

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOLOREKTAL KANSER TANILI HASTALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ahmet Faik Cem ÖKCESİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Muammer BİLİCİ

ZONGULDAK

2024

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOLOREKTAL KANSER TANILI HASTALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ahmet Faik Cem ÖKCESİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Muammer BİLİCİ

ZONGULDAK

2024

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresi boyunca bilgi ve birikimleriyle yetiştirmeme katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Şehmus ERTOP olmak üzere tüm öğretim üyelerimize,

Bilgi ve tecrübesiyle tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesindeki katkılarından, meslek hayatımda bana katmış olduğu birikimlerden dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Muammer BİLİCİ'ye,

Beni bugünlere getiren, evlatları olmaktan gurur duyduğum sevgili annem Deniz ÖKCESİZ ve sevgili babam Abdullah ÖKCESİZ'e, canım kardeşlerim Dilvin Rudil ÖKCESİZ ve Ethem Onat ÖKCESİZ'e, destekleriyle yanımda olan sevgili eşimin ailesine,

Bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan sevgili eşim Şahvez Ceren PEKER ÖKCESİZ'e,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Alihan BİLGİN, Dr. Doğan ASLAN, Dr. Doğançan YILMAZ, Dr. Güldeniz Gizem SÜREN, Dr. Huriye Aslı AKTAŞ, Dr. Nejdak AKTAŞ başta olmak üzere tüm değerli hekim arkadaşlarıma hayatıma kattıkları güzellikler için içtenlikle teşekkür ederim.

Zonguldak 2024

Dr. Ahmet Faik Cem ÖKCESİZ

ÖZET

Ahmet Faik Cem ÖKCESİZ, Kolorektal Kanser Tanılı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2024

Amaç: Çalışmamızda kolorektal kanser tanılı hastaların genel özelliklerinin, klinik ve laboratuvar bulgularının, histopatolojik özelliklerinin, aldığı tedavilerin ve sağkalım verilerinin değerlendirilmesi planlandı.

Materyal ve Method: Bu çalışma, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi (ZBEÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Polikliniği'ne Ocak 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran hastaların HBYS (Hastane Bilgi Yönetim Sistemi) üzerinden dosya arşivi taranarak retrospektif olarak yapıldı. Çalışmaya dosya verileri kullanılabilir, 18 yaşın üzerinde, kolorektal kanser tanılı hastalar dahil edilmiştir. 18 yaşın altındaki hastalar ve gebeler çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, epikriz bilgileri, radyolojik görüntüleri, laboratuvar sonuçları, patoloji ve tedavi raporları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 172 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama tanı yaşı $59,82 \pm 13,72$ yıl olarak hesaplandı. Hastaların 62'si (%36,00) kadın, 110'u (%64,00) erkekti. 64 (%37,2) hastanın sigara kullanımı öyküsü varken 108 (%62,8) hastanın sigara kullanmadığı görüldü. 110 (%64) hastanın eşlik eden hastalığı varken 62 (%36) hastada herhangi bir eşlik eden hastalık yoktu. KY ve CABG öyküsü olan hastaların ortalama sağkalım süresi, olmayanlara göre anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,039$). Çalışmamızdaki sağ kolon yerleşimli tümörlerde anemi görülme oranı sol kolondan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,008$). Sol kolonda hematokezya ve barsak hareketlerinde değişiklik görülme oranı sağa göre anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,030$). Tanı anında 17 (%9,9) hasta evre 1, 70 (%41,9) hasta evre 2, 38 (%22) hasta evre 3, 45 (%26,2) hasta evre 4 olarak saptandı. 2 (%1,2) hastada evreleme yapılamadı. Hastaların 45'inde (%26,2) tanı anında metastaz mevcutken 127 (%73,8) hastada metastaz mevcut değildi. Metastaz yerlerine göre değerlendirildiğinde sırasıyla 37'sinde (%82,2) karaciğer, 15'inde (%8,72) çoklu metastaz, 13'ünde (%28,8) periton, 9'unda (%20) akciğer, 5'inde (%11,11) kemik, 1'inde (%2,2) beyin metastazı görüldü. 154 (%89,5) hastada adenokarsinom, 13 (%7,6) hastada müsinöz karsinom, 2 (%1,2) hastada nöroendokrin tümör, 2 (%1,2) hastada taşlı

yüzük hücreli karsinom, 1 (%0,58) hastada malign mezenkimal tümör saptandı. LVI olan hastaların ortalama sağkalım süresi $79,29 \pm 5,90$ ay iken LVI olmayanlarda ortalama sağkalım süresi $85,82 \pm 3,55$ ay saptandı. LVI olan ve olmayan hastalarda ortalama sağkalım süreleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,375$). PNI olan hastaların ortalama sağkalım süresi $73,40 \pm 5,62$ ay iken PNI olmayan hastalarda ortalama sağkalım süresi $89,85 \pm 3,44$ ay saptandı. PNI olan ve olmayan hastalarda sağkalım süreleri açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,014$). Çalışmamızdaki hastaların %24'ü K-ras mutant, %20'si K-ras wild, %56'sının ras mutasyonu durumu bilinmiyordu. K-ras mutasyonu için her iki cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,873$) Preoperatif CEA düzeylerine ulaşılabilen 152 hastanın 71'inde (%46) CEA seviyeleri yüksek, 81'inde (%54) normal bulundu. CEA düzeyi yüksek olan hastalarda ortalama sağkalım süresi CEA düzeyi normal olanlara göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,000$). Preoperatif CA 19-9 düzeylerine ulaşılabilen 164 hastanın 33'ünde (%19) CA19-9 yüksek, 133'ünde (%81) normal saptandı. Preoperatif CA 19-9 düzeyi yüksek olan hastalarda ortalama sağkalım süresi CA 19-9 düzeyi normal olanlara göre anlamlı derecede düşük idi ($p=0,000$). Hastaların 113 aylık takip dönemi incelendiğinde çalışmamızdaki 172 hastadan 133'ünün (%77) adjuvan kemoterapi almış olduğu görüldü. 46 rektum kanseri hastanın 22'sine (%48) neoadjuvan, 10'una (%22) adjuvan radyoterapi verildiği görüldü. 14'üne (%30) komorbidite ve ileri evre hastalık varlığı nedeniyle radyoterapi uygulanmadığı görüldü. Evre 4 kolorektal kanser hastalarından 7 (%15) tanesinin palyatif radyoterapi aldığı saptandı. Palyatif radyoterapinin sağkalım üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü. Palyatif radyoterapi almayan hastalarda ortalama sağkalım süresi $17,33 \pm 5,05$ ay ve medyan sağkalım süresi $12,00 \pm 4,90$ ay olarak saptandı. Palyatif radyoterapi alanlarda ise ortalama sağkalım süresi $30,31 \pm 4,08$ ay, medyan sağkalım $23,00 \pm 3,64$ aydı.

Sonuç: Çalışmamızda literatür verilerine benzer olarak hastaların prognozunda tanı anındaki evre, kalp yetmezliği koroner bypass gibi komorbiditelerin varlığı, yüksek CEA ve CA 19-9 düzeyleri, perinöral invazyon varlığının önemli rol oynadığı saptanmıştır. En sık görülen histolojik tip adenokarsinomdur. Rektum ve rektosigmoid tutulumun ağırlıklı olduğu göz önüne alındığında rektosigmoidoskopi tanı aşamasında pek çok vakada faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: *Kolorektal kanser, prognoz, sağkalım oranı, retrospektif çalışma*

ABSTRACT

Ahmet Faik Cem ÖKCESİZ, A Retrospective Study of Colorectal Cancer Patients, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis,

Aim: Our study was conducted to evaluate the general characteristics, clinical and laboratory findings, histopathological features, treatments received and survival data of colorectal cancer patients.

Materials and Methods: This study was conducted retrospectively by scanning the file archives of patients who applied to the Oncology Polyclinic of Zonguldak Bülent Ecevit University (ZBEU) Faculty of Medicine Hospital between January 2015 and December 2020 via HBYS (Hospital Information Management System). The study included patients with available file data, over the age of 18, and diagnosed with colorectal cancer. Patients under the age of 18 and pregnant women were not included in the study. The patients' age, gender, epicrisis information, radiological images, laboratory results, pathology and treatment reports were evaluated.

Results: A total of 172 patients were included in the study. The mean age at diagnosis was calculated as 59.82 ± 13.72 years. 62 (36.00%) of the patients were female and 110 (64.00%) were male. While 64 (37.2%) of the patients had a history of smoking, 108 (62.8%) did not. 110 (64%) of the patients had comorbidities, while 62 (36%) had no comorbidities. The mean survival time of patients with a history of coronary artery bypass grafting (CABG) and heart failure (HF) was significantly lower compared to those without ($p=0.001$, $p=0.039$, respectively). In our study, the rate of anemia was significantly higher in right-sided colon tumors compared to left-sided colon ($p=0.008$). The rate of hematochezia and changes in bowel habits was significantly higher in the left colon compared to the right ($p=0.004$, $p=0.030$). At the time of diagnosis, 17 (9.9%) patients were stage 1, 70 (41.9%) were stage 2, 38 (22%) were stage 3, and 45 (26.2%) were stage 4. Staging could not be performed in 2 (1.2%) patients. Metastases were present in 45 (26.2%) of the patients at the time of diagnosis, while no metastases were present in 127 (73.8%) patients. According to the metastasis sites, 37 (82.2%) had liver metastases, 15 (8.72%) had multiple metastases, 13 (28.8%) had peritoneal metastases, 9 (20%) had lung metastases, 5 (11.11%) had bone metastases, and 1 (2.2%) had brain metastases.

Adenocarcinoma was detected in 154 (89.5%) of the patients, mucinous carcinoma in 13 (7.6%), neuroendocrine tumor in 2 (1.2%), signet ring cell carcinoma in 2 (1.2%), and malignant mesenchymal tumor in 1 (0.58%). The mean survival time of patients with lymphovascular invasion (LVI) was 79.29 ± 5.90 months, while the mean survival time of those without LVI was 85.82 ± 3.55 months. There was no significant difference in mean survival times between patients with and without LVI ($p=0.375$). The mean survival time of patients with perineural invasion (PNI) was 73.40 ± 5.62 months, while the mean survival time of those without PNI was 89.85 ± 3.44 months. There was a significant difference in survival times between patients with and without PNI ($p=0.014$). 24% of the patients in our study had K-ras mutations, 20% had wild-type K-ras, and the ras mutation status was unknown in 56%. There was no significant relationship between K-ras mutation and gender ($p=0.873$). Preoperative CEA levels were high in 71 (46%) of the 152 patients whose preoperative CEA levels were available, and normal in 81 (54%). The mean survival time of patients with high CEA levels was significantly lower compared to those with normal CEA levels ($p=0.000$). Preoperative CA 19-9 levels were high in 33 (19%) of the 164 patients whose preoperative CA 19-9 levels were available, and normal in 133 (81%). The mean survival time of patients with high preoperative CA 19-9 levels was significantly lower compared to those with normal CA 19-9 levels ($p=0.000$). In the 113-month follow-up period of the patients, 133 (77%) of the 172 patients in our study received adjuvant chemotherapy. 22 (48%) of the 46 rectal cancer patients received neoadjuvant radiotherapy, and 10 (22%) received adjuvant radiotherapy. 14 (30%) did not receive radiotherapy due to comorbidities and advanced stage disease. 7 (15%) of the stage 4 colorectal cancer patients received palliative radiotherapy. Palliative radiotherapy was found to have no statistically significant effect on survival. The mean survival time of patients who did not receive palliative radiotherapy was 17.33 ± 5.05 months and the median survival time was 12.00 ± 4.90 months. In those who received palliative radiotherapy, the mean survival time was 30.31 ± 4.08 months, and the median survival time was 23.00 ± 3.64 months.

Conclusion: In our study, as in the literature data, it was determined that the stage at diagnosis, the presence of comorbidities such as heart failure and coronary bypass, high CEA and CA 19-9 levels, and the presence of perineural invasion play an important role in the prognosis of patients. The most common histological type is adenocarcinoma.

Considering that rectum and rectosigmoid involvement are predominant, rectosigmoidoscopy will be beneficial in many cases during the diagnosis phase.

Key words: *Colorectal cancer, prognosis, survival rate, retrospective study.*



İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Kolon Anatomisi	3
2.3. Kolon Histolojisi	5
2.4. Kolon Fizyolojisi	6
2.5. Etyoloji	6
2.5.1. Genetik Faktörler	6
2.5.2. Polipler	8
2.5.3. Yaş	9
2.5.4. İnflamatuvar Barsak Hastalığı	9
2.5.5. Abdominopelvik Radyasyon	9
2.5.6. Diyet	10
2.5.7. Obezite	10
2.5.8. Metabolik Hastalıklar	10
2.5.9. Irk ve Cinsiyet	11
2.5.10. Tütün ve Alkol	11
2.5.11. Diğer Risk Faktörleri	11
2.6. KRK Histopatolojisi ve Moleküler Mekanizması	12
2.7. Kolorektal Kanser Patogenezi	14
2.8. Kolorektal Kanser Gelişiminin Moleküler Temeli	15
2.8.1. APC/β-katenin yolağı (Kromozomal İnstabilite Yolağı)	15
2.8.2. Mikrosatellit İnstabilite Yolağı	16
2.8.3. CpG Adacık Metilatör Fenotipi	17
2.9. Klinik Bulgular ve Laboratuvar Özellikleri	17
2.10. Prognostik Faktörler	18
2.11. Kolorektal Kanser Yayılımı ve Metastazı	18
2.12. Tarama	18
2.12.1. Gaita Testleri	19
2.12.2. Yapısal Değerlendirme Testleri	19
2.13. Evreleme	20

2.14. Sağ Kolon – Sol Kolon Tümörlerinin Moleküler Düzeyde Farklılıkları	22
2.15. Tedavi	22
3. MATERYAL VE METHOD	28
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı, Hasta Seçimi	28
3.2. Çalışma Tasarımı ve Yöntemi	28
3.3. Dışlama Kriterleri	28
3.4. İstatistiksel Analiz	29
3.5. Etik Kurul Ve Kurum İzinleri Etik Kurul Onayı	29
3.6. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi	29
3.7. Araştırma Ön Denemesi	29
4. BULGULAR	30
4.1. Genel Özellikler	30
4.2. Tanı Anındaki Semptom ve Bulgular, Tümör Yerleşimi	35
4.3. Tanı Anındaki Evre	37
4.4. Histopatolojik Özellikler	39
4.5. CEA ve CA 19-9 Düzeyleri	43
4.6. Tedavi	45
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ	55
7. KAYNAKLAR	56
8. EKLER	68
Ek 1: Etik Kurul Kararı	68

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACG	American College of Gastroenterology
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APC	Adenomatöz Polipozis Koli
APR	Abdominoperineal Rezeksiyon
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy
CA 19-9	Carbohydrate Antigen 19-9
CapOx	Oral Kapesitabin ve Okzaliptatin kombinasyonu
CEA	Karsinoembriyonik Antijen
CIMP	CpG Island Methylator Phenotype
CIN	Kromozomal İnstabilite
MMR	Deficient Mismatch Repair
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
FAP	Famlyal Adenomatöz Polipozis
FOLFIRI	İrinotekan, 5-florourasil ve Lökovorin kombinasyonu
FOLFOX	Okzaliptatin, 5-florourasil ve Lökovorin kombinasyonu
FU	Flourourasil
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory, Küresel Kanser Gözlemevi
GLP	Glukagon Like Peptit
HNPCC	Hereditary Nonpolyposis colorectal cancer
İMA	İnferior Mezenterik Arter
İMV	İnferior Mezenterik Ven
KRK	Kolorektal Kanser
MAP	MUTYH İlişkili Polipozis
MMR	Mismatch Repair
MSI	Microsatellite Instability
MUTYH	MutY Homologu
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NEC	Nöroendokrin Karsinom

PMMR	Proficient Mismatch Repair
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Reporting
SMA	Superior Mezenterik Arter
SMV	Superior Mezenterik Ven
TNM	Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo Numarası	Tablo Başlığı	Sayfa No
1	Amsterdam ve Modifiye Bethesda kriterleri	8
2	Polip Çeşitleri	9
3	WHO (Dünya Sağlık Örgütü) kolorektal kanser sınıflaması	13
4	Kolorektal kanser TNM evreleme sistemi	21
5	Kolorektal kanserde TNM evreleme sistemi -devamı	22
6	ECOG Performans Skalası	23
7	Hastaların demografik verileri	30
8	Hastaların eşlik eden hastalık durumlarının dağılımı	31
9	Komorbidite ile ortalama sağkalım arasındaki ilişki	33
10	Tanı anındaki şikayet ve bulgular	35
11	Hastaların tümör yerleşim yerine göre dağılımları	35
12	Tümör yerleşimine göre başvuru şikayetleri/bulgularının dağılımı	36
13	Hastaların tanı anındaki evrelerinin dağılımları	37
14	Kolorektal kanser tanılı hastaların evrelere ve cinsiyete göre dağılımları	37
15	Hastaların TNM evresi ve cinsiyete göre dağılımları	38
16	Tanı anında metastaz durumu ve yerine göre dağılımları	39
17	Hastaların histopatolojik özelliklerine göre dağılımları	40
18	LVI ve ortalama sağkalım arası ilişki	41
19	PNI ve ortalama sağkalım arası ilişki	42
20	K-ras ve N-ras mutasyonlarının cinsiyete göre dağılımı	43
21	Preoperatif CEA düzeyi ve ortalama sağkalım arasındaki ilişki	43
22	Preoperatif CA 19-9 ve ortalama sağkalım arasındaki ilişki	44
23	Evre 4 hastalarda palyatif radyoterapi alan ve almayan hastaların ortalama sağkalımı	46
24	Evre 4 hastalarda palyatif radyoterapi alan ve almayan hastaların medyan sağkalımı	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No
1	Kolon anatomik bölgeleri ve kanlanması	5
2	Kolorektal kanserlerde görülen genetik değişiklikler	15
3	Kolorektal kanserli hastaların yaş gruplarına göre dağılımları	31
4	KY öyküsü olan hastaların ortalama sağkalım eğrisi	34
5	CABG öyküsü olan hastaların ortalama sağkalım eğrisi	34
6	LVI ve ortalama sağkalım arası ilişki	41
7	PNI ve ortalama sağkalım arası ilişki	42
8	Preoperatif CEA düzeyi ve ortalama sağkalım arasındaki ilişki	44
9	Preoperatif CA 19-9 düzeyi ve ortalama sağkalım arasındaki ilişki	45
10	Evre 4 hastalarda Palyatif Radyoterapi Alma Durumuna Göre Sağkalım Eğrisi	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser (KRK) tüm dünyada görülen yaygın ve ölümcül bir kanser türü olup hem çevresel hem de genetik faktörler kanser gelişiminde rol almaktadır[1]. Kırk yaş altında görülmesi nadir olup yaşa göre görülme insidansı 40-50 yaş arası ve sonrasındaki her bir dekatta artar [2].

Erken evre kolon kanseri hastalarının çoğu asemptomatiktir ve tarama testleri bu aşamada erken teşhiste büyük önem taşır. 40-49 yaş arası bireyler arasında artan erken başlangıçlı KRK insidansı nedeniyle tarama testleri için yaş sınırının düşürülmesine karar verilmiştir [3]. Kolorektal kanser taramaları giderek yaygınlaşıp asemptomatik evrede tanı konan vaka sayısı artsa da çoğu KRK vakası semptomların başlamasından sonra teşhis edilmekte bu nedenle bu semptom ve bulguları tanımak önem taşımaktadır [4]. Biz de çalışmamızda kolorektal kanser tanılı hastaların genel özelliklerini, klinik ve laboratuvar bulgularını, histopatolojik özelliklerini, aldığı tedavilerin ve sağkalım verilerinin değerlendirilmesini amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

2016 Türkiye Kanser İstatistikleri raporuna göre KKK her iki cinsiyette de erkeklerde prostat ve akciğer kanseri, kadınlarda meme ve tiroid kanserinden sonra 3. sıklıkta görülmektedir. Yirmi beş yaş üzeri kadınlarda tiroid kanserini geçerek 2. sırada görülmektedir. İnsidans 100000 kişide kadınlar için 14,2, erkekler için 20,3'tür [5].

Amerikan Kanser Topluluğu (American Cancer Society) tarafından yayınlanan verilere bakıldığında erkeklerde en sık üçüncü, kadınlarda ise en sık ikinci kanserdir. Tüm dünyada insidans 100000 kişide kadınlar için 16,2, erkekler için 23,4'tür. Erkeklerde en yüksek insidans 100000'de 40 civarı oranla Avrupa'dadır (Slovenya, Macaristan, Norveç, Hollanda). Afrika'da bu oranlar 7,7-16,7 arasında olup en düşük seviyelerdedir. Bulgulara bakıldığında sosyoekonomik düzey ve gelişmişliğin yüksek olduğu ülkelerde insidans yüksek saptandığı görülmektedir. Bunun temel nedenleri diyet alışkanlıkları, obezite artışı ve yaşam tarzı değişiklikleridir. Arnold ve arkadaşları trende göre ülkeleri son yıllarda insidansın ve mortalitenin arttığı görülen ülkeler (Rusya, Çin, Baltık Ülkeleri, Brezilya), insidansın arttığı ancak mortalitenin düştüğü ülkeler (Birleşik Krallık, Kanada, Danimarka, Singapur), insidansın ve mortalitenin azaldığı ülkeler (ABD, Fransa ve Japonya) şeklinde sıralamıştır. ABD ve Japonya'da uzun süredir uygulanan toplum taramaları sayesinde hastalar kanser sürecinde erken yakalanabilmektedir [6],[7]. ABD için tarama verileri incelendiğinde 50 yaş üzeri kolonoskopi sıklığı 2000 yılında %20 iken 2020 yılında bu oran %66'ya çıkmıştır [8].

