın hastaların ortalama yaşı 62.21 ± 12.68 yıl (22-84) olarak saptandığı, tüm olguların %82.1 (101 hasta)'inin 51 yaş ve üzerinde olduğu, hastaların sadece %1,6'sının 30 yaş altında olduğu, 40'lı yaşlardan itibaren artan kanser görülme sıklığının 7.dekatta pik yaptığı (107) , İzbul ve ark.'nın yaptığı çalışmada kadınlarda ortalama yaşın 65 erkeklerde 64 olarak saptandığı, erkeklerde 7.dekatta kadınlardaysa 6. dekatta daha sık görüldüğü (108) gözlenirken; bizim yaptığımız çalışmada ortalama yaş $58,5 \pm 14,3$ (19-91) yıl, erkeklerde ortalama yaş $58,9 \pm 14$ (29-91) yıl, kadınlarda ise $58,2 \pm 14,7$ (19-91) yıl idi.Hastalığın en sık görüldüğü dönem 7. dekat olarak saptandı ve literatürle uyumlu idi. Mehrkhani ve ark.'nın yaptığı çalışmada yaşın tek değişkenli ve çok değişkenli analizde anlamlı bir prognostik faktör olduğu (119),Türkoğlu ve ark.'nın yaptığı 70 yaş altı hastalar ile 70 yaş ve üzeri hastaların karşılaştırıldığı çalışmada 70 yaş ve üzeri hastalarda genel sağkalım anlamlı olarak daha kötü saptanırken; 70 yaş ve üzeri hastalarda hastalıksız sağkalımın rakamsal olarak daha kötü olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı (104), Küçüköner ve ark.'nın yaptığı çalışmada 60 yaş ve altında olan hasta grubunda 60 yaş üstü gruba kıyasla hem hastalıksız hem de genel sağkalımın daha iyi olduğu (120) belirtilirken çalışmamızda yaş için ayırım noktası alınmamış olup yaş ile sağkalım arasında negatif korelasyon gözlenmiştir (p:0.11).

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'na (IARC) göre sigara dumanında 5300'den fazla zararlı madde olduğu ve bunların 70 tanesi kanserojen olduğu bildirilmiştir (121). Bu zararlı maddeler başta kanser olmak üzere, pek çok hastalığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. İnsanlarda gelişen kanserlerin yaklaşık olarak 1/3'ünden sigara sorumlu tutulmaktayken bu kanserlerin başında akciğer kanseri yer almaktadır. Bununla birlikte larinks kanseri, ağız boşluğu, farinks, özofagus, mide, kolon, pankreas, böbrek, mesane, meme ve serviks kanserinin oluşumunda da sigaranın rolü olduğu belirlenmiştir (122). Kutlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada halen sigara içen ve bırakan 44 kişide kolorektal kanser var iken, hiç sigara içmeyen 29 kişide kolorektal kanser görüldüğü; kanser hastalarından sigara içenlerde kolorektal kanser görülme sıklığı %16.6 (n=44) iken, hiç sigara içmeyenlerde %14.9 (n=29) olduğu saptanmıştır. Sigara içenlerde içmeyenlere göre kolorektal kanser görülme sıklığı 1.11 kez daha fazla olduğu görülmüş ve kolorektal kanserlerin %1.7'si sigaraya atfedildiği görülmüştür (123). Türkoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada kolorektal kanser tanılı hastaların 91'inde (%72,2) sigara kullanım öyküsü yokken, 35 (%27,8) hastanın sigara kullandığı (104), Büyükdoğan ve ark.'nın kolorektal kanserli hasta grubunu kontrol grubu ile karşılaştırarak yaptığı çalışmada kontrol grubunda sigara içme oranı %48,2 iken hasta grubunda sigara içme oranının %23,5 olarak görüldüğü (124), Özer ve ark.'nın hasta grubu kontrol grubuyla karşılaştırdığı başka bir çalışmada kolorektal kanserlilerin %43,4'ü sigara kullanırken, %56,6'sının ise sigara kullanmayan bireylerden oluştuğu (kontrol grubunu ise %23,2'si sigara kullanan, %76,8'ini ise sigara kullanmayan bireylerin oluşturduğu); sigara içen bireylerin, sigara içmeyen bireylere göre 2.63 kat hastalık riski taşıdığı ve bu sonucun istatistiksel olarak da anlamlı bulunduğu (125), Turan ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların yarısından fazlasının bir dönem sigara kullandığı veya halen kullanmakta olduğu, kolorektal kanserli erkek hastalarda kadınlara göre sigara kullanım sıklığının fazla (ortalama 7 yıl) saptandığı (107) görülürken bizim çalışmamızda hastaların 174'ü (%64,7) sigara kullanmıyordu, 75 (% 27,9) hastanın sigara kullanma öyküsü mevcuttu. 20 (% 7,4) hastanın sigara kullanım öyküsü bilinmiyordu. Sigara içme öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında sağ kalım yönüyle anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç literatürle uyumlu değildi.

Alkolün kanseri tetiklediği, az miktarda bile olsa kanserojen etki gösterdiği bilinmektedir. Alkolün neden olduğu kanserler ön planda ağız boşluğu, larenks, özofagus ve karaciğer kanserleriyken; meme, kolon ve rektum kanserini artırdığını gösteren kanıtlar da

mevcuttur. Düzenli olarak bir kadehten fazla alkol tüketen kadınlarda meme kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca çalışmalar, tüketilen alkolün çeşidinden ziyade günlük tüketilen toplam alkol miktarının önemini vurgulamaktadır. Alkol kullanımı yanında sigara içme öyküsü de varsa kanser riski, her biri için 5 kat iken, 25 kata çıkmaktadır (126). Türkoğlu ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada hastaların 3'ünde (%2,4) alkol kullanım öyküsü bulunurken, 123 (%97,6) hastanın alkol kullanım öyküsünün olmadığı görüldüğü (104), Büyükdoğan ve ark.'nın yaptığı çalışmada kontrol grubunda alkol kullanım öyküsü %10,5 iken, hasta grupta %1,2 olduğunun saptandığı (124), Turan ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %50,2'sinin bir dönem alkol kullanma öyküsü olduğu ve %3'ünün halen alkol kullanmakta olduğu (107) saptanırken bizim çalışmamızda da bu verilerin geneline yakın değerler olup hastaların 243'ü (%90,3) alkol kullanmıyordu, 6 (%2,2) hastanın alkol kullanma öyküsü mevcuttu. 20 (%7,4) hastanın alkol kullanım öyküsü bilinmiyordu.

Kocakuşak ve ark.'nın yaptığı çalışmada en sık görülen tip orta diferansiye nonmüsinöz adenokarsinom (%49) olarak değerlendirildiği (109), Özkan ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların tamamında adenokanser saptandığı (102), Türkoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların 80'inin (%72,7) orta derecede diferansiye adenokanser olarak değerlendirildiği (104), Özgören ve ark.'nın yaptığı çalışmada opere edilen hastaların %97'sini adenokarsinomların oluşturduğu (117), Kısaoğlu ve ark.'nın yaptığı obstrüktif kolorektal kanserli hastaları derleyen çalışmada 83 (%96,5) hastada postoperatif patolojinin adenokarsinom olduğu (106), Tan ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastalarda en sık (%42,6'ü) orta diferansiye adenokarsinom görüldüğü (127) saptanmış olup bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarda olduğu gibi en sık (%49,4) alt tiplendirme yapılmamış adenokarsinom saptandı. Alt tiplendirme yapılan hastalar içindeyse en sık (%19,7) orta derece diferansiye adenokarsinom saptandı. Patolojik tipler arasında sağkalım yönüyle anlamlı fark saptanmadı. Bulgularımız literatürle uyumluydu.

