



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK KOLOREKTAL KANSER
HASTALARINDA PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Engin ULU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU

MALATYA 2017



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK KOLOREKTAL KANSER
HASTALARINDA PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Engin ULU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU

MALATYA 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı çatısı altında kendi branşlarında mesleki bilgi ve tecrübelerini teorik ve pratik planda aktararak hekimlik alanında yeterlilik ve özgüven duygularının oluşmasını sağlayan başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Bu tezi bana veren ve tezin her aşamasında ilgi ve anlayış gösteren, kendisinden çok şey öğrendiğim tez danışmanım Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU'na teşekkür ederim.

Şubat 2013 ile Nisan 2017 arasında geçen zaman tüneline birlikte yolculuk ettiğim asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlara ve diğer hastane çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık boyunca zor zamanlarımda varlığını hep yanımda hissettiğim değerli eşim başta olmak üzere tüm aileme sevgilerimi sunarım.

Dr. Engin ULU

NİSAN 2017/ MALATYA

ÖZET

Giriş:

Bu çalışmanın amacı metastatik kolorektal kanserde genel sağkalıma katkısı olan prognostik faktörleri araştırmaktır.

Material ve Metodlar:

Ocak 2010 - Ekim 2015 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takipli 140 metastatik kolorektal kanserli hastanın klinikopatolojik verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular:

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ışığında hastaların genel sağkalımı üzerine etkili olan faktörler: hastaların lenfatik invazyon durumu, lenf nodu tutulum seviyesi, TNM'ye göre evresi, adjuvan kemoterapi durumu ve tanı anı metastaz durumu prognozu etkileyen faktörler olarak tespit edildi.

Sonuç:

Hastaların takip ve tedavileri planlanırken lenfatik invazyon durumu, lenf nodu tutulum seviyesi, TNM evresi, adjuvan kemoterapi durumu ve tanı anı metastaz durumu gibi faktörlerin göz önünde bulundurulmasının uzun dönem sağkalım şansını arttıracığına inanıyoruz.

SUMMARY

Background

The aim of this study was to investigate the prognostic factors contributing to overall survival in metastatic colorectal cancer.

Methods

Clinicopathologic data of 140 metastatic colorectal cancer patients admitted to the Department of Medical Oncology at Inonu University Medical Faculty between January 2010 and October 2015 were retrospectively reviewed.

Results

Factors affecting the overall survival of patients in our study were: lymphatic invasion status of patients, lymph node involvement level, progression by TNM, adjuvant chemotherapy status, and diagnosis of metastasis status as a factor affecting the prognosis..

Conclusion

We believe that considering the factors such as lymphatic invasion status, lymph node involvement level, TNM stage, adjuvant chemotherapy status and diagnosis stage metastasis will increase the long-term survival probability when planning and follow-up of patients

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kolorektal Kanserlerde Epidemiyoloji:	3
2.2. Kolorektal Kanserlerde Etiyoloji:	4
2.2.1. Çevresel Faktörler:	4
2.2.2. Genetik Faktörler:	5
2.3. Kolorektal Kanserlerde Histopatoloji:	7
2.4. Kolorektal Kanserlerde Tümör Gelişimi.....	8
2.5. Kolorektal Karsinomların Lokalizasyonu ve Kliniği.....	10
2.6. Kolorektal Kanserlerde Yayılım Şekli	11
2.7. Kolorektal Kanserlerde Tanı:	11
2.8. Kolorektal Kanserlerde Tarama :	12
2.9. Kolorektal Kanserlerde Evrelendirme:	13
2.9.2. Aster-Coller Ve Turnbull Modifikasyonu :	14
2.10. Kolorektal Kanserlerde Prognozu Etkileyen Faktörler:.....	16
2.11 Kolorektal Kanserlerde Tedavi :	20
2.11.1 Cerrahi tedavi:	20
2.11.2 Radyoterapi:	21
2.11.3. Kemoterapi:.....	21
2.11.3.1. Kolon Kanseri Adjuvan Kemoterapi:.....	21
2.11.3.2 Rektum Kanseri Adjuvan Kemoterapi:	22
2.11.4. Sistemik Hastalığın Tedavisi.....	22
2.11.4.5. Sitotoksik Ajanlar :	23

2.11.6. Biyolojik Ajanlar :.....	24
2.12. Kolorektal Kanselerde İzlem:	25
3 MATERYAL VE METOD	27
3.1. Hastalar ve Metod:	27
3.2. İstatistiksel analiz:	27
4. BULGULAR	28
4.1 Sağkalım Analizleri.....	30
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	48

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Çevresel Faktörler.....	4
Tablo 2.2. Ailevi ve Ailevi Olmayan Kolorektal Kanseri Nedenleri.....	7
Tablo 2.3. Kolorektal Karsinomlarda Dukes Evrelemesi.....	14
Tablo 2.4. Kolorektal karsinomlarda Aster-Coller ve Turnbull modifikasyonu.....	22
Tablo 2.5. TNM'ye Göre Kolon Kanseri evrelemesi.....	15
Tablo 2.6. Kolorektal kanserler TNM evreleme sistemi.....	15
Tablo 4.1. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri.....	28
Tablo 4.2. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri.....	29
Tablo 4.3. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri.....	30
Tablo 4.4. Lenf nodu tutulumu gruplar arası fark.....	34
Tablo 4.5. Tanı anı evrenin gruplar arası farkları.....	37
Tablo 4.6. Genel sağkalım üzerine etkili olabilecek faktörler.....	38
Tablo 4.7. Genel sağkalım üzerine etkili olabilecek faktörler.....	39
Tablo 4.8. Genel sağkalım üzerine etkili olabilecek faktörler.....	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Kromozomal İnstabilite Yolağı.....	9
Şekil 2.2. Mikrosatellit İnstabilite Yolağı.....	9
Şekil 4.1. Genel Sağkalım Eğrisi.....	31
Şekil 4.2. Lenfovasküler İnvazyonun Genel Sağkalıma Etkisi.....	33
Şekil 4.3. Lenf Nodu Tutulumunun Genel Sağkalıma Etkisi.....	34
Şekil 4.4. Adjuvan Kemoterapinin Genel Sağkalıma Etkisi.....	35
Şekil 4.5. Tanı Anı Metastaz Varlığının Genel Sağkalıma Etkisi.....	36
Şekil 4.6. Tanı Anı Evrenin Genel Sağkalıma Etkisi.....	37

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AC	: Akciğer
ACS	: American Cancer Society
AJCC	: American Joint Committe on Cancer
APC	: Adenomatous Poliposis Coli
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
BRAF	: BRAF murine sarcoma viral oncogene homolog B1
CA19-9	: Carbohydrate Antigen 19-9
CEA	: Carcinoembriyonic Antigen
COX-2	: Cyclooxygenase-2
CS	: Cerrahi sınır
DCC	: Deleted in Colon Cancer
DNA	: Dezoksiribo Nükleik Asit
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
FAP	: Familial Adenomatöz Polip
FOLFİRİ	: 5 Florourasil+ Folinik Asit+İrinotekan
FOLFOX	: 5 Florourasil+ Folinik Asit+Okzaliptatin
5FU/FA	: 5 Florourasil/Folinik Asit
5FU/LV	: 5 Florourasil/Leucovorin
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GSK	: Genel Sağkalım
HNPCK	: Herediter Nonpoliposis Kolorektal Kanser
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
HSK	: Hastalıksız Sağkalım
UICC	: Uluslararası Kanser Birliği
KRK	: Kolorektal kanser
KRK	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi

KC	: Karaciğer
Lİ	: Lenfatik invazyon
LVI	: Lenfovasküler İnvazyon
LN	: Lenf Nodu
MOSAIC	: Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-FU/LV in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer
MMR	: Mismatch Repair
MSI	: Microsatellite Instability
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi
NSABP	: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NSAİİ	: Nonsteroid Anti İnflamatuvar İlaç
PNİ	: Perinöral İnvazyon
PVİ	: Perivasküler İnvazyon
RT	: Radyoterapi
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results
SWOG	: Southwest Oncology Group
VEGFR	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
XELOX	: Kapesitabin+Okzaliplatin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya’da 1970’li yıllarda sebebi bilinen ölümler arasında dördüncü sırada yer alan kanser, son 20-30 yılda kalp-damar hastalıklarından kaynaklanan ölümlerden sonra ikinci sıraya yerleşmiş ve önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir (1).

Kolorektal kanser (KRK), dünya genelinde 4. sıklıkta tanı konulan kanser olmakla birlikte, kanserden kaynaklanan ölümler arasında ise 2. sırada yer almaktadır (2).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) her sene yaklaşık 160.000 kişiye kolorektal kanser teşhisi konulmakta ve bu hastaların 57.000’ den fazlasında hastalığa bağlı ölüm görülmektedir (3).

KRK erken tanı konulduğunda küratif tedavi edilebilen, ileri evrelerde ise halen ciddi sayıda ölümlere yol açan bir hastalıktır. Dünyada yılda bir milyonu aşkın kişiye KRK teşhisi konulmakta ve bu hastaların yarısından fazlasında hastalık metastaz ile seyretmektedir (4).

Hastaların büyük çoğunluğunda etiyolojide çok sayıda faktörün rol oynayabileceği varsayılmakla birlikte, kesin neden ise bilinmemektedir. Kolorektal kanserlerde temel risk faktörleri ileri yaş ve aile öyküsüdür. Ortalama görülme yaşı 60-65 olup, 45 yaşından sonra her 10 yılda bir, iki katına çıkmakta olup, 75 yaş civarında en yüksek düzeye ulaşır (5). Kolon kanseri erken evrede yakalandığı zaman, minimal morbidite ve mortalitesi olan uygun cerrahi girişim ile yüksek oranda küratif tedavi edilebilen bir malignitedir (6). Erken evrede tanısı konarak küratif cerrahisi yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları evre I tümörlerde %93, evre II tümörlerde %78, evre III tümörlerde %64 iken tanısı geç konan evre IV tümörlerde bu oran %8’e düşmektedir (7).

Kolorektal kanserlerin prognozunu etkileyen ve tedavide değişikliğe yol açan birçok prognostik faktör bulunmaktadır. Bu prognostik faktörler sağkalımı etkilediği gibi bir kısmı da tedavilerin takibinde kullanılmaktadır.

Bizde çalışmamızda Ocak 2010 - Ekim 2015 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı’nda metastatik

KRK ile takip edilen, histopatolojik olarak ispatlanmış KRK tanısı bulunan hastaların prognozunu etkileyen klinikopatolojik faktörleri ve bunların sağkalım üzerine olan etkilerini araştırmayı planladık. .

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolorektal Kanserlerde Epidemiyoloji:

Kolon kanseri, gastrointestinal sistemin en fazla görülen kanseridir. Tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup, dünya genelinde yıllık bir milyonu aşkın kişide hastalığın geliştiği tahmin edilmektedir. Rektal kanser ile beraber düşünüldüğünde, dünya genelinde 4. sıklıkta tanı konulan kanser olmakla birlikte dünyada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (2, 8).

KRK Avrupa ve batı ülkelerinde kanserden ölüm nedenleri içerisinde kadınlarda meme kanserinden, erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. KRK görülme sıklığı Asya ve Afrika'da batı ülkelerine oranla düşüktür, Doğu Avrupa ve Japonya'da ise son yıllarda dramatik bir artış izlenmektedir (9). Genetik faktörler, beslenme alışkanlıkları ve çevresel faktörler görülme sıklığı üzerinde etkisi olan nedenler arasında sayılmaktadır.

KRK insidansı üzerinde etkili faktörler arasında yaşın diğer faktörlere oranla etkisi daha çoktur (4). İnsidans 60-70 yaşlarında pik yapar; olguların %20'sinden az bir kısmı 50 yaşın altında görülür (10). Evrensel olarak kolorektal kanserin yaşa göre standardize edilmiş insidansı erkeklerde 100.000'de 20,1 kadınlarda 100.000'de 14,6'dır. 45 yaşından sonra her 10 yılda bir insidans eklenerek artmaktadır (11). KRK görülme sıklığı beşinci dekadadan sonra dramatik olarak artar ve ortalama en sık görülme yaşı 63'tür (12).

KRK insidansı gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere nazaran daha yüksektir. En yüksek insidans hızları Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da, en düşük insidans ise Afrika ve Güney-Orta Asya da görülmektedir (13). Asya ve Afrika'da sıklık batı ülkelerine göre daha düşüktür, ancak Doğu Avrupa ve Japonya'da son yıllarda dramatik bir artış izlenmektedir. ABD'de ise insidans ve mortalite oranları zenci ırklarda daha yüksektir (14). Kolon kanser insidansı aynı ülkede yörelere ve topluluklara göre farklılık göstermektedir. Bu farklılığın sebebinin diyet ve çevresel faktörlerin farklılık göstermesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Düşük riskli bölgelerden yüksek riskli bölgelere göç eden kişilerde risk yükselmektedir. Kolon kanserinin neredeyse % 90'ı 50 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (15, 16).

Çalışmalarda kolon tümörlerinin yaklaşık % 10'nun genetik olarak eğilimli bireylerde olduğu gösterilmiştir. Ailevi polipozis, ülseratif kolit veya ailevi kanser sendromları gibi genetik yatkınlığın olduğu durumlarda kanser daha genç yaşlarda izlenmektedir. Kolon kanserine genetik zemin oluşturan hastalıklar dominant olarak geçen Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP) ve Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC) sendromudur (17).

Geçmişe göre kolon kanserlerinin lokalizasyonu sağa meyletmıştır. Bu durum ise sigmoidoskopi ve polipektominin daha çok uygulanmasıyla birlikte rektum ve sigmoid kolon kanserlerinde azalma ile açıklanmaktadır (18). Amerika'da ve birçok batı ülkesinde 1980'lerden sonra KRK'e bağlı ölüm oranı azalmaya yüz tutmuştur. Bu sonuca ise kolon poliplerinin erken dönemde tespit edilmesi ve endoskopik olarak eksize edilmesi, KRK'ların erken evrede teşhis edilmesi, daha etkili tedavi protokolleri ile uygulanan adjuvan tedaviler katkı sağlamıştır (17).

2.2. Kolorektal Kanserlerde Etiyoloji:

2.2.1. Çevresel Faktörler:

Kolorektal kanser gelişiminde genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Çoğunluğu sporadik (%75-80) kanserlerdir ama çeşitli ailesel kolon kanseri sendromlarında etyolojide rol almaktadır.

Tablo 2.1. Çevresel faktörler

Artıran faktörler	Azaltan faktörler
Yüksek kalorili diyet	Antioksidan vitamin kullanımı
Aşırı kırmızı et tüketimi	Taze sebze, meyve tüketimi
Yüksek satüre yağ	NSAİİ
Aşırı alkol kullanımı	Kalsiyum içeriği yüksek diyet
Sigara	
Sedanter yaşam	
Obezite	

Kötü diyet (rafine karbonhidrat, yüksek kalorili, lipidten ve hayvansal proteinden zengin, liften fakir gıdalar ile beslenme) sedanter yaşam, sigara ve alkol kullanımının da kolorektal kanser oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir. Obezite, hiperinsülinemi, yağ dokudan salgılanıp insülin duyarlılığını artıran adiponektin, fiziksel aktivite azlığı, folat ve metiyonin eksikliği ve vasküler endotelial growth faktör (VEGF) gibi maddelerde kolorektal kanserin gelişimine katkı sağlamaktadır (19, 20).

Üreterosigmoidostomi, diabetes mellitus, kolesistektomi, akromegali de kolorektal kanser gelişmesine zemin oluşturmaktadır. Prostat kanserine yönelik uygulanan radyoterapi rektum kanseri gelişimine zemin hazırlamaktadır (21).

Endüstrileşmiş ülkeler az gelişmiş ülkelere oranla KRK görülme sıklığı artmıştır. Düşük riskli bölgelerden yüksek riskli ülkelere göç eden insanlarda KRK gelişme riskinin artması da çevresel faktörlerin etiyolojideki önemini göstermektedir (22). İnflamatuvar barsak hastalıkları da (Chron ve Ülseratif kolit) hastalığın süresi ve inflamasyonun şiddetiyle KRK görülme riski paralellik göstermektedir (10. yılda %2, 30. yılda %18).

Vitamin D, folat, kalsiyum ve antioksidan vitamin- minerallerin (A, C ve E vitamini, selenyum, tokoferol), liften zengin beslenmenin KRK'ya karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Aspirin ve diğer nonsteroid antienflamatuvar ilaçların KRK'den koruyucu olduğunu kanıtlayan yayınlar bulunmaktadır. Çok uzun süreli aspirin kullanımı KRK görülme sıklığını ve mortalitesini düşürmektedir. Familial adenomatöz polipozisli (FAP) hastalarda ise sulindac kullanımı KRK dan koruyuculuk açısından yararlı bulunmuştur (23).

2.2.2. Genetik Faktörler:

Kolorektal kanseri etyolojisine göre sınıfladığımızda sporadik olgular tüm olguların % 75-80' ini oluşturmakta olup geri kalanlar ise farklı kalıtsal sendromlara bağlı olarak meydana gelmektedir (24).

Ailede sporadik kolorektal kanser öyküsü olması bireyde kolorektal kanser gelişme riskini artırmaktadır. En az birinci derece akrabalarında kolorektal kanser öyküsü olan hastalarda risk iki katına çıkmaktadır (25). İkinci dereceden akraba veya 50 yaşın altında kolon kanseri olan birinci derece akraba varsa bireyde kolorektal kanser görülme riski 3 katı geçmektedir (26).

Kolorektal kansere zemin hazırlayan iki kalıtsal sendrom bilinmektedir.

Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP) tüm kolorektal kanserler içinde % 1' lik kısmı oluşturmaktadır (27). Kromozom 5q21 de yer alan tümör supresör gen APC mutasyonu sonucunda meydana gelmektedir. Otozomal dominant geçişli bir hastalıktır (4). FAP olan hastalarda 10-30 yaşlarında kolon ve rektum boyunca binlerce adenomatöz polip gelişir ve eğer bu polipler cerrahi olarak çıkarılmazsa hastalarda % 100 kanser gelişir (4). Cerrahi yapılmamış olgularda ortalama malignite görülme yaşı 42'dir.

FAP'lı hastalarda ayrıca p53 ve DCC gibi tümör supresör genlerde mutasyonlar ve proto-onkogenlerde (özellikle K-ras) aktivasyonlar bildirilmiştir (28).

Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC) tüm kolorektal kanserler içerisinde % 3' lük kısmı oluşturmaktadır. Otozomal dominant bir hastalıktır. HNPCC hastalarında adenom gelişimi yaklaşık olarak genel popülasyonla aynıdır. Ancak HNPCC olan hastaların kolon ve rektumunda gelişen adenomlar hızla karsinoma ilerleme göstermektedir.

Daha çok sağ kolonda ve proksimal kolonda olmak üzere az sayıda polip vardır (29). Kolorektal kansere dönüşme yaklaşık 42 yaşında olmaktadır. HNPCC hastalarında % 80 kolorektal kanser, % 40 endometrium kanseri, % 10 beyin tümörü görülme riski bulunmaktadır.

HNPCC DNA mismatch onarımındaki hatalar sonucu meydana gelmektedir. Tümör supresör genleri ve onkogenleri içeren çeşitli mutasyonlar bu DNA onarım hasarı olan hücrelerde birikmekte ve sonuç olarak benign adenom hızla malign transformasyon göstermektedir. Yakın zamanda bakteriyel mutHLS gen kompleksinin insan homologundaki mutasyonlarının (hMSH2, hMSH6, hMLH1, hpMS1ve hpMS2) HNPCC yol açtığı tespit edilmiştir. HNPCC hastalarının % 90'dan fazlasını hMHL1 ve hMSH2 oluşturmaktadır (30, 31).

Kolorektal kanserlerin yaklaşık olarak % 20-30'unda bilinen sendromlardan bağımsız olarak ailesel yatkınlığın rol aldığı düşünülmektedir (32).

HNPCC klinik tanısı için, "International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma", "Amsterdam Kriterleri" diye

adlandırılan esaslar belirlenmiştir (33, 34) Buna göre;

- a- 50 yaşından önce kolorektal kanser (veya ekstrakolonik HNPKK ilişkili tümör) teşhisi konulmuş bir kişi
- b- İki peş peşe gelen kuşak etkilenmiş olmalı
- c- Birisinin diğer ikisiyle birinci derece akraba olduğu birbirleriyle akraba olan üç kişinin etkilenmiş olması
- d-FAP tanısı dışlanmış olmalı
- e-Tümörler patolojik olarak tanısı konulmalı

Tablo 2.2: Ailevi ve ailevi olmayan kolorektal kanser nedenleri

1- Ailevi kolorektal kanser nedenleri Ailevi polipozisler A-Adenomatöz - polipler - FAP - Gardner - Turcot sendromu - Attenuated APC MUTYH ilişkili polipozis B-Hamartomatöz - polipler - Peutz-jegher (LKB1) - Juvenil polipozis (SMAD4, PTEN) - Cowden (PTEN) - Muir-torre sendromu Hereditör nonpolipozis kolorektal kanser tip 1 ve tip 2
2- Ailevi olmayan kolorektal kanser nedenleri - Özgeçmişte kolorektal kanser öyküsü - Özgeçmişte adenomatöz polip öyküsü - İnflamatuvar barsak hastalıkları - Radyasyona bağlı kolit - Üreterosigmoidostomi - Akromegali - Cronkhite-Canada sendromu

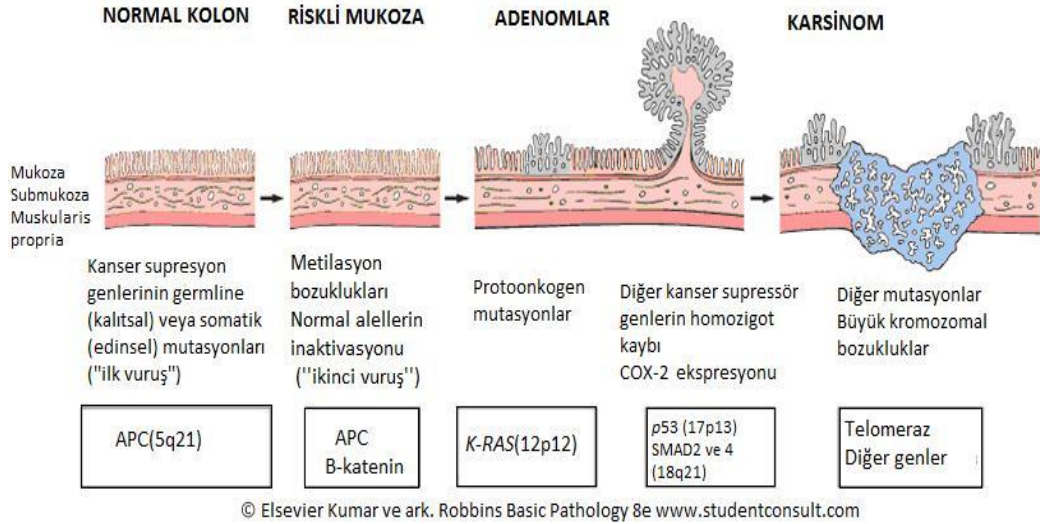
2.3. Kolorektal Kanserlerde Histopatoloji:

Adenokanserler kolorektal kanserlerin %90 'nını oluşturmakla birlikte; adenokanserlerin % 20'si iyi diferansiye, % 60'ı orta derecede diferansiye, % 15-20'si de az diferansiye olarak tespit edilmektedir. Müsinöz kanserler KRK'lerin

%10'unu oluşturmaktadır. Skuamöz ve adenoskuamöz kanserler ise nadir olarak izlenmektedir. Tüm kolon kanserlerinin 2/3'ü rektum, rektosigmoid ve sigmoid kolonda lokalize iken; 1/3'ü ise kolonun diğer bölgelerinde görülmektedir. Sol kolon kanserleri, anuler olmaya eğilimlidir ve hastalar tıkanma bulguları ile hastaneye başvurabilirler. Bunun yanında sağ kolon kanserleri ise sıklıkla polipoid yapıdadır ve klinik bulguları ise belirgin olmayıp anemi ile gelirler (35, 36).

2.4. Kolorektal Kanserlerde Tümör Gelişimi

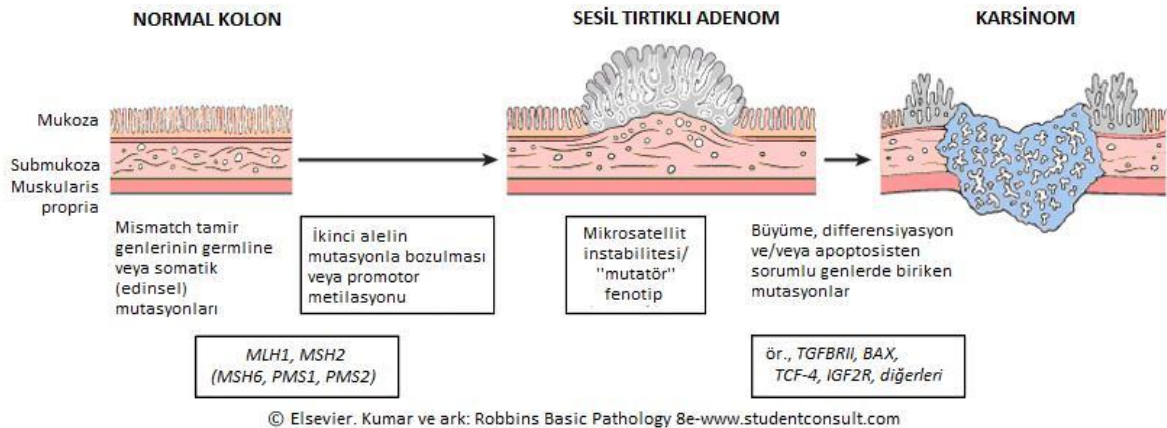
Protoonkogen aktivasyonu, tümör supresyonunda eksiklik ve DNA tamir mekanizmalarında bozulma sonucunda malignite oluşur. Kolorektal karsinom gelişiminde kromozomal instabilite ara yolu ve DNA mikrosatellit arayolu şeklinde iki genomik instabilite modeli ortaya konmuştur. Kromozomal instabilite ara yolunda farklı onkogen ve tümör supresör genlerde peş peşe mutasyonlar sonucunda instabilite meydana gelmektedir. Lokal bir yerde gelişen epitelyal proliferasyonu takiben küçük bir adenom meydana gelmekte ve zaman içinde büyüyen bu adenomda displazik değişiklikler oluşmaktadır. Displazik polipten ise invaziv kanser meydana gelmektedir. Bu gelişim süreci adenom-karsinom sekansı şeklinde adlandırılmaktadır. Adenom oluşumunun başlangıç döneminde APC tümör supresor geninde mutasyon, adenomatöz dönemde K-RAS mutasyonu, invaziv karsinom gelişiminde ise yine bir tümör supresör geni olan p-53 mutasyonu ve kromozom 18q delesyonu rol almaktadır. APC mutasyonları FAP sendromuna yol açmakta iken sporadik kolorektal kanserlerin %80'inde de APC mutasyonu bulunmuştur (37, 38).



Şekil 2.1. Kromozomal instabilite yolağı

Kolorektal karsinogenezin ikinci yolağı olan mikrosatellit instabilitesi (MSI) DNA mismatch tamir genlerindeki lezyonlarla seyretmektedir. Sporadik vakaların %10-15'ini bu yolak oluşturur. Daha önceden bilinen bir lezyon olmadan gelişebildiği gibi sesil tırtıklı adenomlardan da meydana gelebilmektedir (10).

Mikrosatellit instabilitesi DNA nükleotid mismatch tamir mekanizmasının DNA replikasyonu sırasında meydana gelen hataları düzeltememesinin bir sonucudur. Mikrosatellit instabilitesi çeşitli genler (MSH2, MSH6, MLH1, PMS1 ve PMS2) tarafından denetlenir ve genomda çok fazla karşılaşılan tek nükleotid mutasyonları ve tekrarlayıcı mikrosatellit nükleotid dizisinin uzunluğunda değişimler ile meydana gelmektedir. Bu tümörler proksimal yerleşim, müsinöz histoloji, kötü differansiyasyon ve lenfositik infiltrasyon ile seyretmektedir. MSI artan yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur (10, 12, 39).



Şekil 2.2. Mikrosatellit İnstabilite Yolağı

2.5. Kolorektal Karsinomların Lokalizasyonu ve Kliniği

Kolorektal neoplazilerin (adenomatöz polip ve kanser) % 55'i distal, % 15 proksimal kolonda görülmekte iken % 30'u da hem proksimal hem de distal kolonda görülmektedir. Düşük riskli ülkelerde KKK çekum ve çıkan kolonda, sol kolona göre daha çok görülürken, yüksek riskli ülkelerde ise rektosigmoid bölgede görülme sıklığı artmıştır. Sağ kolon karsinomları özellikle kadınlarda yaş ile paralellik göstermektedir (4).

Kromozomal kararsızlık fenotipindeki tümörler daha çok kolonun distal kısmında yerleşmektedir. Mikrosatellit kararsızlık fenotipindeki (MSI-H) tümörler ileri yaşta kadınlarda ve kolonun proksimal kısmında daha çok izlenmektedir (40).

Klinik, tablonun akut (kanama, obstrüksiyon veya perforasyon) veya kronik oluşuna, tümörün sağ veya sol kolon lokalizasyonuna, lezyonun erken evre veya geç evre olmasına ve kanserin yapısına (vejetan, ülseroz, anüler) göre farklılık göstermektedir. Kolon karsinomları başlangıçta belirti vermese de sonraki dönemde barsak alışkanlıklarında değişiklikler, rektal kanama, anemi, nonspesifik karın ağrısı gibi bulgularla kendini ele verir. Sağ kolon yerleşimli tümörlerde hastalar genelde halsizlik şikayetiyle hastaneye başvururlar ve hastalarda demir eksikliği anemisi ve gaitada gizli kan pozitifliği tespit edilir ve genelde daha geç dönemlerde semptom verirler. Rektal kanama hastaların neredeyse % 50'sinde ilk semptomdur (41, 42). Rektal kanama % 70 sol kolon lezyonlarında, %25'den az ise sağ kolon tümörlerinde izlenir. Özellikle yaşlı kişilerde malignite ekarte edilmeden rektal fissür ve hemoroid tanısı konulup tedavi verilmemelidir. Tümör distale doğru gittikçe kanama kırmızı olur. Yaklaşık % 50 hastada abdominal ağrı şikayeti gelişebilir. Özellikle tümör serozayı tuttuğunda meydana gelir. Lokal ileri tümör, siyatik veya obturator siniri invaze ettiğinde nöropatik ağrı sendromu gelişebilir. Yine mesane tutulumu ile pelvik ağrı ve üriner inkontinans gelişebilir (43, 44).

Karın ağrısı, yemeklerden sonra karında şişkinlik, hazımsızlık, iştahsızlık gibi nonspesifik şikayetler akut apandisit, akut kolesistit veya peptik ülser ile karıştırılabilir. İleoçekal valvdeki karsinomların % 25'i apendiks lümenini tıkayarak apandisit oluşumuna neden olabilirler. Tümör bağırsak duvarını tuttuğunda kolon-kolon fistül oluşur. Nadiren sigmoid kolon kanseri, akut bağırsak tıkanıklığına veya peritonit ile beraber akut perforasyona neden olabilir. Rektum tümörlerinde ağrılı

dışkılama görülebilmekle birlikte bu ileri evre bulgusudur. Hastaların yaklaşık % 5'i kemik ağrısı, sarılık, patolojik kırık, nörolojik bulgular, tromboflebitler ve deri nodülleri gibi metastaz bulguları ile gelirler (45).

2.6. Kolorektal Kanserlerde Yayılım Şekli

Direk invazyon, hematojen, implantasyon ve lenfatik yolla yayılım görülebilmektedir. KRK'ler çoğu zaman barsak duvarının derinliğine doğru yayılırlar. Distale veya proksimale yayılım ise pek beklenmez. Bu yüzden operasyonda 2-3 cm distal rezeksiyon yeterli görülmektedir. Derinliğe doğru ilerleyen KRK'de barsak katlarının tamamının invazyonundan sonra çevre doku ve organlarda tutulum izlenmektedir. Rektumda seroza olmadığı için invazyon daha erken dönemde meydana gelmektedir. Operasyon esnasında tümör hücrelerinin seedingi (ekilimi) ile de peritoneal kaviteye ve serozal yüzeylere metastaz olmaktadır. Bunun sonucunda peritonitis karsinomatoza gelişebilir. İmplantasyon ile de anastomoz hatlarında metastaz meydana gelebilir. En sık yayılım şekli lenfatik sistem yoluyla. Gastrointestinal sistem kanserlerinin genelinde olduğu gibi KRK'de de en sık karaciğer metastazı izlenmektedir. Akciğer ise 2. en sık metastaz yeridir (46, 47). Metastaz yapma tümör boyutu, tümörün yerleşim yeri ve reyonel lenf nodu tutulumu ile ilgilidir (41).

2.7. Kolorektal Kanserlerde Tanı:

Semptomlar tümörün yerleştiği bölgeye göre farklılıklar gösterir. Sağ kolon tümörleri çoğu zaman dışkıının görüntüsünde değişiklik yapmadan kronik ve gizli kan kaybına yol açabilen ülseratif lezyonlardır. Bu sebeple asendan kolon tümörleri halsizlik, çarpıntı hatta anjina pectoris ile kendilerini gösterebilirler ve sıklıkla demir eksikliğini düşündüren hipokromik mikrositik anemi tespit edilir. Fakat hastalarda gaitada gizli kan testi negatif olabilir bunun nedeni ise tümörün aralıklı olarak kanamasına bağlanmaktadır. Neticede bu durum yetişkin bir insanda kalın barsağın kapsamlı bir endoskopik ve/veya radyolojik olarak görüntülenmesini zorunlu kılmaktadır (48).

Fizik muayenede palpabl kitle, taze parlak rektal kanama (genellikle sol taraf kolon kanseri veya rektal kanser) veya melena (sağ taraf kolon kanseri) veya az miktarda kanama (gaitada gizli kan) tespit edilebilir. Adenopati, hepatomegali,

sarılık ve hatta pulmoner bulgular metastatik hastalıkta saptanabilir. Kolon kanserinde obstrüksiyon çoğu zaman sigmoid veya sol kolonda olur ve abdominal distansiyona ve konstipasyona neden olur; bunun yanında sağ kolon kanserleri ise daha çok sessiz ilerlemektedir (48).

Laboratuvarında demir eksikliği anemisi, elektrolit bozukluğu ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk tespit edilebilir. Karsinoembriyjenik antijen (CEA) seviyesi yükselebilir ve postoperatif dönemde normale dönerse o vakit en çok takipte önem arzeder (10). Pozitif CEA düzeyi ayrıca akciğer, meme, over, mesane ve prostat kanserlerinde bulunabileceği gibi alkolik siroz, pankreatit ve ülseratif kolit gibi kanser dışı bozukluklarda da saptanabilir (10).