Kolon kanserinin görülme sıklığı yaş ile orantılı olarak artar. Tanı alan hastaların büyük çoğunluğu (%70'i) 65 yaş üzerindedir. 486284 hastanın katılımıyla düzenlenen bir çalışmada ortalama tanı yaşı 68,2 saptanmıştır. 8 yıllık izlem boyunca tüm yaş gruplarında sağkalımda artış gözlenirken 75 yaş üstü hastalarda bu artış diğer yaş gruplarına göre daha az olduğu saptanmıştır [9]. Yeni tedavi yöntemleri ve yapılan çalışmalarla yaşlı hastaların ortalama sağkalım oranlarında anlamlı artış sağlanabilir.

Geriatrik popülasyonda kolon kanserinin başlangıç semptomları diğer yaş gruplarıyla benzer (karın ağrısı, dışkılama alışkanlığında değişiklik, rektal kanama gibi) olmasına rağmen acil olarak başvuru sıklığı ve acil cerrahi müdahale ihtiyacı

daha sıktır. Gelişen cerrahi prosedürler ve postoperatif tedavi gelişmelerine rağmen bu durum beraberinde mortaliteyi arttırmaktadır. 123 hastayla yapılan bir çalışmada 65 yaş üzeri hastaların başvuru şikayetleri, tümör lokalizasyonları arasında genç hastalara kıyasla fark olmadığı ancak yaşlı hastalarda daha sık acil cerrahi ihtiyacı olduğu görülmüştür [10].

Tümör lokalizasyonu yaş gruplarına göre farklılık göstermektedir. Genç yaş gruplarında genelde sol kolon tümörleri görülmekteyken yaşlı hastalarda daha çok sağ kolon tümörleri görülür. 32819 hastanın katıldığı bir çalışmada 18-49 ve 50-64 yaş hastalarda primer tümör %50 ve %51 oranında inen kolonda, 80 yaş üzeri bireylerde ise %55 oranında çıkan kolonda saptanmıştır [11].

Geriatrik vakalarda mikrosatellit instabilite yüksek kolon kanseri ve sağ kolon kanseri insidansı genç popülasyona göre daha fazladır. 80 yaşın üzerinde bu insidans genellikle %50 civarındadır. 80 yaşın üzerindeki kadınlarda erkeklerden %10 daha fazla görülür. Geriatrik popülasyonda büyük ve lokal olarak invaziv olma eğilimindedirler ancak lenf nodu metastazı genç popülasyondan daha düşüktür [12].

Geriatrik vakaların adjuvan kemoterapiden fayda görebileceğini gösteren çalışmalar vardır ancak geriatrik popülasyonda kemoterapinin nasıl kullanıldığına dair sınırlı sayıda veri vardır. Yaşlı hastalar yapılan klinik çalışmalarda yeterince temsil edilmemektedir [13].

2.2.Kolon Anatomisi

Kolon, çekumdan başlayıp rektumda sonlanan ve hem intraperitoneal hem de retroperitoneal uzanımına sahip bir organdır. İleumla birleşim noktasında ileoçekal valv ile ayrılır. Kolon duvarında longitudinal kas demetlerinden oluşan tenyalar, haustraların oluşumunu sağlar. Seröz tabakası altında apendices epiploika adı verilen yağlı uzantılar bulunur.

Üç tenya birleşim yerinde çekumun arka duvarında appendiks vermiformis bulunur [14].

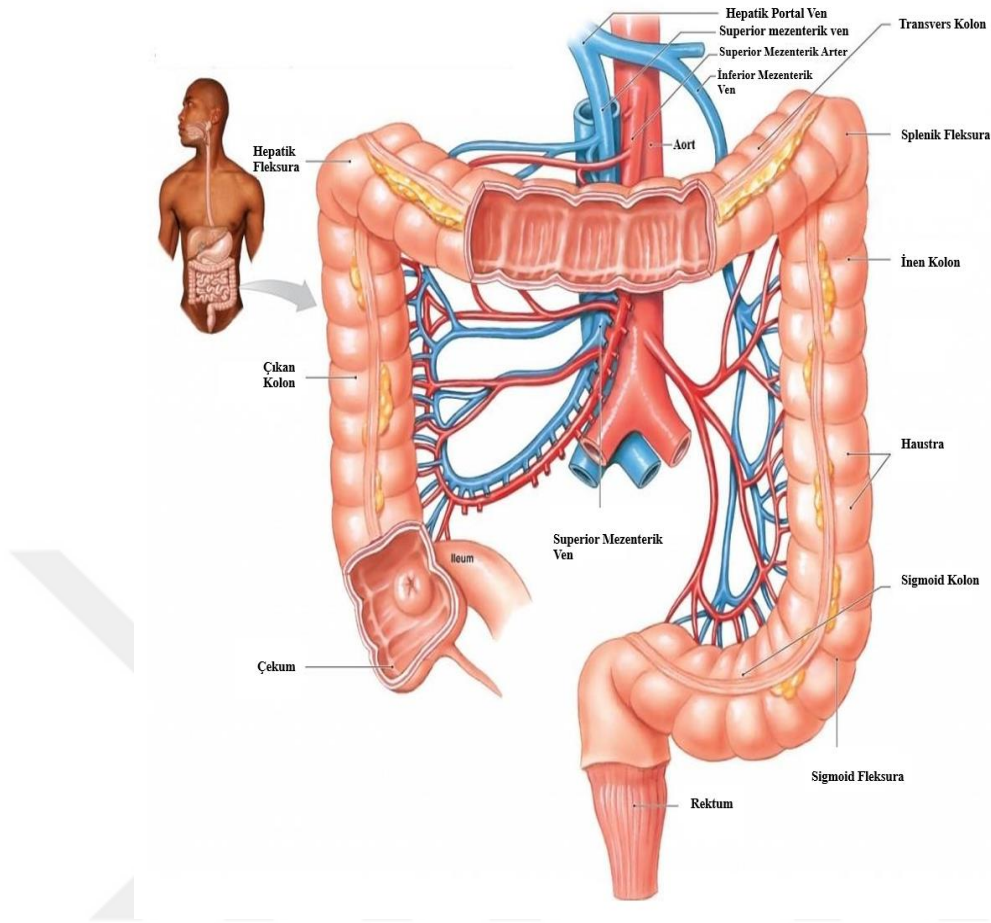
Çekumdan başlayıp hepatik fleksuraya kadar devam eden segment çıkan kolon olarak adlandırılır. Visseral periton ile kaplıdır. Hepatik fleksuradan başlayıp splenik fleksuraya kadar uzanan transvers kolon, karın boşluğunda daha yatay bir seyir izler.

Splenik fleksuradan sol iliak fossaya kadar inen kolon, ön ve yan yüzleri çıkan kolonda olduğu gibi peritonla kaplıdır. İnen kolon devamında kıvrım oluşturan sigmoid kolon yer alır. Burası kolonun en dar segmentidir. Sigmoid kolon, promontorium seviyesinde aşağıya ve sakruma doğru dönerek rektosigmoid bileşkeyi oluşturur. Rektum sakrumun aşağısına kadar devam ederek levator kasların arasından geçer ve devamında anal kanal başlar [15].

Rektum 3 kısımdan oluşur. Proksimal ve distal kısmı sağa doğru, orta kısım sola doğru konveks olur. Tüm katmanları içermesi sebebiyle perforasyon riski en az olan yerdir[16].

Kolonun arteriyel kan akımı arteria mesenterica superior (SMA) ve arteria mesenterica inferior (İMA) ile sağlanır. Venöz dolaşımı vena mesenterica superior (SMV) ve vena mesenterica inferior (İMV) sağlar. Venöz dolaşımın elemanları SMV ve İMV splenik venle birleşerek portal sistemi meydana getirir. Lenfatik drenajından sisterna şili sorumludur [17].

Rektumun üst ve orta kısmını superior rektal arter, alt 1/3 kısmı ise orta ve inferior rektal arterler besler. Superior rektal arter, İMA'nın terminal dalının sol ana iliak arteri çaprazladıktan sonraki adıdır. İnternal iliak arterlerden orta rektal (hemoroidal) arterler, internal pudental arterlerden ise inferior rektal (hemoroidal) arterler çıkar. Superior rektal vane üst ve orta rektum drene olur, buradan da inferior mezenterik ven aracılığıyla portal sisteme drene olur. Alt rektumun ise orta rektal venle internal iliak venler aracılığıyla vena cava inferiora drene olur (Şekil 1) [17] [18]. Kolon, otonom sinir sistemi aracılığıyla innerve olur. Sempatik uyarı inhibe edici etkiye sahipken parasempatik uyarı aktive eder [17].



Şekil 1: Kolon anatomik bölgeleri ve kanlanması [19]

2.3. Kolon Histolojisi

Kolon duvarını mukoza, submukoza, muskularis propriya ve seroza oluşturur. Mukoza tabakası epitel, lamina propriya ve muskularis mukozadan ibarettir [20].

Kolon mukozası tek sıra kolumnar epitel ile kaplı olup muköz goblet hücreleri içerir. Çekum ve çıkan kolon mukozasında antimikrobiyal peptitler salgılayan Paneth hücreleri bulunurken proksimal ve distal kolonlarda çeşitli gastrointestinal hormonlar salgılayan enteroendokrin hücreler yer alır. Submukozal tabakada barsak hareketlerini düzenleyen Meissner pleksusu bulunur. Muskularis propria, iç sirküler ve dış longitudinal kas tabakalarından oluşur ve peristaltik hareketleri sağlayarak sindirim ve emilim süreçlerini destekler. Bu kas tabakaları arasında yer alan miyenterik (Auerbach) pleksusu ise barsak hareketlerini koordine eder. Kolonun en dış tabakası olan seroza, viseral peritonun parçasıdır ve mezotelyal epitel ile altındaki ince bağ

dokusu tabakası (subserozal tabaka) olmak üzere iki kısımdan oluşur. Mezotelyal epitel, seröz sıvı salgılayarak organların birbirine sürtünmesini azaltır ve hareketini kolaylaştırır. Seroza, kan damarları, lenfatikler ve sinir liflerinin yanı sıra fibroelastik doku içerir. Çıkan ve inen kolon retroperitoneal konumda olup, peritonla kısmen kaplıdır. Transvers kolon ve sigmoid kolon ise tamamen peritonla kaplıdır [21].

2.4. Kolon Fizyolojisi

Kolonun başlıca fonksiyonları kimus, su (osmotik yük farkı ile) ve elektrolit (sodyum, klor) emilimi yapmak, fekal içeriğin defekasyonla atılana kadar depolanmasıdır. Barsaklarda bulunan çok sayıda bakterinin aktivitesi K vitamini, tiyamin, B12, riboflavin ve çeşitli gazların oluşmasında etkilidir. Bilirubinden gelen sterkobilin ve ürobilin feçese kahverengi rengini verir [22].

2.5. Etyoloji

KRK gelişiminde çevresel ve genetik faktörler rol almaktadır.

2.5.1. Genetik Faktörler

Pek çok kanserde olduğu gibi kolorektal kanserde de aile öyküsü varlığı kanser gelişme riskini arttırır. Birinci derece akrabalarda KRK öyküsüyle risk iki kat artar [23]. Adenomatöz polip ve kolorektal kanser gelişiminde genetiğin rolü vardır.

Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP): Otozomal dominant kalıtılan, %100 penetran bir hastalık olup tüm KRK'lerin %1'ini oluşturur. Hastalarda 10-30'lu yaşlarda 100-1000 polip görülür. Total kolektomi yapılmazsa bu lezyonlardan %100 KRK gelişir. Hastaların yaklaşık %30'unda aile öyküsü olmayıp de novo görülmektedir. Genetik analizlerde 5q21 pozisyonunda APC (adenomatöz polipozis koli) geni mutasyonu saptanmıştır. Desmoid tümör, epidermal kist, adrenokortikal adenom, tiroid kanseri, mide kanseri, duodenal ve ampullar adenokarsinom, beyin tümörleri eşlik edebilir. Kolonik adenomatozisle birlikte beyin tümörü birlikte olmasına Turcot Sendromu adı verilir. Turcot sendromunda polipler FAP'a kıyasla

sayıca daha az ve boyutları daha küçüktür [24]. Gardner sendromundaysa gastrointestinal bulgulara ek ekstraintestinal bulgular görülür (lipom, osteoma, epidermoid kist, retina pigmentasyonu, diş anomalileri) [25].

MUTYH ilişkili polipozis (MAP): MAP, çok sayıda polipin görüldüğü bir sendromdur. Baz eksizyon onarım geni mutY homologu (MUTYH) mutasyonları sonucu oluşur. Otozomal resesif kalıtılır. MAP fenotipi değişken olup 500'den az adenomla ortaya çıkabilir.

Lynch sendromu: HNPCC (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) veya Lynch sendromu, FAP ile kıyaslandığında daha yaygındır. Kolon adenokarsinomlarının yüzde 3'ünü oluşturur. Otozomal dominanttır. Lynch sendromu, DNA yanlış eşleşme tamir (mismatch repair[MMR]) genleri hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS2 mutasyonu olan aileler için kullanılır.

Lynch sendromlu bireylerde gelişen tümörler sağ taraf yerleşimlidir. Bu hastalar genç yaşta tanı almaktadırlar. Ortalama tanı yaşı 48 ancak bazı bireyler 20'li yaşlarda tanı alır. Lynch 1 ve Lynch 2 şeklinde iki tipi mevcuttur. Lynch 1, kolonda senkron ve metakron kanserlerle seyrederken Lynch 2'de kolondaki tümöre ek olarak over, endometrium, mide, ince barsak, pankreas, üriner sistem maligniteleri eşlik edebilmektedir.

Tanı, genetik testlerle ve klinikopatolojik olarak konulur. Bu yüzden Amsterdam kriterleri oluşturulmuştur. Hastaların %30'u bu kriterlere uysa da MMR gen mutasyonu taşımayabileceği unutulmamalıdır. Bu sebeple Lynch sendromu DNA MMR genlerinde mutasyon gösterilmesi gereken genetik temelli bir tanıdır [26]. Bethesda kriterleriyse genetik tetkiklerin yapılacağı yüksek riskli hastaların belirlenmesi için geliştirilmiştir (Tablo 1) [27].

Tablo 1. Amsterdam ve Modifiye Bethesda kriterleri [27]

Amsterdam Kriterleri
HNPCC ile ilişkili kansere sahip üç veya daha fazla akraba (kolorektal kanser veya endometriyum, ince bağırsak, üreter veya renal pelvis kanseri) ile birlikte aşağıdakilerin tümü
• Hastalardan biri, diğer ikisinin birinci dereceden akrabası olmalı • Birbirini takip eden en az iki nesilde kolorektal kanser görülmeli • Kolorektal kanser gelişen hastalardan biri 50 yaş altında olmalı • Familial adenomatöz polipozis dışlanmalı • Tümör patolojik değerlendirme ile doğrulanmalı
Modifiye Bethesda Kriterleri
• Amsterdam kriterlerine uymak • Senkron ve metakron kolon kanserli veya ekstra kolonik kanserli 2 herediter non-polipozis kolorektal kanserli hastanın bulunması • 1. dereceden kolon kanserli akrabanın bulunması • 45 yaş altında kolon kanserli veya endometriyal kanserli hastalar • 45 yaşın altında sağ kolonda kanser ve undiferansiye patoloji bulunması • 50 yaşın altında taşlı yüzük hücreli kanser gelişen hastalar • 40 yaşın altında kolon adenom tespit edilen hastalar

Ailesel meme ve over kanser sendromu: 18 kohort ve vaka-kontrol çalışması meta analizine göre BRCA1 taşıyıcıları KRK açısından yüksek riske sahip olduğu gösterilmiştir [28].

KRK öyküsü: Birinci derece akrabasında KRK öyküsü olan kişilerde risk iki kat artmaktadır. Bazı kılavuzlar 60 yaş altında adenom öyküsü varlığında veya iki tane birinci derece akrabada adenom bulunan bireyler için 40 yaşında tarama önermektedir [29].

2.5.2. Polipler

Polipler, mukozal çıkıntılar olup neoplastik veya non-neoplastik olabilir. Villöz veya tubulovillöz histoloji, yüksek dereceli displazi, büyük polipler (>1cm) KRK riskini arttırmaktadır [30]. Neoplastik poliplerin kolonoskopide saptanıp çıkarılması kanser gelişimini önler [31].

Tablo 2. Polip Çeşitleri

<u>Non-neoplastik polipler:</u>
• <u>Hiperplastik polip</u>
• <u>Mukus retansiyon polipleri</u>
• <u>Hamartomalar(Juvenil polip)</u>
• <u>İnflamatuvar polipler</u>
• <u>Lenfoid kümeler</u>
<u>Neoplastik polipler(adenomatöz polip):</u>
• <u>Tübüler</u>
• <u>Tübülovillöz</u>
• <u>Villöz</u>

2.5.3. Yaş

KRK insidansı özellikle 50 yaş üzerinde artmaktadır. Sporadik vakalar için risk faktörüdür. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) istatistikleri 65 yaş üzeri hastaların KRK riskini 50 ile 64 yaş arasındakilere kıyasla üç kat, 25 ile 49 yaş arasındakilere kıyasla otuz kat yüksek olduğunu göstermektedir [32].

2.5.4. İnflamatuvar Barsak Hastalığı

Ülseratif Kolit: Kolon kanseri ve ülseratif kolit arasında korelasyon olup kolitin tutulum genişliği, aktivitesi, süresi önemli belirleyicidir. Pankolit hastaları genel popülasyona kıyasla 5-15 kat daha yüksek KRK riskine sahip olup hastalığı sol kolonla sınırlı olanlarda bu risk üç kat artmıştır. Proktosigmoidit veya proktit olanlarda risk artışı saptanmamıştır [33].

Crohn hastalığı: Yapılan çalışmalarda Crohn hastalığı kaynaklı pankolit hastalarının ülseratif kolitin pankolitine benzer riski olduğu görülmüştür.

2.5.5. Abdominopelvik Radyasyon

Abdominopelvik radyasyon tedavisi alan kanser hastaları, gastrointestinal maligniteler özellikle de KRK açısından artmış riske sahiptir [34]. Ayrıca prostat kanseri için radyasyon tedavisi alan hastalarda rektal kanser riski artmış saptanmıştır [35].

2.5.6. Diyet

Uzun süre işlenmiş et veya kırmızı et tüketimi, yüksek sıcaklıkta gıdaları pişirmek (kızartma, barbekü), proteinlerden elde edilen poliaromatik hidrokarbonlar ve diğer kanserojen maddelerin ortaya çıkmasıyla riski arttırdığı gösterilmiştir [36].

2.5.7. Obezite

Obezite ve yüksek kalorili beslenme bağımsız risk faktörüdür. Vücut kitle indeksinde artış kolon kanseriyle ilişkili ancak rektum kanseriyle ilişkisi bulunmamıştır [24].

2.5.8. Metabolik Hastalıklar

Kistik Fibrozis: Kistik Fibrozis hastalarında KRK riski artmıştır[35].

Akromegali: Yapılan pek çok çalışmaya göre kolon adenomları ve KRK'nin akromegali hastalarında artmış olduğu görülmektedir[37].

Obezite: Obezite kolorektal kanser için risk faktörüdür [38].

Renal Transplantasyon: Böbrek nakli sonrası uzun süreli immünsupresyon nedeniyle KRK riskinde artış görülmüştür [39].

Diyabetes Mellitus ve İnsülin Direnci: Diyabetes mellitus (DM) varlığı yüksek risk faktörüdür [40]. On dört çalışmanın meta-analizine göre diyabetli hastalar arasında kolon kanseri riski non-diyabetiklerle kıyaslandığında yüzde 38, rektal kanser ise yüzde 20 daha yüksek bulunmuştur [41]. Hiperinsülineminin buna sebep olduğu düşünülmektedir. İnsülin kolon mukozal hücreleri için büyüme faktörü olarak davranır ve kolon tümör hücreleri uyarılır [42] [43].

Androjen Tedavisi: Altmış yedi yaş ve üzeri prostat kanseri 107,859 erkek hastanın sonuçları, uzun süre verilen androjen tedavisinin KRK riskini arttırdığını düşündürmektedir [44].

Kolesistektomi: 278,460 kolesistektomili hastanın yer aldığı bir çalışmada hastaların sağ kolon kanseri riskinde artış saptanmıştır (standart insidans oranı 1.16). Kolesistektomi sonrası safra içeriğindeki değişiklikler bu artışla ilişkilendirilmiştir[45].

2.5.9. Irk ve Cinsiyet

ABD'deki en yüksek KRK oranı afro-amerikalılarda saptanmıştır. KRK mortalitesi bu grupta beyazlara kıyasla yüzde 20 daha fazladır[46]. Amerikan Gastroenteroloji Koleji (ACG) ve Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Cemiyeti (ASGE) afro-amerikalılar için KRK tarama yaşını 45 olarak önermekte ve kolonoskopi ile tarama önermektedir[47].

KRK, erkeklerde yüzde 25 daha mortal seyretmektedir. Kadınlarda KRK ve kolon adenomları daha proksimal yerleşimlidir[48]. ABD'de cinsiyete göre tarama önerilmemekte ancak bazı kurumlar sigmoidoskopinin kadınlarda yetersiz olduğunu ileri sürmektedir [48].

2.5.10. Tütün ve Alkol

Sigara tüketimi, KRK insidansı ve mortalitesinde artış ile ilişkilendirilmiştir. 106 gözlemsel çalışma meta analizi de bunu desteklemektedir [49]. Yapılan bir çalışmada 20 paket/yıl sigara tüketimiyle adenom, 35 paket/yıl sigara tüketimiyle invaziv kanser riskinde artış saptanmıştır [50].