Primer kolorektal kanserlerin %95'ini adenokarsinomların oluşturduğu, kolon kanserlerinin %60'ı distal kolonda, tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık %30'u rektum da, %20'si sigmoid kolonda yerleştiği ve sıklığın proksimale gittikçe azaldığı ancak çekumda hafifçe artarak %25'lere ulaştığı bilinmektedir (128-130). Wolmark ve ark. inen kolon tümörlerinde sağ kalımın diğer tüm kolon ve rektum tümörlerine göre daha iyi olduğunu belirtmiştir (131). Sjo ve ark. da sol kolon tümörlerinde sağ kalımın daha kötü olduğunu

belirtmiştir (132). Kocakuşak ve ark.'nın yaptığı çalışmada tümörün en sık yerleşim yerinin 23 (%56) hasta ile rektum ve 11 (%27) hasta ile sigmoid kolon olarak değerlendirildiği (109), Özkan ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların 61'inde (%49,6) rektumda, 24'ünde (%19,5) sağ kolonda yerleşim gösterdiği (102), Gürsoy ve ark.'nın yaptığı çalışmada tümörün %71 sıklıkta rektum, rektosigmoid ve sigmoid kolonda yerleştiği (103), Türkoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada %43,7 rektum ve %18 çıkan kolonda yerleşim görüldüğü (104), Coşkun ve ark.'nın yaptığı çalışmada %83,4'ünün rektum ve sigmoid kolonda yerleştiği, kadınlarda rektosigmoid bölgede kolorektal kanser görülme oranı erkeklerden fazla iken, erkeklerde de sağ kolonda daha fazla olduğu ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (105), Özgören ve ark.'nın yaptığı çalışmada opere edilen olguların 39'unda (%57) tümörün rektosigmoid bölgede (18 sigmoid, 21 rektumda) görüldüğü (117), Kısaoglu ve ark.'nın 2013 yılında obstrüktif kolorektal kanserli hastalarda yaptığı çalışmada toplam 64 (%74,4) olguda tümör sol kolonda yerleşik iken, tıkalı lezyon olgularının 16'sında (%18,6) rektumda, 36'sında (%41,9) sigmoid kolonda, 12'sinde (%13,9) çekumda yerleştiği (106), Gündeş ve ark.'nın kolorektal lenfomalar üzerine yaptığı çalışmada en sık görülen lokalizasyonun çekum (%60), bunu takiben sigmoid kolon (%30) ve rektum (%10) olarak saptandığı (118), Turan ve ark.'nın yaptığı çalışmada erkek ve kadın hastalarda kanserin en sık yerleşim yerinin sırasıyla %33,3 ve %40,4 oranlarla rektum olduğu (107), İzbul ve ark.'nın yaptığı çalışmada en sık rektumda (%48.8) , en az splenik fleksurada (%1.2) kansere rastlandığı, erkeklerde ve kadınlarda kolorektal kanserlerin en sık yerleştiği yer olarak rektosigmoid bölge (%48.8) olarak tesbit edildiği (108) gözlenmiş olup bizim yaptığımız çalışmada hastaların 106'sında (%39,4) rektuma, 45'inde (%16,7) sigmoid kolona yerleştiği görüldü. Rektosigmoid bölge yerleşimi literatürle uyumluydu. Primer tümör yerleşim yerleri arasında sağ kalım yönüyle anlamlı fark saptanmadı.

Uzak organ metastazı sağ kalımı kötüleştiren en önemli faktörlerdendir (119, 133). Kocakuşak ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %7'sinde karaciğer metastazı saptandığı (109), Alıcı ve ark.'nın yaptığı çalışmada genel kanser taramasında hastaların %43.6'sı lokal-bölgesel, %56.4'ü uzak metastatik olarak değerlendirilirken; kolorektal kanserlerin 74'ünün (%61.1) lokal-bölgesel 47'sinin (%38.9) uzak metastatik olarak değerlendirildiği (113), Özgören ve ark.'nın yaptığı çalışmada batin ultrasonografisi ve bilgisayarlı tomografi yapılan 53 elektif olgunun 20'sinde karaciğer ve/veya uzak organ metastazı saptandığı; intraoperatif olarak 16 olguda karaciğer metastazı, 8 olguda üreterlere invazyon, 7 olguda mesane

invazyonu, 4 olguda uterus invazyonu, 1 olguda ise spermatik kord invazyonu saptandığı (117), Kısaoğlu ve ark.'nın obstrüktif kolorektal kanserli hastalarda yaptığı çalışmada 12'sinde (%13,9) karaciğer metastazı, 8'inde (%9,3) peritoneal karsinomatozis, 4'ünde (%4,7) ise hem karaciğer metastazı hem de peritoneal karsinomatozis saptandığı (106), Türkoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların 28'inde (%22,2) ilk başvuru sırasında uzak organ metastazı varken 98'inde (%77,8) metastaz gözlenmediği (104), Ünalp ve ark.'nın yaptığı çalışmada 24 (%30,4) hastada uzak metastaz saptandığı (134) gözlenirke bizim çalışmamızda kolorektal kanserli 143 hastada metastaz saptanmış olup; 60'ında (%44,7)'ında karaciğer(en sık) , 17'sinde (%12,6) batin içi (omentum, periton, batin duvarı), 12'sinde (%8,9) akciğer ve karaciğer, 10'unda (%7,4) karaciğer ve batin içi, 7'sinde (%5,2) karaciğer ve kemik, 4'ünde (%2,9) mesane, 3'ünde (%2,2) kemik, 3'ünde (%2,2) akciğer, karaciğer ve batınıçi, 2'sinde (%1,4) akciğer ve kemik, 2'sinde (%1,4) kemik ve batin içi, 2'sinde (%1,4) karaciğer ve sürrenal bez, 2'sinde (%1,4) over, 4'ünde (%2,9) diğer kombinasyonlarda metastaz saptandı (kc+mesane, kc+endometrium, kc+dalak+beyin, supralavikular ln).15 hastada uzak metastaz olduğu bilinmekte olup metastaz yeri bilgiler eksik olduğundan belirlenemedi.Uzak metastazı olanlar ile diğerleri arasında uzak metastazı olmayanlar lehine sağ kalım yönüyle anlamlı fark saptandı. Uzak metastazı olmayanlarda ortalama sağkalım 40 ay iken , olmayanlarda 17,3 ay olarak saptandı.Bulgular literatürle uyumluydu.