Kolon kanserinin tanısında rektal tuşe ve gaitada gizli kandan başlayarak çeşitli metodlar kullanılmaktadır. Baryumlu grafi, sigmoidoskopi, kolonoskopi ve tanının doğrulanması için biyopsi yapılması gerekebilir. Bilgisayarlı tomografi ve diğer radyografik incelemeler ise genelde metastatik yayılım varlığında tanı ve takipte fayda sağlar (10).

APC mutasyonları, kolon kanserlerinin çoğunda erken dönemde meydana geldiğinden gaytadan izole edilen epitelyal hücrelerde mutasyon tespit edilmesi tanısal test olarak kullanılabilir (10).

2.8. Kolorektal Kanserlerde Tarama :

Elli yaşından itibaren kolorektal kanser riski dramatik olarak arttığından malignite ve polip açısından düzenli olarak tarama yapılması önerilmektedir. 50 yaşından itibaren önerilen tarama yöntemleri şu şekildedir:

- Yılda bir defa dışkıda gizli kan testi
- Beş yılda bir defa fleksibl sigmoidoskopi
- Beş yılda bir kez çift kontrastlı baryumlu enema
- On yılda bir defa kolonoskopi

Üç veya daha çok adenom, yüksek dereceli displazi, villöz yapı ve adenomun 1 cm veya daha büyük olması bu kişilerin kolorektal kanser açısından yüksek riskli olduklarının göstergesidir. Bu kişilerde üç yılda bir kolonoskopi yapılması tavsiye edilmektedir. Bir veya iki adet, yüksek dereceli displazisi olmayan, 1 cm'den küçük tübüler adenomu olan düşük riskli bireylere ve hiperplastik polipi olan bireylere 5-10 yılda 1 defa kolonoskopi yapılması tavsiye

edilmektedir. Özgeçmişinde adenomatöz polip öyküsü olanlar, kolorektal karsinom nedeniyle küratif rezeksiyon öyküsü olanlar, birinci derece akrabasında 60 yaşından önce kolorektal karsinom veya adenom tespit edilenler, uzun yıllar inflamatuvar barsak hastalığı olanlar, bilinen veya şüphelenilen FAP veya HNPCC hastalıklarından birine sahip olanlar yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Taramaların bu bireylerde daha sık yapılması ve genç yaşta başlatılması önerilmektedir (49, 50).

Aile bireylerinden birisinde 60 yaşından önce adenomatöz polip saptanmış ise bu kişilere 40 yaşında erken tarama programı tavsiye edilmektedir (51). Birinci derece yakınında 60 yaşından önce adenom tespit edilmesi durumunda tarama 40 yaşında başlatılmalı veya en genç yaşta tanı alan yakınından 10 yıl önce tarama programının başlatılması tavsiye edilmektedir.

2.9. Kolorektal Kanserlerde Evrelendirme:

Günümüzde tümörün evresi tümörün barsak duvarına invazyonunun derinliğine, lenf nodu tutulum seviyesine ve uzak metastaz olup olmadığına göre değerlendirilir. Bu çerçevede günümüze kadar üç farklı evreleme sistemi kullanılmıştır;

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

Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Birliği (UICC)' nin tümör, lenf düğümü ve metastaz komponentlerini gruplandırmasıyla meydana getirdiği TNM sınıflaması, daha ayrıntılı bir sınıflama olup kolaylıkla diğer sınıflama sistemlerine çevrilebilir. Günümüzde halen TNM'ye göre tedavi kararı verilmektedir.

2.9.1. Duke's evrelemesi :

Tablo 2.3:Kolorektal karsinamlarda Dukes evrelemesi

Evre A	Tümör barsak duvarında sınırlı.
Evre B	Perirektal adipoz doku içinde tümör yayılımı mevcut.
Evre C	Nodal metastaz.
Daha sonra Dukes kendi sınıflamasını modifiye ederek C evresini ekledi	
C1	Rektum duvarına yakın lenf nodlarının tutulumu.
C2	Rektum duvarından uzaklarda ve damarların bağlanma yerinin proksimaline kadar lenf nodlarının tutulumu olarak bildirmiştir.

2.9.2. Aster-Coller Ve Turnbull Modifikasyonu :

1954 yılında Aster-Coller tarafından tümör derinliğinin önemi göz önüne alınarak Dukes klasifikasyonu modifiye edilmiştir. 1967 Yılında Turnbull, Dukes sistemine uzak metastazla ilgili olan evre D' yi eklemiş ve sınıflama yeniden düzenlenmiştir.

Tablo 2.4: Kolorektal karsinomlarda Aster-Coller ve Turnbull modifikasyonu

Evre A	Tümör mukazada sınırlıdır.
Evre B1	Tümör muskularis propriaya ulaşmış, lenf nodu tutulumu bulunmamaktadır.
Evre B2	Tümör muskularis propriayı aşmış, serozaya ulaşmış, lenf nodu tutulumu bulunmamaktadır.
Evre C1	Tümör barsak duvarında sınırlı, ama tümöre yakın lenf nodu tutulumu Mevcuttur.
Evre C2	Tümör barsak duvarını aşmış, fakat tümörden uzak lenf nodu tutulumu Mevcuttur.
Evre D1	Komşu organlara invazyon vardır.
Evre D2	Uzak metastaz vardır.

Tablo 2.5: TNM'ye göre kolon kanseri evrelemesi.

Primer tümör (T)		
TX		Primer tümörü bilinmeyen (değerlendirilemiyor)
T0		Primer tümörü omlayan
Tis		İn situ karsinom (intraepitelyal veya intramukozal)
T1		Tümör submukoza invazyonu göstermiş
T2		Tümör muskularis propriaya invazyon göstermiş
T3		Subserozaya (perikolik /perirektal dokulara) invazyon
T4		A:Tümör visseral periton yüzeyini invaze eder
		B :Direkt olarak diğer organları veya yapıları invaze eder
Rejyonal lenf nodu (N)		
NX		Bölgesel lenf nodları değerlendirilememiş
N0		Bölgesel lenf nodu metastazı bulunmamaktadır .
N1	N1a	1 bölgesel lenf nodu metastazı mevcuttur
	N1b	2-3 bölgesel lenf nodu metastazı mevcuttur
	N1c	Bölgesel lenf nodu metastazı yok fakat subseroza, mezenter veya peritonsuz perikolik veya perirektal tümör adacıkları var
N2	N2a	4-6 rejyonal lenf nodu metastazı mevcut
	N2b	≥7 rejyonal lenf nodu metastazı mevcut
Uzak metastaz (M)		
M0		Uzak metastaz yok
M1	M1a	Bir organ veya bölgeye sınırlı metastaz (karaciğer, akciğer, bölgesel olmayan lenf nodu)
	M1b	Birden fazla organ/bölge veya periton metastazı

Tablo 2.6: Kolorektal kanserler TNM evreleme sistemi.

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

2.10. Kolorektal Kanserlerde Prognozu Etkileyen Faktörler:

Kolorektal kanserlerin prognozu birden çok klinik ve patolojik parametrelerle ilgilidir. Bunlar önem sırası gözetilmeksizin aşağıda ifade edilmiştir:

Yaş: Çok genç yaşlarda veya ileri yaşlarda tanı konulduğunda prognoz kötü seyretmektedir (15).

Cinsiyet: Prognoz erkeklerde kadınlara nazaran daha kötü seyreder (52).

Tümör Evresi: Tümörün evresi günümüzde en değerli prognostik faktör olarak kabul görmektedir (52). Amerika Birleşik Devletleri Surveyans ve

epidemiyoloji verilerine (SEER) göre hastaların tanı konulduğındaki evrelerine göre 5 yıllık sağkalım yüzdeleri şöyledir (22, 53):

Evre I (T1-2 N0) - %93

Evre IIA (T3N0) - %85

Evre IIB (T4N0) - %72

Evre IIIA (T1-2 N1) - %83

Evre IIIB (T3-4 N1) - %64

Evre IIIC (N2 hastalık) - %44

Tümörün barsak duvarı invazyonunun derinliği (T evresi), lenf nodu tutulumu (N evresi) ve uzak metastaz (M evresi) gerçekte tümörün evresini ortaya koyan parametreler olmakla birlikte her biri kendi başına prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (41).

Serum CA 19-9 Düzeyi: Nüksde anlamlı olup operasyon sonrası dönemde hasta izleminde yararlı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur.

Serum CEA Düzeyi: Serum CEA düzeyleri küratif cerrahi rezeksiyon uygulanacak olan hastalarda operasyon öncesi dönemde rutin olarak bakılmalıdır. Operasyon öncesi dönemde yüksek CEA değerlerinin operasyon sonrası dönemde gerilememesi rezidüel hastalığın varlığını gösterebilir ve bu hastalarda ileri araştırmayı gerektirmektedir. Bu sebeple preop CEA düzeyleri prognostik önem taşımakta ve preop CEA değerinin 5 ng/ml'nin üstünde olması tümör evresinden bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (54).

Lokal Yayılım: Poliplerde insidental olarak var olan fokal mikroskobik karsinomun prognozu çok iyi seyretmektedir. Mukoza ve submukozada sınırlı vakalarda prognoz iyidir. Lokal lenf nodlarına metastaz yapmış veya barsak duvarını aşmış invazyonu olan tümörlerde ise prognoz kötü seyretmektedir.

Vasküler İnvazyon: Vasküler invazyon durumunda, beş yıllık sağkalım süresi belirgin düşüş gösterir. Venöz invazyon da hastalıksız yaşam süresi en az 5 yıl olmak üzere dramatik şekilde azalma gösterir. Özellikle ektramural (muskularis propianın dışında yer alan) vasküler invazyonun daha da güçlü bir prognostik faktör olduğu düşünülmektedir.

Perinöral İnvazyon: Perinöral invazyon genellikle geç evre hastalığın göstergesidir (55).

Tümör Sınırı: Kolorektal kanserlerde tümör sınırı konfigürasyonu evreden ilişkisiz olarak prognostik değere sahip olup ve ayrıca karaciğer metastazına yol açabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar sonrasında düzensiz, infiltrate edici büyüme paterni olan tümörlerin expansil ve düzgün sınırlı büyüme paterni olan tümörlere nazaran daha kötü prognozlu olduğu tespit edilmiştir (56).

Tümör tomurcuklanması andiferansiye hücrelerin biraraya toplanmasıyla oluşur ve tümörün invazyon sınırında görülen bir özelliğidir (57). Tümör evresinden ve tümör sınırı konfigürasyonundan bağımsız olarak lokal nüks riskine sebep olabileceği düşünülmektedir.

Rektal Kanama ve Hemoraji : Rektal kanama ve hemoraji ile belirti veren tümörler daha çok sol kolon ve sigmoid kolonda lokalizedir. Bu semptomların ortaya çıkması tümörün daha erken evrede tanı almasına sebep olabilmekte ve daha erken küratif tedavi yaklaşımına olanak kılmakta ve bu da prognozun daha iyi olmasına neden olmaktadır.

K-RAS, N-RAS Durumu : Prognostik önemi kesin bilinmemekle birlikte K-RAS, N-RAS mutasyonları bir kısım tedavilere yanıtızsızlık oluşturduğundan prediktif bir faktör olarak rol alabilir. KRK'ların yaklaşık %40-45'inde tespit edilen K-ras mutasyonu anti- EGFR antikoru cetuximab ve panitumumab gibi tedavilere direnç geliştirmektedir.

Mikroskopik tip ve grade: Mikroskopik grade ve prognoz arasında belirgin ilişki tespit edilmiştir. Mikroskopik alt gruplarından müsinöz karsinom, signet ring cell karsinom, small cell karsinom, diğer sıradan adenokarsinomlarından prognozu daha kötü seyretmektedir. Müsin ilişkili antijenler olan müsinle ilişkili sialosyl-Tn ve sialyl Lewis antijeni eksprese eden kolorektal karsinomlar çok agresif seyirli oldukları tespit edilmiştir (58).

Kromozom 18q 'nun allelik kaybı: Bu karyotipik değişiklik kolorektal karsinomun güçlü negatif prognoz göstergesidir.

Tümör hücrelerinin DNA indeksi: Flow sitometre ile tümör hücrelerinin DNA indeksi ortaya çıkarılabilir. Bu hücreler daha ziyade diploid nükleoslu olup anöplid nükleoslu tümörlere nazaran metastaz yapma olasılıkları azdır. İleri evre tümörlerin anöplid olma eğilimli oldukları gösterilmiştir. Bir kısım çalışmalarda

tümörün klinik, patolojik evresinden ilişkisiz olarak DNA indeksinin prognostik değeri olduğu gösterilmiştir (59, 60).

Barsak Duvarı Penetrasyonu: Kolorektal kanserlerde barsak duvarı penetrasyon derinliğinin (T evresi) prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. T evresi yüksek tümörler daha kötü prognozludur.

Lenf Nodu Tutulumu: En önemli prognostik faktörlerden biri de lenf nodu tutulumunun olmasıdır. Tümör lenf düğümlerine yayıldığı anda beş yıllık sağkalım oranı belirgin bir şekilde azalma gösterir. Lenf bezi tutulum sayısının fazla olması, bunların mezenter damar köklerinde olması veya perikapsüler alana yayılımının olması prognozu kötüleştiren faktörlerdendir (61). Lenf nodu tutulum sayısı dörtten az olanlarda 5 yıllık sağkalım % 44, dörtten fazla olanlarda 5 yıllık sağkalım % 6 olarak tespit edilmiştir. Perikolik ve perirektal yağ dokusunda düzensiz tümör depozitleri olması prognozu kötüleştirir.

Obstruksiyon ve perforasyon: Obstruksiyon ve perforasyon varlığı kötü prognoz göstergesidir ve perfore tümörler T4 olarak kabul görmektedir. Bu sebeble perforasyonun tespit edilmesi ve gösterilmesi önemlidir (52).

Uzak Metastaz: Uzak organ metastazı olan olgularda 5 yıllık sağkalım oranları düşük seyretmektedir. Metastazektomi yapılamayanlarda 5 yıllık sağkalım % 5 civarındadır. Uzak organ metastazı olan hastalar doğrudan evre IV olarak kabul görmekte ve ortalama sağkalım süreleri ise 12 aydır.

Rezidü Tümör Varlığı: Rezidü tümör sınıflaması, palyatif veya küratif tedavi (yalnızca cerrahi tedavi, yalnızca kemoterapi, yalnızca radyoterapi veya kombine tedavi) sonrası tümöral kalıntının varlığını göstermektedir. Rezidü tümör, küratif rezeksiyon sonrası proksimal, distal veya radial sınırdaki tümörün olduğunu, polipektomi yapılmış bir malign polip spesmeninde sınır pozitifliğini veya operasyon öncesi neoadjuvan tedavi uygulanması durumunda kalıntı tümörün durumunu belirtir.

Rezidü tümör pozitif çıkması kötü prognoz ve lokal nüks ihtimalini arttırmaktadır (52).

2.11 Kolorektal Kanserlerde Tedavi :

2.11.1 Cerrahi tedavi:

Kolon ve rektum kanserlerinin öncelikli tedavi seçeneği cerrahidir ve hastaların yaklaşık yarısında kür elde edilmektedir. Cerrahide temel amaç, tümörü içeren bölge ile birlikte proksimal ve distal normal barsak segmentinin, vasküler, lenfatik akım ve lenf bezlerini içine alan barsak mezosuyla beraber alınmasıdır. Palyatif cerrahi ise sınırlı rezeksiyon, by-pass veya kalıcı stoma gibi uygulamaları içine almaktadır.

Tümörün yerleşim yerine göre sağ hemikolektomi (çekum, çıkan kolon, sağ fleksura ve transvers kolonun sağ yarısındaki tümörler için), sol hemikolektomi (transvers kolonun sol yarısı, sol fleksura, inen kolon ve proksimal sigmoid kolondaki tümörler için), transvers kolektomi (transvers kolonun orta kesiminde yerleşen tümörler için), sigmoid kolon ve proksimal rektum tümörlerinde ise inen kolon, sigmoid kolon ve proksimal rektum rezeksiyonu yapılır.

Rektum kanserlerinin cerrahisinde üç farklı yöntem uygulanmaktadır; low anterior rezeksiyon (LAR); rektumun üst ve orta bölümündeki tümörlerde, abdominoperineal rezeksiyon (APR); levatör ani kası ve sfinkteri içine alan tümörlerde ve koloanal anostomoz ile birlikte total proktektomi ise rektumun alt kesiminde yerleşen fakat levator ve sfinkteri içermeyen tümörlerde uygulanmaktadır (35, 36).

KRK cerrahisi sonrası en yaygın nüks karaciğerde (KC) izlenirken, akciğer (AC) nüksleride nadir olarak izlenmektedir . Potansiyel olarak rezeke edilebilecek KC ve AC oligometastazlarının metastazektomi ile çıkartılması 5 ve 10 yıllık sağkalıma katkısı olduğu bildirilmektedir. Metastazektomi öncesi ve sonrası uygulanan KT, tek başına metastazektomi ile kıyaslandığında nüks riskinde düşüş izlenmektedir (62). Özellikle izole KC metastazları için radyofrekans ablasyon gibi lokal ablatif tedavileride sistemik tedavi ile birlikte kullanılmasının sonuçları araştırma aşamasındadır (63).