27 kohort ve 34 vaka-kontrollü çalışmanın meta analizi incelendiğinde günde 2 veya daha fazla kadeh alkol tüketen bireylerde KRK riski artmış olarak tespit edilmiş ancak daha hafif içicilerde bu risk gözlenmemiştir [51]. Alkole bağlı folat emiliminin azalması ve yetersiz folat alımı bu durumla ilişkilendirilmiştir [52].

2.5.11. Diğer Risk Faktörleri

Mesane ameliyatı sonrası üreterokolik anastomoz, üreter ağzı çevresinde neoplazi riskini arttırdığı görülmüştür [53].

Koroner arter hastalığı artmış KRK ve adenom riskiyle ilişkilendirilmiştir [54].

Bazı bakteriyel ve viral etken (*Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, *Fusobacterium*, insan papilloma virüsü [HPV], *E.coli*'nin patojen suşları ile kolonizasyon) KRK riskini arttırdığı saptanmıştır [55-57]

2.5.12. Koruyucu Faktörler

Taze meyve-sebze tüketimi, antioksidan (A, C, E vitaminleri) vitaminler, folat tüketimiyle KRK riskinde azalma olduğu gösterilmiştir. Kalsiyumun safra asitlerine bağlanarak kolonik epitel proliferasyonunda azalmayla KRK'ye karşı koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir [24]. Yapılan araştırmalarda aspirin ve nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanımıyla kolorektal kanser ve adenom insidansında kuvvetli ters ilişki saptanmıştır. NSAİİ'lerin koruyucu etkisi sağda sol kolondan daha fazladır. Buna dayanarak selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri ve NSAİİ'lerin familyal adenamatozis veya sporadik kanserlerin önlenmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir [24].

2.6. KRK Histopatolojisi ve Moleküler Mekanizması

Makroskopik Görünüm

Ülsero-infiltratif: Anüler tutulum gösterir. Transvers kolon, sol kolon ve rektumda daha çok görülürler. Hızlı gelişim gösterirler.

Polipoid: Kolon lümenine doğru büyüme göstermekte olup ülseratif tipe göre daha iyi prognoza sahiptir.

İnfiltratif: Lümen içerisinde ve bağırsak duvarı boyunca kolonun geniş bir segmentini tutar ve sınırları belirsizdir. Oldukça nadirdir (%0,3).

Histolojik Sınıflandırma

Histolojik grade, tümörün diferansiyasyon derecesini belirlemektedir. Yüksek mitotik hız, gland formasyonu <%50 olması, kordlar halinde infiltrate hücrelerin varlığı yüksek grade olarak tanımlanır. Hastalığın evresinden bağımsız olarak prognostik faktördür[58]. Hastaların %15-20'si iyi diferansiye veya grade I'dir. Orta derecede

diferansiyasyon (Grade II) en sık görülen (%60-70) patolojik evredir. Grade III veya az diferansiye vakalar ise %15- 20 oranında görülür. Kolorektal kanserlerin büyük kısmı adenokanser histolojisindedir (Tablo 3).

Tablo 3. WHO (Dünya Sağlık Örgütü) kolorektal kanser sınıflaması [59]

Epitelyal Tümörler	
Premalign lezyonlar • Adenom • Tübüler • Villöz • Tübülövilöz • Displazi	Nöroendokrin neoplaziler • NET - NET G1(karsinoid) - NET G2 • NEC - Large cell NEC - Small cell NEC • Enterokromafin hücre, serotonin üreten NET • Mikst adenonöroendokrin karsinom • Large cell, GLP üreten, PP üreten NET
Serrated lezyonlar • Hiperplastik polip • Sesil serrated adenom / polip • Traditional serrated adenom	
Hamartomlar • Cowden ilişkili polip • Juvenil polip • Peutz-Jeghers polip	
Karsinomlar • Adenokarsinom • Müsinöz adenokarsinom(%50 müsin) • Kribriform Komodo tip adenokarsinom • Medüller karsinom • Serrated adenokarsinom • Mikropapiller karsinom • Taşlı yüzük hücreli karsinom(%50 taşlı yüzük) • Adenoskuamöz karsinom • Epidermoid karsinom • İgisi hücreli karsinom • Undiferansiye karsinom	Mezenkimal tümörler • Leiomyom • Lipom • Anjiyosarkom • Gastrointestinal stromal tümör • Kaposi sarkomu • Leiomyosarkom
	Lenfomalar
	Sekonder tümörler

NET: Nöroendokrin tümör NEC: Nöroendokrin karsinom PP: Pankreatik polipeptid
GLP: Glukagon like peptid

Bazı morfolojik tipler hastalığın prognozunda anlamlı bulunmuştur.

Müsinöz Adenokarsinom

Çoğu tümör müsin üretir. Fazla miktarda müsin üreten tümörlere müsinöz karsinom adı verilir. Tanısı için tümör dokusundaki müsinöz komponent %50'yi

geçmelidir. Nadir görülmektedir. Taşlı yüzük hücreli karsinomların da dahil edilmesiyle toplam sıklık %10'lara ulaşabilmektedir. Çoğunlukla sağ kolon yerleşimli olup tüm KRK'lerin %11-17'sini oluşturlar [60]. Neoadjuvan ve adjuvan kemoterapiye yanıt oranları düşüktür [61].

Skuamöz Hücreli Karsinom

Özellikle distal kolondaki tümörlerde skuamöz diferansiyasyon izlenebilir. Sıklığı %1 civarındadır. Kötü prognozludur [62].

Diğerleri: Karsinoid tümörler, lenfomalar ve sarkomlardır.

2.7. Kolorektal Kanser Patogenezi

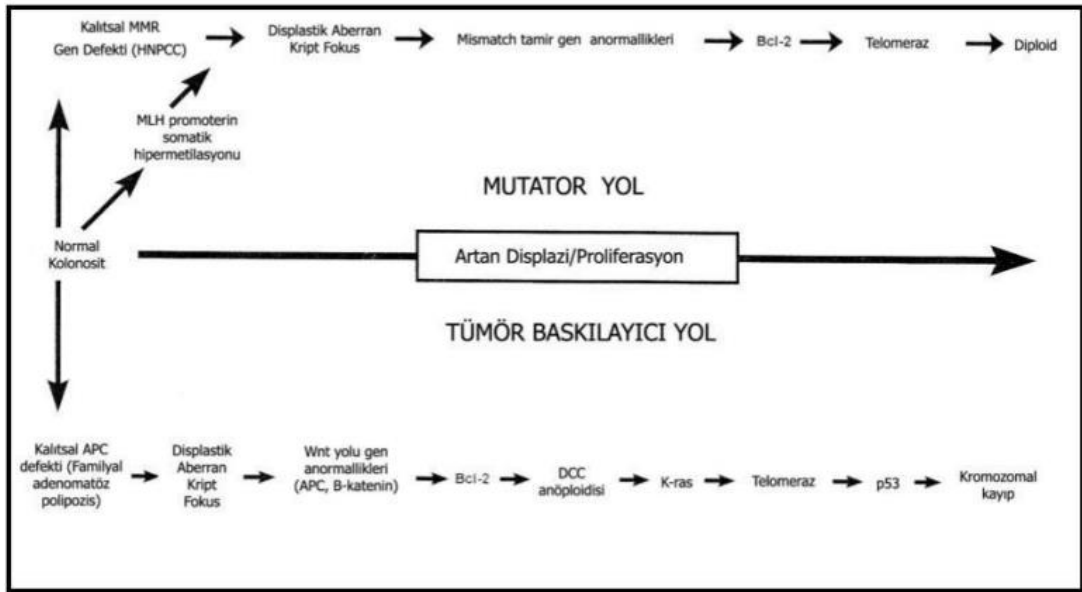
KRK hemen daima mukozal bariyerden gelişen kanseröz olmayan polipten köken alır. Bu polipler 50 yaş üzeri ortalama riske sahip kolonoskopi yapılmış kişilerin yaklaşık %30-50'sinde görülmektedir. Erkekler ve yaşlılarda prevalans artmaktadır. Poliplerin çok az bir kısmı invaziv kansere dönüşür. Villöz adenomlar, tübüler adenomlara göre 3 kat daha fazla malign hastalığa dönüşme riskine sahiptir. Kanserleşme ihtimali polip boyutuyla orantılıdır. 1,5cm'den küçük lezyonlarda risk %2 iken 1,5-2,5 cm lezyonlarda %2-10, 2,5cm üzeri lezyonlarda %10'a çıkmaktadır. Kanserleşme süreci genelde poliplerin boyutunun arttığı 10-20 yıl içerisinde yavaş bir şekilde gerçekleşir [63, 64].

İlerleyen aşamalarda protoonkogen mutasyonları rol almaktadır. Kolorektal kanserlerin %40'ında K-RAS mutasyonu görülür. Ras onkogenleri başka kanserlerde de önemli role sahiptir. Tüm tümörlerin %30 kadarında RAS proteinleri mutant olarak bulunur [65, 66]. Bu durum çoğu çalışmada RAS'ın büyüme faktörleri tarafından uyarılan mitogenezdeki rolüyle ilişkilendirilmiştir.

Mutasyonlardan etkilenen RAS geninin kendi üzerinde frenleyici fonksiyon görevi gören GTPaz aktive edici proteinlere karşı yanıtı yavaşlar. Bunun neticesinde mutant RAS proteinleri GTP'ye bağlı şekilde uyarılmış formda kalır. Sonuçta patolojik aktif halde mitojenik sinyal yolağı kanserleşmeye neden olur. RAS yolağının diğer üyeleri (RAS/RAF/MAP kinaz) de benzer mutasyonlarla benzer sonuçlara neden olur. Bu yolakların aktivasyonunun engellenmesi veya direkt RAS/RAS üyeleri blokajı üzerine yeni tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir [65, 67].

2.8. Kolorektal Kanser Gelişiminin Moleküler Temeli

Kolon adenokarsinomları genetik ve epigenetik anomaliler neticesinde meydana gelir. Günümüzde kolorektal karsinogenezinde üç temel mekanizma üzerinde durulmaktadır (Şekil 2). DNA MMR genlerinin inaktivasyonu ile oluşan mikrosatellit instabilite, APC tümör süpresör geninin önemli rol oynadığı kromozomal instabilite (CIN) ve genomda meydana gelen çok sayıda metilasyon neticesinde bazı genlerde baskılanmayla gelişen karsinogenezdir ('CpG Island Methylator Phenotype'-CIMP). Sporadik kolorektal kanserlerin %75'i ve herediter kolorektal karsinomların çoğu kromozomal instabilite ara yolundan gelişir[68]. Gelişmiş ülkelerdeki sporadik kolon kanseri vakalarının %15'i ve HNPCC vakalarının hemen hemen tamamı mikrosatellit instabilite yolağından gelişir.



Şekil 2. Kolorektal kanserlerde görülen genetik değişiklikler [69].

2.8.1. APC/β-katenin yolağı (Kromozomal İnstabilite Yolağı)

CIN olarak da bilinen bu yolak sporadik kolon kanserlerinin yaklaşık %80'indeki klasik adenokarsinom sekansı ve ailesel adenomatöz polipozisten sorumludur. Neoplastik sürecin erken aşamalarında APC tümör süpresör mutasyonu ile ilişkilidir.

APC, WNT sinyal yolunun bir komponenti olan β -kateninin negatif regülatörüdür. APC mutasyonu ya da inaktivasyonunda β -katenin birikir ve bu durum nükleusta proliferasyondan sorumlu MYC ve siklin D1'i kodlayan genlerin transkripsiyonunu aktive eder [70]. Apoptozisi engelleyen ve büyümeyi hızlandıran KRAS mutasyonları bu duruma eklenir. SMAD2 ve SMAD4 tümör baskılayıcı genlerinin mutasyonları da neoplazi ile ilişkilidir. TGF- β sinyalinin efektörlerini kodlayan bu genlerin kaybı durumunda hücre döngüsünün inhibisyonu bozulur, kontrolsüz hücre çoğalması gerçekleşir.

Tümör süpresör TP53 DNA onarımı, hücre döngüsünün durdurulması, apoptozis, hücrenin strese yanıtı gibi süreçlerde görev alır. Örneğin DNA hasarında hücre döngüsünü G1 veya G2 fazında durmasını tetikler, hasar şiddetli ve onarılamaz derecede ise apoptozisi başlatır. TP53 genindeki fonksiyon kaybı kromozom delesyonlarıyla meydana gelir ve bunun neticesinde DNA hasarı sonraki hücrelere aktarılır[70]. TP53 mutasyonu kolorektal kanserlerde sık görülürken adenomlarda nadiren görülür. Bu durum, mutasyonun karsinogenezin ileri safhalarında meydana geldiğini göstermektedir.

2.8.2. Mikrosatellit İnstabilite Yolağı

Mikrosatellit yapıları baz çiftinden oluşan DNA dizileri olup kodlanan ve kodlanmayan bölgelerde gen boyunca dağılmışlardır [71]. DNA mismatch tamir kusuru neticesinde mikrosatellit tekrarlarına bağlı mutasyonlar birikerek mikrosatellit instabilitesi (MSI) meydana gelir. Bu mutasyonlar genellikle sessizdir ancak hücre büyümesinin düzenlenmesiyle ilgili genlerin kodlama ya da promoter bölgelerini içerebilir [72]. Örneğin tip II TGF- β reseptörü kolon epitel hücre proliferasyonunu inhibe etmekle görevli olup mutasyonunda mutant tip II TGF- β reseptörü etkisiyle kontrolsüz hücre artışı kolaylaşır. Proapoptotik BAX proteini kaybı ise apoptozise gidemeyen anormal hücrelerin çoğalmasıyla sonuçlanır[72]. MMR proteinleri MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1, PMS2 ve Exo1 olup ekspresyon kaybında kayıp MMR (dMMR), ekspresyonunun normal olmasında korunmuş MMR (pMMR) şeklinde adlandırılır. HNPCC'de ve sporadik KKR vakalarının %15'inde MSI tespit edilir.

2.8.3. Cpg Adacık Metilatör Fenotipi

Sporadik sağ kolon kanserlerinin %30-40'ında, sol kolon ve rektum kanserlerinin %3-12'sinde görülen bu mekanizma, CpG ada metilasyonu ile BRAF onkogeni aktive edici mutasyonu, normal barsak mukozasında sesil serrated lezyon oluşumuna, sonrasında displazili sesil serrated lezyon ve sonunda da adenokarsinoma giden yolda rol aldığı düşünülmektedir [73-75]. MSI kanserler genelde çıkan kolon yerleşimli olup daha iyi prognozludur. CIMP yolundan gelişen karsinomlar ise daha çok sol kolon yerleşimli olup daha kötü prognozludurlar[76].

2.9. Klinik Bulgular ve Laboratuvar Özellikleri

KRK'li hastalar genelde üç şekilde başvurabilir:

- Rutin tarama esnasında tespit edilen asemptomatik bireyler olarak.
- Perforasyon, obstrüksiyon, akut gastrointestinal sistem kanaması gibi klinik durumlarla
- Şüpheli semptom veya bulgularla

Erken evre hastaların çoğu asemptomatiktir ve tarama sonucunda tanı alırlar. KRK semptomları tipik olarak lümene veya civardaki yapılara büyüyerek baskı yapmasına bağlı gelişir ve bu nedenle nispeten ileri evre hastalık durumunda ortaya çıkar.

Sağ kolon kökenli kitlelerde gaita o bölgede sıvı olduğu için obstrüktif semptomlara neden olmaz, barsak alışkanlıklarında değişiklik beklenmez. Sinsi ilerlemesi nedeniyle kitle büyük boyutlara ulaşabilir, ülserleşerek kanamalara neden olabilir. Buna bağlı hastalarda demir eksikliği anemisi ve kliniği gelişir. Sol kolondan kaynaklanan tümörlerde gaita şekilli olması nedeniyle obstrüktif semptomlar görülebilir. Buna bağlı abdominal kramplar, perforasyon gelişebilir. Rektosigmoid kökenli kitlelerde hematokezya, tenesmus görülebilir. Sağ kolon tümörlerine kıyasla daha erken semptom vermesi nedeniyle anemi daha nadir gözlenir [77].

İleri evre hastalarda hipoalbuminemi ve buna bağlı periferik ödem, asit gelişimi görülebilir. Serum laktat dehidrogenaz, serum alkalen fosfataz, karaciğer fonksiyon testleri karaciğer metastazı olan hastalarda yüksek görülebilir. Tarama

amacıyla CEA (karsinoembriyonik antijen) seviyesi ölçülmesi önerilmez ancak preoperatif dönemde 5 ng/ml üzerinde olması kötü prognozla ilişkilidir [78].

2.10. Prognostik Faktörler

Kolorektal kanserli hastaların komorbiditeleri, performans durumları ve hastalık evresi en önemli prognostik faktörlerdir. Evrelemede en sık TNM evrelemesi kullanılır. Lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı, lenf nodu tutulumu morfolojik önemli prognostik faktörlerdendir. Nodal mikrometastaz varlığı, tümörün intramural derinliği, tedavi sonrası rezidü hastalık, yüksek CEA düzeyleri, histolojik derece, obstrüksiyon veya perforasyon durumu, 18q delesyonu varlığı, cerrahi sınır pozitifliği diğer prognostik faktörlerdendir [79, 80]

2.11. Kolorektal Kanser Yayılımı ve Metastazi

Lenfatik ve hematojen yol ile yayılım mevcut olup en sık bölgesel lenf nodlarına yayılım olur. Hastalık ilerledikçe uzak organ metastazları (karaciğer, periton, akciğer, over, santral sinir sistemi, kemik) görülür [81].

2.12. Tarama

Kolorektal kanser seyri yavaş olması erken tanı ve koruma için büyük fırsat yaratmaktadır. Tarama testiyle erken tanı alan hastaların tedavi başarısı şansı yüksektir [63].

Amerikan Kanser Derneği KRK için ortalama riske sahip bireyleri 45 yaşında taramaya başlamayı önermektedir. Tarama gaita incelemeleri veya ek değerlendirme yöntemleriyle yapılabilir. Sağlıklı ve sağ kalım beklentisi 10 yıl üzerinde olan bireylerde taramaya 75 yaşına kadar devam edilmelidir. 76-85 yaş arası grup için hastanın görüşü alınarak hastanın sağlık durumu, yaşam beklentisi, önceki tarama öyküleri göz önünde bulundurulmalıdır. Yüksek riske sahip, geçirilmiş KRK veya riskli polip varlığı, ailede KRK öyküsü, herediter kolorektal kanser şüphesi veya varlığı, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) durumu, geçmiş kanser öyküsüne bağlı

pelvis bölgeye radyasyon alma öyküsü gibi durumların varlığında daha sık tarama gerekir [82].

6 farklı tarama yönteminden bahsedilebilir.

2.12.1. Gaita Testleri

Gaitada gizli kan (GGK) testi: Kimyasal reaksiyonla gaitadaki okkult kan saptanır. FIT'ten farkı kanın kaynağı hakkında bilgi vermemesidir (mide kaynaklı kanamada da sonuç pozitif olabilir). Kişiler testi kendi evinde uygulayabilir, birden fazla örnekle teyide ihtiyaç vardır. Tarama yöntemi olarak uygulanması için yüksek duyarlı versiyonun seçilmesi gerekir. Yıllık uygulanması önerilir. Testten önce 7gün NSAİİ, 3-7 gün 250mg'ı aşan C vitamini içerikli meyve veya takviye gıda, 3gün kırmızı et tüketilmemelidir. KRK için duyarlılığı %70, özgüllüğü %92'dir [83].

Fekal immünokimyasal test (FIT): kolorektal polip veya KRK'lerin daha büyük vasküler yapısı olması ve bu vasküler yapıların pasajdan geçerken kolayca hasar görecektir fragilitateye sahip olması fikrine dayanır. Hasarlı yapılar sıklıkla kanar, nadiren çıplak gözle görülebilir. Test bu durumu immünokimyasal olarak saptar. Kişiler testi kendi evinde uygulayabilir. Gaitada gizli kan testinden farklı olarak test öncesi kısıtlamalara ihtiyaç duyulmamaktadır. Yıllık uygulanması önerilir. KRK saptama duyarlılığı %80, özgüllüğü %96'dır [84].

Fekal DNA testi (FIT-DNA): Okkült kanda veya kanser/polip hücrelerinde mutant DNA saptanmasına dayanır. Kişiler testi kendi evinde uygulayabilir. Test öncesi diyet veya ilaç kısıtlamasına gerek yoktur. Her 3yılıda bir yapılması önerilir. KRK saptama duyarlılığı %92, özgüllüğü %89'dur [85].

2.12.2. Yapısal Değerlendirme Testleri

Kolonoskopi: Barsak temizliği yapıldıktan sonra çekum dahil bakıyla yapılan bu incelemede şüpheli görünen alanlardan biyopsi alabilme imkanı vardır. Her on yılda bir yapılması önerilmektedir (özel durumlarda sıklık değişmekte). Kolonoskopiyle KRK saptama duyarlılığı %95, özgüllük %86'dır [86].

Bilgisayarlı tomografi kolonografi: Kolon ve rektum 3 boyutlu görüntülerinde anormal alanları saptama esasına dayanır. Sedasyona ihtiyaç duyulmaması, hızlı olması ve skopi gibi cihaz kullanılmaması avantajlarındandır. Kolonoskopi istemeyen hastalarda kullanılabilir. İşlem öncesi barsak hazırlığı yapılmalıdır. Kollabe barsaklarda görüntülemenin değeri azalır. İşlem sırasında radyasyon maruziyeti olduğu ve barsaklara hava verildiği unutulmamalıdır. Beş yılda bir yapılması önerilir. KRK saptanmasında duyarlılığı %84, özgüllüğü %88'dir [87].