Yapılan çalışmalarda kolorektal kanserli hastalarda erken tanı, tedavi ve sağkalım süresi açısından çok önemlidir. Bu nedenle hastaların yakınmalarının iyi değerlendirilmesi ve uygun tanı yöntemlerinin kullanılması önem arz etmektedir. Çalışmaların bir kısmında en sık yakınma barsak alışkanlıklarında değişiklik, kilo kaybı ve kanlı-mukuslu ishal olarak bildirilirken (115), diğerlerinde kilo kaybı ilk sırada yer almış, kanlı-mukuslu ishal, anemi bu şikayetleri takip etmiştir (135). Gürsoy ve ark.'nın yaptığı en sık şikayet karın ağrısı (%38) iken hastaneye getiren şikayetin rektal kanama (%39) olarak değerlendirildiği (103) , Kocakuşak ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların şikâyetlerinin halsizlik (%93), kilo kaybı (%41) ve kabızlık (%39) şeklinde sıralandığı (109), Özgören ve ark.'nın yaptığı çalışmada en sık başvuru şikayetinin dışkılama alışkanlığında değişiklik (%65) olduğu (117), Kısaoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada başvuru şikayetlerinin karın ağrısı (%65,3), karında şişlik (%27,4) ve bulantı kusma (%7,3) olarak sıralandığı (106), Gündes ve ark.'nın kolorektal lenfomali hastalarla yaptığı çalışmada başvuru esnasında en sık raslanılan şikayetlerin karın ağrısı ve bağırsak alışkanlığında değişme olarak saptandığı (118), Turan ve ark.'nın yaptığı çalışmada

en sık üç yakınma sırasıyla karın ağrısı (%69,1), kabızlık (%65,9) ve karında şişkinlik (%56,1) olarak değerlendirildiği (107), İzbul ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaları doktora götüren şikayetler içerisinde en sık (% 58.2) rektal kanama görüldüğü (108) saptanmış olup bizim çalışmamızda hastaların yakınmalarının 78'inde (%29) karın ağrısı, 59'unda (% 21,9) kabızlık, 39'unda (%14,5) makattan kanama olarak sıralandığı görüldü. Bulgularımız literatüre yakın verilerdi.

Kolorektal kanserlerde primer tümörün rezeksiyonunun mümkün olduğu durumlarda rezeksiyonun yapılması sağkalımı önemli ölçüde artırmaktadır. Uzak organ metastazı olan hastalarda bile primer tümör rezeksiyonunun yapılması önerilmektedir (93, 136).Palyatif amaçlı tümör rezeksiyonu yapma oranları literatürde %69-90 arasında değişmektedir (137-139). Ruo ve ark. metastatik kolorektal kanserlerde barsak rezeksiyonunun sağkalımı iyileştirdiğini belirtmişlerdir (136). Ortalama sağkalımın palyatif rezeksiyon yapılan olgularda 10,6 ay, bypass uygulananlarda 3,4 ay ve cerrahi uygulanmayan olgular için 2 ay olduğu bildirilmiştir (137).Ünalp ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama sağkalımın rezeksiyon yapılan olgular için 59 hafta, yapılmayan olgular için 24 hafta olarak saptandığı (134), Türkoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların 118'ine (%93,6) primer doku rezeksiyonu yapıldığı 8'inin (%6,4) kolorektal kansere yönelik operasyon öyküsü olmadığı (104) gözlenmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada kolorektal kanserli 269 hastanın 177'sinin (%65,8) operasyon öyküsü mevcut olup, 72 (%26,8) hasta opere edilmemişti. Opere edilenlerin 87' si (%32,3) palyatif amaçlı, 49'u (%18,2) küratif amaçlı opere edilmişti. Çalışmamızda da literatüre yakın veriler elde edilmiş olup, opere olanlarda ortalama sağkalım 31 ay iken operasyon öyküsü olmayanlarda 16 ay olarak saptandı. Küratif amaçlı opere edilenlerde sağkalım 39,1 ay iken palyatiflerde 19,9 ay olarak saptandı.

Patolojik evre pek çok çalışmada önemli bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir. Newland ve ark patolojik evre arttıkça sağkalımın kötüleştiğini belirtmiştir (140).Kocakuşak ve ark.'nın yaptığı çalışmada tümörün Dukes sınıflamasına göre evrelendirilmesinde sadece 1 hasta (%2) A evresinde iken, hastaların yaklaşık yarısının evre D (%49) olarak saptandığı (109), Özkan ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların 14'ünün (%11.4) evre A, 36'sının (%29.3) evre B, 60'ının (%48.8) evre C ve 13 (%10.6) hastanın da evre D olarak saptandığı (102), Türkoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların 18'inin (%14,3) evre I, 47'sinin

(%37,3) evre II, 33'ünün (%26,2) evre III ve 28'inin (%22,2) evre IV olarak saptandığı, Evre I-III hastalarda ortalama sağkalımın 66 ay, metastatik hastalarda (Evre IV) 10 ay olarak bulunduğu (104) Turan ve ark.'nın yaptığı çalışmada tanı konulduğunda 15 (%12.2) hastanın A, 54 (%43.9) hastanın B, 36 (%29.3) hastanın C ve 18 (%14.6) hastanın D evresinde olduğu (107) saptanmış olup bizim çalışmamızda TNM sınıflamasına göre hastaların 133'ü (%49,4) evre 4, 70'i (%26) evre 3, 29'u (%10,8) evre 2, 6'sı (%2,2) evre 1 ve 1'i (%0,4) intramukozal karsinom olarak saptanmıştır. Evre 1 olarak yakalanan hastalarda sağkalım 113,3 ay iken, evre 2 olanlarda 36,7 ay, evre 3 olanlarda 34,9 ay evre 4 olanlarda 17,4 ay olarak değerlendirilmiştir. Evre 0 intramukozal karsinom olarak değerlendirilen 1 hastanın sağkalımı 61 ay olup hastanın mevcut kronik böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus ve hipertansiyon tanılarının da sağkalımı etkilediği düşünüldü (hasta KRY akut atak olarak takip edilirken vefat etti).Veriler literatürle uyumluydu.

Kolon kanseri olup eşlik eden hastalığı olan hastalar değerlendirildiğinde Kısaoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların 50'sinde (%58,1) devamlı ve düzenli ilaç almasını gerektiren ek hastalık olduğu (106), Büyükdoğan ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların 10'unda (%11.8) ek hastalık olduğu (124), Turan ve ark.'nın yaptığı çalışmada ek hastalığı olanların yüzdesinin %54,5 olduğu (107), Menteş ve ark.'nın yaptığı çalışmada opere edilen kolorektal kanserli hastaların 85'inde (%42,5) ek hastalık varken; kolon kanserli 130 hastanın 58'inde (%44,6) ve rektum kanserli 70 hastanın 27'sinde (%38,5) ek hastalık olduğu (141) gözlenirken bizim yaptığımız çalışmada 76 (%28,3) hastada ek hastalık saptandı. Ek hastalığı olanların 122'sinde (%4,5) eşlik eden hastalık başka bir malignite iken; 62(%23)'sinde diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı gibi sistemik hastalıklardı. 2 (%0,7) hastada ülseratif kolit saptandı. Ek hastalığı sistemik hastalık olanlar ve diğerleri arasında sağ kalım yönüyle anlamlı fark saptanmadı. Veriler literatürle uyumlu idi.