2.11.2 Radyoterapi:

Kolorektal kanserlerde öncelikli tedavinin cerrahi olarak kabul görmesine rağmen, tek başına cerrahi tedavi ile ulaşılan sonuçların yüz güldürücü olmaması yardımcı tedavilerin gerekliliğini ortaya koymuştur. Kolon kanserleri için lokal nüks gelişimi ve morbidite daha az görülürken rektum kanserlerinde bu bölgenin kanlanmasının zenginliği nedeniyle nüks önemli bir sorun teşkil etmekte ve sağkalım üzerine olumsuz etkisi olmaktadır. Bu nedenle kolon kanserlerinde radyoterapinin yeri yokken, rektum kanserlerinin tedavisinde ise önemli bir yere sahiptir. Rektum kanserlerinde cerrahi sonrası lokal nüks oranları, tümörün invazyon derinliği ve tutulan lenf nodu sayısına göre farklılık göstermektedir.

Rektum kanserlerinde preop dönemde verilen radyoterapinin, cerrahi sırasında meydana gelebilecek tümör hücre ekiliminin önüne geçilmesi, tümör hacminin azaltılması ile rezektabilitenin artması ve APR operasyonu yerine sfinkter koruyucu bir operasyona olanak sağlaması gibi yararları gösterilmiştir. Buna karşılık operasyon sonrası dönemde ise patolojik evre bilinmekte olup cerrahi sırasında tümör yatağına konulan klipslerin yardımıyla tümör yatağı tespit edilip “boost” dozu belirli bir alana verilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda preop dönemde radyoterapi alan hastalarda lokal nüksler daha az görülmektedir (64).

2.11.3. Kemoterapi:

2.11.3.1. Kolon Kanseri Adjuvan Kemoterapi:

Adjuvan kemoterapi küratif amaçla cerrahi tedavi uygulanan ve özellikle lenf nodu tutulumu tespit edilen hastalarda vücuttaki mikrometastazların eradikasyonu ve sonuç olarak nükslerin azaltılması ve kür oranlarının artırılması amacıyla verilmektedir.

Bu nedenle uygulanan adjuvan kemoterapinin etkileri en iyi Evre III vakalarda görülmekte ve kanser nüksünü %30, mortaliteyi de %22 oranında düşürmektedir. Lenf nodu pozitif hastalara 6 aylık oxaliplatin bazlı tedavi rejimi genellikle tavsiye edilmektedir.

Evre II hastalarda ise hasta genç yaştaysa, obstrüksiyon veya perforasyon ile başvurmuşsa, tümörün histopatolojisi kötü diferansiye ise, lokal lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon mevcutsa, komşu dokulara invazyon varsa veya 12 nin

altında lenf nodu disseksiyonu yapılmışsa adjuvan kemoterapi tavsiye edilmektedir. Bu hastalarda tedavi bireyselleştirilmeli ve bu nüks riskini artıran faktörler göz önünde bulundurularak tedavi kararı alınmalıdır (65, 66).

2.1.11.3.2 Rektum Kanseri Adjuvan Kemoterapi:

Rektum kanseri gerek bulunduğu bölgede diğer organlarla yakın komşuluğu gerekse kanlanması zengin olması sebebiyle kolon kanserine göre daha çok lokal nüks ve metastaz yapmaya eğilimlidir. Bu nedenle günümüzde preop veya postop radyoterapi rektum kanserinde rutinde uygulanmaktadır. Radyoterapiye radyoduyarlılaştırıcı olarak 5-FU 225 mg/m²/gün veya kapesitabin 825 mg/m²/günde iki kez olmak üzere kemoterapi ajanlarının eklenmesi, hem lokal kontrol hem de uzak metastaz oranlarını düşürmekte böylelikle genel sağkalıma katkı sağlamaktadır (67, 68, 69).

Preop kemoradyoterapi uygulanan evre II ve III rektum kanserli hastalarda postop adjuvan kemoterapi çalışmaları devam etmektedir (70).

2.11.4. Sistemik Hastalığın Tedavisi

2.11.4.1. Evre I Kolon Kanseri: Bu evrede hastalığın lokalize kalma eğilimi mevcut olup adjuvan tedavi gerektirmemektedir (71, 72).

2.11.4.2. Evre II Kolon Kanseri: Bu evredeki hastalar düşük riskli, yüksek riskli olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır.

Yüksek riskli hasta için kriterler; genç yaş hasta, T4 hastalık varlığı, 12'den az sayıda lenf nodu örnekleme yapılması, grade 3 veya 4 histolojik farklılaşma, obstrüksiyon veya perforasyon ile tanı alması, perinöral veya lenfatik veya vasküler invazyon bulunmasıdır.

Düşük riskli evre II kolon kanserli hastalar ilaçsız gözlem önerilmektedir. Ancak yüksek riskli evre II kolon kanserli hastalara ise MOSAIC çalışmasına göre FOLFOX veya FUFA tedavisi önerilmektedir (73).

2.11.4.3. Evre III Kolon Kanseri: Evre III hastalarda adjuvan kemoterapinin faydası görülmüştür. Adjuvan kemoterapi lenf nodu pozitif hastalarda hastalık nüksünü hemen hemen % 30 oranında, mortaliteyi de % 22-32 oranında düşürmektedir. Operasyon sonrası 6 ay adjuvan kemoterapi

önerilmektedir (74) FOLFOX, CapeOx, FLOX, tek ajan olarak kapesitabin (75, 76, 77) veya oksaliptinin kullanılmadığı vakalarda 5-FU\leucovorin tedavi seçenekleri olarak kullanılabilir. Metastatik olmayan hastalarda bevasizumab, cetuximab, panitumumab tedavisinin adjuvan tedavide kullanılması tavsiye edilmemektedir.

2.11.4.4. Evre IV Kolon Kanseri: Hastaların tahmini olarak % 20'si tanı anında metastatik olup, % 30'unda ise takipte metastaz gelişmektedir. Bu hastaların bazılarında cerrahi rezeksiyon ile potansiyel olarak kür sağlanabilen sınırlı hastalığı bulunmaktadır. İzole (1-3) karaciğer ve akciğer metastazlarının rezeksiyonu ile hastaların % 35-55'inde sağ kalıma katkısı olduğu bilinmektedir. Rezeke edilemeyen karaciğer metastazlarında ,lokal ablatif teknikler ile (kriyocerrahi, radyofrekans veya mikrodalga koagülasyon, embolizasyon, hepatik intra arteriyel kemoterapi) uzun süre tümör kontrolü sağlanabilmektedir. Metastatik hastaların çoğunun rezektabilite şansı bulunmamaktadır. Tedavi almayan veya performansından dolayı alamayan metastatik olguların prognozu kötü olup, median sağkalım süreleri 5-9 ay arasındadır (78).

Tedavinin amacı, tümörün ilerleyişinin yavaşlatılması, semptom kontrolü ve elden geldiği kadar uzun ve kabul edilebilir bir yaşam kalitesi sunmaktır (79).

2.11.4.5. Sitotoksik Ajanlar :

Birinci basamak tedavide tek veya kombinasyon şeklinde 5-florouracil bazlı tedaviler ilk sırada yer almaktadır (66, 67). İnfüzyon şeklindeki 5-FU / lökovorin uygulanması bolus rejimlere oranla daha iyi tolere edilmekte ve daha az toksik olması sebebi ile tercih edilmektedir. Oral kapesitabin de 5-FU/LV 'ye alternatif bir tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır (80, 81). FOLFOX ve 5-FU/LV/İrinotecan (FOLFIRI) kombinasyonları tek başına 5-FU/LV'ye göre daha iyi tedavi cevabına, daha uzun hastalıksız sağkalıma sahiptir (67, 80, 82, 83). Kapesitabin/Oxaliptatin (CAPOX) FOLFOX'a alternatif oluşturmakta fakat Kapesitabin/İrinotecan FOLFIRI'ye oranla daha toksik olması nedeni ile iyi bir alternatif olarak kabul görmemektedir. 3'lü sitotoksik kombinasyon tedavisi (5-FU/Oxaliptatin/İrinotecan) dikkat çekici olmakla beraber daha toksik olmasından dolayı uygulanabilirliği zor bir rejimdir ve bu tedavi rejimi ile ilgili birbiri ile çelişen çalışma sonuçları vardır. İtalyan randomize çalışmasında FOLFOXIRI tek başına FOLFIRI'ye göre daha

üstün olduğu kanısına varılmışken Yunan çalışmasında ise aynı sonuç elde edilememiştir (84, 85).

İkinci basamak tedavi performans durumu iyi olan ve yeterli organ fonksiyonu olan olgulara tavsiye edilmektedir. İrinotecan bazlı rejimlere refrakter olan hastalara FOLFOX veya CAPOX uygulaması önerilmektedir. FOLFOX veya CAPOX rejimlerine refrakter olan vakalara ise Kapesitabin monoterapi veya FOLFIRI verilmesi önerilmektedir (86).

2.11.6. Biyolojik Ajanlar :

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) ve Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörüne (EGFR) karşı geliştirilmiş olan monoklonal antikorlar (bevacizumab, cetuximab, panitimumab) ve proteinler (aflibercept) metastatik KRK'de kullanıma girmiş kemoterapötik ajanlardır.

2.11.6.1. Anti VEGF Tedavi:

VEGF reseptör antikorları olan bevacizumab dolaşımında var olan VEGF-A'ya bağlanarak herhangi bir sitotoksik tedavi rejimiyle birlikte kullanıldığında var olan tedavinin etkinliğini artırmaktadır.

5-FU/LV/ irinotekan ve 5-FU/LV ya da tek başına kapesitabinle birlikte uygulandığında progresyonsuz hastalık süresi, hastalıksız sağkalım ve total sağkalımda iyileşme sağlamaktadır (87). Oxaliplatin ve 5-FU ile beraber uygulandığında da benzer etkiyi göstermektedir (88).

Bevacizumab hipertansiyon, arteriyel tromboz, mukozal kanamalar, yara iyileşmesinde gecikme, fistülizasyon gibi yan etkilere neden olmakla birlikte kemoterapi ile ilgili ciddi yan etkisi gösterilememiştir.

Aflibercept de VEGF-A, VEGF-B ve plasental büyüme faktörüne tutunarak etkisini ortaya koymaktadır. FOLFIRI ile ikinci basamak tedavide kombine edildiğinde sonuçlarda iyileşme sağlamaktadır (89).

Regorafenib anjiyojenik (VEGF reseptörleri 1-3, TIE2), onkogenez (KIT, RET, RAF-1, BRAF) ve tümör mikro ortamında (PDGFR, FGFR) yer alan kinazlar dahil olmak üzere çoklu protein kinazları güçlü bir şekilde inhibe eder. Regorafenib oral olarak kullanılan bir ajandır. İlk iki basamakta sitotoksik rejimlere,

bevacizumab, anti-EGFR ajanlar ve aflibercept'e dirençli vakalarda kullanıma girmiştir (90).

2.11.6.2. Anti EGFR Tedavi:

Anti EGFR antikorları olarak bilinen cetuximab ve panitumumab ise tedavinin farklı serilerinde ve değişik kombinasyonlarda kullanılmaktadır. K-RAS, N-RAS mutasyonu olmayan (wild tip) olgularda tedavinin tüm serilerinde tek başına veya kombine şekilde etkili olduğu ortaya konmuştur.

Fakat bu tedavinin kullanılabilmesinin ön şartları detaylı RAS (K-RAS, N-RAS) mutasyonu analizi yapılması ve mutasyon olmadığının ortaya konması gerekmektedir. Son çalışmalarda BRAF mutasyonu da bakılması önerilmektedir.

Anti-EGFR antikorlar metastatik KRK'nın hem başlangıç hem de ileri evrelerinde kullanımı uygundur. Cetuximab destek tedavi ile karşılaştırıldığında kemorefrakter hastaların sağkalımında iyileşme sağlamaktadır (91). Panitumumab da aynı şekilde kemorefrakter ve K-RAS, N-RAS mutasyonu olmayan (wild tip) hastalıkta hastalıksız sağkalıma katkısı olduğu bildirilmektedir (92).

Cetuximab ve panitumumab kombinasyon rejimlerinde kullanıldığında ise FOLFOX ve FOLFIRI rejimlerinin etkinliğini daha da artırdığı bilinmektedir (93, 94).

2.12. Kolorektal Kanserlerde İzlem:

Operayon öncesi tam bir kolonoskopi yapılamayan vakalara, postop 3-6 ay arasında senkron bir kolorektal tümörü dışlamak amacıyla kolonoskopi yapılmalı, sonraki bir yılda kolonoskopi tekrarlanmalıdır. Daha sonra da metakron polipleri veya kanserleri saptamak için her 3-5 yılda bir kolonoskopi yapılması önerilmektedir.

Rektal kanserli olgularda, lokal tümör nüks ihtimalinin yüksek olması sebebiyle, 3 yıl boyunca her 3-6 ayda bir sigmoidoskopi yapılması tavsiye edilmektedir (95).

Yeni başlayan semptomların varlığında ve CEA da yükselme eğilimi olması durumunda, toraks ve tüm abdomen bilgisayarlı tomografi incelemeleri yapılmalı, tedavi gerektiren durumlar (nüks, metastaz) açısından dikkatli olunmalıdır. CEA

düzeyleri yükselen, bilgisayarlı tomografi ile herhangi bir anormallik tespit edilemeyen hastalarda PET taraması yapılması önerilmektedir.

3 MATERİYAL VE METOD

3.1. Hastalar ve Metod:

Bu çalışmaya Ocak 2010 - Ekim 2015 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda metastatik KRK ile takip edilen, histopatolojik olarak ispatlanmış KRK tanısı bulunan 140 hasta Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak ve Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan onay alınarak çalışmamızda değerlendirildi (Onay numarası: 2016/03). Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, histopatolojik tanı, preop CEA, tümör lokalizasyonu, histolojik gradeleri, perinöral-lenfovasküler invazyon varlığı, tanı anı metastaz varlığı, tanı anındaki patolojik TNM evrelemeleri, sağkalım verileri değerlendirildi.

3.2. İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayan değişkenler için ortanca (min-maks) olarak verildi. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Değişkenlerin sağkalım üzerine etkileri log rank testi kullanılarak incelendi. Tip-I hata düzeyinin %5 altında olan durumlar anlamlı kabul edildi. İki'den fazla grubu olan değişkenlerin Log rank analizi sonrası çoklu karşılaştırmaları, Tip-I hata düzeyine Bonferroni düzeltmesi uygulanarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 76 (% 54.3) erkek, 64 (% 45.7) kadın olmak üzere toplam 140 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 63.5 (28-85) idi. Erkek hastaların ortalama yaşı 65 (28-83), kadınların ortalama yaşı 63 (30-85) olarak tespit edildi. Hastaların ortalama genel sağkalım süresi 28 (%95 GA 22.7-33.2) aydır. Tanı anında hastaların 79'u (% 56.4) metastatik idi. Hastaların takipleri sırasında 97 (% 69.3)'si ex oldu. Hastaların takipleri sırasında 86 (% 61.4) hastada nüks gelişti.

Hastaların diğer klinik ve patolojik özellikleri Tablo 4.1, 4.2, 4.3 de özetlendi.

Tablo 4.1: Hastaların klinik ve patolojik özellikleri (N=140)

Değişkenler	Hasta sayısı (N)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	76	54.3
Kadın	64	45.7
Yaş		
<60 yaş	56	40
≥60 yaş	84	60
Histoloji		
Adenokarsinom	118	84.3
Müsinöz karsinom	22	15.7
Diferansiyasyon		
Bilinmeyen	41	29.3
İyi	25	17.9
Orta	63	45
Az	11	7.9
Tümör Çapı		
Bilinmeyen	40	28.6
< 5 cm	41	29.3
≥5cm	59	42.1
Çıkarılan Lenf Nodu		
Bilinmeyen	41	29.3
<12	34	24.3
≥12	65	46.4
Tanı Anı Metastaz		
Var	79	56.4
Yok	61	43.6

Tablo 4.2: Hastaların klinik ve patolojik özellikleri (N=140)

Değişkenler	Hasta sayısı (N)	Yüzde (%)
Lenfovasküler İnvazyon		
Bilinmeyen	42	30
Var	73	52.1
Yok	25	17.9
Perinöral İnvazyon		
Bilinmeyen	52	37.1
Var	60	42.9
Yok	28	20
Preop CEA		
Bilinmeyen	35	25
< 5 ng/ml	45	32.1
≥5 ng/ml	60	42.9
Tümör İnvazyon Derecesi		
Bilinmeyen	38	27.1
T2	5	3.6
T3	47	66.1
T4	31	22.1
Lenf Nodu Tutulumu		
Bilinmeyen	39	27.9
N0	32	22.9
N1	33	23.6
N2	36	25.7
Tanı Anı Evre		
Bilinmeyen	5	3.6
Evre 2	17	12.1
Evre 3	36	25.7
Evre 4	80	57.1
Tümör Lokalizasyonu		
Sağ kolon	34	24.3
Sol kolon	52	37.1
Rektum	47	33.6
Kolon	7	5

Tablo 4.3.: Hastaların klinik ve patolojik özellikleri (N=140)

Değişkenler	Hasta sayısı (N)	Yüzde (%)
Adjuvan KT		
Bilinmeyen	9	6.4
Var	44	31.4
Yok	87	62.1
K-ras Durumu		
Bilinmeyen	48	34.3
Mutant tip	54	38.6
Wild tip	38	27.1

4.1 Sağkalım Analizleri

Değerlendirmeye alınan 140 hastanın genel sağkalımı % 30.7, hastaların ortalama genel sağkalım süresi 28 (%95 GA 22.7-33.2) ay idi. Takip süresince 97 (% 69.3) hasta ex olup sağ kalanlar ise 43 (%30.7) kişi idi.