Fleksibl sigmoidoskopi: Barsağın anal çıkımdan itibaren 60cm'lik kısmının incelendiği, kolonoskopiye göre daha ince ve esnek skopi türüdür. Daha proksimal kısımlar incelenemez bu nedenle tarama yöntemi olarak daha az kullanılır. 5 yılda bir yapılması önerilir. Kolonoskopi ile benzer özgüllük ve duyarlılığa sahiptir [88].

2.13. Evreleme

Kanser evrelemelerinde amaç hastalığın yaygınlığının belirlenmesi ve buna uygun tedavi planı çizilmesi, prognozun tayin edilmesidir [36]. En sık kullanılan tümör evreleme sistemi Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından ortaya koyulmuştur. Bu sistem, tümör boyutu ve yayılımı (T), bölgesel lenf nodlarına metastaz varlığı (N), uzak metastaz varlığı veya yokluğu (M) olmak üzere üç faktörden oluşur. TNM sistemi olarak adlandırılır[89].

Tablo 4. Kolorektal kanser TNM evreleme sistemi

	Açıklama
Primer Tümör(T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör izlenmedi
Tis	Karsinoma insitu (intramukozal karsinom; lamina propria veya tam kat geçmeksizin muskularis mukoza invazyonu)
T1	Submukoza invazyonu yapmış
T2	Muskularis propriya invazyonu yapmış
T3	Tümör muskularis propriayı geçerek perikolorektal yağlı doku invazyonu yapmış
T4	Tümör visseral periton, komşu organ ve yapılara yapışık veya invazyon yapmış
T4a	Tümör visseral periton invazyonu yapmış (makroskopik perforasyon ve inflamasyonla birlikte direkt tümör invazyonu)
T4b	Tümör direkt olarak komşu organ veya yapılara yapışık veya invaze etmiş
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
Nx	Değerlendirilemedi
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf nodunda metastaz var veya tüm lenf nodlarının negatifliği halinde herhangi bir sayıda tümör depoziti var
N1a	1 bölgesel lenf nodu pozitif
N1b	2-3 lenf nodu pozitif
N1c	Pozitif lenf nodu yok ancak aşağıdaki alanlarda tümör depoziti var • Subseroza • Mezenter • Peritonla kaplı olmayan perikolik veya perirektal/mezorektal dokular
N2	≥ 4 bölgesel lenf nodunda metastaz var
N2a	4-6 lenf nodu pozitif
N2b	7 ve üzeri lenf nodu pozitif
Uzak Metastaz (M)	
M0	Görüntüleme yöntemleriyle uzak metastaz yok
M1	Bir veya daha fazla bölge, organ veya peritonda metastaz varlığı
M1a	Peritoneal metastaz olmaksızın bir bölge / organda metastaz
M1b	Peritoneal metastaz olmaksızın iki veya daha fazla bölge / organda metastaz
M1c	Tek başına veya uzak organ metastazıyla birlikte periton metastazı

Tablo 5. Kolorektal kanserde TNM evreleme sistemi -devamı

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1, T2	N0	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
Evre IIB	T4a	N0	M0
Evre IIC	T4b	N0	M0
Evre IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
Evre IIIB	T3-T4	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
Evre IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4B	N1-N2	M0
Evre IVA	Herhangi T	Herhangi N	M1a
Evre IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1b
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1c

2.14. Sağ Kolon – Sol Kolon Tümörlerinin Moleküler Düzeyde Farklılıkları

Kadınlarda daha çok sağ kolonda yerleşim görülürken erkeklerde sol kolon tümörleri daha sıktır. Sağ kolon yerleşimli tümörlerde MSI daha sık gözlenir. BRAF, PIK3CA, RAS mutasyonları önemli rol oynar. Sağ kolon tümörlerinde sol kolona kıyasla görülen moleküler farklılıklar, BRAF mutasyonları, MSI, müsinöz histoloji gibi farklılıklar nedeniyle hastalık daha kötü seyretmektedir. Sol kolon tümörlerinde EGFR aşırı aktivasyonu ile karakterize CIN ön plana çıkmaktadır. Bu farklılıklara dayanarak tedavi yöntemleri geliştirilmektedir.

2.15. Tedavi

KRK tedavisinde son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiş olup tümörün moleküler özellikleri, lokalizasyonu, hasta karakteristiğine göre planlanan tedavilerin önemi giderek öne çıkmaktadır[90]. Kemoterapi endikasyonu olan hastanın ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru göz önünde bulundurularak tedavi planlanır (Tablo 6) [91].

Tablo 6. ECOG Performans Skalası[91]

ECOG	Tanım
0	Aseptomatik, hasta tam olarak aktif olup hastalık öncesindeki aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir
1	Ayakta, zorlu fiziksel aktiviteleri kısıtlı, sedanter ve hafif işleri (ör. hafif ev işi) yapabilir
2	Günün yarısından fazlasında ayakta, özbakımını yapabilir ancak herhangi bir iş faaliyetini gerçekleştiremez
3	Günün yarısından fazlasında yatağa veya sandalyeye bağlı, sınırlı özbakıma sahip
4	Yatağa/sandalyeye bağımlı, özbakımını yapamaz
5	Ölüm

Tedaviye multidisipliner yaklaşılması önemlidir. Multidisipliner ekip (tıbbi onkolog, kolorektal cerrah, gastroenterolog, patolog, radyasyon onkoloğu, diyetisyen, stoma bakım hemşiresi) tarafınca değerlendirilen hastalarda pozitif cerrahi sınır oranında azalma, uygulanan adjuvan tedavi oranında artış, evre 4 vakalarda metastazlara yönelik cerrahi girişim oranında artış saptanmıştır [92].

Rezektabl kanserlerde blok halinde rezeksiyonla birlikte uygun lenfadenektomiyle cerrahi işlem önerilmektedir. Patolojik optimal değerlendirme için en az 12 lenf nodu eksize edilmelidir.

Evre 0 KRK: Yüzeyel lezyonun olduğu, hastalığın mukozada sınırlı olduğu durum olup lokal eksizyon ya da basit polipektomi ile tedavi edilir. Eksizyona uygun olmayan vakalarda kolon rezeksiyonu yapılır.

Evre 1 KRK: Yüksek kür oranına sahip, cerrahi tedavinin yeterli olduğu bir evredir. Adjuvan tedavi önerilmez. Bazı T1 tümörlerde derin submukozal invazyon varlığı veya tomurcuklanma derecesinin fazla olmasının cerrahi endikasyonu oluşturduğuna dair kılavuz önerileri mevcut olup lenf nodu metastazı riskinin bu özellikleri taşımayan tümörlere göre fazla olduğu bildirilmiştir [93].

Evre 2 KRK: Yüksek ve düşük nüks ihtimaline göre ikiye ayrılmaktadır. 12'den az lenf nodu diseke edilmesi, kötü diferansiye tümör (müsinöz, taşlı yüzük hücreli), perinöral invazyon (PNI), lenfatik ya da vasküler invazyon olması veya pozitif cerrahi sınırlı vakalarda, obstrüksiyon, perforasyon veya T4 hastalık olması, özelliklerinden birinin varlığı hastayı yüksek riskli gruba sokar. Adjuvan kemoterapi (5-FU ve okzaliptatin kombinasyonu) alabilecek perfomansı olan her yüksek riskli evre 2 ve

evre 3 KRK hastasına mümkün olan en hızlı şekilde (cerrahiden 3-8 hafta sonra) tedavi başlanmalı ve 6-12 aya kadar verilmelidir[94]. FOLFOX (okzaliplatin, 5-florourasil ve Lökovorin), CapeOx (kapesitabin, okzaliplatin) gibi kombinasyon tedavilerinin fluorourasil monoterapisine göre genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerini uzattığı bildirilmiştir [95, 96]. Birden çok yüksek risk faktörüne sahip olan evre 2 kolon kanserli hastalarda okzaliplatin içeren rejimler seçilmekte olup düşük/orta riskli evre 2 kolon kanserli hastalarda endike değildir. Yine bu MSI tümörler 5-FU monoterapisine dirençli olup etkili tedavi için okzaliplatinin ilavesi gerekir [97].

Evre 3 KRK: FOLFOX veya CAPEOX rejimleri 5-FU/lökovorine kıyasla daha üstündür. Kapesitabin, 5-FU/lökovorin ile eşdeğer görülmektedir. T1-3, N1 olan düşük riskli hastalarda 3 ay CapeOX, 3-6 ay FOLFOX, 6ay kapesitabin/5-FU tedavilerinden biri verilebilir. T4, N1-2 yüksek riskli hastalarda CapeOX süresi 6 aya çıkartılabilir, FOLFOX 6 ay ve kapesitabin/5-FU 6 ay verilebilir [96].

Evre 4 KRK: Hastaların %20'sinde tanı zamanında, %50'sinde hastalığın seyri sırasında metastaz saptanır [98].

Kılavuzlarda metastatik KRK tanısı koyulan her hastada RAS mutasyonu kontrolü yapılması önerilir. Test epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) hedefli monoklonal antikor tedavisi (panitumumab, setuksimab) öncesi yapılmış olmalıdır. Numune olarak primer tümör ya da metastazik kitle kullanılabilir. RAS analizi en azından KRAS ekson 2,3,4 (kodon 12,13,59,61,117, 146) ve NRAS ekson 2,3,4 (kodon 12,13,59,61,117) incelemesini içermelidir. Prognostik değerlendirme için BRAF mutasyonu da RAS mutasyon analizi yanında çalışılabilir [99].

Karaciğer veya akciğer metastazları olan vakalarda primer odaklara R0 rezeksiyon ya da ablasyon yapılabiliriyorsa cerrahi rezeksiyon düşünülebilir. Senkron veya metakron rezektabl metastatik hastalıkta 6 aylık perioperatif sistemik tedavi verilmelidir. Hasta, kemoterapiye yanıt verirse kitle rezektabl duruma gelebilir. Sistemik tedavi olarak 5-fluorourasil (5-FU), okzaliplatin ve/veya irinotekan içeren rejimlerle birlikte son yıllarda hedefe yönelik tedavi ve immünoterapinin önemi hızla artmaktadır [100].

Sınırlı akciğer ya da karaciğer metastazı, lokal nüksü olan vakalarda cerrahi ile kısmen tedavi sağlanabilir. Diğer hasta grupları için verilen tedavi palyatif olup

sistemik kemoterapileri içermektedir. Metastatik KRK tedavisinde kullanılan çok sayıda antitümoral ajan vardır:

- İrinotekan: Monoterapi ya da diğer ajanlarla kombine olarak kullanılmaktadır.
- Okzaliptatin: Aktivasyonu için ikinci bir sitotoksik ajan gerekmektedir, genelde floropirimidinle beraber kullanılır.
- Floropirimidinler: Fluorourasil, kapesitabin, tegafur-urasil, S1'dir. Fluorourasil genelde lökoverinle birlikte intravenöz olarak verilmektedir. Diğer ajanlar ise oral olarak kullanılır.
- Panitumumab, Setuksimab: Yalnızca RAS ve BRAF vahşi tip tümörlerde etkili olan epidermal büyüme faktörü reseptörüne karşı geliştirilmiş antikordur [101].
- Bevasizumab: Monoklonal antikordur. Vasküler endotelial büyüme faktörüne karşı geliştirilmiştir.
- Aflibersept: Rekombinant füzyon proteinidir. İntravenöz kullanılır.
- Ramucirumab: Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü 2'ye bağlanır, bu sayede aktive olmasını engeller. İmmünglobulin G1 (IgG1) ailesinin rekombinant monoklonal antikordur.
- Regorafenib: Onkojenik, anjiyojenik, stromal reseptör tirozin kinazların aktif bir inhibitörü olup oral yolla kullanılır. Daha önce okzaliptatin, floropirimidin ve irinotekan bazlı kemoterapi, bir anti-VEGF ajanı, anti-EGFR ile tedavi edilmesine rağmen refrakter hastalığın olduğu performans skoru uygun olan hastalarda iyi bir seçenektir. Yan etkileri arasında en sık görülenler halsizlik, cilt reaksiyonları (raş, deskuamasyon), diyare, hipertansiyondur. Nadir olarak ciddi karaciğer toksisitesi yapabilir [102].
- Enkorafenib: RAS vahşi tip BRAF V600E mutant hastalarda setuksimab ile birlikte kullanılmaktadır.
- Trifluridin-tipirasil (TAS-102): Oral yolla kullanılan bir ajan olup nükleozid analogu olan trifluridin ve timidin fosforilazı inhibe eden tipirasilten oluşur.
- Larotektinib ve Entrectinib: Tropomiyozin reseptör kinaz (TRK) inhibitörlerinden olup başlangıç tedavisi altında progrese olan TRK füzyon pozitif metastatik kolorektal kanserli vakalarda kullanılır.
- Pembrolizumab, Nivolumab: İmmün kontrol noktası inhibitörleri olup programlanmış hücre ölümü reseptörü 1 (PD-1)'i hedefler.

5-FU tek ajan olarak kullanımı tam kür şansını evre 2 hastalıkta %5, evre 3 hastalıkta %10 artırmaktadır. İrinotekan ve okzaliptatin mKRRK tedavisine 1990’larda dahil olmuştur. Kombinasyon tedavileri ile tedaviye yanıt %50 artmış, progresyonsuz sağkalım 7-9 ayı, total sağkalım 20 ayı geçmiştir[99].

Birinci basamak tedavide FOLFOX, FOLFIRI, CAPEOX, 5-FU/Lökovorin + Kapesitabin, FOLFOXIRI kemoterapi rejimleri kullanılır. KRAS yabani tip hastalarda setuksimab ya da panitumumab, mutant hastalarda bevasizumab mevcut tedavilere eklenebilir [103-105]

İkinci basamak tedavide FOLFIRI veya öncesinde irinotekan aldıysa FOLFOX; FOLFOX/CapeOX öncesinde FOLFIRI almış ise; FOLFOX/CapeOX/FOLFIRI öncesinde sadece 5-FU/LV veya Cap almışsa tüm rejimler ± aflibersept / bevasizumab, irinotekan bazlı rejimler ± setuksimab / panitumumab tedavisi uygulanmaktadır.

Üçüncü basamak tedavide irinotekan ± setuksimab/panitumumab veya tek ajan setuksimab/panitumumab veya tek ajan regorafenib kullanılmaktadır [106].

Bevasizumab

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), endotel hücrelerin proliferasyon, migrasyon ve sağkalımını uyaran proanjyogenik büyüme faktörüdür. Bu nedenle de kansere karşı savaşta önemli bir hedef haline gelmiştir[107].

Bevasizumab, anti-VEGF monoklonal IgG1 antikorudur. İleri evre KRRK, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, renal hücreli kanser ve metastazik meme kanseri tedavilerinde kemoterapi kombinasyonu ile kullanımı onaylanmıştır. İleri evre glioblastoma multiformenin ikinci basamak tedavisinde tek başına kullanılabilir. Diğer solid tümörlerde potansiyel yararları araştırılmaktadır.

KRRK tedavisinde 5 mg/kg dozunda 2 haftada bir kullanılmaktadır. Farmakolojik olarak maksimum tolere edilebilir dozu 20 mg/kg’dır. Bu seviyede hastaların %25’inde baş ağrısı, bulantı, kusma gibi grade 3-4 toksisiteler görülür. Ayrıca hipertansiyon, kanama, tümör progresyonu, proteinüri gibi yan etkileri bildirilmiştir[108].

Kanser hücreleri yüksek metabolik aktiviteye sahip olduğu için oksijen ve nütrisyonel talepleri artmıştır. Karşılanamayan talep nedeniyle oluşan hipoksik ortam

anjyogenezis faktörlerini aktifleştirir. Hipoksi ile indüklenebilir faktörler (HIF) VEGF genine bağlanarak VEGF protein transkripsiyonunu başlatırlar. Sirkülasyona geçen bu proteinler VEGF reseptör 1, 2 ve bunların koreseptörü nörofilin (NRP) 1, 2 ile yüksek afinite ile bağlanırlar. Bu sayede anjyogenezis gelişiminde kritik olan endotel hücrelerinin proliferasyonu sağlanmış olur. Bevasizumab dolaşımdaki VEGF proteinlerine bağlanarak etkisini gösterir. Bu sayede tümör dokularının vasküler gelişimini azaltarak kanser hücrelerine kan sunumunu sınırlandırmış olur[109].

Çoklu tedavi almış metastatik KRK hastalarında bevasizumab ve kemoterapi kombinasyonları ile sadece kemoterapi karşılaştırıldığında total sağkalım açısından, primer tümörün rezeke edildiği grupta 20,7 aydan 29,8 aya; primer tümörün rezeke edilmediği grupta 13,4 aydan 20 aya uzamanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır [110, 111].

Setuksimab ve Panitumumab

Kolorektal kanserde epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) genellikle fazla aktif haldedir. Setuksimab ve panitumumab EGFR'nin hücre dışı parçasına bağlanan kimerik (insan/fare) monoklonal IgG1 antikordur. Reseptöre bağlandıklarında reseptör ilişkili kinazın fosforilasyonunu ve aktivasyonunu engelleyerek RAS-MAPK, PI3K-Akt sinyal yolları bloke edilmiş olur. Böylece kanser hücresinde gen transkripsiyonu, hücre döngüsü, hücre proliferasyonu, vaskülarizasyon, migrasyon ve invazyon engellenir. Preklinik çalışmalarda geleneksel sitotoksik ilaçlarla kombine edildiklerinde de tek başlarına kullanıldığında da antikanser aktiviteleri olduğu gösterilmiştir[112].

Yabani (wild) tip RAS durumunda EGFR inhibitörlerinin sağkalıma olan katkıları kanıtlanmıştır. Fakat KRAS veya NRAS mutasyonu olan hastalarda sağkalım avantajları bulunmamaktadır. Çünkü mutant RAS geni EGFR'den bağımsız olarak mitojen aktive protein kinaz yolağını (MAPK) aktive etmektedir. Bu nedenle tedavi öncesi kanser hücresinin RAS durumu analizi yapılmakta, bu analizin sonucuna göre tedavi kararı verilmektedir[113]. Ayrıca EGFR inhibitörlerinin sol taraf KRK'lerde daha etkin olduğu gösterilmiştir. Sağ taraf tümörlerinde bevasizumab etkinliği üstünlük sağlamaktadır [114].

3. MATERYAL VE METHOD

3.1. Araştırma Yeri, Zamanı, Hasta Seçimi

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi (ZBEÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Polikliniği'ne Ocak 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş üzeri, kolorektal kanser tanılı hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastanemiz otomasyon sisteminde C-18, C-19, C-20 ICD tanı kodlu hastalar içerisinde dosya bilgileri yeterli olan hastalar araştırmaya dahil edilmiştir.

3.2. Çalışma Tasarımı ve Yöntemi

Çalışmamız hastanemiz onkoloji polikliniğine başvuran hastaların dosyalarındaki demografik özellikleri, Hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalık, başvuru anındaki şikayet, performans durumu, sigara kullanımı öyküsü gibi verileri, tanı aldığı tarih, tümör yerleşim yeri, hastalığın tanı anı ve takiplerindeki evresi, tümörün diferansiyasyon derecesi ve histolojik farklılaşması, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, hastalık metastatik ise metastaz yeri, RAS/BRAF mutasyonu durumu, MSI durumu, preoperatif dönemdeki tümör belirteçlerinin düzeyleri (CEA ve CA[Carbohydrate Antigen] 19-9), opere olmuş ise operasyon tarihi ve türü, cerrahi sınır pozitifliği, metastazektomi öyküsü, operasyon öncesi ve adjuvan olarak aldığı tedaviler (kemoterapi, radyoterapi vb), tedavilerin yan etkileri, tedaviyi etkileyen faktörler ve hastaların sağkalım bilgileri değerlendirildi.

3.3. Dışlama Kriterleri

Dosya verileri yetersiz, hastanemizde tanı konulmamış olan, 18 yaşın altında ve gebe hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada tüm istatistiksel hesaplamalar ve analizler, IBM SPSS 21.0 istatistiksel paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada yer alan nitel değişkenlere ilişkin veriler frekans ve yüzde değerleriyle, nicel değişkenlere ilişkin veriler ise ortalama ve standart sapma ile özetlenmiştir. Nicel değişkenlerin ortalama karşılaştırmaları parametrik olmayan Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Nitel değişkenler arasındaki ilişkiler ise Ki-Kare testi ile analiz edilmiştir. Hastalara ait sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemiyle gerçekleştirilmiş ve gruplar arasındaki sağkalım eğrileri Log-Rank testi ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada yapılan tüm analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ kabul edilmiştir.

3.5. Etik Kurul Ve Kurum İzinleri Etik Kurul Onayı

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınan onayla yapılmıştır (Etik Kurul Karar No: 2023/06). Çalışmanın verileri yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış olup hastalara ait kişisel tanımlayıcı bilgiler ne araştırma raporunda ne de üçüncü şahıs veya kurumlarla paylaşılmamıştır.

3.6. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi

Çalışma, tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, verilere erişilmiş, verilerin analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir. Tüm kırtasiye giderleri tez sahibi araştırma görevlisi tarafından karşılanmıştır ve çalışma için ek bir bütçe ayrılmamıştır.