Primer tümörlü olgularda ikinci bir kanser gelişme riskinin, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, 1,29 kez daha fazla olduğu bilinmektedir (142). İleri yaşlarda ise çoklu primer tümör sıklığı %36 oranına ulaşabilmektedir (143). Doğu ve ark.'nın kendi merkezlerinde çift malignitesi olan hastalarda yaptığı bir çalışmada birinci primer kanserleri sıklık sırasına göre meme kanseri, larinks kanseri, kolorektal kanser iken; ikinci primer kanserler ise sıklık sırasına göre küçük hücreli dışı akciğer kanseri ile mezotelyoma, meme kanseri ve gastrointestinal sistem (GİS) kanserleri; 14 hastanın ise hem primer hem de ikinci

tümörünün meme kanseri olduğu (144) ,Türkoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların 7'sinde (%5,6) senkron tümör bulunurken 119 (%94,4) hastada saptanmadığı (104), Sarıhan ve ark.'nın yaptığı çalışmada ikinci primeri akciğer kanseri olan 16 hastanın ilk primerlerinin 5 hastada baş-boyun kanseri, 3 hastada meme kanseri, 5 hastada genitoüriner sistem kanseri, 2 hastada kolon kanseri ve 1 hastada akciğer kanseri olduğu (145), Turan ve ark.'nın yaptığı çalışmada eşlik eden ikinci malignite erkeklerde 5 (%7,6) hastada prostat kanseri, 1 (%1,5) hastada mide, 1 (%1,5) hastada mesane kanseri iken; kadın hastalarda 5 (%8,8) hastada endometrium ve 1 (%1,8) hastada meme kanseri saptandığı (107); yapılan tek vakalık bildirimlerde Başkıran ve ark.'nın kolon kanserine eşlik eden liposarkom olgusu (146),Yılmaz ve ark.'nın rektal ve renal malignensilerin birlikteliği (147), Kaya ve ark.'nın rektum adenokarsinomu ve squamoz hücreli akciğer karsinomu (148), Aslan ve ark.'nın kolon adenokarsinomu ve renal hücreli karsinom birlikteliği (149) vakaları bildirilirken bizim yaptığımız çalışmada eşlik eden maligniteler 3 (%1,1) hastada meme kanseri, 2 (%0,7) hastada prostat kanseri, 1 (%0,37) hastada mide kanseri ve KML, 1 (%0,37) hastada mesane kanseri, 1 (%0,37) hastada endometrium kanseri, 1 (%0,37) hastada over kanseri, 1 (%0,37) hastada bazal hücreli karsinom, 1 (%0,37) hastada tiroid kanseri, 1 (%0,37) hastada intraabdominal karsinom olarak saptandı. Veriler literatüre yakındı. Ek hastalığı başka bir malignite olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu da eşlik eden maligniteleri olsa da hastalarda sağkalımı belirleyici patolojinin kolon kanseri olduğu kanısı uyandırdı.

Spesifik olmamakla beraber yapılan çalışmalarda ileri evre kolorektal tümörlerde (Dukes C ve D) CEA değerinde 5 mg/dl'den yüksek değerler saptanmıştır. Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %60- 70'inde CEA seviyesi yüksek saptanmıştır. Sensivitesi %55 ile %89 ve spesifitesi %75 ile %98 arasında değişmektedir. CEA kolorektal kanserde nüks oluşumunu diğer testlerden daha önce gösterirken %30 olguda nükslerinde yükselmemektedir (150, 151).Kocakuşak ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların 14'ünde (%50) CEA değerinin yüksek olduğu, bu yüksekliğin ileri evrelerde (Dukes C ve D) saptandığı (109), Türkoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların 69'unda (%57,5) CEA<6, 51'inde (%42,5) CEA >6 olarak saptandığı ve preoperatif serum CEA düzeyinin sağkalım açısından anlamlı olarak bulunduğu (104) , Özgören ve ark.'nın yaptığı çalışmada opere edilen 53 hastanın 13'ünde CEA düzeyinin yüksek bulunduğu (CA19-9 ile birlikte) (117), Uyanık ve ark.'nın yaptığı çalışmada kolorektal kanser olgularındaki CEA 24.6 ± 22.6 ng/ml olup benign GIS hastaları ve kontrol

grubuna göre anlamlı olarak arttığı; kolorektal kanser tanısı için CEA tayinin sensitivitesi %54 olarak gözlemlendiği, spesifiklik olarak %85 ile CA19-9 dan daha az spesifik olarak değerlendirildiği (152), Yıldırım'ın yaptığı çalışmada CEA için yapılan survi analizinde kanserli dokuda %0-5 oranında immunpozitiflik gözlenen hastalarda ortalama sağ kalım süresi 48.2 ± 10.1 ay iken; %75'den fazla immunpozitiflik gözlenen olgularda ortalama sağ kalım süresinin 37.9 ± 8.7 ay olduğunun gözlemlendiği, bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmazken CEA immunpozitiflik oranı artan hastalarda ortalama sağ kalım sürelerinin daha kısa olduğunun gözlemlendiği (153), Sürmegözlüer ve ark.'nın yaptığı çalışmada kolorektal kanserde ortalama CEA düzeyinin 20,4ng/ml saptandığı (154) gözlenirken bizim çalışmamızda başvuru anındaki CEA düzeyi hastaların 124'ünde (%46,1) 0-5 arası olarak saptandı. CEA düzeyi sağkalım arasında anlamlı fark saptandı. 0-5 arası olanlarda ortalama sağkalım 32,4 ay, CEA düzeyi >1000 olanlarda 16 ay olarak saptandı. Literatürle uyumlu saptandı.

Kolorektal kanserde CA19-9 düzeyiyle ilgili yapılan araştırmalarda Kocakuşak ve ark.'nın yaptığı çalışmada 8 (%29) hastada CA 19-9 değerinin yüksek bulunduğu, bu yüksekliğin ileri evrelerde (Dukes C ve D) saptandığı (109), Özgören ve ark.'nın yaptığı çalışmada 13 olguda preoperatif CA19-9 düzeylerinin yüksek bulunduğu (CEA ile birlikte) (117), Uyanık ve ark.'nın yaptığı çalışmada kolorektal kanserde CA 19-9 (67.1 ± 63 U/ml) saptandığı, benign GIS hastalıkları ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı; kolorektal kanser tanısı için CA 19-9 tayinin sensitivitesi %40 olarak gözlemlendiği, spesifiklik olarak %95 ile CEA dan daha fazla spesifik olarak değerlendirildiği (152), Sürmegözlüer ve ark.'nın yaptığı çalışmada kolorektal kanserde ortalama CA 19-9 düzeyinin 67,9 ng/ml olarak saptandığı (154), Şermet ve ark.'nın yaptığı çalışmada küretif cerrahi öncesi hastaların %21,25'inde CA 19-9 düzeyini yüksek olarak saptandığı (155) gözlenirken bizim çalışmamızda CA 19-9 değerinin hastaların 152'sinde (%56,5) 0-40 arasında olduğu görüldü. CA 19-9 düzeyi 0-40 arasında olanlarda ortalama sağkalım 30,2 ayken, >1000 olanlarda ortalama sağkalım 12 ay olarak saptandı. Bu veri literatürle uyumluydu.

Scheithauer ve ark. ileri evre KRK hastalarında palyatif kemoterapi (FU/FA/Sisplatin) ile destek tedaviyi randomize bir çalışmada karşılaştırmışlar ve ortanca yaşam süresini kemoterapi grubunda 11 ay, destek tedavi grubunda ise 5 ay olarak saptanmış (156), Er ve ark.'nın yaptığı çalışmada genel yaşam süresi 10 ay civarında ,3 yıllık genel sağkalım oranı %38.5, 3 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %15.4 olarak hesaplanırken, kemoterapi

grupları arasında genel yaşam süresi ve progresyona kadar geçen süre arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı; İrinotekan/FU+FA uygulanan grubun yaşam eğrisi incelendiğinde diğer gruplardan daha iyi seyrettiği izlenmekle beraber anlamlı fark bulunmadığı (157), Kurt ve ark.'nın rektum kanserinde yaptığı çalışmada 116 hastanın 92'sine (%79,3) kemoterapi verildiği, 6 kür kemoterapi planlanırken sadece 46 hastada 1 serinin tamamlanabildiği, hastalara $4,74 \pm 2,7$ kür kemoterapi uygulandığı (158) gözlenirken bizim çalışmamızda hastaların 82'si (%30,5) 1 seri kemoterapi, 1'i (%0,4) 9 seri kemoterapi almış olup; 7 (%2,6) hastanın kemoterapi almadığı gözlemlendi. 7 seri kemoterapi alanlarda ortalama sağkalım 90 ay iken 1 seri alanlarda 17 ay olarak saptandı. Kemoterapi almayan 5 kişide ortalama sağkalım 22 ay olarak saptandı.