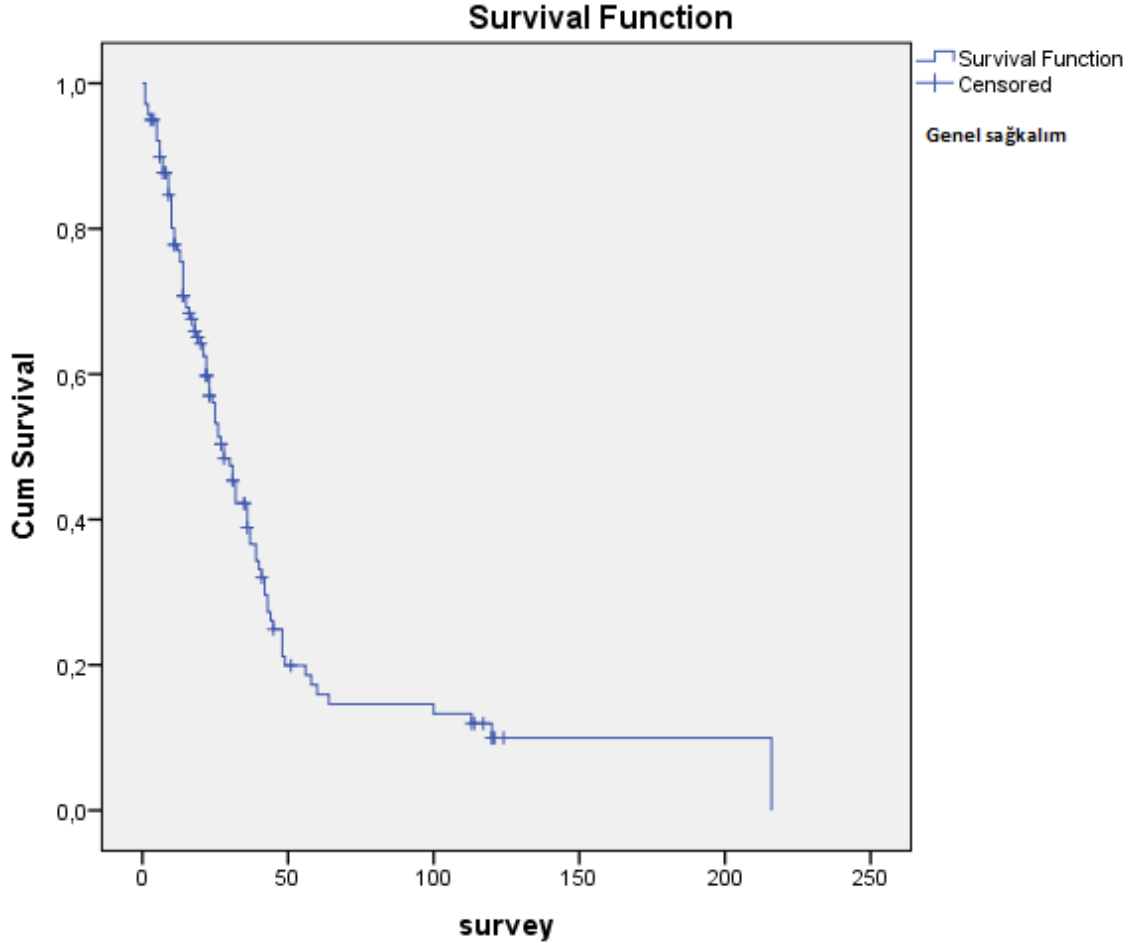
Cinsiyet: Cinsiyete göre genel sağkalım incelendiğinde erkeklerde % 32.9, kadınlarda % 28.1'dir. Erkeklerde ortalama genel sağkalım 23 (%95 GA 19.6-26.3) ay, kadınlarda ortalama genel sağkalım 31 (%95 GA 22.3-39.6) ay idi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p=0,142).

Yaş: Yaşa göre incelendiğinde 60 yaş altında olan grupta genel sağkalım % 32.1, 60 yaş ve üstü olan grupta ise genel sağkalım % 29.8 dir. 60 yaş altı grupta ortalama genel sağkalım 26 (%95 GA 22-29.9) ay, 60 yaş ve üstü grupta ortalama genel sağkalım 30 (%95 GA 19.3-40.6) aydır. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p=0,706).

Histolojik Tip: Histolojik tiplerine göre değerlendirildiğinde adenokarsinom grubunda olan hastalarda genel sağkalım % 29.7, müsinöz karsinom grubunda ise % 36.4'tür. Histolojik olarak adenokarsinom grubunda olanlarda ortalama genel sağkalım 27 (%95 GA 20.2-33.7) ay, müsinöz karsinom grubunda ortalama genel sağkalım 37 (%95 GA 6.9-67) ay idi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p=0,104).

Diferansiyasyon: İyi diferansiye hastalarda genel sağkalım % 48, orta derece diferansiye olan hastalarda % 25.4, az diferansiye olan hastalarda ise 27.3'tür.

İyi diferansiye olan grupta ortalama genel sağkalım 43 (%95 GA 33.4-52.6) ay, orta derece diferansiye grupta ortalama genel sağkalım 25 (%95 GA 19.7-30.2) ay, az diferansiye grupta ise ortalama genel sağkalım 15 (%95 GA 0-75.6) aydır. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0,138$).



Şekil 4.1: Genel sağkalım eğrisi

Perinöral İnvazyon: Perinöral invazyona göre hastalar incelendiğinde perinöral invazyonu olan grupta genel sağkalım % 33.3, perinöral invazyonu olmayan grupta ise genel sağkalım % 42.9'dur. Perinöral invazyonu olan grupta ortalama genel sağkalım 32 (%95 GA 23.6-40.3) ay, perinöral invazyonu olmayan grupta ortalama genel sağkalım 43 (%95 GA 19.4-66.5) aydır. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0,365$).

Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı: Toplam çıkarılan lenf nodu sayısına göre hastalar değerlendirildi. Hastalarda ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı 14 (1-47) olarak bulundu. Çıkarılan lenf nodu sayısı sınır düzeyi 12 kabul edildi. Çıkarılan

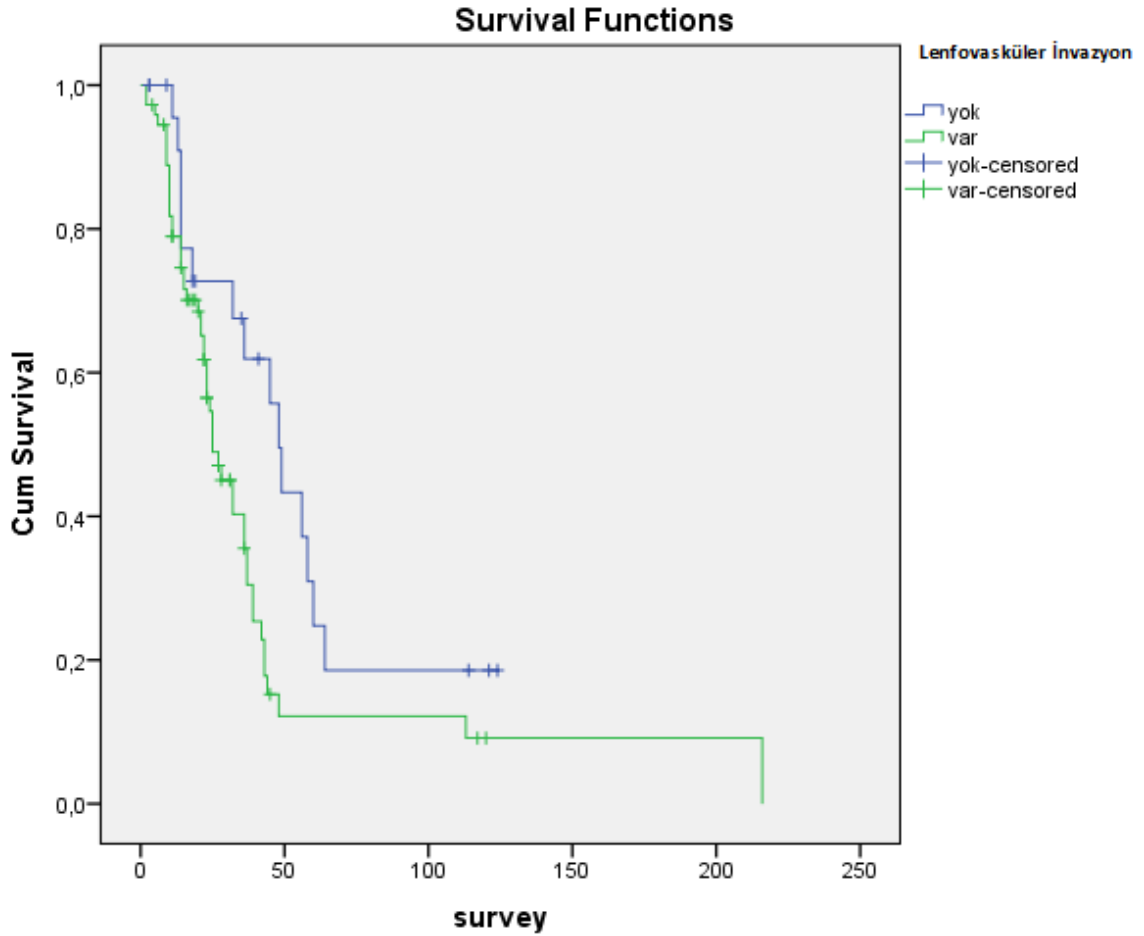
lenf nodu sayısı 12 altında olan grupta genel sağkalım % 26.5, 12 ve üstünde olan grupta ise % 35.4'tür. Çıkarılan lenf nodu sayısı 12 altında olan grupta ortalama genel sağkalım 32 (%95 GA 21.1-42.8) ay, 12 ve üzerinde olan grupta ortalama genel sağkalım 32 (%95 GA 22.5-41.5) ay idi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0,676$).

Tümör Çapı: Tüm hastaların ortalama tümör çapı 5 (1.5-19) cm olarak bulundu. Hastaların tümör çapı sınır düzeyi 5 cm kabul edildi. Tümör çapına göre hastalar değerlendirildiğinde tümör çapı 5cm altında olan grupta genel sağkalım % 46.3, 5cm ve üzeri olan grupta ise % 25.4'tür. Tümör çapı 5cm altında olan grupta ortalama genel sağkalım 36 (%95 GA 30.5-41.4) ay, 5cm ve üzerinde olan grupta ortalama genel sağkalım 25 (%95 GA 11.8-38.1) ay idi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0,176$).

Tümör İnvazyon Derecesi: Tümör invazyon derecesine göre hastalar incelendiğinde T2 grubundaki hastalarda genel sağkalım % 40, T3 grubundaki hastalarda % 34.8, T4 grubundaki hastalarda % 32.3'tür. T2 olan hasta grubunda ortalama genel sağkalım 37 (%95 GA 22-51.9) ay, T3 olan hasta grubunda ortalama genel sağkalım 36 (%95 GA 29.9-42) ay, T4 olan hasta grubunda ortalama genel sağkalım 25 (%95 GA 8.2-41.7) aydır. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,419$).

K-Ras Durumu: K-ras durumuna göre hastalar incelendiğinde k-ras wild tip olan grupta genel sağkalım %44.4, k-ras mutant tip olan grupta ise genel sağkalım % 26.3'tür. K-ras wild tip olan grupta ortalama genel sağkalım 36 (%95 GA 18.9-53) ay, k-ras mutant olan grupta ortalama genel sağkalım 30 (%95 GA 22.4-37.5) aydır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0,601$).

Lenfovasküler İnvazyon: Lenfovasküler invazyona göre hastalar incelendiğinde lenfovasküler invazyonu olan grupta genel sağkalım % 31.5, lenfovasküler invazyonu olmayan grupta ise genel sağkalım % 40' tır. Lenfovasküler invazyonu olan grupta ortalama genel sağkalım 25 (%95 GA 18-31.9) ay, lenfovasküler invazyonu olmayan grupta ortalama genel sağkalım 48 (%95 GA 40.6-55.3) aydır. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,027$).



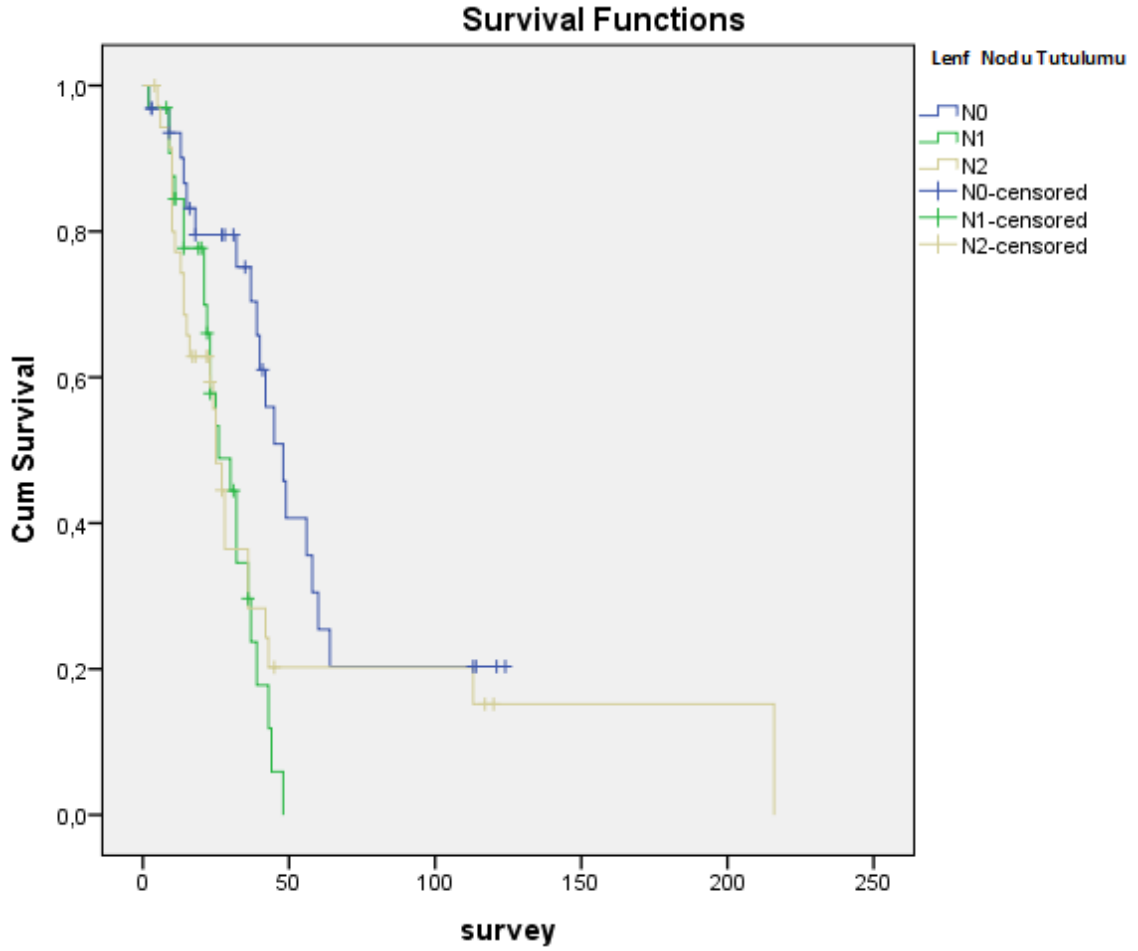
Şekil 4.2: Lenfovasküler invazyonun genel sağkalıma etkisi

Preoperatif CEA Düzeyi: Preop CEA düzeyine göre hastalar değerlendirildiğinde preop CEA düzeyi 5 ng/ml altında olan grupta genel sağkalım % 26.7, 5ng/ml ve üzeri olan grupta ise % 36.7'dir. Preop CEA düzeyi 5 ng/ml altında olan grupta ortalama genel sağkalım 22 (%95 GA 24.9-47) ay, Preop CEA düzeyi 5 ng/ml ve üzerinde olan grupta ortalama genel sağkalım 25 (%95 GA 10.6-33.3) ay idi. İstatiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,23$).

Lenf Nodu Tutulumu: Lenf nodu tutulumuna göre hastalar incelendiğinde N0 grubundaki hastalarda genel sağkalım % 43.8, N1 grubundaki hastalarda % 30.3, N2 grubundaki hastalarda % 27.8'dir. N0 olan hasta grubunda ortalama genel sağkalım 48 (%95 GA 38.4-57.5) ay, N1 olan hasta grubunda ortalama genel sağkalım 26 (%95 GA 15.8-36.1) ay, N2 olan hasta grubunda ortalama genel sağkalım 25 (%95 GA 20.2-29.7) aydır. İstatiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p=0,011$).