3.7. Araştırma Ön Denemesi

Çalışmanın kayıtlı verilere dayalı retrospektif bir araştırma olması nedeniyle ön deneme yapılmamıştır ancak araştırmanın kapsamı, hastane kayıt sistemi ve hasta kayıtlarına erişim konuları tez sahibi araştırma görevlisi ve ilgili danışman öğretim üyesi tarafından araştırma öncesi değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

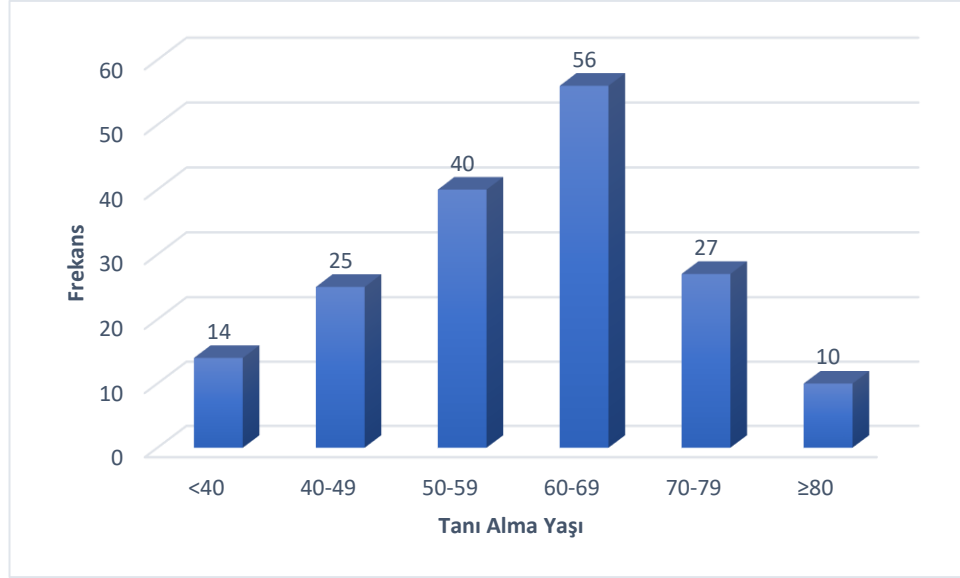
Çalışmaya 26-91 yaş aralığında 172 hasta dahil edildi ve hastaların ortalama tanı yaşı $59,82 \pm 13,72$ yıl olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 62'si (%36,00) kadın, 110'u (%64,00) erkek olduğu saptandı (Tablo 7). Kadın hastaların tanı anındaki yaş ortalaması $58,00 \pm 14,32$ yıl, erkek hastaların tanı anındaki yaş ortalaması $60,84 \pm 13,33$ yıl olarak saptandı (Tablo 7).

Hastaların 14'ü (%8,1) 40 yaş altı, 25'i (%14,5) 40-49 yaş arası, 40'ı (%23,3) 50-59 yaş arası, 56'sı (%48,3) 60-69 yaş arası, 27'si (%15,7) 70-79 yaş arası ve 10'u (%5,8) 80 yaş ve üzeri yaşta tanı almış saptandı (Şekil 3).

Çalışmada yer alan hastaların 108'inin (%62,80) sigara kullanımı öyküsünün olmadığı, 64'ünün (%37,2) sigara kullanımı öyküsü olduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların demografik verileri

Yaş (Yıl)	Ortalama / n (%)
Tanı anındaki yaş	$59,82 \pm 13,72$
Kadın hastaların tanı anındaki yaş	$58,00 \pm 14,32$
Erkek hastaların tanı anındaki yaş	$60,84 \pm 13,33$
Cinsiyet	n (%)
Kadın	62 (%36,00)
Erkek	110 (%64,00)
Sigara Kullanımı Öyküsü	n (%)
Yok	108 (%62,80)
Var	64 (%37,20)



Şekil 3. Kolorektal kanserli hastaların yaş gruplarına göre dağılımları

Çalışmada yer alan hastaların 62'sinde (%36,00) eşlik eden hastalık mevcut değilken 110'unda (%64,00) eşlik eden hastalık mevcuttu. Hastaların 51'inde (%29,7) hipertansiyon, 38'inde (%22,1) diabetes mellitus, 22'sinde (%12,8) koroner arter hastalığı, 13'ünde (%7,6) benign prostat hiperplazisi, 8'inde (%4,7) hipotiroidi, 8'inde (%4,7) kalp yetmezliği, 7'sinde (%4,1) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 6'sında (%3,5) atriyal fibrilasyon, 5'inde (%2,8) serebrovasküler olay, 4'ünde (%2,3) koroner bypass öyküsü, 3'ünde (%1,7) kardiyak aritmi olduğu saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların eşlik eden hastalık durumlarının dağılımı

Eşlik Eden Hastalık	n (%)
Var	110 (%64,00)
Yok	62 (%36,00)
Eşlik Eden Hastalık	n (%)
Hipertansiyon (HT)	51 (%29,7)
Diabetes mellitus (DM)	38 (%22,1)
Koroner arter hastalığı (KAH)	22 (%12,8)
Benign prostat hiperplazisi (BPH)	13 (%7,6)
Hipotiroidi	8 (%4,7)
Kalp yetmezliği (KY)	8 (%4,7)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)	7 (%4,1)
Atriyal fibrilasyon (AF)	6 (%3,5)
Serebrovasküler olay (SVO)	5 (%2,9)
Koroner arter bypass grefti (CABG) öyküsü	4 (%2,3)
Kardiyak aritmi	3 (%1,7)

DM hastası olanların ortalama genel sağkalım süresi $68,37 \pm 7,25$ ay, olmayanların ortalama genel sağkalım süresi $80,02 \pm 3,47$ ay bulundu. DM hastalığının ortalama genel sağkalım süresine etkisi olmadığı görüldü ($p=0,155$)(Tablo 9).

HT hastası olanların ortalama genel sağkalım süresi $73,60 \pm 5,91$ ay, olmayanların ortalama genel sağkalım süresi $80,02 \pm 3,47$ ay bulundu. HT hastalığının ortalama genel sağkalım süresine etkisi olmadığı görüldü ($p=0,441$)(Tablo 9).

KAH varlığında ortalama genel sağkalım süresi $72,32 \pm 9,28$ ay, KAH olmayanların ortalama genel sağkalım süresi $78,18 \pm 3,34$ ay bulundu. KAH varlığının ortalama genel sağkalım süresine etkisi olmadığı görüldü ($p=0,617$)(Tablo 9).

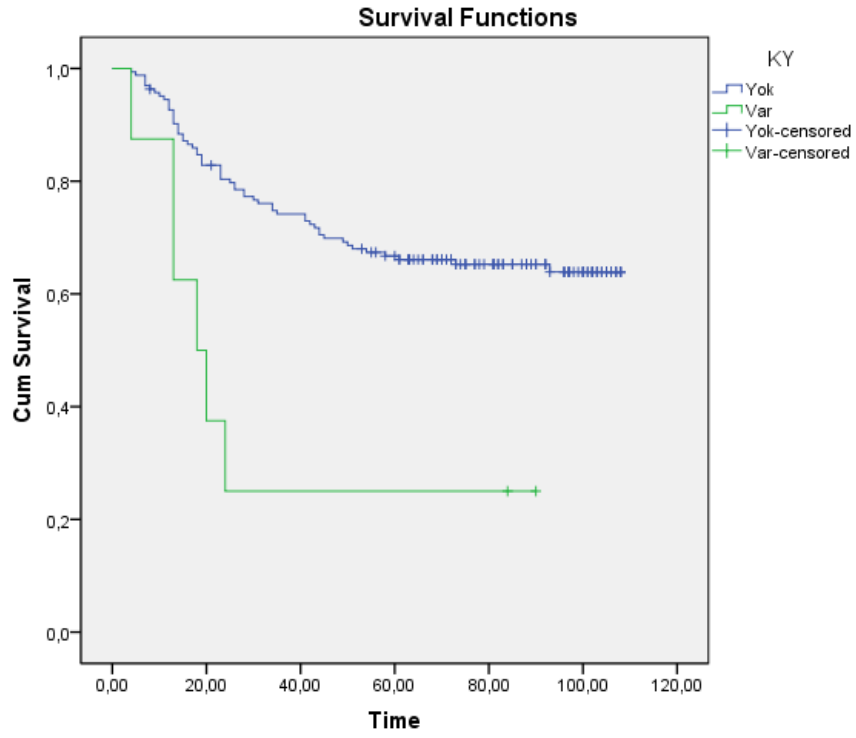
AF hastalarının ortalama genel sağkalım süresi $49,67 \pm 15,36$ ay, olmayanların ortalama genel sağkalım süresi $78,59 \pm 3,18$ ay bulundu. AF hastalığının ortalama genel sağkalım süresine etkisi olmadığı görüldü ($p=0,308$)(Tablo 9).

KY hastalarının ortalama genel sağkalım süresi $34,00 \pm 11,60$ ay iken KY olmayanların ortalama genel sağkalım süresi $79,35 \pm 3,15$ ay saptandı. KY varlığının ortalama genel sağkalım süresine etkisi olduğu görüldü ($p=0,001$). KY olanlarda ortalama genel sağkalım süresinin anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (Tablo 9) (Şekil 4).

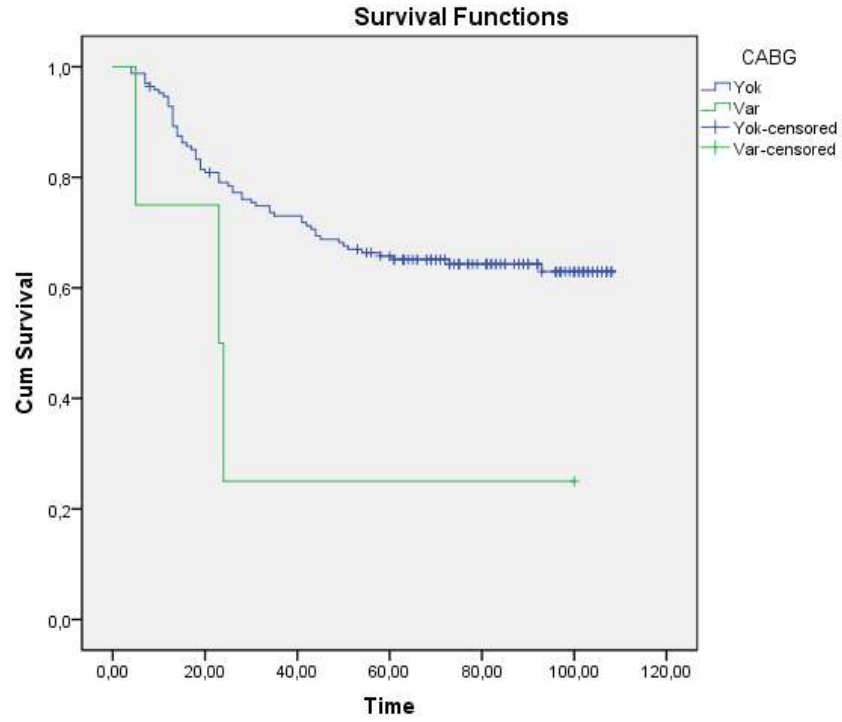
CABG öyküsü olan hastaların ortalama genel sağkalım süresi $38,00 \pm 18,29$ ay, olmayanların ortalama genel sağkalım süresi $78,33 \pm 3,16$ ay bulundu. CABG öyküsünün ortalama ortalama sağkalım süresine etkisi olduğu görüldü ($p=0,039$). CABG olan olgularda ortalama sağkalım süresinin anlamlı derecede düşük olduğu saptandı (Tablo 9) (Şekil 5).

Tablo 9. Komorbidite ile ortalama sağkalım arasındaki ilişki

Hastalık	Ortalama Sağkalım				<i>p</i> -value
	Sağkalım Süresi	Standart Hata	95% Güven Aralığı		
			Alt Sınır	Üst Sınır	
DM Yok	80,024	3,446	73,269	86,779	0,155 ^a
DM Var	68,368	7,250	54,158	82,579	
HT Yok	79,009	3,709	71,739	86,279	0,441 ^a
HT Var	73,602	5,907	62,024	85,181	
KAH Yok	78,181	3,340	71,634	84,729	0,617 ^a
KAH Var	72,318	9,280	54,129	90,507	
AF Yok	78,059	3,175	71,837	84,282	0,308 ^a
AF Var	49,667	15,358	19,565	79,768	
KY Yok	79,346	3,153	73,165	85,527	0,001 ^{a*}
KY Var	34,000	11,596	11,272	56,728	
CABG Yok	78,330	3,157	72,143	84,517	0,039 ^{a*}
CABG Var	38,000	18,293	2,146	73,854	



Şekil 4. KY öyküsü olan hastaların ortalama sağkalım eğrisi



Şekil 5. CABG öyküsü olan hastaların ortalama sağkalım eğrisi

4.2. Tanı Anındaki Semptom ve Bulgular, Tümör Yerleşimi

Hastaların başvuru şikayetleri ve bulguları sıklık sırasına göre 56'sı (%32,6) karın ağrısı, 38'i (%22,1) hematokezya, 21'i (%12,2) barsak hareketlerinde değişiklik, 21'i (%12,2) ileus, 13'ü (%7,6) asemptomatik/tarama sırasında, 12'si (%7,0) anemi, 5'i (%2,9) kilo kaybı ve 6'sı (%3,5) diğer şikayet ve bulgular (halsizlik, anormal karaciğer fonksiyon testleri, tümör marker yüksekliği) olduğu görülmüştür (Tablo 10).

Tablo 10. Tanı anındaki şikayet ve bulgular

Şikayet ve Bulgular	n (%)
Karın Ağrısı	56 (%32,6)
Hematokezya	38 (%22,1)
Barsak Alışkanlıklarında Değişkenlik	21 (%12,2)
İleus	21 (%12,2)
Asemptomatik	13 (%7,6)
Anemi	12 (%7,0)
Diğerleri	6 (%3,5)
Kilo Kaybı	5 (%2,9)

Tümör yerleşim yerine göre değerlendirildiğinde hastaların 2'sinde (%1,2) appendiks, 43'ünde (%25) çıkan kolon, 8'inde (%4,7) transvers kolon, 11'inde (%6,4) inen kolon, 42'sinde (%24,4) sigmoid kolon, 20'sinde (%11,6) rektosigmoid bileşke, 46'sında (%26,7) rektum tutulumu olduğu görüldü (Tablo 11). Hastaların 50'sinde (%29,1) tümör sağ kolon, 56'sında (%32,6) sol kolon, 66'sında (%38,3) rektum ve rektosigmoid yerleşimli olduğu saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların tümör yerleşim yerine göre dağılımları

Tümör Yerleşim Yerleri	n (%)
Appendiks	2 (%1,2)
Çıkan Kolon	43 (%25)
Transvers Kolon	8 (%4,7)
İnen Kolon	11 (%6,4)
Sigmoid Kolon	42 (%24,4)
Rektosigmoid	20 (%11,6)
Rektum	46 (%26,7)
Tümör Yeri (Sağ-Sol kolon olarak)	n (%)
Sağ Kolon	50 (%29,1)
Sol Kolon	56 (%32,6)
Rektum ve Rektosigmoid	66 (%38,3)

Çalışmamızda başvuru şikayetleri/bulguları ve tümör yerleşim yeri birlikte değerlendirildiğinde sağ kolon tümörlerinde 19 (%38) hasta karın ağrısı, 10 (%20) hasta anemi, 8 (%16) hasta ileus, 4 (%8) hasta asemptomatik, 3 (%6) hasta barsak alışkanlıklarında değişiklik, 3 (%6) hasta diğer sebepler (halsizlik, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik), 2 (%4) hasta kilo kaybı, 1 (%2) hasta hematokezya görülmesi sonrası tanı aldığı saptandı. Sol kolon tümörlerinde 18 (%32,1) hasta karın ağrısı, 11 (%19,6) hasta barsak alışkanlıklarında değişiklik, 10 (%17,9) hasta hematokezya, 8 (%14,3) hasta ileus, 5 (%8,9) hasta asemptomatik, 2 (%3,6) hasta anemi, 1 (%1,8) hasta kilo kaybı ve 1 hasta (%1,8) halsizlik görülmesi sonrası tanı almıştı (Tablo 12).

Tablo 12. Tümör yerleşimine göre başvuru şikayetleri/bulgularının dağılımı

Tümör Yerleşimi	Başvuru Şikâyetleri/Bulguları							
	Anemi	Karın Ağrısı	Hematokezya	Barsak Hareketlerinde Değişiklik	Kilo Kaybı	İleus	Asemptomatik	Diğerleri
Sağ Kolon	10 (%20)	19 (%38)	1 (%2)	3 (%6)	2 (%4)	8 (%16)	4 (%8)	3 (%6)
Sol Kolon	2 (%3,6)	18 (%32,1)	10 (%17,9)	11 (%19,6)	1 (%1,8)	8 (%14,3)	5 (%8,9)	1 (%1,8)

Başvuru şikayetleri/bulguları ile tümörün yerleşimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p=0,010$, Ki-Kare Test).

Sağ kolon tümöründe anemi görülme oranı sol kolon tümöründe anemi görülme oranından anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,008$, İki Bağımsız Grup Oran Testi).

Sol kolon tümörlerinde hematokezya görülme oranı sağ kolona göre anlamlı derecede yüksek idi ($p=0,004$, İki Bağımsız Grup Oran Testi).

Sol kolonda barsak hareketlerinde değişiklik sağ kolona göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,030$, İki Bağımsız Grup Oran Testi).

Diğer şikayetlerde sağ kolon ile sol kolon arasında anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p>0,05$).

4.3. Tanı Anındaki Evre

Tanı anındaki evreye göre 17 (%9,9) hasta evre 1, 70 (%41,9) hasta evre 2, 38 (%22) hasta evre 3, 45 (%26,2) hasta evre 4 olarak saptandı. 2 (%1,2) hastada evreleme yapılamadı (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların tanı anındaki evrelerinin dağılımları

Tanı Anındaki Evre	n (%)
Evrenemedi	2 (%1,2)
Evre 1	17 (%9,9)
Evre 2	70 (%41,9)
Evre 3	38 (%22)
Evre 4	45 (%26,2)

Kadın hastalarda evrelere göre değerlendirildiğinde 1 (%1,6) hasta evrenemedi, 6 (%9,7) hasta evre 1, 29 (%46,8) hasta evre 2, 15 (%24,2) hasta evre 3, 11 (%17,7) hasta evre 4 olarak saptandı. Erkeklerde 1 (%0,9) hasta evrenemedi, 11 (%10) hasta evre 1, 41 (%37,3) hasta evre 2, 23 (%20,9) hasta evre 3, 34 (%30,9) hasta evre 4 olarak saptandı (Tablo 14).

Cinsiyet ile hastalığın evresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p=0,423$).

Tablo 14. Kolorektal kanser tanılı hastaların evrelere ve cinsiyete göre dağılımları

Cinsiyet	Evre Durumu	n (%)
Kadın	Evrenemedi	1 (%1,6)
	Evre 1	6 (%9,7)
	Evre 2	29 (%46,8)
	Evre 3	15 (%24,2)
	Evre 4	11 (%17,7)
Erkek	Evrenemedi	1 (%0,9)
	Evre 1	11 (%10,00)
	Evre 2	41 (%37,3)
	Evre 3	23 (%20,9)
	Evre 4	34 (%30,9)

T evresine göre hastaların 6'sının (%3,5) T1 evresinde, 16'sının (%9,3) T2 evresinde, 101'inin (%58,7) T3, 34'ünün (%19,8) T4 evresinde, 15'inin (%8,7) Tx

olduğu görüldü. Kadın hastaların 1'inin (%1,6) T1 evresinde, 6'sının (%9,7) T2 evresinde, 40'ının (%64,5) T3 evresinde, 11'inin (%17,7) T4 evresinde, 4'ünün (%6,5) Tx olduğu görüldü. Erkek hastaların 5'inin (%4,5) T1 evresinde, 10'unun (%9,1) T2 evresinde, 61'inin (%55,5) T3 evresinde, 23'ünün (%20,9) T4 evresinde, 11'inin (%10) Tx olduğu görüldü (Tablo 15).

N evresine göre değerlendirildiğinde hastaların 99'unun (%57,6) N0 evresinde, 47'sinin (%27,3) N1 evresinde, 11'inin (%6,4) N2, 15'inin (%8,7) Nx evresinde olduğu görüldü. Kadın hastalar N evresine göre değerlendirildiğinde 36'sı (%58,1) N0 evresinde, 17'si (%27,4) N1 evresinde, 5'i (%8,1) N2 evresinde, 4'ü (%6,5) Nx olduğu görüldü. Erkek hastalar N evresine göre değerlendirildiğinde 63'ü (%57,3) N0 evresinde, 30'u (%27,3) N1 evresinde, 6'sı (%5,5) N2 evresinde, 11'i (%10) Nx olduğu görüldü (Tablo 15).

M evresine göre değerlendirildiğinde hastaların 125'inin (%72,7) M0 evresinde, 45'inin (%26,2) M1 evresinde, 2'sinin (%1,2) Mx olduğu görüldü. Kadın hastalar M evresine göre değerlendirildiğinde 45'i (%72,6) M0 evrede, 17'si (%27,4) M1 evrede olduğu görüldü. Erkek hastalar M evresine göre değerlendirildiğinde 80'i (%72,7) M0 evrede, 28'i (%25,5) M1 evrede, 2'si Mx olduğu görüldü (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların TNM evresi ve cinsiyete göre dağılımları

	Kadın		Erkek	
	Hasta Sayısı		Hasta Sayısı	
	N	%	N	%
T				
T1	1	1,6	5	4,5
T2	6	9,7	10	9,1
T3	40	64,5	61	55,5
T4	11	17,7	23	20,9
TX	4	6,5	11	10,0
N				
NO	36	58,1	63	57,3
N1	17	27,4	30	27,3
N2	5	8,1	6	5,5
NX	4	6,5	11	10,0
M				
M0	45	72,6	80	72,7
M1	17	27,4	28	25,5
MX	-	-	2	1,8
Toplam	62	100	110	100

Hastaların 45'inde (%26,2) tanı anında metastaz mevcutken 127 (%73,8) hastada metastaz mevcut değildi (Tablo 16).

Metastaz yerlerine göre değerlendirildiğinde sırasıyla 37'sinde (%82,2) karaciğer, 15'inde (%8,72) çoklu metastaz, 13'ünde (%28,8) periton, 9'unda (%20) akciğer, 5'inde (%11,11) kemik, 1'inde (%2,2) beyin metastazı görüldü (Tablo 16).