Kurt ve ark.'nın rektum kanserinde yaptığı çalışmada 116 hastanın 106'sına (%91,4) radyoterapi uygulandığı (158) gözlenirken bizim çalışmamızda 51 (%19) hasta tanı konulduktan sonra radyoterapi aldığı görüldü. Radyoterapi alanlarda ortalama sağkalım 41,3 ay iken almayanlarda 22,7 ay saptandı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Kolorektal kanserli 269 hasta ile yapmış olduğumuz çalışmada hastaların 136'sı (%50,6) erkek, 133'ü (%49,4) kadındı, erkek/kadın oranı 1,02/1 idi.
- Kolorektal kanserli hastaların yaş ortalaması $58,5 \pm 14,3$ idi. Erkeklerde ortalama yaş $58,9 \pm 14$ (29-91), kadınlarda ise $58,2 \pm 14,7$ (19-91) idi
- Kolorektal kanserli hastalarda en sık görülen histolojik tip adenokarinom alt tiplendirmesi bilinmeyen iken, alt tiplendirmesi bilinenlerden orta derece diferansiye adenokarsinom olarak belirlendi.
- Kolorektal kanserli hastalarda hastalığın en sık yerleşim yerinin rektum olduğu gözlenirken, kolon yerleşimleri kendi arasında karşılaştırıldığında en sık sigmoid kolonda yerleşim gösterdiği saptandı.
- Kolorektal kanserli hastalarda 25 hastanın metastaz durumu belirlenemezken en sık metastaz yeri karaciğer olarak saptandı. En sık tespit edilen Evre 4 olarak belirlendi.
- Kolorektal kanserli hastalarda en sık geliş semptomu karın ağrısı olarak saptandı.
- Kolorektal kanserli hastalarda ek hastalık olarak en sık saptanan malignite meme kanseri idi.
- Kolorektal kanserli hastalarda tanı anında CEA düzeyine bakıldığında hastaların büyük çoğunluğunun CEA düzeyi 0-5 arasında saptandı.
- Kolorektal kanserli hastalarda tanı anında CA 19-9 düzeyine bakıldığında hastaların büyük çoğunluğunun CA 19-9 düzeyi 0-40 arasında saptandı.
- Kolorektal kanserli hastalarda alınan kemoterapi serileri değerlendirildiğinde hastaların çoğunluğunun sadece 1 seri kemoterapi alabildiği, kemoterapi alanlarda sağkalımın daha fazla olduğu gözlemlendi.

Kolorektal kanser ülkemizde sıkça görülen kanserler arasındadır. Hastaların %75,4'ünün Evre 3-4 olarak tespit edilmiş olması vakaların önemli bir kısmının ileri evrede tanı aldığını göstermektedir.

Doktora geç başvurma nedeni ile tanı gecikmesi sonucu vakaların çoğu ileri evrede tespit edilmektedir. Toplumun ve özellikle birinci basamak sağlık çalışanlarının kolorektal kanserler için risk oluşturabilecek durumlar açısından bilinçlendirilmesi ve malignite

düşündürebilecek semptomlar yönüyle aydınlatılması, nonspesifik semptomu olan hastaların şikayetlerinin irdelenmesi adına daha etkin çalışmalar yapılabilir. Risk faktörü taşıyan hastaların tarama programlarına alınması, rektal kanama ve obstrüktif patoloji düşündüren semptomları olan hastalarda GGK bakılması, rektosigmoidoskopi, kolonoskopi yapılması erken tanıda oldukça önemlidir.

Sonuç olarak ülkemizde de sık görülen ve yüksek mortaliteye sahip kolorektal kanserlerinin erken tanısına yönelik ileriki zamanlarda ulusal tarama programlarının geliştirilmesi düşünülebilir. Halkın bilinçlendirilmesine yönelik toplantılar düzenlenmesi planlanabilir. Hastaların erken evrede operabl iken yakalanması kolorektal kanserden ölüm insidansını azaltacaktır.



KAYNAKLAR

1. Carruba G, Cocciadiferro L, Di Cristina A, et al. Nutrition, aging and cancer: lessons from dietary intervention studies. *Immun Ageing*, 2016, 13 (1): 1186.
2. You JJ, Liu Y, Kirby J, et al. Virtual colonoscopy, optical colonoscopy, or fecal occult blood testing for colorectal cancer screening: results of a pilot randomized controlled trial. *Trials*, 2015, 16 (1): 296.
3. Valle I, Tramalloni D, Bragazzi N. Cancer prevention: state of the art and future prospects. *J Prev Med Hyg*, 2015, 56 (1): 21-27.
4. Matsuda T, Ono A, Kakugawa Y, et al. Impact of screening colonoscopy on outcomes in colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2015, 45 (10): 900-905.
5. Mayer RJ. Upper Gastrointestinal Tract Cancers. In: Fauci B K, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed. McGraw-Hill Education, 2015: 573-578.
6. Ihnát P, Vávra P, Zonča P. Treatment strategies for colorectal carcinoma with synchronous liver metastases: Which way to go? *World J Gastroenterol*, 2015, 21(22): 7014-7021.
7. Parikh RC, Du XL, Morgan RO, Lairson DR. Patterns of Treatment Sequences in Chemotherapy and Targeted Biologics for Metastatic Colorectal Cancer: Findings from a Large Community-Based Cohort of Elderly Patients. *Drugs-Real World Outcomes*, 2016, 3(1): 69-82
8. Heald RJ, Moran BJ, editors. Embryology and anatomy of the rectum. *Semin Surg Oncol*, 1998, 15(2): 66-71
9. Corman ML. *Colon and rectal surgery*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2012: 2-24.
10. Rosai J. Gastrointestinal tract. *Large Bowel in Rosai and Ackerman's surgical pathology*, 10th ed. Philadelphia, Elsevier Health Sciences, 2011: 731-802.
11. Mills SE. *Histology for Pathologists*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2012: 673-96
12. Kuşakçioğlu Ö. *Kolorektal Kanser Hastalıkları*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2003: 1-27
13. Cooper HS. Intestinal Neoplasms. In: Mills SE, editor. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*, 6th ed. Wolters Kluwer Health, 2015: 1505-1576.