Tablo 4.4: Lenf nodu tutulumu gruplar arası fark

Gruplar	Log Rank	P
N0-N1	13.153	<0,001
N0-N2	3,975	0,046
N1-N2	0,222	0,637

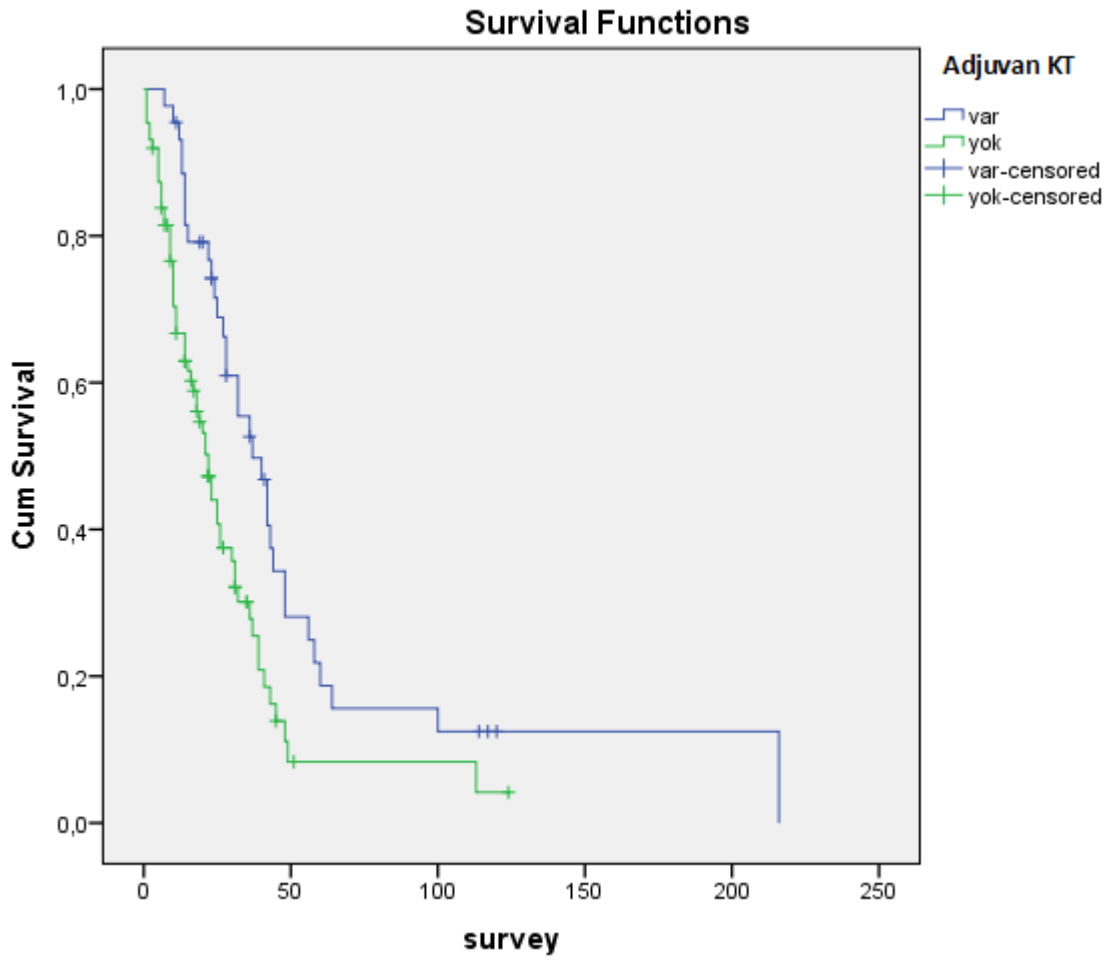


Şekil 4.3: Lenf nodu tutulumunun genel sağkalıma etkisi

Tümör Yerleşim Yeri: Tümör yerleşim yerine göre hastalar incelendiğinde tümörü sağ kolon yerleşim gösteren hastalarda genel sağkalım % 23.5, sol kolon yerleşim gösteren hastalarda genel sağkalım % 36.5, rektum yerleşimi gösteren hastalarda genel sağkalım % 29.8, tümör yeri tespit edilemeyen veya metastatik lezyonlardan kolon kanser tanısı alanlar kolon olarak kabul edildi. Kolon yerleşim gösteren hastalarda genel sağkalım % 28.6'dır. Sağ kolon yerleşim gösteren grupta ortalama genel sağkalım 23 (%95 GA 13.4-32.5) ay, sol kolon yerleşim gösteren

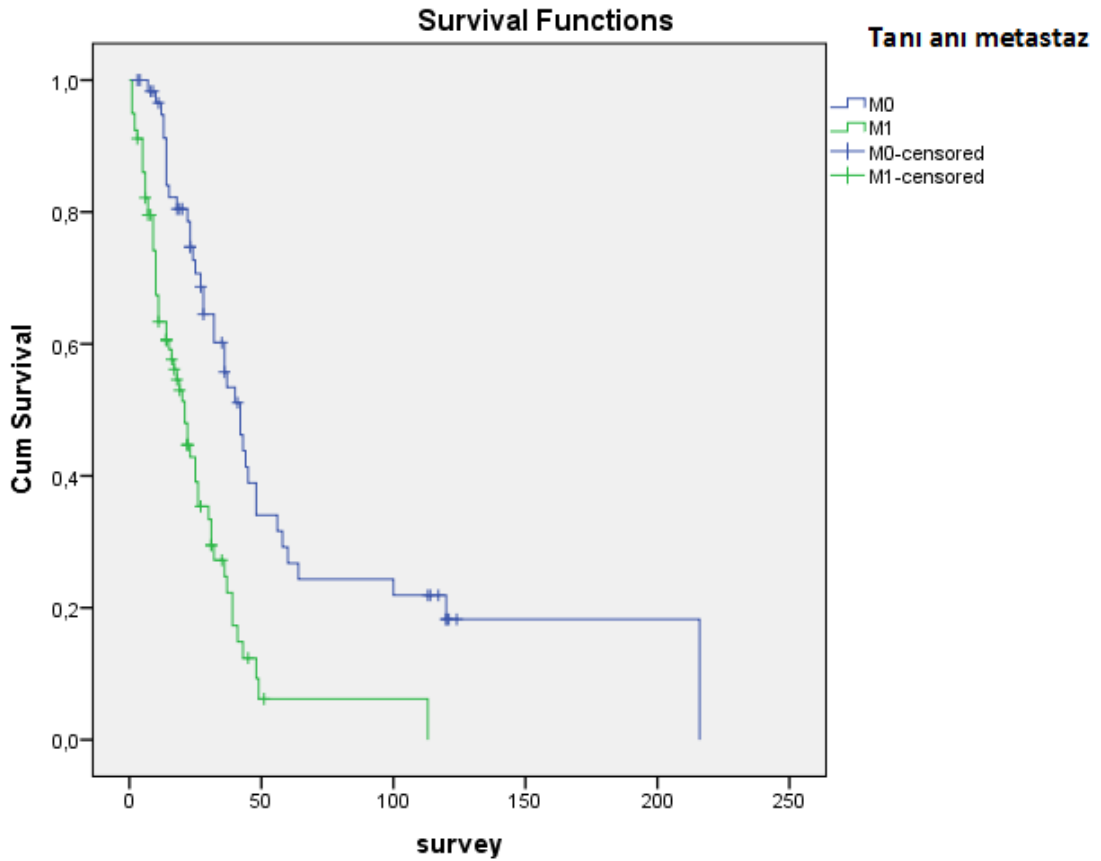
grupta ortanca genel sağkalım 28 (%95 GA 21.5-34.4) ay, kolon yerleşim gösteren grupta ortanca genel sağkalım 48 (%95 GA 0-119.7) ay, rektum yerleşimi gösteren grupta ortanca genel sağkalım 32 (%95 GA 21.5-42.5) aydır. İstatiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0,898$).

Adjuvan KT: Adjuvan KT alıp almamalarına göre hastalar incelendiğinde adjuvan KT alan grupta genel sağkalım % 25, adjuvan KT almayan grupta ise genel sağkalım % 28.7'dir. Adjuvan KT alan grupta ortanca genel sağkalım 37 (%95 GA 26.3-47.6) ay, adjuvan KT almayan grupta ortanca genel sağkalım 22 (%95 GA 17.3-26.6) aydır. İstatiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,002$).



Şekil 4.4: Adjuvan kemoterapinin genel sağkalıma etkisi

Tanı Anı Metastaz : Hastalar tanı anı metastazının olup olmasına göre incelendiğinde de tanı anı metastazı olan grupta genel sağkalım % 26.6, tanı anı metastazı olmayan grupta ise genel sağkalım % 36.1'dir. Tanı anı metastazı olan grupta ortalama genel sağkalım 21 (%95 GA 15.8-26.1) ay, tanı anı metastazı olmayan grupta ortalama genel sağkalım 42 (%95 GA 33.6-50.3) aydır. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,001$).



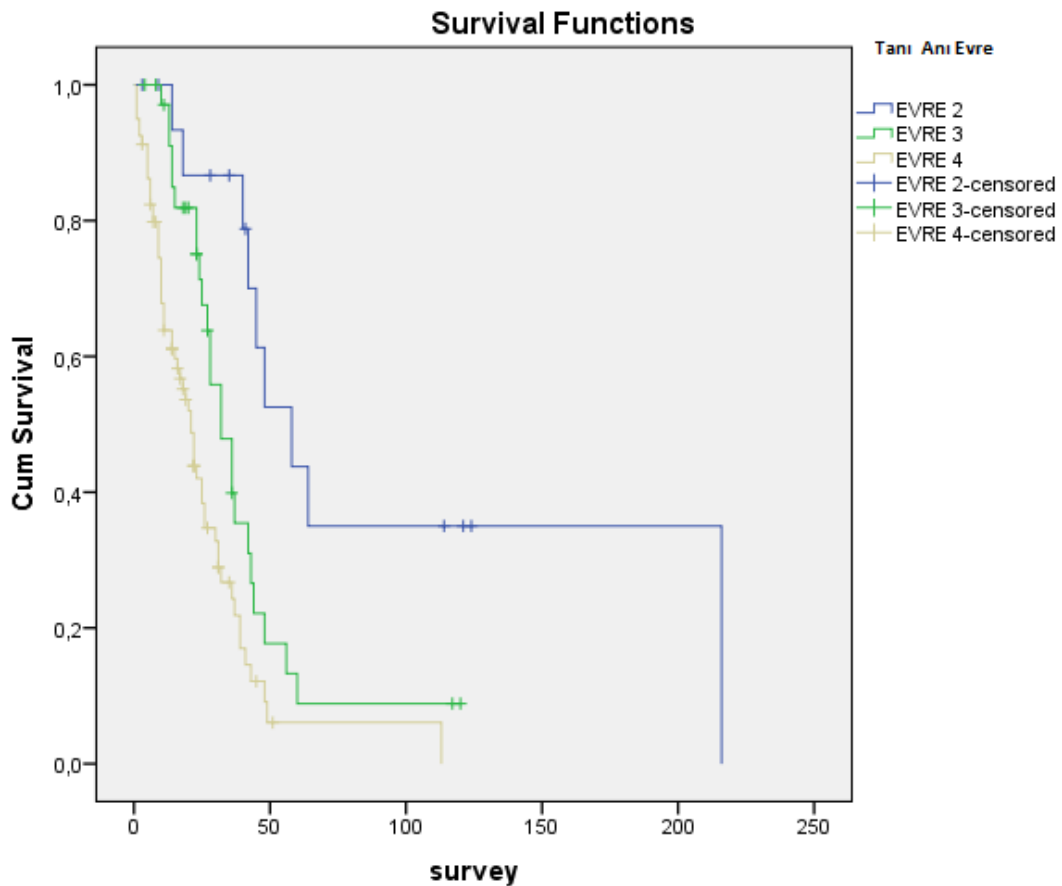
Şekil 4.5: Tanı anı metastaz varlığının genel sağkalıma etkisi

Tanı Anı Evre: Tanı anı evrelerine göre hastalar incelendiğinde evre 2 hastalarda genel sağkalım % 47.1, evre 3 hastalarda % 33.3, evre 4 hastalarda % 26.3'tür. Evre 2'ye dahil hasta grubunda ortalama genel sağkalım 58 (%95 GA 37-78.9) ay, evre 3'e dahil olan hasta grubunda ortalama genel sağkalım 32 (%95 GA 22.5-41.4) ay, evre 4'e dahil olan hasta grubunda ortalama genel sağkalım 21 (%95 GA 16.8-25.1) aydır. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,001$).

Tablo 4.5:Tanı anı evrenin gruplar arası farkları

Gruplar	Log Rank	P
EVRE 2-EVRE3	6,664	0,01
EVRE2-EVRE4	17,281	<0,001
EVRE3-EVRE4	7,868	0,005

Hastaların sağkalımları tanı anı değilde metastaz tanısı aldıkları tarihe göre tekrar değerlendirildiğinde evre 2 hastalarda genel sağkalım % 47.1, evre 3 hastalarda % 33.3, evre 4 hastalarda % 26.3'tür. Evre 2'ye dahil hasta grubunda ortalama genel sağkalım 25 (%95 GA 6.3-43.6) ay, evre 3'e dahil olan hasta grubunda ortalama genel sağkalım 16 (%95 GA 11.1-20.8) ay, evre 4'e dahil olan hasta grubunda ortalama genel sağkalım 20 (%95 GA 16.7-23.2) aydır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p < 0,328$).



Şekil 4.6: Tanı anı evrenin genel sağkalıma etkisi

Genel sağkalım üzerine etkili faktörler Tablo 4.6, 4.7, 4.8 de özetlendi.

Tablo 4.6: Genel sağkalım üzerine etkili olabilecek faktörler

Değişkenler	Sağkalım Yüzdesi	Sağkalım Beklentisi Ortanca (%95 GA)	Log Rank	P
Cinsiyet Erkek Kadın	%32.9 %28.1	23 ay (%95 GA 19.6-26.3) 31 ay (%95 GA 22.3-39.6)	2,159	0,142
Yaş <60 yaş ≥60 yaş	%32.1 %29.8	26 ay (%95 GA 22-29.9) 30 ay (%95 GA 19.3-40.6)	0,142	0,706
Histoloji Adenokarsinom Müsinöz karsinom	%29.7 %36.4	27 ay (%95 GA 20.2-33.7) 37 ay (%95 GA 6.9-67)	2,649	0,104
Diferansiye İyi Orta Az	%48 %25.4 %27.3	43 ay (%95 GA 33.4-52.6) 25 ay (%95 GA 19.7-30.2) 15 ay (%95 GA 0-75.6)	3,965	0,138
Tümör çapı < 5 cm ≥5cm	%46.3 %25.4	36 ay (%95 GA 30.5-41.4) 25 ay (%95 GA 11.8-38.1)	1,831	0,176
Çıkarılan lenf nodu <12 ≥12	%26.5 %35.4	32 ay (%95 GA 21.1-42.8) 32 ay (%95 GA 22.5-41.5)	0,174	0,676
Tanı Anı Metastaz Var Yok	%26.6 %36.1	21 ay (%95 GA 15.8-26.1) 42 ay (%95 GA 33.6-50.3)	21,257	<0,001

Tablo 4.7: Genel sağkalım üzerine etkili olabilecek faktörler

Değişkenler	Sağkalım Yüzdesi	Sağkalım Beklentisi Ortanca (%95 GA)	Log Rank	P
Lenfovasküler İnvazyon Var Yok	%31.5 %40	25 ay (%95 GA 18-31.9) 48 ay (%95 GA 40.6-55.3)	4,886	0,027
Perinöral İnvazyon Var Yok	%33.3 %42.9	32 ay (%95 GA 23.6-40.3) 43 ay (%95 GA 19.4-66.5)	0,820	0,365
Preop CEA < 5 ng/ml ≥5 ng/ml	%26.7 %36.7	22 ay (%95 GA 24.9-47) 25 ay (%95 GA 10.6-33.3)	1,397	0,237
Tümör İnvazyon Derecesi T2 T3 T4	%40 %34.8 %32.3	37 ay (%95 GA 22-51.9) 36 ay (%95 GA 29.9-42) 25 ay (%95 GA 8.2-41.7)	1,740	0,419
Lenf Nodu Tutulumu N0 N1 N2	 %43.8 %30.3 %27.8	 48 ay (%95 GA 38.4-57.5) 26 ay (%95 GA 15.8-36.1) 25 ay (%95 GA 20.2-29.7)	9,074	0,011
Tanı Anı Evre Evre 2 Evre 3 Evre 4	%47.1 %33.3 %26.3	25 ay (%95 GA 6.3-43.6) 16 ay (%95 GA 16.1-20.8) 20 ay (%95 GA 16.7-23.2)	23,613	<0,328
Tümör Lokalizasyonu Sağ Kolon Sol Kolon Rektum Kolon	%23.5 %36.5 %29.8 %28.6	23 ay (%95 GA 13.4-32.5) 28 ay (%95 GA 21.5-34.4) 32 ay (%95 GA 21.5-42.5) 48 ay (%95 GA 0-119.7)	0,593	0,898

Tablo 4.8: Genel sağkalım üzerine etkili olabilecek faktörler

Değişkenler	Sağkalım Yüzdesi	Sağkalım Beklentisi Ortanca (%95 GA)	Log Rank	P
Adjuvan KT Var Yok	 %25 %28.7	 37 ay (%95 GA 26.3-47.6) 22 ay (%95 GA 17.3-26.6)	9,883	0,002
K-Ras Durumu Mutant tip Wild tip	 %26.3 %44.4	 30 ay (%95 GA 22.4-37.5) 36 ay (%95 GA 18.9-53)	0,273	0,601

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanserler tüm dünyada ve ülkemizde sindirim sistemi kanserlerinin başını çekmektedir. Günümüzde tüm gelişmelere rağmen kolorektal kanser tanısı konulan hastaların halen % 60 kadarı ilk 5 yıl içinde hayatını kaybetmektedir. Ancak erken tanı ve tedavi metodları ile 5 yıllık sağkalım seviyeleri %90'lara kadar ulaşabilmektedir.

Kolorektal kanser sıklığı 20-39 yaşlar arasında oldukça düşük olup 40-50 yaş arasında önemli oranda artmaya başlar ve olguların üçte ikisine 50 yaşından sonra tanı konur (96, 97). Mehrkhani ve ark. 1090 hastada yaptıkları bir çalışmada yaşın tek değişkenli ve çok değişkenli analizde anlamlı bir prognostik faktör olduğunu belirtmektedir (98). Bu çalışmada yaş için ayırım noktası 65 olarak alınmıştır. Moghimi-Dehkordi ve ark. tarafından 1138 hasta ile yapılan çalışmada, yaşın anlamlı bir prognostik faktör olmadığı belirtilmiştir (99). Bu çalışmada ise yaş için ayırım noktası 50 olarak alınmıştır. Fietkau ve ark. tarafından 6016 hasta ile yapılan çalışmada artan yaşla beraber kolon kanseri sıklığı artarken sağkalım oranlarında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (100). Alici ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise 40 yaş öncesi ve sonrası gruplar arasında sağkalım açısından fark olmadığı saptanmıştır (101). Quah ve ark. yaptığı evre II kolon kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi için yüksek risk faktörlerini saptamayı amaçladıkları çalışmada da yaşın prognostik faktör olmadığı gösterilmiştir (102). Bizim çalışmamızda da hastaların ortalama yaşı 63.5 (28-85) yıl olarak tespit edilmiş ve literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Çalışmamızda yaş ayırım noktası 60 alındı. 60 yaş altı hasta grubu ile 60 yaş ve üstü olan hasta grubu arasında sağkalım süreleri açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,706$).

Kolorektal kanser erkeklerde kadınlara nazaran biraz daha sık görülmektedir (15, 16). Han-Shiang ve arkadaşları tarafından 2082 hasta ile yapılan çalışmada, erkek cinsiyetin kötü prognostik faktör olduğu raporlanmıştır (103). Yine Asaad ve arkadaşları tarafından Evre II KRK'lı hastalarda yapılan bir araştırmada, erkek cinsiyetin kötü prognostik faktör olduğunu tespit edilmiştir (104). Moghimi-Dehkordi ve ark. cinsiyetin anlamlı bir prognostik faktör olmadığı belirtmişlerdir

(99). Çalışmaların birçoğunda erkek ve kadın cinsiyet arasında prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığı bildirilmiştir (106, 106). Çalışmamızda ise her iki cinsiyet arasında sağkalım süreleri açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,142$). Ancak hasta sayısının artması ile istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşılabileceği düşünülmektedir.

Tümörün yerleşim yerinin prognoz üzerine etkisi olup olmadığı konusu farklı çalışmalarda ele alınmıştır. Burton ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada 4 yıllık sağkalım oranlarının sağ kolon (%57) ve sol kolon (%52,5) kanserleri arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (107). Park ve arkadaşları tarafından 2230 hasta ile yapılan çalışmada da tümörün yerleşim yerinin prognozla ilişkisi olmadığı ortaya konmuştur (105). Wang ve arkadaşları tarafından lenf nodu pozitif hastalarda prognostik faktörlerin araştırıldığı çalışmada tümörün yerleşim yerinin prognoz üzerine etkisi olmadığı şeklinde raporlanmıştır (108). Quah ve arkadaşları tarafından evre II kolon kanserli hastalarda yapılan bir çalışma da da tümör yerleşim yerinin 5 yıllık sağkalımla ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (109). Mehrkhani ve ark. (98) tarafından yapılan çalışmada tümörün yerleşim yerinin sağkalım üzerine etkisinin görülmediği belirtilmiştir. Wolmark ve ark. inen kolon tümörlerinde sağkalımın diğer tüm kolon ve rektum tümörlerine göre daha iyi olduğunu belirtmişlerdir (110). Sjo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise sol kolon tümörlerinde sağkalımın daha kötü olduğu belirtilmiştir (110). Bizim çalışmamızda ise tümör yerleşim yerinin genel sağkalım üzerine etkili olmadığı görüldü ($p=0.898$).

Kolorektal kanserleri histolojik olarak sınıfladığımızda çok büyük bir kısmı adenokanser tipinde, yaklaşık %20'si müsinöz tipte ve %1'lik kısım ise onun bir alt tipi olan taşlı yüzük hücreli karsinom tipindedir (111, 112). Han- Shiang ve ark. tarafından 2082 vaka ile yapılan çalışmada müsinöz karsinomların müsinöz olmayanlara göre daha kötü prognozla ilişkili olduğu belirlenmiştir (103). Quah ve ark. nın yaptığı çalışmada evre II kolon kanserli 448 hastada müsinöz karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom varlığının sağkalıma etkisi olmadığı saptanmış olup yüksek risk faktörü olarak kabul edilmemiştir (102). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada taşlı yüzük hücreli ve müsinöz tipin adenokansere göre daha kötü prognozlu olduğu bildirilmiştir (112). Bizim çalışmamızda ise 118 adenokanser ve

22 müsinöz hücreli kolon kanseri histolojik tipi karşılaştırıldı ancak sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0.104$).

Hastalığın grade'i ile sağkalım arasında önemli bir ilişki olduğu varsayılmaktadır (111, 113). Gill ve ark. tarafından fluorourasil bazlı kemoterapi alan 3302 evre 2 ve 3 kolon kanserli hastada yapılan çalışmada histolojik grade lokal rekürens ve genel sağkalım için anlamlı prognostik faktör olarak bulunmuştur (114). Cohen ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir çalışmada grade'in sağkalım üzerine bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (115). Bizim alışmamızda ise genel sağkalım üzerine grade'in istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı görüldü ($p=0.138$).

Tümör apı ile prognoz arasında ilişki olduğunu belirten araştırmacılar varsa da çoğunlukla tümör çapı ile prognoz arasında belirgin bir ilişki bulunmadığı kabul edilmektedir (111, 113). Quah ve ark. nın yaptığı çalışmada evre 2 kolon kanserli hastalarda tümör çapının sağkalıma etkisinin olmadığı gösterilmiştir (102). Park ve ark. tarafından 2230 hastanın katıldığı çalışmada tümör çapı prognozla ilişkisiz bulunmuştur (105). Bizim alışmamızda tümör çapı ortalaması 5 (1.5 -19) cm idi. Bizim alışmamızda ise genel sağkalım üzerine tümör çapının istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı görüldü ($p=0.176$).

TNM evreleme sisteminin temel unsurlarından biri olan T evresinin bağımsız bir prognostik faktör olduğu  n görülmektedir. Hermanek ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada T evresinin sağkalımı etkileyen bağımsız bir faktör olduğu raporlanmıştır (116). Buna göre T evresi arttıkça sağkalım kötüleşmektedir. Gill ve ark. tarafından, fluorourasil bazlı KT alan 3302 evre 2 ve evre 3 kolon kanserli hastada yapılan çalışmada, tümörün barsak duvarı penetrasyonunun derinliği, sağkalım ile ilişkili bir prognostik faktör olarak bulunmuştur (114). Quah ve ark. tarafından yapılan çalışma evre 2 kolon kanserli hastada yüksek risk faktörlerini belirlemeyi amaçlamıştır (102). Bu çalışmaya 448 tane postoperatif kemoterapi almadan sadece cerrahi tedavi yapılan evre 2 kolon kanserli hasta dahil edilmiş. 53 aylık ortalama izlem s resinde T4 tümör bulunması T3 tümör ile karşılaştırıldığında, 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım oranı T3 tümörde % 92 (89- 95), T4 tümörde % 69 (61-98) olarak saptanmıştır. Bizim alışmamızda ise genel sağkalım  zerine T'nin

(Tümör invazyon derinliği) istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı görüldü ($p=0,419$).

Lenf nodu pozitifliği hem genel sağkalım hem de nüks açısından en önemli prognostik faktörler arasındadır (105, 107, 108, 117-123). Cohen ve arkadaşları tarafından yapılan analizde 1-3 lenf nodu pozitif hastalarda 5 yıllık genel sağkalım %66 bulunurken, üçten fazla lenf nodu pozitif olan hastalarda bu oranın %37 olduğu tespit edilmiştir (115). Burton ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 4 ve daha fazla sayıda lenf nodunun pozitif olması kötü prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (107). Suzuki ve arkadaşları tarafından lenf nodu pozitif 180 hastada yapılan çalışmada 3 ve daha az sayıda pozitif lenf nodu olan hasta grubunda; 4 ve üzerinde pozitif lenf nodu olanlara göre daha iyi sağkalım oranları tespit edilmiştir (121). Enker ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada pozitif lenf nodu sayısının artması lokal rekürrens için risk faktörü olarak raporlanmıştır (109). Pekçok çalışmada benzer yönde sonuçların çıkması üzerine AJCC, lenf nodu pozitifliğini kötü prognostik faktör olarak kabul etmiştir (119). Berger ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada lenf nodu oranı, yaş, cinsiyet, evre gibi faktörlerden bağımsız olarak sağkalım üzerine etkili olduğu raporlanmıştır (124). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak lenf nodu tutulumu olan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görüldü ($p=0,011$). Literatürle uyumlu olarak lenf nodu tutulumu olmayan grubun diğerlerine göre daha iyi sağkalım oranları tespit edildi ($p<0,001$).

Patolojik evre pek çok çalışmada önemli bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir. Newland ve ark. tarafından 503 hastada yapılan çalışmada patolojik evre arttıkça sağkalımın kötüleştiği belirtilmiştir (125). Moghimi-Dehkordi ve ark. patolojik evrenin tek değişkenli analizde kuvvetli bir anlamlılık göstermesine karşın çok değişkenli analizde bağımsız bir prognostik faktör olarak olmadığını bildirmişlerdir (99). Mehrkhani ve ark. ise patolojik evreyi bağımsız bir prognostik faktör olarak belirtmişlerdir (98). Tümörün evresi çoğu çalışmada en önemli bağımsız prognostik faktör olarak belirtilmiştir. Tümör evresi arttıkça sağkalım kötüleşmektedir. Erken evre tümörlerde 5 yıllık sağkalım % 90'ın üzerinde iken ileri evrelerde % 10'un altına düştüğü bilinmektedir (96, 116, 125, 126, 127). Bizim çalışmamızda ise genel sağkalım üzerine tümör evresinin istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı görüldü ($p<0,328$).

Vasküler invazyon varlığı önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir ve patoloji raporunda da mutlaka belirtilmesi gerekmektedir (113). Çalışmamızın retrospektif natürü nedeni ile dış merkezde opere edilen bazı hastaların patoloji raporlarında vasküler/perinöral invazyon belirtilmediği için bu faktörlerin prognostik önemini değerlendirmede yetersizlikler mevcuttur. Vasküler invazyon kötü prognostik ve lokal rekürrens için bir risk faktörü olarak kabul görmektedir (107, 109). AJCC damar invazyon varlığını kötü prognostik faktör olarak belirtmiştir (117). Petersen ve arkadaşları tarafından patolojik prognostik faktörlerin araştırıldığı Dukes B kolon kanserli hastalarda damar invazyon varlığı bağımsız prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (128). Bizim çalışmamızda ise genel sağkalım üzerine lenfovasküler invazyonun istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olduğu görüldü ($p=0,027$). Literatürle uyumlu olarak lenfovasküler invazyonu olmayan hasta grubunda daha iyi sağkalım oranları olduğu görüldü.

Perinöral invazyon varlığı (PNİ) çoğu zaman ilerlemiş hastalığı gösterir ve sağkalımı azalttığı bildirilmektedir (113, 129, 130). Ayrıca perinöral invazyon varlığı diğer kötü prognostik bulgularla birliktelik gösterme eğilimindedir (129, 131-133). Mekele ve arkadaşları tarafından 50 yaş öncesi hastalarda prognostik faktörlerin araştırıldığı çalışmada perinöral invazyon varlığı lokal rekürrens ve genel sağkalım için kötü prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (134). Bizim çalışmamızda ise genel sağkalım üzerine PNİ'nin istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı görüldü ($p=0,365$).

Kolon kanserinde çıkarılan lenf nodu sayısının ne olması gerektiği konusunda çeşitli otörler tarafından farklı önerilerde bulunulmuştur (111, 135). Uluslararası rehberler rezeke edilen örnekte 12 yada fazla lenf nodunun incelenmesini tavsiye etmektedir (117). Swanson ve arkadaşları tarafından 35787 T3N0 hasta ile yapılan çalışmada çıkarılan lenf nodu sayısının prognozla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (118). Asaad ve arkadaşları tarafından Evre 2 174 kolon kanserli hastada prognostik faktörlerin araştırıldığı çalışmada 7 ve daha az sayıda lenf nodu çıkarılan grupta prognozun daha kötü seyrettiği raporlanmıştır (104). Prandi ve arkadaşları tarafından 3648 kolon kanserli hastada yapılan çalışmada aynı evrede çıkarılan lenf nodu sayısı 8-12 arasında olan hastaların; 7 ve daha az sayıda lenf nodu çıkarılan hastalara kıyasla daha uzun bir hastaliksız ve genel

sağkalıma sahip olduğu tespit edilmiştir. Az sayıda lenf nodu çıkarılan Evre 2 hastaların kesin olarak Evre 2 kabul edilemeyecekleri; bu hastalarda daha düşük yaşam beklentisi sebebiyle adjuvan KT almaları gerektiği vurgulanmıştır (136). Chang ve arkadaşları tarafından 9 ülkeden 17 çalışma verilerinin gözden geçirildiği metaanalizde evre 2-3 kolon kanserli hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısı arttıkça sağkalımın arttığı raporlanmıştır (137). Johnson ve arkadaşları tarafından 20702 Evre 3B-C kolon kanserli hastada yapılan çalışmada çıkarılan tutulum açısından negatif lenf nodu sayısının artması ile hastalığa bağlı mortalitenin azaldığı bildirilmiştir (138). ABD’de 1981-2001 yılları arasındaki 116995 hastanın verileri incelendiği çalışmada, yeterli lenf nodu sayısı 12 olarak kabul edildiğinde, sadece %37 hastada uygun lenf nodu örnekleme yapıldığı ve ortalama çıkarılan lenf nodu sayısının 9 olduğu raporlanmıştır (139). Çalışmamızda hastaların %46.4’ünde çıkarılan lenf nodu sayısı 12 ve üzerindedir. Ancak bizim çalışmamızda ise çıkarılan lenf nodu sayısının <12 olan grup ile ≥ 12 olan grup arasında genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı görüldü ($p=0,365$).

Uzak organ metastazı sağkalımı kötüleştiren en önemli faktörlerdendir (98, 99, 126). Ruo ve ark. (140) tarafından yapılan çalışmada metastatik kolorektal kanserlerde barsak rezeksiyonunun sağkalımı iyileştirdiğini belirtmişlerdir. Karaciğer metastazı varlığında primer tümörün rezeksiyonuna ek olarak metastazların da rezeksiyonunun sağkalımı iyileştirdiği bildirilmiştir (141). Bizim çalışmamızda ise genel sağkalım üzerine tanı anı metastaz varlığının istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olduğu görüldü ($p<0,001$). Literatürle uyumlu olarak tanı anı metastazı olmayan grup daha iyi sağkalım oranlarına sahip olduğu tespit edildi.

Preoperatif dönemde bakılan CEA seviyesinin yüksek çıkmasının tümör evresinden bağımsız olarak sağkalım üzerine olumsuz yönde etkisi olduğu tespit edilmiştir (105, 108, 142-147). CEA ayrıca kolon kanseri hastalarında tedaviye cevabın değerlendirilmesi ve nükslerin ortaya çıkması amacıyla kullanılmaktadır (119, 142, 143, 148). Serum CEA düzeyi operasyon sonrası hasta takibinde kullanılmaktadır. Operasyon öncesi serum CEA düzeylerinin, tümörün evresinden bağımsız olarak prognostik önemi olduğu belirtilmiştir (149). Park ve ark. tarafından 2230 hastada yapılan çalışmada operasyon öncesi CEA yüksekliği kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (105). Harrison ve ark. tarafından 572 hastada

yapılan çalışmada lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda preoperatif serum CEA düzeylerinin sağkalımla ilişkili olduğu belirtilmiştir (146). Bizim alışmamızda ise genel sağkalım üzerine preop CEA'nın istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı görüldü (p=0,230).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmaya Ocak 2010 - Ekim 2015 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda metastatik KRK ile takip edilen , histopatolojik olarak ispatlanmış KRK tanısı bulunan 140 hastada klinik ve patolojik prognostik fatörlerin sağkalım üzerine olan etkileri saptanmaya çalışıldı.

Buna göre ;

1- Tümör yerleşim yerinin genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunamamıştır.

2-Bilinen en önemli prognostik faktör olan tümör evresinin genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak belirgin etkisi vardır.

3-Lenfovasküler invazyonun genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi vardır.

4-Lenf nodu tutulumunun genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi vardır.

5-Adjuvan kemoterapinin genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi vardır.

6-Tanı anı metastaz varlığının genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olduğu fakat hastaların sağkalımlarına tanı anı değilde metastaz tanısı aldıkları tarihe göre tekrar değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı görüldü.

Sonuç olarak hasta gruplarında baktığımız parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmayanlar da dahil olmak üzere hepsinin sağkalım üzerine etkilerinin olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızdaki vaka sayısının azlığının ve takip sürelerinin kısalığının parametrelerin istatistiksel anlamlı farka ulaşmasını engellediğini düşündüğümüzden daha geniş vaka sayısı ve daha uzun takip süreleri baz alınarak histopatolojik bulgular ile sağkalım arasındaki ilişkinin daha net değerlendirilebileceğini ve bu bilgiler ışığında prognoz vakalar bazında daha iyi belirlenerek en uygun tedavi stratejisinin uygulanabileceğini düşünmekteyiz

KAYNAKLAR

1. Pierrotti MA, Micheli A, Sutcliffe SB. The 3rd International Cancer Control Congress: international collaboration in an era of cancer as a global concern. *Tumori*. 2009;95:565-7
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:5-29
3. Bedeir A, Krasinskas AM. Molecular diagnostics of colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:578-87
4. Libutti SK, Saltz LB, Tepper JE. Section 12: Colon cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. (8th ed.). Philadelphia, Lippincott Williams& Wilkins. 2008;1232–85.
5. Fenoglio-Presier CM, Pascal RR, Perzin KH. Tumors of the Large and Small Intestine. *AFIP Fascicle, 2nd Series*. 1990;34:261-2.
6. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer*. 2002;38:99-166.
7. Houlston RS, Peto J. The search for low-penetrance cancer susceptibility alleles. *Oncogene*. 2004;23:6471-6.
8. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistic, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:43-66.
9. Chu KC, Tarone RE, Chow WH, Hankey BF, Ries LA. Temporal patterns in colorectal cancer incidence, survival and mortality from 1950 through 1990. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:997-1006.
10. Kumar, Abbas, Fausto, Mitchell. Robbins Basic Pathology, 8th edition. 2007;15:619–24.
11. Daniel L Worthley, Suzanne Kosmider. Adjuvant therapies for colorectal cancer. *World J Gastroenterology*. 2007;13:3799–805.
12. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B. et al. Colorectal cancer. *Lancet*. 2010;375:1030–47.

13. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90.
14. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2007. *Atlanta, GA:* American Cancer Society; 2007;30303-1002
15. Kuşakçıoğlu Ö. *Kolorektal Kanser Hastalıkları.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2003;1-27
16. Gönen Ö. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi, Kolorektal Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery.* 2004;9:57-65
17. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauberg AG, Anderson RN et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colonic cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer.* 2010;116:544-73
18. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, Ries LA, Howe HL, Wingo PA et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1276-99
19. Campos FG, Logullo AG, Kiss DR, Waitzberg DL, Habr-Gama A, Gama-rodrigues J. Diet and colorectal cancer: current evidence for etiology and prevention. *Nutr Hosp.* 2005;20:18-25
20. Lin OS. Acquired risk factors for colorectal cancer. In: *Methods Mol Biol. Springer.* 2009;472:361-72
21. Sountoulides P, Koletsas N, Kikidakis D, Paschalidis K, Sofikitis N. Secondary malignancies following radiotherapy for prostate cancer. *Ther Adv Urol.* 2010;2:119-25
22. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:277-300.
23. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hyland LM, Celano P et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Eng J Med.* 1993;328:1313-6

24. Hardy RG, Meltzer SJ & Jankowski JA. ABC of colorectal cancer. *Molecular basis for risk factors*. 2000;7265:886-9.
25. Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. 1971. *Dis Colon Rectum*. 1993;36:1071
26. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1994;331:1669-74.
27. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med*. 1994;121:241-6
28. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Engl J Med*. 1988;319:525-32
29. Bostick RM, Fosdick L, Wood JR, Grambsch P, Grandits GA, Lillemoe TJ et al. Calcium and colorectal epithelial cell proliferation in sporadic adenoma patients: a randomized, double- blinded, placebo-controlled clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:1307-15.
30. Liu B, Parsons R, Papadopoulos N, Nicolaides NC, Lynch HT, Watson P et al. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nat Med*. 1996;2:169-74
31. Giardiolla FM, Brensinger JD, Peterson GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology*. 2001;121:198-213
32. Burt RW. Familial risk and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 1996;25:793-803
33. Hemminki K, Eng C. Clinical genetic counselling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. *J Med Genet*. 2004;41:801-7.
34. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, Jacobson JS, Forde KA, Treat MR et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 1998;128:900-5.

35. Steven K. Libutti, Leonard B. Saltz, Anil K. Rustgi, Joel E. Tepper Cancers of the Gastrointestinal Tract: Section 8: Cancer of the Colon. In Devita (eds). *Principles and Practice of Oncology. 7 th edition*, Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins. 2005:1061-1109.
36. HW. Brucner, J. Pitrelli, M. Merrick. Adenocarcinoma of the colon and rectum. *In Cancer Medicine. 5th edition*, JF. Holland and E. Frei. 2001:1472-520.
37. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61:759–67
38. Chung DC. The genetic basis of colorectal cancer: insights into critical pathways of tumorigenesis. *Gastroenterology*. 2000;119:854–65
39. Parveen Kumar, Michael Clark, Clinical Medicine Türkçesi. *Kolorektal karsinom*. 2010;328–31.
40. Barault L, Veyrie N, Jooste V, Lecorre D, Chapusot C, Ferraz JM et al. Mutations in the RAS-MAPK, PI(3)K(phosphatidylinositol-3-OH kinase) signaling network correlate with poor survival in a population-based series of colon cancers. *Int J Cancer*. 2008;122:2255–9.
41. Rosai J. Gastrointestinal tract, Large Bowel. In: Rosai J (eds).Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. *Mosby*. 2004:776-855.
42. Read TE, Kodner IJ. Colorectal cancer: Risk factors and recommendations for early detection. *Am Fam Physician*. 1999;59:3083-92.
43. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: Current trends in initial clinical manifestations. *South Med J*. 1991;84:575-8.
44. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Pronostic Indicators of Colon Tumors-The Gastrointestinal Tumor Study Group Experience. *Cancer*, 1986:1866-70.
45. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C et al. density and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*. 2006;313:1960-4.

46. Veit-Haibach P, Kuehle CA, Beyer T, Stergar H, Kuehl H, Schmidt J et al. Diagnostic Accuracy of Colorectal Cancer Staging With Whole-Body PET/CT Colonography. *JAMA*. 2006;296:2590-600
47. Kumor A, Daniel P, Pietruczuk M, Malecka-Panas E. Serum leptin, adiponectin, and resistin concentration in colorectal adenoma and carcinoma (CC) patients. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24:275-81
48. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Houser S, Longo D, Jameson J et al. Harrison's Principles of Internal Medicine Seventeenth Edition 2008;87:573–8.
49. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*. 1997;112:594-642.
50. Bromer MQ, Weinberg DS. Screening for colorectal cancer now and the near future. *Semin Oncol*. 2005;32:3-10.
51. Imperiale TF, Ransohoff DF. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;156:703.
52. Bosman FT, Carnerio F, Hruban RH. World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System, IARC Press. *Lyon France*. 2010:131-181
53. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1420.
54. Wolmark N, Fisher B, Wieand H S, Henry R S, Lerner H, Legault-Poisson S et al. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Results from NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) clinical trials. *Ann Surg*. 1984;199:375-82
55. Puppa G, Caneva A, Colombari R. Venous invasion detection in colorectal cancer: which technique. *J Clin Pathol*. 2009;62:102-3.

56. Halvorsen TB, Seim E. Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer. *J Clin Pathol.* 1989;42:162
57. Hase K, Shatney C, Johnson D, Trollope M, Vierra M. Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1993;36:627-35
58. Sayek İ. Kolorekta] Kanserler. *Temel Cerrahi.* 1991;1:830-39.
59. Jones DJ, Schofield PF, Moore M; Prognostic significance of DNA ploidy in colorectal carcinoma: A prospective flow cytometric study. *Br. J Surgery.* 1988;75:28-33
60. Kokal WA, Gardine RL ,Sheibani K, Morris PL, Prager E, Zak IW et al. Tumor DNA content resectable primer colorectal carcinoma. *Ann. Surg.* 1989;209:188-93
61. Govindarajan A, Baxter NN. Lymph node Evaluation in early-stage colon cancer. *Clin colorectal Cancer.* 2008;7:240-6
62. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:1007–16.
63. Ruers T, Punt CJ, van Coevorden F, Pierie J, Borel Rinkes I, Ledermann JA et al. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): interim results of a randomised phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC)ff. *J Clin Oncol* 33. 2015 (suppl; abstr 3501)
64. Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer--when, why, and how? *N Engl J Med.* 2004;351:1790-2.
65. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomisedtrial. *Lancet.* 2000;355:1041–7

66. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, Hommerin M, Hmissi A, Cassidy J et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:2938–47
67. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, Rockette H, Jones J, Wieand HS et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of rectum. A progress report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol RO-3. *Dis Colon Rectum*. 1997;40:131-9.
68. O'connor MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG et al. Improving adjuvant therapy for colorectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med*. 1994;331:502-7.
69. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1731-40.
70. Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, Cha Ch. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer*. 2006;6:202-7.
71. Kuzu MA, Demirkıran A. Kolon Kanserinin Küratif Cerrahi Tedavisi. Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul *Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği*. 2003:427-50
72. Aydın A, Topuz E, Özmen V, Şakar B, Dinçer M. Gastrointestinal Sistem Tümörleri. *Onkoloji El Kitabı*. İstanbul TurgutYayıncılık. 2006:199-267
73. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:3408-19.
74. Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, Perret G, Nicolas P. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD007046

75. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2343-51.
76. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:1465-71
77. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2696-704
78. Günel N, Yamaç D, Akçalı Z, Taneri F, Oğuz M. The clinico-pathologic characteristics of colorectal cancer under 50 years of age; experience of an oncology center. *Tumori*. 2001;87;2:74-7.
79. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:303-12.
80. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, Bukowski RM, Cunningham D, Dufour P et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised phase III trials. *Br J Cancer*. 2004;90:1190-7
81. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:2006-12
82. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22:229-37
83. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil, leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*. 2004;22:1209-14

84. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007;25:1670–6
85. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*. 2006;94:798–805
86. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labianca R et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*. 1998;352:1407–12
87. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, Cummins MM, Zannino D, van Hazel GA et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol*. 2010;28:3191–8
88. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008;26:2013–9
89. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012;30:3499–506
90. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer

- (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:303–12
91. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:2040–8
 92. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:1658–64
 93. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010;28:4697–705
 94. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:1023–34
 95. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D et al. Guidelines for colonoscopy Surveillance after cancer Society and US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *CA cancer J clin*. 2006;56:160-7
 96. Welton ML, Varma MG, Amerhauser A. Colon, rectum and anus. Norton JA, Barie PS, Bollinger RR, Chang AE, Lowry S, Mulvihill SJ (Editors). Surgery: Basic science and clinical evidence. 1. Baskin, New York. *Springer*. 2001:667-762.
 97. Gönen Ö. Kolorektal kanser epidemiyolojisi. *T Klin J Surgery*. 2004;9:11-4.
 98. Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli K, Meysamie A, Hedayat A. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Disease*. 2008;11:157–61.
 99. Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Prognostic factors in 1,138 Iranian colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis*. 2008; 2008;23:683-8.

100. Fietkau R, Zettl H Klöcking S, Kundt G. Incidence, therapy and prognosis of colorectal cancer in different age groups. A population-based cohort study of the Rostock Cancer Registry. *Strahlenther Oncol.* 2004;180:478-87.
101. Alici S, Aykan NF, Sakar B, Bulutlar G, Kaytan E, Topuz E. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. *Tohoku J Exp Med.* 2003;199:85-93.
102. Quah MH, Chou JF, Gönen M, Jinru Shia. Identification of Patients with High Risk Stage II Colon Cancer for Adjuvant Therapy. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:503-7.
103. Han-Shiang C. Curative resection of colorectal adenocarcinoma: multivariate analysis of 5-year follow-up. *World J Surg.* 1999;23:1301-6.
104. Asaad SM, Jubelirer SJ, Welch CA. Prognostic indicators for stage II (Dukes' stage B) adenocarcinoma of the colon. *WV Med J.* 2005;101:210-3.
105. Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg.* 1999;23:721-6
106. Nelson RL, Dollear T, Freels S, Persky V. The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. *Cancer.* 1998;82:1408-10.
107. Burton S, Norman AR, Brown G, Abulafi AM, Swift RI. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surg Oncol.* 2006;5:71-8
108. Wang WS, Chen PM, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Lin TC et al. Factors predictive of survival in patients with node-positive colorectal cancer in Taiwan. *Hepatogastroenterology.* 2000;47:1590-4.
109. Enker WE, Havenga K, Polyak T, Thaler H, Cranor M. Abdomino perineal resection via total mesorectal excision and autonomic nerve preservation for low rectal cancer. *World J Surg.* 1997;21:715-20
110. Sjo OH, Lunde OC, Nygaard K, Sandvik L, Nesbakken A. Tumor location is a prognostic factor for survival in colonic cancer patients. *Colorectal Dis.* 2008;10:33-40.
111. Küpelioğlu AA. Kolorektal kanserde histopatoloji. Kolorektal Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri J Surgery.* 2004;9:25-7

112. Chen JS, Hsieh PS, Chiang JM, Yeh CY, Tsai WS, Tang R et al. Clinical outcome of signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of the colon. *Chang Gung Med J*. 2010;33:51-7
113. Sökmen S. Kolorektal Kanserde Prognoz, Kolorektal Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery*. 2004;9:57-65,
114. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, Benedetti J et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*. 2004;15:1797-806.
115. Cohen AM, Tremittera S, Candela F, Thaler JT, Sigurson ER. Prognosis of node – positive colon cancer. *Cancer*. 1991;67:1859-61
116. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, Chapuis PH, Bokey EL. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer*. 1994;73:2076–82
117. Wolpin BM and Mayer RJ. Reviews in basic and clinical gastroenterology Systemic Treatment of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2008;134:1296–310..
118. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:65-71.
119. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:979-94.
120. Liang H, Wang XN, Wang BG, Pan Y, Liu N, Wang DC et al. Prognostic factors of young patients with colon cancer after surgery. *World J Gastroenterology*. 2006;12:1458-62
121. Suzuki O, Sekishita Y, Shiono T, Ono K, Fujimori M, Kondo S. Number of lymph node metastases is better predictor of prognosis than level of lymph node metastasis in patients with node-positive colon cancer. *Am Coll Surg*. 2006;202:732-6.

122. Derwinger K, Carlsson G, Gustavsson B. A study of lymph node ratio as a prognostic marker in colon cancer. *Eur Surg Oncol.* 2007;33:1177-82.
123. Le Voyer T, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol.* 2003;21:2912-9
124. Berger AC, Watson JC, Ross EA, Hoffman JP. The metastatic/examined lymph node ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg.* 2004;70:235-40.
125. Newland RC, Chapuis PH, Pheils MT, MacPherson JG. The relationship of survival to staging and grading of colorectal carcinoma: A prospective study of 503 cases. *Cancer.* 1981;47:1424-9.
126. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Modern Cerrahi Pratiğin Biyolojik Temeli İstanbul. İlhan YS, Bülbüller N (Çeviren). Nobel Tıp Kitabevleri. 2010;1401-81
127. Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH (editors). International Union Against Cancer (IUCC): Prognostic factors in cancer. Berlin. *Springer New York.* 1995.
128. Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognosis determinants and models of prognosis in Dukes' B coloncancer. *Gut.* 2002;51:6-7.
129. Majerus E, Birnbaum E, Picus J. Colorectal Malignancies. İn: Govindan R, Arquette M (Eds.). The Washington Manual of Oncology. Philadelphia. *Lippincott WW.* 2002:191-202.
130. Doğusoy G. Kolon Kanserinin Patolojik Özellikleri. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler) *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları.* İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği. 2003:413-20.
131. Lindmark G, Gerdin B. Prognostic predictors in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1994;37:1219-27.

132. Mills SE. Intestinal Neoplasms. In: Cooper HS (Ed.). Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2004:1543-601.
133. Hermanek P. Pathology of colorectal cancer. In: Bleiberg H, Rougier P, Wilke HJ (Eds.). *Management of Colorectal Cancer*. London. Martin Dunitz Ltd. 1998:35-54
134. Mekele J, Kiviniemi H, Laitinen S. Prognostic factors after surgery in patient younger than 50 years old with colorectal adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2002;49:971-5.
135. Terzi C, Ünek T. Kolon Kanserinde Cerrahi Tedavi. Kolorektal Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery*. 2004;9:71-80.
136. Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg*. 2002;235:458-63.
137. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Mover VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:414-5.
138. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage III B and III C colon cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:3570-5.
139. Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA, Morris AM, Jessurun J, Virnig BA. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:219-25.
140. Ruo L, Gougoutas C, Paty PB, Guillem JG, Cohen AM, Wong WD. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. *J Am Coll Surg*. 2003;196:722-8.
141. Welsh FK, Tekkis PP, O'Rourke T, John TG, Rees M. Quantification of risk of a positive (R1) resection margin following hepatic resection for metastatic colorectal cancer: An aid to clinical decision-making. *Surg Oncol*. 2008;17:3-13.

142. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem*. 2001;47:624-30.
143. Türkçapar N, Özden A. Tümör Markırları ve Klinik Önemi. *Güncel Gastroenteroloji*. 2005;9:271-81.
144. Rault A, Collet D, Sa Cunha A, Larroude D, Ndoboye F, Masson B. Surgical management of obstructed colonic cancer. *Ann Chir*. 2005;130:331-5.
145. Nozoe T, Rikimaru T, Mori E, Okuyama T, Takahashi I. Increase in both CEA and CA 19-9 in sera as independent prognostic indicator in colorectal carcinoma. *J Surg Oncol*. 2006;94:132-7.
146. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg*. 1997;185:55-9.
147. Wang WS, Lin JK, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Yen CC et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent factor in colorectal cancer: Taiwan experience. *Jpn J Clin Oncol*. 2000;30:12-6.
148. Boonpipattanapong T, Chewatanakornkul S. Preoperative carcinoembryonic antigen and albumin in predicting survival in patients with colon and rectal carcinomas. *J Clin Gastroenterology*. 2006;40:592-5.
149. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer*. 2000;88:1739-57.