Tablo 16. Tanı anında metastaz durumu ve yerine göre dağılımları

Tanı Anında Metastaz	n (%)
Yok	127 (%73,8)
Var	45 (%26,2)
Tanı Anında Metastaz Yeri	n (%)
Karaciğer	37 (%82,2)
Çoklu Metastaz	15 (%8,72)
Periton	13 (%28,8)
Akciğer	9 (%20,0)
Kemik	5 (%11,11)
Beyin	1 (2,2)

4.4. Histopatolojik Özellikler

Tümör histolojisi açısından değerlendirildiğinde 154 (%89,5) hastada adenokarsinom, 13 (%7,6) hastada müsinöz karsinom, 2 (%1,2) hastada nöroendokrin tümör, 2 (%1,2) hastada taşlı yüzük hücreli karsinom, 1 (%0,58) hastada malign mezenkimal tümör saptandı (Tablo 17).

Diferansiyasyon derecesine göre değerlendirildiğinde hastaların 39'u (%22,7) iyi diferansiye, 83'ü (%48,3) orta diferansiye, 15'i (%8,7) kötü diferansiye tümöre sahipti. 35 (%20,3) hastanın tümör diferansiyasyon durumunun bilinmediği görüldü (Tablo 17).

Cerrahi sınırdaki tümör pozitifliği 3 (%2) hastada mevcut iken 169 (%98) hastada cerrahi sınırlar temizdi (Tablo 17).

Hastaların 46'sında (%26,7) lenfovasküler invazyon görülürken 108'inde (%62,8) lenfovasküler invazyon mevcut değildi. 18 (%10,5) hastanın bilgisine ulaşılamadı (Tablo 17).

Hastaların 56'sında (%32,6) perinöral invazyon görülürken 98'inde (%57,0) perinöral invazyon mevcut değildi. 18 (%10,5) hastanın bilgisine ulaşılamadı (Tablo 17).

LVI ve PNI bilgisi alınan hastaların içinde 28'inde (%18,18) hem perinöral invazyon hem lenfovasküler invazyon mevcuttu.

Tablo 17. Hastaların histopatolojik özelliklerine göre dağılımları

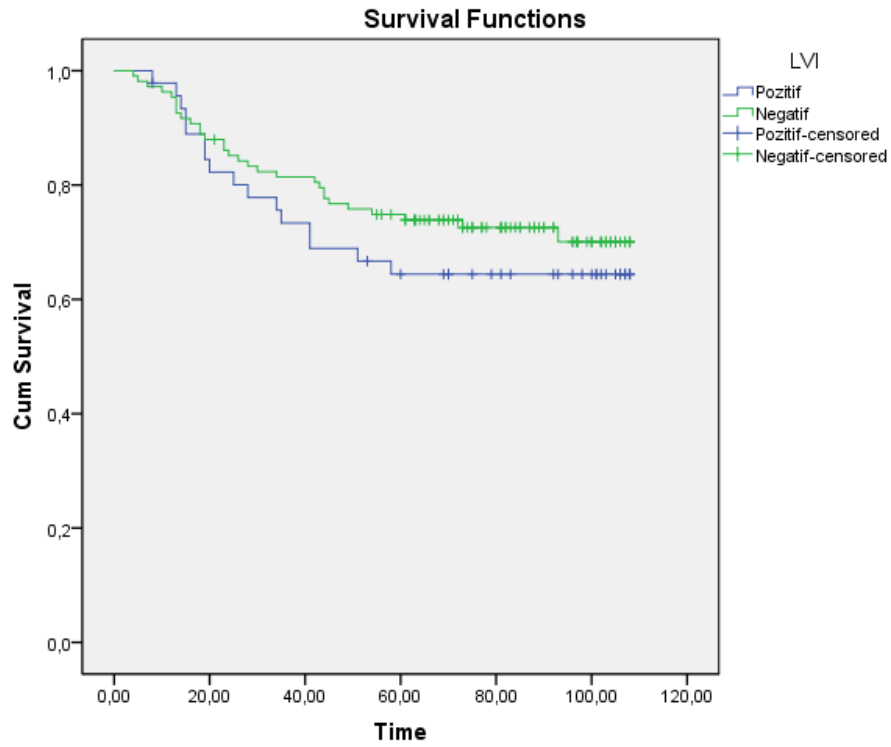
Tümör Histolojisi	n (%)
Adenokarsinom	154 (%89,5)
Müsinöz Karsinom	13 (%7,6)
Nöroendokrin tümör	2 (%1,2)
Taşı Yüzük Hücreli Karsinom	2 (%1,2)
Malign mezenkimal tümör	1 (%0,58)
Diferansiyasyon Derecesi	n (%)
Kötü	15 (%8,7)
Orta	83 (%48,3)
İyi	39 (%22,7)
Bilgi yok	35 (%20,3)
Cerrahi Sınır	n (%)
Negatif	169 (%98)
Pozitif	3 (%2)
Lenfovasküler İnvazyon	n (%)
Var	46 (%26,7)
Yok	108 (%62,8)
Bilinmiyor	18 (%10,5)
Perinöral İnvazyon	n (%)
Var	56 (%32,5)
Yok	98 (%57,0)
Bilinmiyor	18 (%10,5)

LVI bilgisi olmayanlar çıkarılarak yapılan analizde LVI olan hastaların ortalama sağkalım süresi $79,29 \pm 5,90$ ay iken LVI olmayanlarda ortalama sağkalım süresi $85,82 \pm 3,55$ ay saptandı. LVI olan ve olmayan hastalarda ortalama sağkalım süreleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,375$) (Tablo 18) (Şekil 6).

Tablo 18. LVI ve ortalama sağkalım arası ilişki

LVI	Ortalama Sağkalım				<i>p</i> -value
	Sağkalım Süresi	Standart Hata	95% Güven Aralığı		
			Alt Sınır	Üst Sınır	
Var	79,286	5,896	67,730	90,841	0,375 ^a
Yok	85,820	3,551	78,861	92,779	
Toplam	83,951	3,056	77,962	89,940	

a. Log-Rank Test



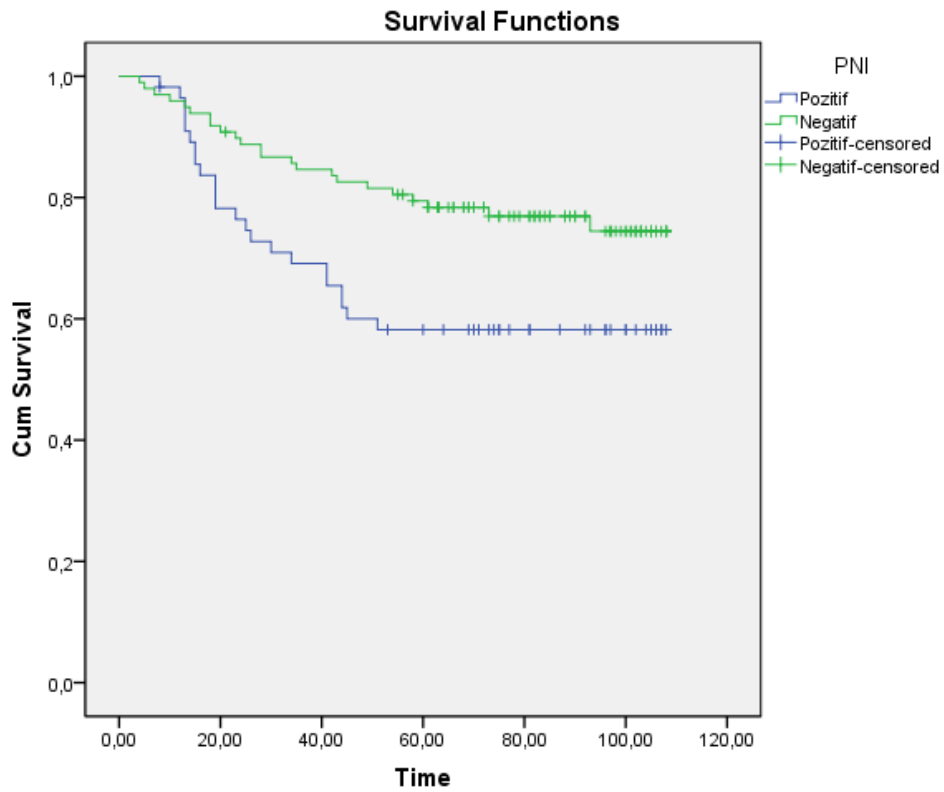
Şekil 6. LVI ve ortalama sağkalım arası ilişki

PNI bilgisi olmayanlar çıkarılarak yapılan analizde PNI olan hastaların ortalama sağkalım süresi $73,40 \pm 5,62$ ay iken PNI olmayan hastalarda ortalama sağkalım süresi $89,85 \pm 3,44$ ay saptandı. PNI olan ve olmayan hastalarda sağkalım süreleri açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,014$) (Tablo 19) (Şekil 7).

Tablo 19. PNI ve ortalama sağkalım arası ilişki

PNI	Ortalama Sağkalım				<i>p</i> -value
	Sağkalım Süresi	Standart Hata	95% Güven Aralığı		
			Alt Sınır	Üst Sınır	
Var	73,403	5,617	62,395	84,412	0,014 ^{a*}
Yok	89,849	3,439	83,109	96,590	
Toplam	83,951	3,056	77,962	89,940	

a. Log-Rank Test, *p<0,05



Şekil 7. PNI ve ortalama sağkalım arası ilişki

LVI ve PNI birlikte görülen hastalarda ortalama sağkalım süresi $73,905 \pm 7,86$ ay, diğer hastalarda ortalama sağkalım süresi ise $85,98 \pm 3,27$ ay olarak bulundu. Lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon her ikisinin de pozitif olmasının ya da olmamasının sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü ($p=0,165$).

Çalışmaya katılan hastalar ras mutasyonu açısından cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadın hastaların 15'inde (%24,2) K-ras mutant olduğu, 2'sinde (%3,2) N-ras mutant olduğu, 11'inde (%17,74) K-ras ve N-ras wild, 34'ünün (%54,8)

ise ras durumunun bilinmediği görüldü. Erkek hastaların 23'ünde (%20,9) K-ras mutant olduğu, 1'inde (%0,9) N-ras mutant olduğu, 22'sinde (%20) K-ras ve N-ras wild, 64'ünün (%58,18) ise ras durumunun bilinmediği görüldü (Tablo 20).

K-ras mutasyonu için her iki cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,873$).

N-ras mutasyonu için her iki cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,838$).

Tablo 20. K-ras ve N-ras mutasyonlarının cinsiyete göre dağılımı

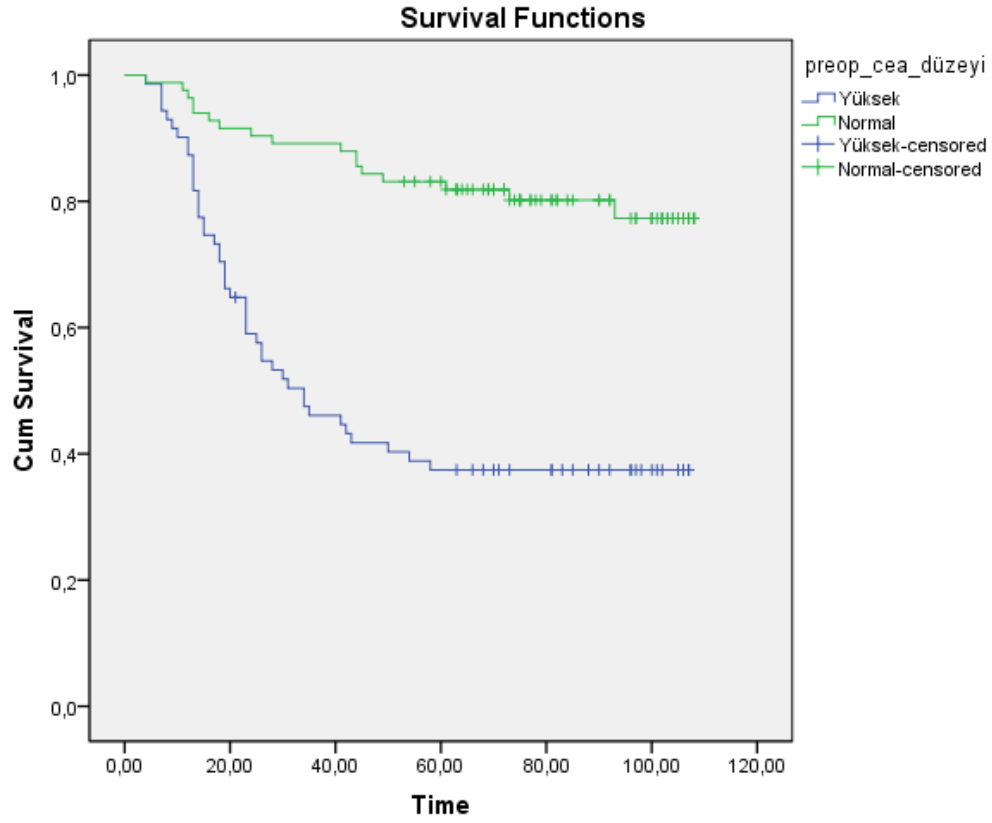
Ras mutasyonu	Kadın		Erkek	
	Hasta Sayısı		Hasta Sayısı	
	N	%	N	%
K-ras Mutant	15	24,2	23	20,9
N-ras Mutant	2	3,2	1	0,9
K-ras wild ve N-ras Wild	11	17,74	22	20
Ras Durumu Bilinmiyor	34	54,8	64	58,18
Toplam	62	100	110	100

4.5. CEA ve CA 19-9 Düzeyleri

Preoperatif CEA düzeylerine ulaşılabilen 152 hasta değerlendirildiğinde CEA düzeyi 71 (%46) hastada yüksek, 81 (%54) hastada normal bulundu. Preoperatif CEA düzeyi yüksek olan hastalarda ortalama sağkalım süresi CEA düzeyi normal olanlara göre anlamlı derecede düşük idi ($p=0,000$) (Tablo 21) (Şekil 8).

Tablo 21. Preoperatif CEA düzeyi ve ortalama sağkalım arasındaki ilişki

CEA Düzeyi	Ortalama Sağkalım				<i>p</i> -value
	Sağkalım Süresi	Standart Hata	95% Güven Aralığı		
			Alt Sınır	Üst Sınır	
Yüksek	54,046	5,039	44,169	63,922	0,000 ^a
Normal (< 5 ng/mL)	92,529	3,488	85,692	99,366	
Toplam	75,070	3,372	68,462	81,679	

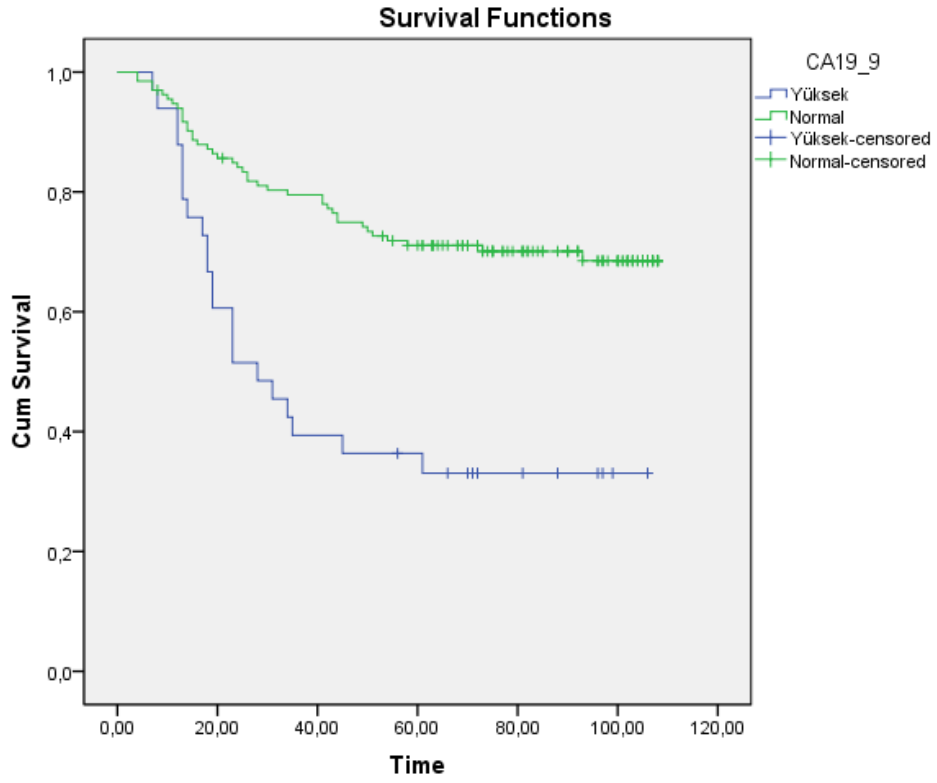


Şekil 8. Preoperatif CEA düzeyi ve ortalama sağkalım arasındaki ilişki

Preoperatif CA 19-9 düzeylerine ulaşılabilen 164 hastanın 33'ünde (%19) CA19-9 yüksek, 133'ünde (%81) normal saptandı. Preoperatif CA 19-9 düzeyi yüksek olan hastalarda ortalama sağkalım süresi CA 19-9 düzeyi normal olanlara göre anlamlı derecede düşük idi ($p=0,000$) (Tablo 22) (Şekil 9).

Tablo 22. Preoperatif CA 19-9 ve ortalama sağkalım arasındaki ilişki

CA19-9 Düzeyi	Ortalama Sağkalım				<i>p</i> -value
	Sağkalım Süresi	Standart Hata	95% Güven Aralığı		
			Alt Sınır	Üst Sınır	
Yüksek	49,937	7,108	36,004	63,869	0,000 ^a
Normal (< 37 U/mL)	83,567	3,334	77,032	90,102	
Toplam	76,951	3,208	70,664	83,239	



Şekil 9. Preoperatif CA 19-9 düzeyi ve ortalama sağkalım arasındaki ilişki

4.6. Tedavi

Hastaların 113 aylık takip dönemi incelendiğinde çalışmamızdaki 172 hastadan 133'ünün (%77) adjuvan kemoterapi almış olduğu görüldü.

46 rektum kanseri hastanın 22'sine (%48) neoadjuvan, 10'una (%22) adjuvan radyoterapi verildiği görüldü. 14'üne (%30) komorbidite ve ileri evre hastalık varlığı nedeniyle radyoterapi uygulanmadığı görüldü.

Evre 4 kolorektal kanser hastalarından 7 (%15) tanesinin palyatif radyoterapi aldığı saptandı.

Palyatif radyoterapi almayan hastalarda ortalama sağkalım süresi $17,33 \pm 5,05$ ay ve medyan sağkalım süresi $12,00 \pm 4,90$ ay olarak saptandı. Palyatif radyoterapi alanlarda ise ortalama sağkalım süresi $30,31 \pm 4,08$ ay, medyan sağkalım $23,00 \pm 3,64$ aydı. Palyatif radyoterapinin sağkalım üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü (Tablo 23)(Tablo 24)(Şekil 10).

Tablo 23. Evre 4 hastalarda palyatif radyoterapi alan ve almayan hastaların ortalama sağkalımı

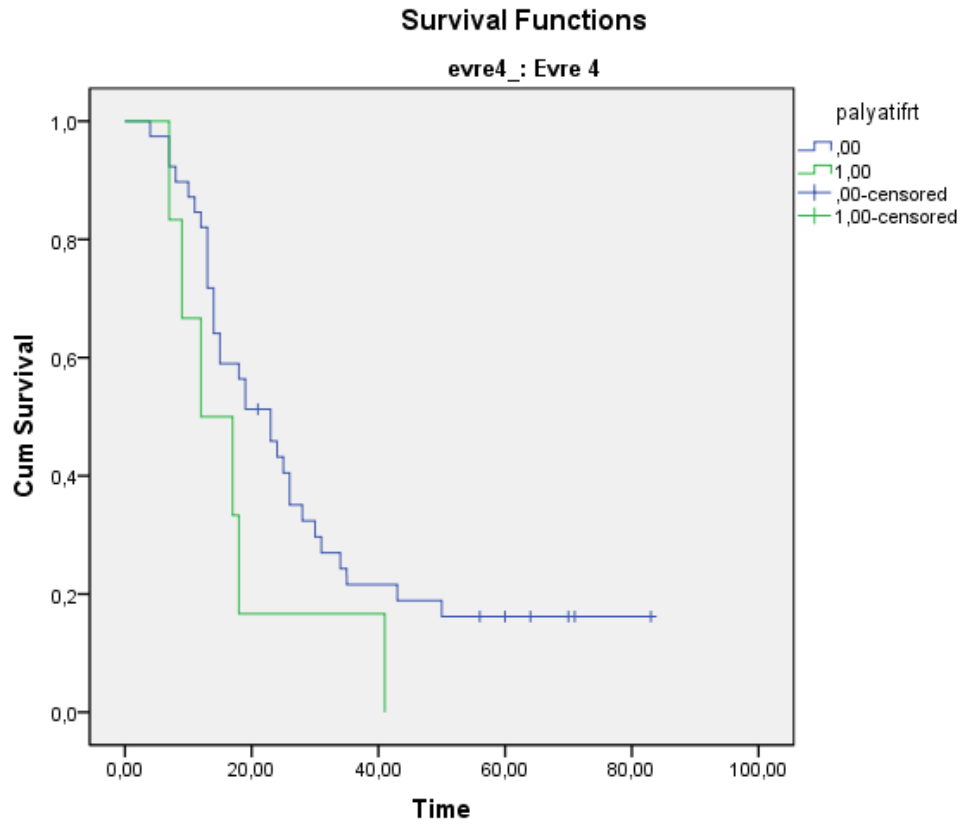
Palyatif Radyoterapi	Ortalama Sağkalım				<i>p</i> -value
	Sağkalım Süresi	Standart Hata	95% Güven Aralığı		
			Alt Sınır	Üst Sınır	
Alan	30,312	4,080	22,315	38,308	0,111
Almayan	17,333	5,051	7,434	27,233	
Toplam	28,574	3,644	21,433	35,716	

a. Log-Rank Test

Tablo 24. Evre 4 hastalarda palyatif radyoterapi alan ve almayan hastaların medyan sağkalımı

Palyatif Radyoterapi	Medyan Sağkalım				<i>p</i> -value
	Sağkalım Süresi	Standart Hata	95% Güven Aralığı		
			Alt Sınır	Üst Sınır	
Alan	23,000	3,638	15,869	30,131	0,111
Almayan	12,000	4,899	2,398	21,602	
Toplam	19,000	3,292	12,548	25,452	

a. Log-Rank Test



Şekil 10. Evre 4 hastalarda Palyatif Radyoterapi Alma Durumuna Göre Sağkalım Eğrisi

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanserin gelişen tarama ve tedavi yöntemlerine rağmen dünya genelinde kansere bağlı morbidite ve mortalitede önemli bir payı vardır. Dünya genelinde en sık görülen üçüncü malignite olup kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık sebebidir [115]. Hastalık prognozu evre ve başka pek çok faktöre bağlı olmakla birlikte hastaların 5 yıllık sağkalım oranları ele alındığında %10-90 arasında büyük bir farklılık görülmektedir. Kolorektal kanserlerin farklı klinik ve patolojik özelliklerin iç içe olduğu bir tümör grubu olması bu duruma sebep olarak gösterilmektedir [116].