14. Kodner I, Fry RD, Fleshman JW, et al. Colon, rectum and anus. In: Schwartz S, Shires T, Spencer F, Husser CW, editors. *Principles of surgery*, 7th ed. New York, Mc Graw Hill Co, 1999: 1265-1382.
15. Colon Cancer: National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2015 [Erişim tarihi:20.06.2017] Web sayfası: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
16. Kolorektal Kanser Taramaları: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu;2014 [Erişim tarihi:20.06.2017] Web sayfası: <http://kanser.gov.tr/Dosya/Bilgi-Dokumanlari/raporlar/kolorektal.pdf>.
17. Valle I, Tramalloni D, Bragazzi NL. Cancer prevention: state of the art and future prospects. *J Prev Med Hyg*, 2015, 56(1): 21-27.
18. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 2010, 138(6):2029-2043. e10.
19. Gonen Ö. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi. *T Klin J Surgery*, 2004, 9(1): 11-14.
20. Majerus E, Birnbaum E, Picus J. Colorectal Malignancies. İn: Govindan R, Arquette M (Eds.). *The Washington Manual of Oncology*, 6th ed. Philadelphia, Lippincott WW, 2002: 191-202.
21. Kumar V, Abbas AK, JC A. Ağız Boşluğu ve Gastrointestinal Kanal. İinde: Tuzlalı S, Glloęlu M, evikbař U, editr. *Robbins Temel Patoloji*, 9th ed. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2013: 505-514.
22. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann of Intern Med*, 2004, 140(8): 603-613.
23. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, et al. Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Nati Cancer Inst*, 1995, 87(4): 265-273.
24. Ye W, Romelsj A, Augustsson K, et al. No excess risk of colorectal cancer among alcoholics followed for up to 25 years. *Br J Cancer*, 2003, 88(7): 1044-1046.
25. American Cancer Society; [Erişim Tarihi: 08 temmuz 2017] web sayfası: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-028312.pdf>
26. Klabunde C, Cronin KA, Breen N, et al. Trends in colorectal cancer test use among vulnerable populations in the US. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011,20(8): 1611-1621

27. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*, 1994, 331(25): 1669-1674.
28. Otake S, Takeda H, Suzuki Y, et al. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: evidence for participation of insulin resistance. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(10): 3642-3646.
29. Libutti SK, Saltz LB, Willett CG, Levine RA. Cancer of the colon. In: De Vita VT HS, Rosenberg SA, editor. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*, 10 ed. Philadelphia, Wolters Kluwer Health, 2015: 768-812.
30. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *Jama*, 2008, 300(23): 2765-2778.
31. Parajuli R, Bjerkaas E, Tverdal A, et al. The increased risk of colon cancer due to cigarette smoking may be greater in women than men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22(5): 862-871.
32. Gillen C, Andrews H, Prior P, Allan R. Crohn's disease and colorectal cancer. *Gut*, 1994, 35(5): 651-655.
33. Erarslan E, Türkay C. Kolorektal Kanser Etiyolojisi ve Predispozan Faktörler. *Güncel Gastroenteroloji*, 2007,11(1): 19-26.
34. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. *N Eng J Med*, 1996, 334(2): 82-87.
35. Vogelstein B. Genetic testings for cancer: the surgeon's critical role. Familial colon cancer. *J Am Coll Surg*, 1999, 188(1): 74-79.
36. Christine AL, Lacubuzio D, Elizabeth M. Epithelial neoplasms of the colorectum. *Gastrintestinal and Liver Pathology*, Churchill Livingstone Elsevier, 2005: 367-394.
37. Meyskens FL, McLaren CE, Pelot D, et al. Difluoromethylornithine plus sulindac for the prevention of sporadic colorectal adenomas: a randomized placebo-controlled, double-blind trial. *Cancer Prev Res*, 2008, 1(1): 32-38.
38. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. The gastrointestinal tract. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 9th ed. Philadelphia, Elsevier Health Sciences, 2014: 507-518.
39. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med*, 1994, 46: 371-379.

40. Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization (WHO) Classification of Tumors. Pathology and Genetics Tumors of the Digestive System, IARC press Lyon, 2000: 126-130
41. Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. *Lancet Oncol*, 2011, 12(1): 49-55.
42. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *Jama*, 2005, 294(8): 914-923.
43. GarcíaRodríguez LA, Huerta-Alvarez C. Reduced incidence of colorectal adenoma among long-term users of nonsteroidal antiinflammatory drugs: a pooled analysis of published studies and a new population-based study. *Epidemiology*, 2000, 11(4): 376-381.
44. Smalley W, Ray WA, Daugherty J, Griffin MR. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and incidence of colorectal cancer: a population-based study. *Arch Intern Med*, 1999, 59(2):161-166.
45. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *Jama*, 2005, 293(1): 86-89.
46. Park Y, Leitzmann MF, Subar AF, et al. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med*, 2009, 169(4): 391-401.
47. Jass JR. Pathogenesis of colorectal cancer. *Surg Clin North Am*, 2002, 82(5): 891-904.
48. Burch J. Anatomy and Physiology of the Urinary and Gastrointestinal System. *Stoma Care*, 2008: 14.
49. Steele GD, Jessup LM, Winchester DP, et al. Clinical highlights from the national Cancer Data Base: 1995. CA: *Cancer J Clin*, 1995, 45(2): 102-111.
50. Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD, et al. The national cancer data base report on colon cancer. *Cancer*, 1996, 78(4): 918-926.
51. Türkçapar N, Özden A. Tümör Markırları ve Klinik Önemi: *Güncel Gastroenteroloji*, 2005, Aralık : 271-281
52. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*, 2006, 313(5795): 1960-1964.

53. DeVita VT, Lawrence ST, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: *Principles & practice of oncology*, 9th ed: Lippincott Williams & Wilkins, 2015: 1089
54. Buyukdogan M. Kolorektal kanserde genetik ve etiyolojik faktorler. *Selcuk Tip Dergisi*, 2009, 25(3): 171-180.
55. E.Topuz, C.Demir. Sindirim Sistemi kanserlerinde epidemiyoloji.İçinde: E.Topuz, N.F.Aykan editörler. *Sindirim Sistemi Kanseri, Biyoloji, Patoloji, Tanı-Tedavi*, İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü Yayınları 5, 1998: 3-11.
56. Engin K. *Meme Kanseri*, İstanbul, Nobel Kitabevleri, 2005: 652
57. Ayyıldız MO, Kızılay E, Müftüoğlu E. Tümör markırları ve klinik kullanım alanları. *T Klin J Med Sci*, 1999, 19(2): 114-122.
58. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med*, 1986, 104(1): 66-73.
59. Ritts RE, Del Villano BC, Go VL, et al. Initial clinical evaluation of an immunoradiometric assay for CA 19-9 using the nci serum bank. *Int J Cancer*, 1984, 33(3): 339-345.
60. Gupta MK, Arciaga R, Bocci L, et al. Measurement of a monoclonal-antibody-defined antigen (CA 19-9) in the sera of patients with malignant and nonmalignant diseases comparison with carcinoembryonic antigen. *Cancer*, 1985, 56(2): 277-283.
61. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem*, 2001, 47(4): 624-630.
62. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, et al. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2002, 137(2): 132-141.
63. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. *Jama*, 2003, 289(10): 1288-1296.
64. Christine A, Elizabeth M. *Gastrointestinal and liver pathology*, 2nd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2005: 600-602.
65. Küpelioglu AA. Kolorektal Kanserde Histopatoloji. *T Klin J Surgery*, 2004, 9(1): 25-27.
66. Qizilbash A. Pathologic studies in colorectal cancer. A guide to the surgical pathology examination of colorectal specimens and review of features of prognostic significance. *Pathol Annu*, 1981, 17:1-46.
67. Doğusoy G. Kolon Kanserinin Patolojik Özellikleri. Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları, İstanbul, Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği, 2003: 413-420

68. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*, 2000, 124(7): 979-994.
69. Rosai J. Gastrointestinal Tract -Large Bowel. *Rosai and Ackerman's surgical pathology*, 10th ed. Elsevier Health Sciences, 2011: 731-803
70. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, et al. Colon and rectum. AJCC cancer staging atlas, Springer, 2012: 185-201.
71. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system, World Health Organization; 2010.
72. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger A, Stemmermann G, et al. Carcinomas and other epithelial and neuroendocrine tumors of the large intestine. *Gastrointestinal pathology an atlas and text*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1999: 909-1068.
73. Akkoca AN, Yanik S, Özdemir ZT, et al. TNM and Modified Dukes staging along with the demographic characteristics of patients with colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(9): 2828.
74. Christine A, Lacobuzio DR, Elizabeth M. Epithelial neoplasms of the colorectum. *Gastrointestinal and Liver Pathology*, 2nd ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2005: 367-394.
75. Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Diseases of the colon & rectum*, 1988, 31(1): 33-41.
76. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology*, 1997, 112(4): 1096-1102.
77. Chapuis P, Dent O, Fisher R, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg*, 1985, 72(9): 698-702.
78. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, et al. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer*, 1994, 73(8): 2076- 2082.

79. Edge SB, Byrd DR, Compton C, et al. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 2010 Jun, 17(6): 1471-1474
80. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS. The prognostic value of the modifications of the Dukes' C class of colorectal cancer. An analysis of the NSABP clinical trials. *Ann Surg*, 1986, 203(2): 115-122.
81. 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): 602-610.
82. Goldstein NS, Armin M. Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on cancer stage IV colon adenocarcinoma : implications for a standardized scoring system . *Cancer*, 2001, 92(5): 1331-1346.
83. Nagtegaal ID, Tot T, Jayne DG, et al. Lymph nodes, tumor deposits, and TNM: are we getting better? *J Clin Oncol*, 2011, 29(18): 2487-2492.
84. Waldman S, Hyslop T, Schulz S, et al. A prospective multicenter study of guanylyl cyclase C (GCC), quantified by the reverse transcriptase-polymerase chain reaction (qRT-PCR), as a prognostic marker of occult metastases in lymph nodes of pN0 colorectal cancer patients. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15_suppl): 11011.
85. Rahbari NN, Bork U, Motschall E, et al. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2012, 30(1): 60-70.
86. Mulcahy H, Skelly M, Husain A, O'donoghue D. Long-term outcome following curative surgery for malignant large bowel obstruction. *Br J Surg*, 1996, 83(1): 46-50.
87. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer*, 2012, 118(3): 628-638.
88. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A. Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor for survival in colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 17(2): 311-318.
89. Willett CG, Goldberg S, Shellito PC, et al. Does postoperative irradiation play a role in the adjuvant therapy of stage T4 colon cancer? *Cancer J Sci Am*, 1999, 5(4): 242-247.

90. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer*, 2002, 94(9): 2511-2516.
91. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiah M, et al. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(8): 689-697.
92. Najjia N. Mahmoud, Joshua I.S. Bleier, Cary B.Aarons, et al. Colon and Rectum. In: Townsend Jr CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston textbook of surgery*, Elsevier Health Sciences, 2016: 1360-1370
93. Welton, Mark L, et al. Colon, Rectum and Anus. In: Norton J, Bollinger RR, Chang AE, Lowry SF. *Surgery: basic science and clinical evidence*, 2nd ed. Springer, 2012: 1011-1110
94. Astler VB, Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg*, 1954, 139(6): 846-852.
95. Schaeybroeck SV, Lawler M, Johnston B, et al. Colorectal Cancer. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, et al. *Abeloff's clinical oncology*, 5th ed. Elsevier Health Sciences, 2013: 1278-1335.
96. Lee JJ, Chu E. Sequencing of antiangiogenic agents in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*, 2014, 13(3): 135-44.
97. Chu E. An update on the current and emerging targeted agents in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*, 2012, 11(1): 1-13.
98. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research Washington DC, 2007, chapter 7: 280-289
99. Türkiye'de Kanser Önleme ve Taramaları: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu;2014 [Erişim tarihi:08.07.2017] Web sayfası: <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-kayitciligi/108-t%C3%BCrkiyede-kanser-kayitcigi.html>.
100. Lin JT, Wang WS, Yen CC, et al. Outcome of colorectal carcinoma in patients under 40 years of age. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20(6): 900-905.
101. Boyle P, Leon ME. Epidemiology of colorectal cancer. *Br Med Bull*, 2002, 64(1): 1-25.
102. Özkan ÖF, Kaya Ü, Güner A, ve ark. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde kolorektal kanser hastalarının demografik dağılımı ve hastalık özellikleri. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 2012, 5(3):132-135.

103. Gürsoy Ş, Er Ö, Canöz Ö, ve ark. Kayseri ve yöresinde kolon kanserlerinin özellikleri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2003, 2(2): 60-63.
104. Türkoğlu A, Çetinkaya Z, Girgin M, ve ark. Kolorektal kanserlerde prognostik faktörler. *Dicle Tıp Dergisi*, 2014, 41(4): 724-731.
105. Coşkun A, Yaşa MH, Ayvaz Ö, ve ark. Aydın Bölgesindeki Kolon Kanserlerinin Özellikleri. *Nobel Med*, 2012, 8(2): 22-25.
106. Kısaoğlu A, Özoğlu B, Aköz A, ve ark. Obstrüktif kolorektal kanserli hastalarda cerrahi tedavi sonuçları. *Dicle Tıp Dergisi*, 2013, 40(3): 401-405.
107. Yalçın BM, Turan E, Yücel İ, Ünal M. İlk kez tanı konan kolorektal kanser hastalarının epidemiyolojik özellikleri. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 2012, 16(4): 169-77.
108. İzbul T, Müderriszade M. KKTC’de kolorektal kanserli olguların retrospektif irdelenmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2003, 2(1) :7-10.
109. Kocakuşak A, Yaşar MA, Güler N, ve ark. Kolorektal kanserli 45 ve 45 yaş altı hastaların retrospektif değerlendirilmesi. *Haseki Tıp Bülteni*, 2011, 49:110-113.
110. Dorudi S, Steele RJ, McArdle CS. Surgery for colorectal cancer. *Br Med Bull*, 2002, 64(1): 101-118.
111. Killingback M, Barron P, Dent OF. Local recurrence after curative resection of cancer of the rectum without total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum*, 2001, 44(4): 473-483.
112. Haggard FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg*, 2009, 22(04): 191-197.
113. Alıcı S, İzmirli M, Doğan E. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran kanser hastalarının epidemiyolojik değerlendirilmesi. *Türk Onkoloji Dergisi*, 2006, 21(2): 87-97.
114. Shaib YH, Rabaa E, Qaseem T. The site distribution and characteristics of colorectal adenomas in Hispanics: a comparative study. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(8): 2100-2102.
115. Kullavanijaya P, Rerknimitr R, Amornrattanakosol J. A retrospective study of colorectal cancer patients in King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai*, 2002, 85: 85-90.
116. Thobaben M. Assessment and screening for colorectal cancer. *Home Care Provid*, 1999, 4(3): 100-101.

117. Özgören E, Kisli E, Aydın M, ve ark. Kolorektal kanserlerde tedavi yaklaşımlarımız. *Van Tıp Dergisi*, 2001, 8: 124-127.
118. Gündeş E, Çakır M, Küçükkartallar T, ve ark. Primer Kolorektal Lenfoma Deneyimlerimiz. *Haseki Tıp Bulteni*, 2014, 52(2): 89-92.
119. Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli K, Meysamie A, Hedayat A. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal disease*, 2009, 11(2): 157-161.
120. Küçüköner M, Kaplan MA, İnal A, Urakci Z, Nas N, Isikdogan A. Kolorektal kanserler: Tek merkez 12 yıllık sonuçları. *J Clin Exp Invest*, 2013, 4(2): 208-212.
121. Ferlay J. (GLOBOCAN 2002) Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No. 5, version 2.0.[Erişim Tarihi: 8 Temmuz 2017] Available from: <http://www-depdb.iarc.fr/globocan/GLOBOframe.htm>. 2004.
122. Karlıkaya C, Öztuna F, Solak ZA, ve ark. Tütün kontrolü. *Toraks Dergisi*, 2006, 7(1): 51-64.
123. Kutlu R, Demirbaş N, Börüban MC, Güler T. Sigara içmeye atfedilebilen kanser türleri ve sosyodemografik özellikleri. *Türk Onkoloji Dergisi*, 2014, 29(3): 81-88.
124. Buyukdogan M, Boruban MC, Artac M, Demirel S. Kolorektal Kanserli Hastalarda Sitokrom P450 (CYP2C9 ve CYP2C19) Genetik Polimorfizm Sıklığı. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi*, 2009, 19(3): 134-139.
125. Özer Ö, Aras N, Çelik KS, ve ark. Kolorektal Kanserinin Sult1A1 (Sülfotransferaz) R213H Polimorfizmi ve Sigara Kullanımı ile Risk Değişiminin Araştırılması. *Kolon Rektum Hast Derg*, 2014, 24: 35-40.
126. Kushi LH, Byers T, Doyle C, et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(1): 30-67.
127. Tan A, Yakut M, Kaymakçioğlu N, ve ark. Kolorektal Karsinomlarda Cerrahi Tedavi Sonuçları (150 Vakanın Retrospektif Analizi). *Ulus Cerr Derg*, 1998, 14(1): 27-32
128. Sayek İ. Kolorektal karsinomlar. İçinde: Sayek İ, editör. *Temel Cerrahi*, 3.th ed. Ankara, Güneş Kitabevi, 2009: 489-494.
129. Çayır K, Bilici M, Tekin SB, ve ark. Evre II-III kolon kanserli hastalarda adjuvan tedavinin yan etki profilinin değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 2010, 37(2): 145-150.
130. Onuk E, Tekin E. Kolon ve rektum kanserleri. *Genel Cerrahi Atlas*, 2000: 574-580.

131. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, et al. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg*, 1983, 198(6): 743-752.
132. Sjo O, Lunde O, Nygaard K, Sandvik L, Nesbakken A. Tumour location is a prognostic factor for survival in colonic cancer patients. *Colorectal Dis*, 2008, 10(1): 33-40.
133. Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Prognostic factors in 1,138 Iranian colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis*, 2008, 23(7): 683-688.
134. Ünalp HR, Akgüner T, Kamer E, ve ark. İleri Evre Kolorektal Kanserlerde Palyatif Rezeksiyonların Ortalama Sağ Kalıma Etkisi. *Tepecik Eğit Hast Derg*, 2005, 15(2): 105-109
135. Sule A, Mandong B, Iya D. Malignant colorectal tumours: a ten year review in Jos, Nigeria. *West Afr J Med*, 2000, 20(4) :251-255.
136. Ruo L, Gougoutas C, Paty PB, et al. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. *J Am Coll Surg*, 2003, 196(5): 722-728.
137. Liu SK, Church JM, Lavery IC, Fazio VW. Operation in patients with incurable colon cancer—is it worthwhile? *Dis Colon Rectum*, 1997, 40(1): 11-14.
138. Mäkelä J, Haukipuro K, Laitinen S, Kairaluoma M. Palliative operations for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 1990, 33(10): 846-850.
139. McArdle C, Hole D. Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *BMJ*, 1991, 302(6791): 1501-1505.
140. Newland RC, Chapuis PH, Pheils MT, MacPherson JG. The relationship of survival to staging and grading of colorectal carcinoma: a prospective study of 503 cases. *Cancer*, 1981, 47(6): 1424-1429.
141. Menteş BB, Ege B, Üner A, Yüksel O, ve ark. Kolorektal Kanserlerin Tedavi Sonuçları: Tek Merkezli, 200 Vakalık Seri. *Gazi Medical Journal*, 2007, 18(3): 97-103
142. Shikhani AH, Matanoski GM, Jones MM, et al. Multiple primary malignancies in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1986, 112(11): 1172-1179.
143. Healy MJ, Murphy E, Taub J, Azzari R. Multiple (five) primary malignant lesions. *Am J Surg*, 1970, 119(3): 343-347.
144. Doğu GG, Yaren A, Taşköylü BY, ve ark. Senkron ve metakron çift primer kanserli hastalarımız: tek merkez deneyimi. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 2012, 5(1): 1-4

145. Sarıhan S, Gebitekin C, Yerci Ö, ve ark. Bir olgu nedeniyle ikinci primer akciğer karsinomlarının değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2004, 30(1): 47-52.
146. Başkiran A, Barut B, Ünal B. Kolon Adenokarsinomuna Eşlik Eden Eş Zamanlı Liposarkom. *CausaPedia*, 2014, 3: 794
147. Yılmaz M, Terzi A, Özgör D, ve ark. Primer Rektal ve Renal Malignansilerin Seyrek Birlikteliği. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, 2003, 10(3): 159-161.
148. Kaya AO, Yıldız R, Öztürk B, ve ark. Eş Zamanlı Skuamöz Hücreli Akciğer Karsinomu ve Rektum Adenokarsinomu Birlikteliği: Olgu Sunumu. *Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi*, 2008, 18(1): 42-45.
149. Aslan Y, Kalender ME, Türk HM, ve ark. Renal Hücreli Karsinom ve Kolon Adenokarsinom Birlikteliği. *Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi*, 2007, 17(2): 98-102.
150. Meyerhardt JA, Mayer RJ, editors. Follow-up strategies after curative resection of colorectal cancer. *Semin Oncol*, 2003, 30(3):349-360.
151. Kievit J. Follow-up of patients with colorectal cancer: numbers needed to test and treat. *Eur J Cancer*, 2002, 38(7):986-999.
152. Uyanık DBS, Şahin DYN, Sönmez DS, ve ark. Kolorektal Kanselerde CEA, CA 19-9 ve CA 125 Düzeyleri. *T Klin Gastroenterohepatoloji*, 1993, 4: 238-242.
153. Yıldırım, F. Kolorektal kanserde mast hücre dansitesi ile mikrodamar yoğunluğu, VEGF, EGFR, P53, Ki-67, CEA ekspresyonunun prognostik önemi.(Yayınlanmamış Doktora Tezi). Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, 2008.
154. Sürmegözlüer O,Uluçay Ö. Genel Cerrahi Kliniğinde Yatan Hastalarda AFP, CEA, CA19-9, CA125 ve PSA Düzeylerinin Analizi. *Konuralp Tıp Dergisi*, 2013, 5(3): 13-17.
155. Şermet M, Celayir F, Baykan A. Küratif rezeksiyon yapılan rektum kanseri olgularında ameliyat sonrası sağkalıma etki eden prognostik faktörlerin analizi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 2013, 47(3): 138-146.
156. Scheithauer W, Rosen H, Kornek G-V, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ*, 1993, 306(6880): 752-755.
157. Er Ö, Coşkun HŞ, Altınbaş M, ve ark.İleri Evre Kolorektal Kanserin Tedavi sinde Erciyes Üniversitesi Sonuçları.*Erciyes Tıp Dergisi*, 2003, 25(3): 144-149

158. Kurt N, Gülmez S, Torlak OA, Öncel M, Kement M, Gemici C, et al. Rektum kanseri tedavisinde son altı yıllık tecrübemiz. *Kartal Eğitim Ve Araştırma Tıp Dergisi*, 2002, 13(2): 79-82