KRK 50 yaş üzeri popülasyonda daha sık görülmekle birlikte güncel çalışmalara göre 50 yaş altında görülme sıklığı artmaktadır. ABD’de yapılan bir çalışmada KRK teşhisi konma olasılığı açısından 65 yaş üzeri popülasyon ve 65 yaş altı popülasyon karşılaştırılmış. 65 yaş üzerinde KRK teşhisi konma olasılığı 50-64 yaşa göre yaklaşık üç kat, 25-49 yaşa göre yaklaşık 30 kat fazla olduğu görülmüştür [117]. Çalışmamızda yer alan 172 hastanın ortalama tanı yaşı $59,82 \pm 13,72$ saptanmıştır.

GLOBOCAN verilerine göre erkeklerdeki kolorektal kanser insidansı kadınlara kıyasla %25 daha fazladır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 62’si (%36,00) Kadın ve 110’u (%64,00) erkek idi. Çalışmamızda erkek hasta sayısının daha fazla olması GLOBOCAN verileriyle benzerlik göstermekle birlikte erkek hasta oranının kadın hastaya oranı daha yüksek bulunmuştur (Erkek/Kadın 1,7).

Sigara kullanımı, artmış kolorektal kanser riski ve kansere bağlı ölüm ile ilişkilendirilmiştir. Botteri ve arkadaşlarının 39.779 hastalık meta-analizinde sigara ile kolorektal kanser riski arasında anlamlı ilişki bulunmuş, 10 yıllık kullanım sonrası riskin arttığı ve 30 yıllık kullanımla istatistiksel açıdan anlamlı hale ulaştığı saptanmıştır [49]. Çalışmamızda yer alan hastaların 108’inin (%62,80) sigara kullanmadığı, 64’ünün (%37,2) sigara öyküsü olduğu saptandı.

KRK gelişiminde kronik hastalıkların rol aldığı bilinmektedir. Çalışmamızda 172 hastanın 110’unda (%64,00) en az bir ek hastalık mevcuttu.

Yapılan araştırmalarda diabetes mellitus varlığını kolorektal kanser için risk faktörü olarak tanımlayan birçok çalışma mevcuttur. Larsson, Orsini ve Wolk’un 2.593.935 hastalık meta-analizi (6 vaka-kontrol ve 9 kohort çalışması) Pang ve ark.’nın

512.713 hastalık kohort çalışması bunlara örnektir [118], [119]. Bizim çalışmamızda da 172 hastanın 38'inde (%22.1) diabetes mellitus mevcuttu.

Syal ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri'nde 77130 hospitalize edilmiş hasta ile yaptığı kohort çalışmasında hastaların %10'unda kalp yetmezliği eşlik ettiği görülmüş olup kolorektal kanser hastalarında hastane ölüm oranı ortalama %2,74 iken bu grupta oranın %6,5'e yükseldiği, konjestif kalp yetmezliğinin hastanedeki artan mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olduğu saptanmıştır [120]. Etele ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kolorektal kanserli hastalarda postoperatif süreçte kalp yetmezliğinin bağımsız olarak risk faktörü olduğu saptanmıştır [121]. Çalışmamızda da kalp yetmezliği olan hastalarda ortalama genel sağkalım süresinin anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0,001$). Aynı zamanda CABG öyküsü olan olgularda ortalama genel sağkalım süresinin anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0,039$).

KRK vakaları erken evrede asemptomatik seyretmektedir. Çoğu vaka semptom meydana getirdikten sonra tanı almaktadır. Tümörün barsak lümenine veya civar yapılara doğru büyümesiyle ortaya çıkan bu semptomların başlangıcı ile tanı zamanı arasındaki süre arttıkça ileri evre hastalık ve komplikasyonlar da beraberinde görülmektedir. Danimarka'da 733 hasta ile yapılan bir çalışmaya göre kolon kanseri vakalarında görülen semptomlar sıklıkla müphem, nonspesifik semptomlar (halsizlik, kilo kaybı, bulantı, karın ağrısı, batında distansiyon) iken rektum kanserinde daha sık olarak hematokezya, barsak alışkanlıklarında değişiklik saptanmıştır [122]. Yapılan çalışmalar incelendiğinde sağ kolon yerleşimli tümörler tipik olarak kilo kaybı, anemi gibi bulgularla, sol kolon yerleşimliler ise rektal kanama, tenesmus, barsak alışkanlıklarında değişiklik ile prezente olduğu görülmektedir [123-125].

Çalışmamızda tanı sırasında sık görülen semptom ve bulgular incelendiğinde sağ kolon yerleşimli vakaların 19'u (%38) karın ağrısı, 10'u (%20) anemi, 8'i (%16) ileus, sol kolon yerleşimli vakaların 18'i (%32,1) karın ağrısı, 11'i (%19,6) barsak alışkanlıklarında değişiklik, 10'u (%17,9) hematokezya, 8'i (%14,3) ileus olarak saptanmıştır. Sol kolon kanserlerinde kanama ve barsak alışkanlıklarında değişiklik şikayetleri öne çıkmakta olduğu görülmüştür. Sağ kolon kanserinde ise anemi saptanan hastaların fazla olduğu saptanmıştır. Sağ ve sol tümörlerdeki bu farklılığın sebebinin kolon anatomisi kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Sağ kolonda lümen çapı daha geniş

olması nedenli hastalık daha sessiz ilerler. Hastalık ileri evrede, demir eksikliği anemisiyle kendini gösterir. Sol kolon kanserinde lümen çapı daha dar olması nedenli obstrüksiyona bağlı klinikle prezentasyon daha sık görülür. Bu durum pek çok çalışmada ele alınmıştır. Nawa ve arkadaşlarının 3552 hasta ile yaptığı bir çalışma[126], Snaebjornsson ve arkadaşlarının 2293 hasta ile yaptığı bir çalışma [127] bunlardan bazılarıdır.

Lu ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri'nde 1.448.734 hastayla yaptığı bir çalışmada 50 yaş altı hastalarda % 33.5 rektum, %22.9 sigmoid kolon tutulumu saptanmış. 50 yaş üstü hastalarda ise % 22.5 rektum, %19.2 sigmoid kolon, %17.1 çekum tutulumu saptanmış. 50 yaş üstü popülasyonda sağ kolon tutulumu anlamlı derecede fazla saptanmıştır ($p<0.001$). Xu ve arkadaşlarının Çin'de 5 hastaneden 8172 hasta ile yaptığı bir çalışmada hastaların %54.3'ünde rektum, %18.4'ünde sigmoid kolon, %8.6'sında çıkan kolon tutulumu olduğu saptanmıştır [128]. Kocakuşak ve arkadaşlarının 45 yaş ve altı hastalarla yaptığı bir çalışmada en sık yerleşim yeri rektum (%56), sonrasında sigmoid kolon (%27) olduğu görülmüştür[129]. Bizim çalışmamızda analiz edilen vakaların 50'si (%29,1) sağ kolon, 56'sı (%32,6) sol kolon, 66'sı (%38,3) rektum ve rektosigmoid yerleşimli olup literatürle benzerlik göstermektedir.

Çalışmamıza dahil edilen 17 (%9,9) hasta evre 1, 70 (%41,9) hasta evre 2, 38 (%22) hasta evre 3, 45 (%26,2) hasta evre 4 olarak saptandı. 2 (%1,2) hastada evreleme yapılamadı. Erken evrede tanı oranının ileri evreye göre düşük olduğu görülmüş olup bu durumun nedeninin tarama yöntemlerinin yeteri kadar yaygınlaştırılmamış olması, genç yaşta artan kolorektal kanser sıklığı olduğu düşünüldü.

Schmuck ve arkadaşlarının Almanya'da 185.967 hasta ile yaptığı retrospektif popülasyon-bazlı kohort çalışmasında kadın hastaların erkek hastalara kıyasla daha ileri evrede tanı aldığı görülmüştür. 85,685 (%46,1) kadın, 100,282 (%53,9) erkek hasta ile yapılan bu çalışmada sağ kolon tümörlerinin kadınlarda daha fazla görülmesi ve buradan kaynaklanan tümörlerin geç tanı almasının bu duruma sebep olabileceği öne sürülmüştür [130]. Bizim çalışmamızda cinsiyet ile hastalığın evresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p=0,423$). Bu açıdan daha büyük bir hasta grubuyla yapılacak çalışmada farklı sonuçlar saptanabileceğini, tarama

yöntemlerinin yaygınlaştırılmasıyla erken teşhis oranlarının artacağını düşünmekteyiz.

Hem kolon hem de rektum kanserinin en çok metastaz yaptığı organ karaciğer olup rektum kanserinde kolon kanserine kıyasla daha fazla ekstra abdominal (akciğer, beyin) metastazlar görülür. Bazı hastalarda da çoklu metastazlar görülebilir [131]. Çalışmamızda tanı anında en sık metastaz karaciğerde, sonra çoklu metastazlar ve periton metastazı şeklinde saptanmıştır.

Çalışmamızda kolorektal kanser vakalarının 154'ünde (%89,5) adenokarsinom, 13'ünde (%7,6) müsinöz karsinom, 2'sinde (%1,2) nöroendokrin tümör, 2'sinde (%1,2) taşlı yüzük hücreli karsinom, 1 (%0,58) hastada malign mezenkimal tümör saptandı. Oranların literatür ile benzerlik gösterdiği görüldü. Örneğin Ji ve arkadaşlarının 1092 hasta ile yaptığı bir çalışmada hastaların %93,4'ü adenokarsinom, %3,9'u müsinöz, %0,6'sı taşlı yüzük hücreli kolon kanseri olduğu saptanmıştır.

Kolorektal kanserler diferansiyasyon derecelerine göre değerlendirildiğinde orta derecede diferansiye kanserler %70'ini, kötü diferansiye kanserler %20, iyi diferansiye kanserler %10'unu oluşturur[132]. Romanya'da 317 hasta ile yapılan bir çalışmada 245 adenokarsinom vakasının 87'si (%35,52) iyi diferansiye, 127'si (%51,83) orta derecede diferansiye, 31'i (%12,65) kötü derecede diferansiye saptandığı görüldü. Hideki ve arkadaşlarının 500 hasta ile yaptığı çalışmada en sık orta derecede diferansiye kanser saptanmıştır[133]. Bizim çalışmamızda da orta derecede diferansiye kanser en sık görülen tip olarak saptandı.

Mekele ve arkadaşları [134] tarafınca 50 yaş altı hastalarda yapılan bir çalışmada cerrahi sınır pozitifliği genel sağkalım ve lokal rekürrens için anlamlı prognostik faktör olarak bulunmuştur. Yaptığımız çalışmada 3 hastada cerrahi sınır pozitifliği saptanmış olup cerrahi sınır pozitifliğinin prognoza etkisi istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

LVI varlığının daha düşük sağkalım oranıyla ilişkili olduğuna dair pek çok çalışma mevcuttur. Wang ve arkadaşlarının 1474 hasta ile yaptığı bir çalışmada LVI varlığı bağımsız olarak daha kötü prognoz ve daha düşük sağkalım oranıyla ilişkili bulunmuştur [135]. Chang ve arkadaşlarının 292 tane evre 1 hasta ile yaptığı çalışmada LVI varlığı bağımsız olarak daha düşük 5 yıllık sağkalım oranıyla ilişkili bulunmuştur [136]. Bizim çalışmamızda LVI bilgisi olmayanlar çıkarılarak yapılan analizde LVI

olan hastaların sağkalım süresi $79,29 \pm 5,90$ ay iken LVI olmayanlarda ortalama sağkalım süresi $85,82 \pm 3,55$ ay saptanmış olup LVI olan ve olmayan hastalarda sağkalım süreleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,375$). Patoloji raporlarında daha fazla LVI tanımlanmış hasta grubuyla yapılan analizlerde farklı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

PNI birçok malignitede düşük sağkalım oranları ile ilişkilendirilmiştir. Liebig ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PNI bağımsız olarak kötü prognozla ilişkilendirilmiş, hem ortalama hem hastalıksız sağkalım oranları anlamlı olarak PNI olan hastalarda daha düşük saptanmıştır [137]. Bizim çalışmamızda da PNI olan hastaların ortalama sağkalım süresi $73,40 \pm 5,62$ ay iken PNI olmayan hastalarda ortalama sağkalım süresi $89,85 \pm 3,44$ ay saptanmış olup PNI olan ve olmayan hastalarda ortalama sağkalım açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,014$).

Wangefjord ve arkadaşlarının 525 hasta ile yaptığı bir çalışmada hastaların %36.4'ünde K-RAS mutasyonu saptanmış olup her iki cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamıştır [138].

Rimbert ve arkadaşlarının 1735 hasta ile yaptığı çalışmada 1002 hastada K-RAS mutasyonu saptanmış olup erkek cinsiyetle anlamlı ilişki bulunmuştur [139].

Brezilya'da 8234 hastanın yer aldığı kohort çalışmasında hastaların %62,8'i K-RAS wild, %31,9'u K-RAS mutant tip saptanmıştır [140].

Çalışmamızdaki hastaların %24'ü K-ras mutant, %20'si K-ras wild, %56'sının ras mutasyonu durumu bilinmiyordu. Mutasyon durumu bilinmeyen hastaların fazla olmasının sebebi tetkiğin geçmişte merkezimizde yapılamıyor olması ve dosya arşivlerinin eksikliği olup prospektif bir çalışmada farklı verilere ulaşılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda K-ras mutasyonu için her iki cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,873$). N-ras mutasyonu için her iki cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,838$).

Preoperatif CEA seviyeleri ve prognoz ilişkisi ile ilgili literatürde pek çok çalışma mevcut olup yüksek CEA seviyelerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Becerra ve arkadaşlarının 137,381 hasta ile yaptığı bir çalışmada preoperatif CEA seviyeleri yüksek olan hastaların normal olanlara göre daha düşük medyan sağkalım oranlarına sahip olduğu saptanmıştır. Preoperatif CEA düzeyi

bağımsız olarak tüm evrelerde ortalama sağkalımı öngörmeye önemli bir faktördür [141].

Çalışmamızda preoperatif CEA düzeylerine ulaşılabilen 152 hastanın 71'inde (%46) CEA seviyeleri yüksek, 81'inde (%54) normal bulundu. CEA düzeyi yüksek olan hastalarda ortalama sağkalım süresi CEA düzeyi normal olanlara göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,000$).

Mizuno ve arkadaşlarının 588 evre 2/3 hasta ile yaptığı bir çalışmada nüksüz sağkalımın çok değişkenli analizinde önemli bağımsız faktörler olarak kanser evresi, preoperatif CA 19-9 ve CEA düzeyleri saptanmıştır. Evre 2/3 hastalarda CEA için eşik değeri $5.4 < \text{ng/ml}$, CA 19-9 için $<22.4 \text{ U/mL}$ olarak ölçülmüştür [142]. Çalışmamızdaki eşik değerler CEA için $< 5 \text{ ng/ml}$, CA 19-9 için $< 37 \text{ U/mL}$ şeklindeydi.

Başbuğ ve arkadaşlarının 172 hasta ile yaptığı bir çalışmada yüksek preoperatif CA 19-9 seviyelerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu görülmüştür [143].

Yaptığımız çalışmada preoperatif CA 19-9 düzeylerine ulaşılabilen 164 hastanın 33'ünde (%19) CA19-9 yüksek, 133'ünde (%81) normal saptandı. CA 19-9 düzeyi yüksek olan hastalarda ortalama sağkalım süresi, normal olanlara göre anlamlı derecede düşük idi ($p=0,000$).

Kolorektal kanserlerde tümör rezeksiyonundan sonra 5 yıllık ortalama sağkalım hastalığın evresine göre değişmektedir. Yüksek riskli evre 2 hastalar, evre 3 ve evre 4 hastalarda verilecek adjuvan kemoterapi ile ortalama sağkalım oranlarında artış sağlanmaktadır [144]. Çalışmamızdaki hastaların 113 aylık takip dönemi incelendiğinde çalışmamızdaki 172 hastadan 133'ünün (%77) adjuvan kemoterapi almış olduğu görüldü.

Rektal adenokarsinomlar kansere bağlı ölümlerin önemli bir sebebi olup kolon ile arasındaki temel anatomik farklılıkların rektal kanser yönetiminde önemli sonuçları vardır. Evre 2/3 rektal kanserlerde kemoradyoterapi kombinasyonu lokal ve uzak organ yayılımını azaltır, cerrahi sonuçları iyileştirir [145]. Çalışmamızda 46 rektum kanseri hastasının 22'sine (%48) neoadjuvan, 10'una (%22) adjuvan radyoterapi verildiği görüldü. 14'üne (%30) komorbidite ve ileri evre hastalık varlığı nedeniyle radyoterapi uygulanamadığı görüldü.

Yapılan bir meta-analiz çalışmasına göre neoadjuvan radyoterapinin hastalığın lokal kontrolünü sağlamada tek başına cerrahi uygulanmasına kıyasla üstün olduğu saptanmış ancak genel sağkalımdaki faydası istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış [146].

Ba ve arkadaşlarının 488 metastatik kolorektal kanserli hasta ile yaptığı bir kohort çalışmasında palyatif radyoterapinin artmış ortalama sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuş. Radyoterapi uygulanan bölgenin karaciğer ve akciğer olması sağkalım süresini etkileyen bağımsız prognostik faktör olarak saptanmış [147].

Çalışmamızdaki evre 4 hastalardan 7 (%15) tanesinin palyatif radyoterapi aldığı görüldü. Palyatif radyoterapi almayan hastalarda ortalama sağkalım süresi $17,33 \pm 5,05$ ay ve medyan sağkalım süresi $12,00 \pm 4,90$ ay, radyoterapi alanlarda ise ortalama sağkalım süresi $30,31 \pm 4,08$ ay, medyan sağkalım $23,00 \pm 3,64$ ay olarak saptandı. Palyatif radyoterapinin sağkalım üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü ancak radyoterapi alan grubun sağkalım süresi daha uzun saptandı.

6. SONUÇ

Çalışmamızda literatür verilerine benzer olarak hastalığın prognozunda tanı anındaki evre, kalp yetmezliği koroner bypass gibi komorbidite varlığı, yüksek CEA ve CA 19-9 düzeyleri, perinöral invazyon varlığının önemli rol oynadığı saptanmıştır. En sık görülen histolojik tipin adenokarsinom olduğu görülmüştür. Rektum ve rektosigmoid tutulumun ağırlıklı olduğu göz önüne alındığında rektosigmoidoskopi tanı aşamasında pek çok vakada faydalı olacaktır. Hastaların şikayetleri ve bulguları ışığında tanısal tetkikler planlanmalı, tarama programlarının toplum genelinde yaygınlaştırılması sağlanmalıdır. Tanı sonrasında multidisipliner yaklaşım ile hastalık ve hastaya dair faktörler değerlendirilmeli, endikasyon varlığında neoadjuvan veya adjuvan tedavi planlarıyla sağkalım uzatılmalıdır.

Kolorektal kanser, gelişen tarama ve tedavi yöntemlerine rağmen dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin %10'undan sorumludur bu nedenle daha fazla merkez ve daha fazla hasta katılımıyla yapılacak çalışmalarla kanserin genel özelliklerinin, risk faktörlerinin değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Stoffel, E.M. and C.C. Murphy, Epidemiology and mechanisms of the increasing incidence of colon and rectal cancers in young adults. *Gastroenterology*, 2020. 158 (2): p. 341-353.
2. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, N.C.I.A.u.J.c.S.
3. Davidson, K.W., et al., Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Jama*, 2021. 325 (19): p. 1965-1977.
4. Moiel, D. and J. Thompson, Early detection of colon cancer—the Kaiser Permanente Northwest 30-year history: how do we measure success? Is it the test, the number of tests, the stage, or the percentage of screen-detected patients? *The Permanente Journal*, 2011. 15 (4): p. 30.
5. Dr. Murat Türkyılmaz UDEBD, Sağlık Uz. Selin Dünder, T.Tek. Aysun Kavak Ergün, Ebe Arzu Sevinç, T. Tek. Semra Tütüncü, T. Sek. Elif Seymen. *Türkiye Kanser İstatistikleri*. 2016.
6. Bray, F., et al., Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2018. 68 (6): p. 394-424.
7. Arnold, M., et al., Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, 2017. 66 (4): p. 683-691.
8. Siegel, R.L., et al., Colorectal cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2020. 70 (3): p. 145-164.
9. Chen, F., et al., Evaluation of determinants for age disparities in the survival improvement of colon cancer: results from a cohort of more than 486,000 patients in the United States. *American Journal of Cancer Research*, 2020. 10 (10): p. 3395.
10. Costa, G., et al., Clinico-pathological features of colon cancer patients undergoing emergency surgery: a comparison between elderly and non-elderly patients. *Open Medicine*, 2019. 14 (1): p. 726-734.
11. Patel, S.S., et al., Elderly patients with colon cancer have unique tumor characteristics and poor survival. *Cancer*, 2013. 119 (4): p. 739-747.

12. Itatani, Y., K. Kawada, and Y. Sakai, Treatment of elderly patients with colorectal cancer. *BioMed research international*, 2018. 2018 (1): p. 2176056.
13. Green, S.L., et al., The use of chemotherapy in older patients with stage II and III colon cancer: variation by age and era of diagnosis. *Journal of geriatric oncology*, 2019. 10 (1): p. 132-137.
14. Slack, W., The anatomy, pathology, and some clinical features of diverticulitis of the colon. *British Journal of Surgery*, 1962. 50 (220): p. 185-190.
15. Yamada, T., et al., *Atlas of gastroenterology*. 2009: John Wiley & Sons.
16. HOFMANN, R.R., *Anatomy of the gastro-intestinal tract. The ruminant animal, digestive physiology and nutrition*, 1988.
17. UZUNKÖY, A., *Kolorektal Anatomisi. Türkiye Klinikleri General Surgery-Special Topics*, 2009. 2 (3): p. 1-7.
18. Bruce, G., W. James, and E. David, *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. Springer Science+ Business Media, 2007: p. 178.
19. Erten, R., *Tıbbi onkoloji polikliniğimizde takip edilen kolon kanserli kadın ve erkek hastaların genel özelliklerinin karşılaştırılması*.
20. Öner, G.Ö., *Kolon kanserli hastalarda interlökin-21 ve interlökin-32 gen ekspresyon düzeyleri ve metastaz ilişkisi*. 2014, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
21. Kumar, V., A.K. Abbas, and J.C. Aster, *Robbins and Kumar Basic Pathology: First South Asia Edition-E-Book*. 2017: Elsevier Health Sciences.
22. Guyton, A.C., *Text book of medical physiology*. 2006: China.
23. Fuchs, C.S., et al., A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 1994. 331 (25): p. 1669-1674.
24. DeVita, V.T., T.S. Lawrence, and S.A. Rosenberg, *Cancer: principles & practice of oncology: primer of the molecular biology of cancer*. 2012: Lippincott Williams & Wilkins.
25. Waller, A., S. Findeis, and M.J. Lee, Familial adenomatous polyposis. *Journal of pediatric genetics*, 2016. 5 (02): p. 078-083.
26. Umar, A., et al., Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2004. 4 (2): p. 153-158.
27. Grady, W.M., Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology*, 2003. 124 (6): p. 1574-1594.

28. Oh, M., et al., BRCA1 and BRCA2 gene mutations and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2018. 110 (11): p. 1178-1189.
29. Imperiale, T.F. and D.F. Ransohoff, Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. *Annals of internal medicine*, 2012. 156 (10): p. 703-709.
30. Atkin, W.S., B.C. Morson, and J. Cuzick, Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *New England Journal of Medicine*, 1992. 326 (10): p. 658-662.
31. Casciato, D., *Manual of Clinical Oncology Seventh Edition: Original*. 2012: Kevin Don.
32. Ionescu, V.A., et al., Colorectal cancer: from risk factors to oncogenesis. *Medicina*, 2023. 59 (9): p. 1646.
33. Ekbom, A., et al., Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population-based study. *New England journal of medicine*, 1990. 323 (18): p. 1228-1233.
34. Henderson, T.O., et al., Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Annals of internal medicine*, 2012. 156 (11): p. 757-766.
35. Baxter, N.N., et al., Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology*, 2005. 128 (4): p. 819-824.
36. Wu, Z., et al., Colorectal cancer screening methods and molecular markers for early detection. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2020. 19: p. 1533033820980426.
37. Delhougne, B., et al., The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1995. 80 (11): p. 3223-3226.
38. Karahalios, A., D.R. English, and J.A. Simpson, Weight change and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *American journal of epidemiology*, 2015. 181 (11): p. 832-845.
39. Park, J., et al., Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *American Journal of Transplantation*, 2010. 10 (9): p. 2043-2050.

40. He, J., et al., The association of diabetes with colorectal cancer risk: the Multiethnic Cohort. *British journal of cancer*, 2010. 103 (1): p. 120-126.
41. Yuhara, H., et al., Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *The American journal of gastroenterology*, 2011. 106 (11): p. 1911.
42. Giovannucci, E., Insulin and colon cancer. *Cancer Causes & Control*, 1995. 6 (2): p. 164-179.
43. Watkins, L.F., L.R. Lewis, and A.E. Levine, Characterization of the synergistic effect of insulin and transferrin and the regulation of their receptors on a human colon carcinoma cell line. *International journal of cancer*, 1990. 45 (2): p. 372-375.
44. Gillessen, S., et al., Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 2010. 102 (23): p. 1760-1770.
45. Lagergren, J., W. Ye, and A. Ekbom, Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology*, 2001. 121 (3): p. 542-547.
46. Jemal, A., et al., Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2010. 60 (5): p. 277-300.
47. Rex, D.K., et al., American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2008. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 2009. 104 (3): p. 739-750.
48. Schoenfeld, P., et al., Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *New England Journal of Medicine*, 2005. 352 (20): p. 2061-2068.
49. Botteri, E., et al., Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *Jama*, 2008. 300 (23): p. 2765-2778.
50. Kikendall, J.W., et al., Cigarettes and alcohol as independent risk factors for colonic adenomas. *Gastroenterology*, 1989. 97 (3): p. 660-664.
51. Fedirko, V., et al., Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Annals of oncology*, 2011. 22 (9): p. 1958-1972.
52. Giovannucci, E., et al., Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 1995. 87 (4): p. 265-273.

53. Stewart, M., F. Macrae, and C. Williams, Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. *British Journal of surgery*, 1982. 69 (7): p. 414-416.
54. Chan, A.O.O., et al., Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease. *Jama*, 2007. 298 (12): p. 1412-1419.
55. Bonnet, M., et al., Colonization of the human gut by *E. coli* and colorectal cancer risk. *Clinical Cancer Research*, 2014. 20 (4): p. 859-867.
56. Castellarin, M., et al., *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome research*, 2012. 22 (2): p. 299-306.
57. Burnett-Hartman, A.N., P.A. Newcomb, and J.D. Potter, Infectious agents and colorectal cancer: a review of *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, JC virus, and human papillomavirus. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2008. 17 (11): p. 2970-2979.
58. Newland, R.C., et al., Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer*, 1994. 73 (8): p. 2076-2082.
59. Ft, B., WHO classification of tumors of the digestive system. *Adenocarcinoma of the appendix*, 2010: p. 120-125.
60. Secco, G., et al., Primary mucinous adenocarcinomas and signet-ring cell carcinomas of colon and rectum. *Oncology*, 1994. 51 (1): p. 30-34.
61. Shin, U.S., et al., Mucinous rectal cancer: effectiveness of preoperative chemoradiotherapy and prognosis. *Annals of surgical oncology*, 2011. 18: p. 2232-2239.
62. Petrelli, N.J., et al., Adenosquamous carcinoma of the colon and rectum. *Diseases of the colon & rectum*, 1996. 39 (11): p. 1265-1268.
63. Street, W., *Colorectal Cancer Facts & Figures 2020–2022*. American Cancer Society: Atlanta, GA, USA, 2020: p. 48.
64. Nguyen, L.H., A. Goel, and D.C. Chung, Pathways of colorectal carcinogenesis. *Gastroenterology*, 2020. 158 (2): p. 291-302.
65. Zenonos, K. and K. Kyprianou, RAS signaling pathways, mutations and their role in colorectal cancer. *World journal of gastrointestinal oncology*, 2013. 5 (5): p. 97.

66. Asghar U, Hawkes E, Cunningham D. Predictive and prognostic biomarkers for targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2010 Dec;9 (5):274-81. doi: 10.3816/CCC.2010.n.040. PMID: 21208841.
67. Asghar, U., E. Hawkes, and D. Cunningham, Predictive and prognostic biomarkers for targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *Clinical colorectal cancer*, 2010. 9 (5): p. 274-281.
68. Karahan, B., et al., Relationship between MLH-1, MSH-2, PMS-2, MSH-6 expression and clinicopathological features in colorectal cancer. *International journal of clinical and experimental pathology*, 2015. 8 (4): p. 4044.
69. Riddle, R., et al., Atlas of tumor pathology, tumors of the intestines. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 2003.
70. Nguyen, H.T. and H.Q. Duong, The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy. *Oncol Lett*, 2018. 16 (1): p. 9-18.
71. Gian, L.d.A., et al., Microsatellite instability in colorectal cancer. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 2018. 89 (Suppl 9): p. 97.
72. Kumar, V., A.K. Abbas, and J.C. Aster, Robbins basic pathology e-book. 2012: Elsevier Health Sciences.
73. Curtin, K., M.L. Slattery, and W.S. Samowitz, CpG island methylation in colorectal cancer: past, present and future. *Pathology research international*, 2011. 2011 (1): p. 902674.
74. Ushijima, T. and H. Suzuki, The origin of CIMP, at last. *Cancer Cell*, 2019. 35 (2): p. 165-167.
75. Bond, C.E. and V.L. Whitehall, How the BRAF V600E mutation defines a distinct subgroup of colorectal cancer: molecular and clinical implications. *Gastroenterology research and practice*, 2018. 2018 (1): p. 9250757.
76. Chan, A.O., et al., Differing DNA methylation patterns and gene mutation frequencies in colorectal carcinomas from Middle Eastern countries. *Clinical cancer research*, 2005. 11 (23): p. 8281-8287.
77. Loscalzo, J., et al., in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e. 2022, McGraw-Hill Education: New York, NY.

78. Baqar, A.R., et al., The role of preoperative CEA in the management of colorectal cancer: A cohort study from two cancer centres. *International Journal of Surgery*, 2019. 64: p. 10-15.
79. Compton, C.C., et al., Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2000. 124 (7): p. 979-994.
80. Zlobec, I. and A. Lugli, Prognostic and predictive factors in colorectal cancer. *Postgraduate medical journal*, 2008. 84 (994): p. 403-411.
81. Kumar, V., A. Abbas, and A. Aster, *The Cellular Responses to Stress and Toxic Insults: Adaptation, Injury, and Death*, Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease Ninth Edition (p. 60-61). 2015, Philadelphia: Elsevier.
82. Knudsen, A.B., et al., Estimation of Benefits, Burden, and Harms of Colorectal Cancer Screening Strategies: Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 2016. 315 (23): p. 2595-2609.
83. Li, J.N. and S.Y. Yuan, Fecal occult blood test in colorectal cancer screening. *Journal of digestive diseases*, 2019. 20 (2): p. 62-64.
84. Robertson, D.J., et al., Recommendations on fecal immunochemical testing to screen for colorectal neoplasia: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 2017. 152 (5): p. 1217-1237. e3.
85. Carethers, J.M., Fecal DNA testing for colorectal cancer screening. *Annual Review of Medicine*, 2020. 71: p. 59-69.
86. Navarro, M., et al., Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World journal of gastroenterology*, 2017. 23 (20): p. 3632.
87. He, Q., T. Rao, and Y.-S. Guan, Virtual gastrointestinal colonoscopy in combination with large bowel endoscopy: clinical application. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2014. 20 (38): p. 13820.
88. ACS. American Cancer Society. *Colorectal Cancer Early Detection, D., and Staging*. and 2021;1.800.227.2345.
89. Weiser, M.R., *AJCC 8th edition: colorectal cancer*. *Annals of surgical oncology*, 2018. 25: p. 1454-1455.

90. Loree, J.M., et al., Classifying colorectal cancer by tumor location rather than sidedness highlights a continuum in mutation profiles and consensus molecular subtypes. *Clinical Cancer Research*, 2018. 24 (5): p. 1062-1072.
91. Board, R.E. and J.W. Valle, Metastatic colorectal cancer: current systemic treatment options. *Drugs*, 2007. 67: p. 1851-1867.
92. Bozbiyik, O. and C. Çalışkan, Kolorektal Kanser Tedavisinde Cerrahi Yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri Medical Oncology-Special Topics*, 2018. 11 (4): p. 58-64.
93. Shinagawa, T., et al., Comparison of the guidelines for colorectal cancer in Japan, the USA and Europe. *Annals of gastroenterological surgery*, 2018. 2 (1): p. 6-12.
94. Baatrup G. Multidisciplinary Treatment of Colorectal Cancer. 2020;Second Edition:179-222.
95. Hashiguchi, Y., et al., Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *International journal of clinical oncology*, 2020. 25: p. 1-42.
96. Benson, A.B., et al., NCCN guidelines insights: colon cancer, version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2018. 16 (4): p. 359-369.
97. Menon, G., et al., Colon cancer, in StatPearls [Internet]. 2024, StatPearls Publishing.
98. Jeffrey A. Meyerhardt MD, M.P.H., and Robert J. Mayer, M.D. Systemic Therapy for Colorectal Cancer. *The new england journal of medicine*. 2015;352:476-87.
99. Van Cutsem, E., et al., ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 2016. 27 (8): p. 1386-1422.
100. Benson, A.B., et al., Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2021. 19 (3): p. 329-359.
101. Brulé, S., et al., Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO. 17. *European journal of cancer*, 2015. 51 (11): p. 1405-1414.
102. Grothey, A., et al., Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 2013. 381 (9863): p. 303-312.

103. Ducreux, M., et al., Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000–05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The lancet oncology*, 2011. 12 (11): p. 1032-1044.
104. Tanioka, H., et al., Cetuximab retreatment in patients with metastatic colorectal cancer who exhibited a clinical benefit in response to prior cetuximab: A retrospective study. *Oncology Letters*, 2018. 16 (3): p. 3674-3680.
105. Tournigand, C., et al., FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *Journal of Clinical Oncology*, 2023. 41 (19): p. 3469-3477.
106. de Gramont, A., et al., Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25 (22): p. 3224-3229.
107. Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, O'Brien S, Sennino B, Nakahara T, et al. Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J Clin Invest*. 2006;116 (10):2610-21.
108. Megan Li DLK. Bevacizumab-Induced Hypertension: Clinical Presentation and Molecular.PharmacologyandTherapeutics. 2017.
109. Kazazi-Hyseni F, Beijnen JH, Schellens JH. Bevacizumab. *Oncologist*. 2010;15 (8):819-25.
110. Rosen, L.S., I.A. Jacobs, and R.L. Burkes, Bevacizumab in colorectal cancer: current role in treatment and the potential of biosimilars. *Targeted oncology*, 2017. 12: p. 599-610.
111. Cao, D., et al., Bevacizumab improves survival in metastatic colorectal cancer patients with primary tumor resection: A meta-analysis. *Scientific reports*, 2019. 9 (1): p. 20326.
112. Kirkpatrick, P., J. Graham, and M. Muhsin, Cetuximab. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2004. 3 (7): p. 549-550.
113. Neumann, J., et al., Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer. *Pathology - Research and Practice*, 2009. 205 (12): p. 858-862.
114. Jonker, D.J., et al., Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 2007. 357 (20): p. 2040-2048.

115. Bray, F., et al., Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2024. 74 (3): p. 229-263.
116. Schneider, N.I. and C. Langner, Prognostic stratification of colorectal cancer patients: current perspectives. *Cancer management and research*, 2014: p. 291-300.
117. Surveillance Research Program, N.C.I., SEER* Explorer: an interactive website for SEER cancer statistics. 2021, National Cancer Institute Bethesda, MD.
118. Larsson, S.C., N. Orsini, and A. Wolk, Diabetes Mellitus and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2005. 97 (22): p. 1679-1687.
119. Pang, Y., et al., Diabetes, plasma glucose and incidence of colorectal cancer in Chinese adults: a prospective study of 0.5 million people. *J Epidemiol Community Health*, 2018. 72 (10): p. 919-925.
120. Syal, A., et al., Outcomes among hospitalized patients with colorectal cancer and comorbid congestive heart failure: A United States population-based cohort study. *Journal of Clinical Oncology*, 2024. 42 (16_suppl): p. e24019-e24019.
121. Etele É, E., et al., Elderly Patients with Colorectal Cancer - A Predisposed Category for Postoperative Complications. *Chirurgia (Bucur)*, 2019. 114 (3): p. 331-342.
122. Korsgaard, M., et al., Reported symptoms, diagnostic delay and stage of colorectal cancer: a population-based study in Denmark. *Colorectal Disease*, 2006. 8 (8): p. 688-695.
123. Richman, S. and J. Adlard, Left and right sided large bowel cancer. Have significant genetic differences in addition to well known clinical differences, 2002. 324 (7343): p. 931-932.
124. Papagiorgis, P., et al., The impact of tumor location on the histopathologic expression of colorectal cancer. *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology*, 2006. 11: p. 317-21.
125. Nawa, T., et al., Differences between right-and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2008. 23 (3): p. 418-423.

126. Nawa, T., et al., Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008. 23 (3): p. 418-23.
127. Snaebjornsson, P., et al., Colon cancer in Iceland--a nationwide comparative study on various pathology parameters with respect to right and left tumor location and patients age. *Int J Cancer*, 2010. 127 (11): p. 2645-53.
128. Xu, A.G., et al., Colorectal cancer in Guangdong Province of China: a demographic and anatomic survey. *World J Gastroenterol*, 2010. 16 (8): p. 960-5.
129. Kocakuşak, A., et al., Kolorektal kanserli 45 ve 45 yaş altı hastaların retrospektif değerlendirilmesi. *Haseki Tıp Bülteni*, 2011. 49 (3): p. 110-113.
130. Schmuck, R., et al., Gender comparison of clinical, histopathological, therapeutic and outcome factors in 185,967 colon cancer patients. *Langenbecks Arch Surg*, 2020. 405 (1): p. 71-80.
131. Hugen, N., et al., Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Annals of oncology*, 2014. 25 (3): p. 651-657.
132. Fleming, M., et al., Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*, 2012. 3 (3): p. 153-73.
133. Ueno, H., et al., New criteria for histologic grading of colorectal cancer. *Am J Surg Pathol*, 2012. 36 (2): p. 193-201.
134. Mäkelä, J., H. Kiviniemi, and S. Laitinen, Prognostic factors after surgery in patients younger than 50 years old with colorectal adenocarcinoma. *Hepato-gastroenterology*, 2002. 49 (46): p. 971-975.
135. Wang, X., et al., Oncological and prognostic impact of lymphovascular invasion in Colorectal Cancer patients. *Int J Med Sci*, 2021. 18 (7): p. 1721-1729.
136. Chang, S.-C., et al., Lymphovascular invasion determines the outcome of stage I colorectal cancer patients. *Formosan Journal of Surgery*, 2012. 45: p. 141-145.
137. Liebig, C., et al., Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2009. 27 (31): p. 5131-7.
138. Wangefjord, S., et al., Sex differences in the prognostic significance of KRAS codons 12 and 13, and BRAF mutations in colorectal cancer: a cohort study. *Biology of Sex Differences*, 2013. 4 (1): p. 17.

139. Rimbert, J., et al., Association between clinicopathological characteristics and RAS mutation in colorectal cancer. *Mod Pathol*, 2018. 31 (3): p. 517-526.
140. Gil Ferreira, C., et al., KRAS mutations: variable incidences in a Brazilian cohort of 8,234 metastatic colorectal cancer patients. *BMC Gastroenterology*, 2014. 14 (1): p. 73.
141. Becerra, A.Z., et al., Evaluating the Prognostic Role of Elevated Preoperative Carcinoembryonic Antigen Levels in Colon Cancer Patients: Results from the National Cancer Database. *Annals of Surgical Oncology*, 2016. 23 (5): p. 1554-1561.
142. Mizuno, H., et al., Optimal cutoff value of preoperative CEA and CA19-9 for prognostic significance in patients with stage II/III colon cancer. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 2021. 406 (6): p. 1987-1997.
143. Basbug, M., et al., Prognostic value of preoperative CEA and CA 19-9 levels in patients with colorectal cancer. *Hepato Gastroenterology-Current Medical and Surgical Trends*, 2011. 58 (106): p. 400.
144. Grávalos, C., et al., Adjuvant chemotherapy for stages II, III and IV of colon cancer. *Clinical and Translational Oncology*, 2009. 11 (8): p. 526-533.
145. Nussbaum, N. and I. Altomare, The Neoadjuvant Treatment of Rectal Cancer: A Review. *Current Oncology Reports*, 2015. 17 (3): p. 11.
146. Rahbari, N.N., et al., Neoadjuvant Radiotherapy for Rectal Cancer: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of Surgical Oncology*, 2013. 20 (13): p. 4169-4182.
147. Ba, L., et al., Survival analysis and prognostic factors of palliative radiotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a propensity score analysis. *J Gastrointest Oncol*, 2021. 12 (5): p. 2211-2222.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı

	T.C. ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı
TOPLANTI TARİHİ	: 22/03/2023
TOPLANTI NO	: 2023/06
KARARLAR :	
12-	Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Muammer BİLİCİ'nin sorumluluğunda yürütülecek olan "Kolorektal Kanseri Tanılı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,
Oy birliği ile karar verilmiştir.	
ASLI GİBİDİR	
Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı	