

**T.C.**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**EVRE II KOLONKANSERLİ HASTALARDA PROGNOSTİK  
FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr Mümüne BABADOSTU**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. M.Cem BÖRÜBAN**

**KONYA**

**2016**



**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**EVRE II KOLON KANSERLİ HASTALARDA PROGNOSTİK  
FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mümüne BABADOSTU**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. M.Cem BÖRÜBAN**

**KONYA**

**2016**



T. C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

Meram Tıp Fakültesi

BİLİMSEL ETİK SAYFASI

Öğrencinin

Adı Soyadı: MÜMÜNE BABADOSTU

Numarası:

Ana Bilim / Bilim Dalı: İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

Programı Tezli Yüksek Lisans Doktora: UZMANLIK TEZİ

Tezin Adı: EVRE II KOLON KANSERLİ HASTALARDA PROGNOSTİK  
FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlamasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patente ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih

Dr. Mümüne Babadostu

İmza

## TEŐEKKÜR

Her zaman asistanlarının yanında olan, daha iyi bir eğitim ve gelecek için bizlerden desteğini esirgemeyen, asistanlığım boyunca her konuda yardımını gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız, saygıdeğer Hocam, Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a sonsuz teőekkür ederim.

Tez çalışmasının en kilit noktalarında varlığını hissettiren, benimle bilgisini, tecrübelerini ve zamanını paylaşmakta tereddüt etmeyen Tez Danışmanım Prof. Dr. Melih Cem Börüban Hocam'a teőekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden faylandığım, yetişmemde büyük emekleri olan İç Hastalıkları A.D. öğretim üyelerine ayrı ayrı teőekkür ederim.

Bugüne gelmemde en büyük payı olan ve hiçbir fedakarlığı esirgemeyen canım annem, babam ve kardeşlerime teőekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca bana her an destek olan, sevgili eşim Hasan BABADOSTU' na ve varlığı ile bana güç veren biricik oğlum Ahmet Eymen'e destekleri için teőekkür ederim.

## ÖZET

### EVRE 2 KOLON KANSERLİ HASTALARDA PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Çalışmamızda Evre 2 Kolon Kanserli hastalarda tanı anındaki yaş, alkol ve sigara kullanımı, tümör çapı, tümör grade, acil operasyon yapılıp yapılmadığı, operasyon öncesi obstruksiyon ve perforasyon varlığı, tümör yerleşim yeri, ki-67 oranının; prognoz üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Metodlar:** Çalışmamızda 2004-2014 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesine başvuran 138 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tüm değişkenlere ilişkin tanımlayıcı ölçüler hesaplandı. Sürekli sayısal değişkenler ortalama±ss (medyan, min, maks); niteliksel ölçekli değişkenler ise frekans ve yüzde oranı şeklinde tablolar ile sunuldu. Hastaların tanı tarihleri başlangıç noktası olarak kabul edilerek progrese olanlarda progresyona kadar geçen süre, eks olanlarda da eksitus tarihine kadar geçen süre, progresyon yada eksitus söz konusu olmadığında da son görülme tarihine kadar geçen süre hastalıksız sağkalım ( disease free survival) olarak adlandırıldı. Tanı tarihi ile son görülme tarihi arasındaki süre ise genel sağkalım (overall survival) olarak adlandırıldı. Hastaların son görüldükleri tarihte buldukları son durumları eksitus, hastalıklı yaşıyor, hastalıksız yaşıyor şeklinde sınıflandırıldı. Hastaların dosyalarından retrospektif olarak taranan ve kolorektal kanser prognozunda etkili olması muhtemel faktörler bu sağkalım süreleri ve hastaların son durumu ile karşılaştırıldı. İstatistiki olarak Two way anova, Mc neman, spearman İstatistiksel olarak Kolmogorov-Smirnov, Student t-testi, Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis Kaplan-Meier, Cox regresyon yöntemi uygulandı.

**Bulgular:** Benzer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da kolon kanseri erkeklerde daha sık görülmekteydi. Aynı zamanda mortalite oranları erkeklerde daha yüksekti. İlerleyen yaşla birlikte kolon kanseri sıklığı artmaktaydı. Literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda sigara ve alkolün sağ kalım üzerine etkisi bulunamadı. Tümör çapının sağkalımla ilişkisi olmadığı bulundu. En fazla grade 2 tümör mevcut olup grade ile sağ kalım arasında ilişki tespit edilememiştir. Beklenildiği üzere en sık rektosigmoid bölgede tümör olduğu tespit edildi. Vakaların

% 13 ünde acil operasyon öyküsü mevcuttu. Acil operasyon öyküsünün sağkalım üzerine etkisi tespit edilemedi. Ki-67 indeksi az sayıda hastada bakılmış olup oranı yüksek olan hastaların tümör çapı daha büyüktü. Ki-67 indeksi oranının sağ kalım ile ilişkili olmadığı tespit edildi. Nüks eden hastalarda mortalite oranları daha yüksek olarak bulundu.

**Sonuç:** Kolon kanserli hastalarda önceki çalışmalara benzer olarak erkek cinsiyetin, ileri yaş ve nüks etme durumunun prognozla ilişkili olduğu; tümör boyutunun, tümör lokalizasyonunun prognozla ilişkisiz olduğu bulunmuştur. Ancak bazı çalışmaların aksine çalışmamızda sigara-alkol kullanımının, tümör gradesi, acil operasyon öyküsü ve ki-67 indeksinin sağkalımla anlamlı istatistiksel ilişkisi bulunamadı.

**Anahtar kelimeler:** kolon kanseri, prognostik faktörler, sağkalım

## ABSTRACT

### THE EVALUATION OF PROGNOSTIC FACTORS IN STAGE 2 COLON CANCER PATIENTS

**Aim:** In this study we aimed to evaluate the effect of prognosis in the diagnosis of stage 2 colon cancer according to age, alcohol and cigarette uses, tumor diameter, tumor grade, whether or not emergency operation was done, preoperation obstruction and perforation, tumour location, ki-67 ratio.

**Patients and methods:** In our study 138 patients who reported to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty between 2004-2014 were analysed retrospectively. The statistical analysis data was processed via SPSS 20.0 program. Descriptive measurements of all variables were calculated. Constant quantitative and qualitative variables were presented in tables as means (medians, max, min) and frequency and percentages respectively. The diagnosis dates of the patients were accepted as the starting point while those with progression or those who died or were last seen were noted as disease free survival periods of progression or period upto death or period upto last examination. The period between diagnosis date and last examination date was noted as the overall survival. The last state of the patients were classified as exitus, living with disease or living without disease. The retrospective screening and analysis of prognostic factors affecting colorectal cancer of the patients and their effects survival periods and final states of the patients were compared. Statistically, Two-way anova, Mc Nemar, spearman, Kolmogorov-Smirnov, Student t-test, Mann Whitney U and Kruska-Wallis, Kaplan-Meier, Cox regression methods were applied

**Findings:** As with similar studies, our study also showed colon cancer to be more frequent in males. At the same time mortality rates in males were also higher. The frequency of colon cancer increased with age. Unlike literature, our study didn't find any difference of the effects of alcohol and smoking on life expectancy. The tumor diameter was not related to life expectancy. There was no relation between tumor grade (grade 2 was the highest grade) and life expectancy. As expected, the rectosigmoid tumor was the most frequently identified location. %13 of the cases had had history of emergency operation. the history of emergency operation was not related to life expectancy. The ki-67 index was measured in a few patient in whom

high levels were seen in tumors with large diameters. The ki-67 index ratio was not related to life expectancy. In patient with recurrence mortality ratio was higher.

**Results:** In patient with colon cancer, similar to previous studies, male sex, old age, and tumor recurrence were related to prognosis; tumor sizes and location weren't related to prognosis. However unlike some studies our study found no statistically significant relation between smoking and alcohol use, tumor grade, emergency operation history, ki-67 index and life expectancy.

**Keywords:** colon cancer, prognostic factors, life expectancy



## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	7
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	13
ŞEKİL LİSTESİ .....	15
TABLO LİSTESİ .....	16
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	17
1.1. <i>Anatomi</i> .....	18
1.2. <i>Histoloji</i> .....	19
1.2.1. <i>Tunika Mukoza:</i> .....	20
1.2.2. <i>Tunika Submukoza:</i> .....	20
1.2.3. <i>Tunika Muskularis:</i> .....	20
1.2.4. <i>Tunika Seroza:</i> .....	20
2. EPİDEMİYOLOJİ .....	21
3. ETYOLOJİ .....	23
3.1. <i>Çevresel Faktörler</i> .....	23
3.1.1. <i>Diyet</i> .....	23
3.2. <i>Genetik Faktörler</i> .....	24
4. KLİNİK VE TANI.....	28
4.1. <i>EVRELEME</i> .....	28
4.2. <i>Patoloji</i> .....	30
4.3. <i>Prognostik faktörler</i> .....	30
5. TEDAVİ .....	33
5.1. <i>Kolon Kanserinde Cerrahi</i> .....	33
5.2. <i>Kemoterapi</i> .....	34
5.3. <i>Evre 1 kolon kanserinde tedavi</i> .....	34
5.4. <i>Evre 2 ve evre 3 kolon kanserinde adjuvan kemoterapi</i> .....	35
5.5. <i>Kolon kanserinde radyoterapi</i> .....	36
5.7. <i>Metastatik kolorektal kanserde tedavi</i> .....	39
6. MATERYAL VE METOD .....	41
6.1. <i>İstatistiksel Analiz</i> .....	41
6.2. <i>Bulgular</i> .....	41

<b>7. TARTIŞMA .....</b>	<b>61</b>
<b>8. SONUÇLAR.....</b>	<b>64</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>65</b>



## **KISALTMALAR VE SİMGELER**

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**AJCC :** American Joint Committe on Cancer

**APC:** Adenomatous Poliposis Coli

**APR:**Abdomino perineal rezeksiyon

**CEA :** Carcinoembriyonic Antigen

**DNA:** Dezoksiribo Nükleik Asit

**FAP:** Familyal Adenomatöz Polip

**5FU/FA:** 5 Florourasil/Folinik Asit

**5FU/LV:** 5 Florourasil/Leucovorin

**GİS:** Gastrointestinal Sistem

**GSK:** Genel Sağlıkım

**HER-2:** Human epidermal growth faktor reseptör 2

**HNPKK:** Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser

**HSK:** Hastaliksız Sağlıkım

**İMA:** İinferior Mezenterik Arter

**KRK:** Kolorektal Kanser

**KT:** Kemoterapi

**LAR:**Low anterior rezeksiyon

**mKRK :** Metastatik Kolorektal Kanser

**MMR :** DNA mismatch repair

**MSI:**Mikrostallet instabilite

**NSAİİ:** NonSteroid Anti İnflamatuvar İlaç

**SMA:** Süperio Mezenterik Arter

**TNM:** Tümör-nod-metastaz

**TGF:**Transforming Growht Faktör

**TME:** Total Mezurektal Eksizyon

**TS :** Timidilat Sentaz

**VEGFR :** Vascular Endotelial Growth Factor



## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Kolon Anatomisi.....	18
Şekil 2 Kolonun histolojisi.....	19
Şekil 3 Globocan 2012 ülkelerine göre KKK insidansı .....	21
Şekil 4 Kromozomal instabilite yolağı .....	24
Şekil 5 Mikrosatellit İnstabilite Yolağı.....	25
Şekil 6 Hastaların cinsiyetlerine göre oranları.....	42
Şekil 7 Hastaların sağ kalım oranları .....	43
Şekil 8 Hastaların grade oranları.....	43
Şekil 9 Hastaların nüks oranları .....	44
Şekil 10 Hasta cinsiyetlerine göre tümör çapı ortalamaları .....	46
Şekil 11 Hastaların cinsiyetlerine göre nüks etme süresi ortalaması .....	46
Şekil 12 Hasta cinsiyetlerinin sigara kullanım oranları .....	47
Şekil 13 Hastalığın nüks etme durumuna göre sağkalım oranları .....	49
Şekil 14 Hastaların KI-67 indeksine göre nüks durumları.....	51
Şekil 15 Kadın hastalarda genel sağkalım eğrisi .....	53
Şekil 16 Erkek hastalarda genel sağkalım eğrisi.....	54
Şekil 17 Kadın hastalarda nüks durumuna göre sağkalım eğrisi .....	55
Şekil 18 Erkek hastalarda nüks durumuna göre sağkalım eğrisi .....	56
Şekil 19 Kadın hastalarda ki-67 indeksine göre sağkalım eğrisi .....	57
Şekil 20 Erkek hastalarda ki-67 indeksine göre sağkalım eğrisi .....	58
Şekil 21 Kadın hastalarda tümör evresine göre sağkalım eğrileri .....	59
Şekil 22 Erkek hastalarda tümör evresine göre sağkalım eğrileri.....	60

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Çevresel faktörler .....	23
Tablo 2 Ailevi ve ailevi olmayan kolorektal kanser nedenleri .....	27
Tablo 3 Kolorektal kanser TNM sınıflaması .....	29
Tablo 4 Kolorektal kanser TNM evrelemesi .....	30
Tablo 5 evreye göre sağkalım oranları.....	31
Tablo 6 Hastaların cinsiyetlerine göre özellikleri.....	45
Tablo 7 Sağ kalan ve ölen hastaların tanımlayıcı özellikleri .....	48
Tablo 8 Hastalıklı ve hastalısız yaşayan kişilerde tanımlayıcı özellikler .....	50
Tablo 9 ki-67 indeksi bakılan hastalarda tanımlayıcı özellikler .....	52
Tablo 10 Hastaların cinsiyetlere göre genel sağkalım oranları ve tahmini sağkalım ortalaması.....	53
Tablo 11 Cinsiyetlere göre hastalıklı ve hastalısız yaşama durumuna göre oranlar .....	55
Tablo 12 Cinsiyetlere göre ki-67 indeksi durumuna göre sağkalım oranları.....	57
Tablo 13 Cinsiyetlere göre tümör gradesi sağkalım oranları.....	59

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal karsinom (KRK) dünyada en yaygın üçüncü kanser olup, gastrointesinal sistemin en sık rastlanan malignitesidir. Bütün dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup, dünya genelinde yıllık 1.000.000'dan fazla kişide hastalığın geliştiği tahmin edilmektedir. Kolorektal kanserler erkeklerde prostat ve akciğer, kadınlarda meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (1,2). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 2013 yılında 142,820 hastaya kolorektal kanser tanısı konulmuş olup aynı yıl 52,390 hastanın kolorektal kansere bağlı öldüğü bildirilmiştir (3).

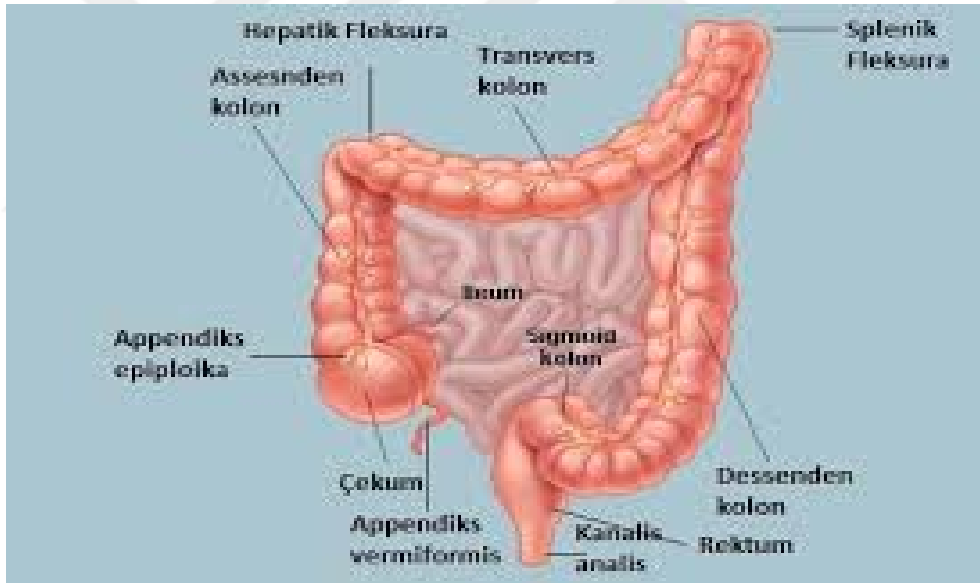
KRK gelişmesinde kişisel tıbbi öykü ve ailesel yatkınlık önemli faktörlerdir. Hastalığın evresi KRK' de prognozu belirleyen en önemli faktördür. Hastalığın evresi dışında tümörün boyutu, bölgesel lenf nodu sayısı, vasküler invazyon, küratif cerrahi sonrası rezidüel tümör varlığı, pre-operatif CEA seviyesi, histolojik grade gibi faktörlerde prognoz üzerinde etkilidirler (4,5).

Kolorektal kanserler erken evrede yakalanıldığı zaman, minimal morbidite ve mortalitesi olan uygun cerrahi müdahale ile yüksek oranda küratif tedavi edilebilen bir kanserdir (6). Erken evrede tanısı konularak küratif cerrahisi yapılan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları evre I tümörlerde %93, evre II tümörlerde %78, evre III tümörlerde ise %64 oranında olmaktadır (7). Ancak olguların bir kısmı tanı anında ileri evrededir ve bunlarda 5 yıllık sağ kalım oranları %8 civarındadır (8).

Biz de bu çalışmada, evre 2 kolon kanserli hastalarda, hastaliksız ve genel sağkalıma etki eden prognostik faktörlerin incelenmesini amaçladık.

## 1.1. Anatomi

Kalın barsak (Şekil 1); ileoçekal valvden başlayıp anüse kadar uzanan sindirim kanalının bir parçasıdır. Ortalama uzunluğu 150 cm olup gastrointestinal kanalının 1/5'lik kısmını oluşturur. Kalın barsakların bir kısmı intraperitoneal bir kısmı retroperitoneal alanda bulunmaktadır. Kalın barsaklar karaciğer, dalak, mide, duodenum, ince barsaklar, böbrekler, üreterler ve mesane ile komşuluk göstermektedir. Kalın barsak ince barsaklardan daha geniştir ve ileum-çekum birleşme yerinde kalın barsak içeriğinin geriye geçişini engelleyen ileoçekal valv bulunmaktadır. Kalın barsak; çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum olmak üzere 6 bölüme ayrılmıştır (şekil 1).



**Şekil 1 Kolon Anatomisi**

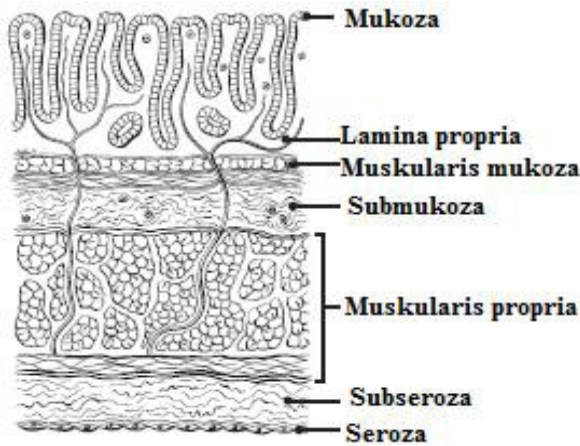
Embriyolojik olarak orta barsaktan köken alan çekum ve transvers kolonun proksimalı superior mezenterik arterden beslenmektedir. Distal transvers kolon, inen kolon ve sigmoid kolon hindguttan kaynak alır ve inferior mezenterik arter, sol kolik arter ve sigmoid arterden beslenmektedir. Kolonun venöz dönüşü bu arterlere eşlik eden venlere olur. Superior ve inferior mezenterik venler, vena lienalis ile birleşerek portal sistemi oluşturur.

Arterler boyunca yer alan kalın barsak lenfatikleri dört ana ganglion grubunda toplandıktan sonra cisterna chyli aracılığıyla venöz sisteme dökülür (9). Kolonun lenfatik drenajı arterler boyunca yer almaktadır. Submukoza ve subseroza tabakalarından çıkan lenf kanalları ilk olarak kolon duvarı komşuluğunda bulunan epikolik lenf bezlerine boşalmaktadır. İkinci lenfatik istasyon ise marjinal arter boyunca yer alan parakolik lenf bezlerinden oluşmaktadır. Ara (intermedier) lenf bezleri ise üst ve alt mezenterik arterlerin ana dalları boyunca yer almaktadır. Dördüncü grup lenf bezleri SMA-İMA'nın aortadan çıktıkları yere yakın ana lenf bezleridir (10).

Kalın barsağın innervasyonu otonom sinir sistemi ile olmaktadır. Sempatik lifler T7- 12'den çıkar ve submukozal (meissner) ve myenterik (auerbach) sinir uçlarında sonlanır. Parasempatik innervasyon, sağ kolonda sağ vagus ile sol kolonda L1-3'den gelen lifler ile olmaktadır. Sempatik sistem hareketleri ve sekresyonu inhibe ederken, parasempatik sistem uyarıcı etki gösterir (9).

## 1.2. Histoloji

Kalın barsak duvarı dört tabakadan oluşmaktadır: Mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza (perikolik yağ dokusu). Mukoza epitelyum, lamina propriya ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakadan meydana gelmektedir (şekil 2).



Şekil 2 Kolonun histolojisi

### **1.2.1. Tunika Mukoza:**

Mukozal yüzey basit kolumnar veya küboidal epitelle döşelidir. Absobtif (emici) hücreler, goblet hücrelerini ve enteroendokrin hücreleri içermektedir. Mukozal yüzeye açılan Lüberkühn kripleri de matür absobtif hücreler ve goblet hücreleriyle devamlılık göstermektedir. Buna ek olarak immatür ve indiferansiye prekürsör hücreler ve Paneth hücreleri de kriplerin bazalinde çok miktarda bulunmaktadır. Kolon mukozası ince barsak mukozasından daha fazla goblet hücresi içermektedir. Paneth hücrelerinin çok sayıda eozinofilik sekretuar granülü bulunmaktadır ve lizozim, epidermal büyüme faktörü gibi ürünler içermektedir. Muskularis mukoza ince bir kas tabakasıdır; kapillerler ve lenfatiklerle sarılı kas ve sinir lifleri içermektedir.

### **1.2.2. Tunika Submukoza:**

Lamina proprianın hücresel içeriğine sahip, nöral pleksusu (Meissner pleksusu) bulunan, gevşek bağ dokusundan meydana gelmiş bir tabakadır.

### **1.2.3. Tunika Muskularis:**

İçte sirküler, dışta longitudinal kas tabakalarından oluşmaktadır ve bunların arasında auerbach pleksusu bulunmaktadır.

### **1.2.4. Tunika Seroza:**

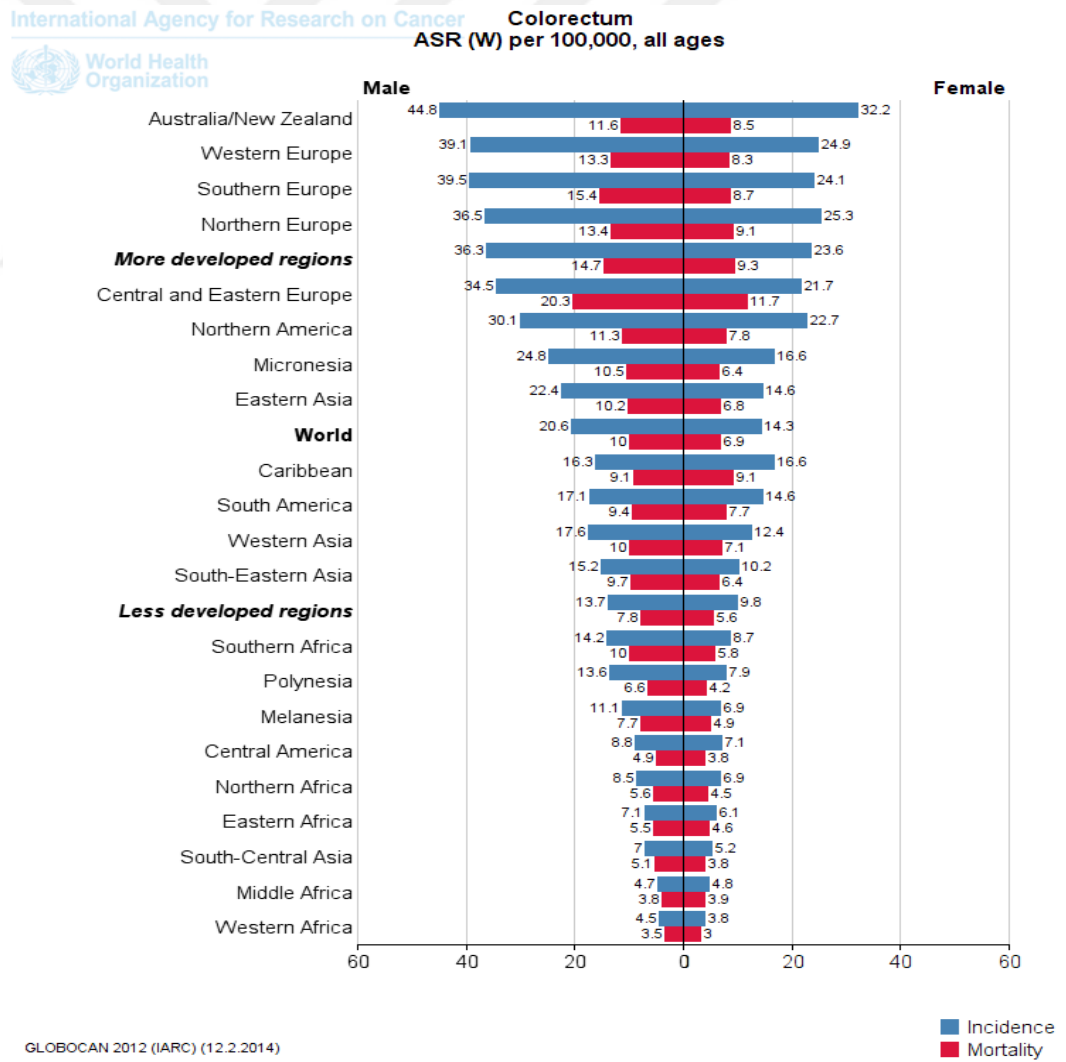
Tek sıralı yassı ya da küboidal mezotelyal hücreler ile döşeli peritondan ve fibroelastik dokudan oluşmaktadır. Kan damarları ve lenfatikler içerir. Çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu dıştan sarmaktadır (11).

## 2. EPİDEMİYOLOJİ

Kolorektal kanserler yaygın olarak görülen kanserlerdir ve gelişmiş ülkelerde kansere bağlı mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Dünya çapında her yıl yaklaşık 1.000.000 kolorektal kanser (KRK) görülmektedir ve 500.000 hasta kolorektal kanser nedeniyle kaybedilmektedir (12).

Kolorektal kanserden ölüm oranı sistemik tedavilerdeki gelişmelerden sonra belirgin olarak azalmıştır ancak halen kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır (13).

Kolorektal kanserlerin görülme sıklığı ülkeler arasında değişiklik göstermekte olup Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa, A.B.D.'de KRK oranları yüksek iken; Afrika ve Asya' da oranlar düşüktür.



Şekil 3 Globocan 2012 ülkelere göre KRK insidansı

Kolorektal kanser insidansında yaşın etkisi diğer demografik verilerden daha fazladır. Sporadik kolorektal kanserler 45-50 yaş üzerinde dramatik olarak artmaktadır (14). Ailevi kanser sendromları daha erken yaşta görülmekte olup prognoz daha iyidir (15).



### 3. ETYOLOJİ

Kolorektal kanserlerin etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Genetik ve çevresel faktörleri içeren karmaşık bir olaydır.

#### 3.1. Çevresel Faktörler

**Tablo 1 Çevresel faktörler**

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

##### 3.1.1. Diyet

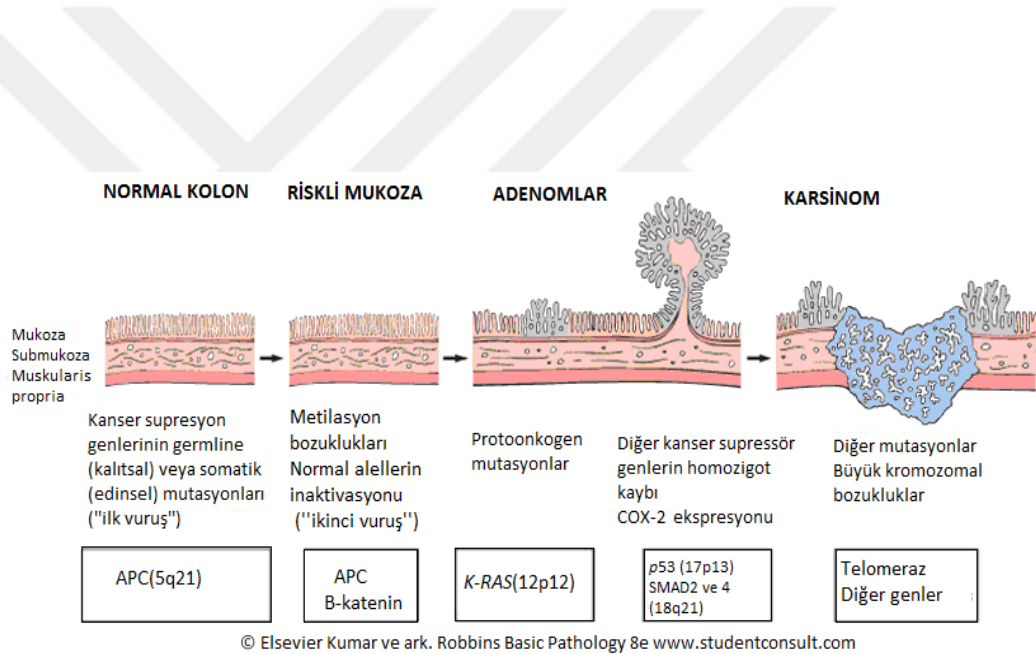
Bazı çalışmalar doymuş yağdan zengin ‘Batı’ tarzı diyetin kolon kanseri riskini artırdığını, meyve ve sebzeden zengin diyetin kolorektal kansere karşı koruduğunu göstermiştir (17). Yapılan hayvan deneylerinde diyetsel yağın tümörü tetiklediği gösterilmiştir. Yüksek yağlı diyet kolonik florayı değiştirip anaerop türlerin artmasına yol açar. Bu bakteriler safra asidi sekresyonunun artışına yol açarlar. Safra asitleri mukoza hücrelerinin yenilenme hızını artırarak anormal kolonik epitelizasyon oluşturur.

Fiber, fekal karsinojen konsantrasyonunu ve geçiş süresini azaltarak kolonik mukozanın maruziyet süresini kısaltır ve böylece koruyucu etki sağlayabilir.

Kalsiyum yağ asitlerine ve safra asitlerine bağlanarak kolonik hücreler üzerindeki proliferatif etkilerini azaltan hayvan çalışmaları olmasına rağmen insanlar üzerindeki etkiler henüz tartışılmaktadır (17).

### 3.2. Genetik Faktörler

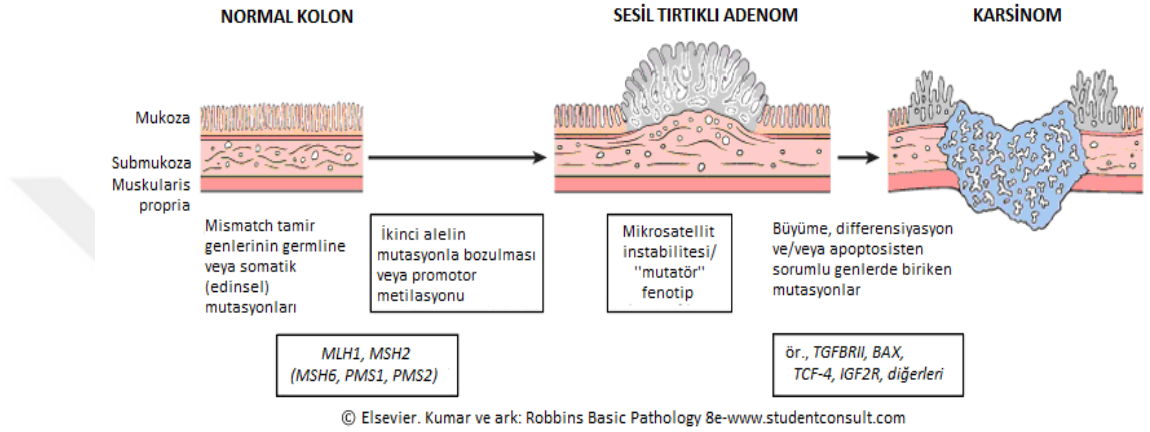
Kolorektal kanserlerin ortaya çıkışında genetik değişiklikler önemli rol oynar. Hastaların çoğunda kanser bir seri somatik mutasyon sonucunda gelişir. Kolorektal kanser gelişimi ile ilgili genetik anomalilerin çoğu kromozom parçalarının delesyonu, heterozigosite kaybı (LOH) veya DNA mismatch onarımındaki hatalardır. APC tümör supresör gen kaybı adenom oluşumunda ilk basamak olarak düşünülmektedir (86). APC geninde mutasyon oluşun sonucu APC protein kaybı oluşmakta ve nükleer  $\beta$ -kateninin yıkımı azalmaktadır.  $\beta$ -katenin de hücre proliferasyonunu artıran MYC ve siklin D1 genlerinin transkripsiyonunu artırmaktadır. Sporadik kolon kanserli olguların % 60-80'inde APC mutasyonları tespit edilmiştir (87).



#### Şekil 4 Kromozomal instabilite yolağı

Karsinogenez oluşumunda ikinci bir mekanizma ise DNA mismatch repair ve mikrosatellit instabilite yolağındaki lezyonlardır. Mikrosatellit instabilite DNA replikasyonu sırasında oluşan hataların düzeltilmesinde görev almakta olup MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 gibi çeşitli genler tarafından kontrol altında tutulur. Bu basamakta oluşan mutasyonlarla tekrarlayıcı farklı uzunlukta nükleotit dizileri oluşur. Bu genlerdeki germline mutasyonlar sonrası HNPCC oluşumuna sebep olur. Sporadik vakaların ise % 10-15 inde bu yolla mutasyonlar tespit edilmiştir. Bu tümörler daha çok proksimal yerleşimli olup, kötü diferansiyasyon ve lenfositik infiltrasyon ile karakterize ve musinöz histolojik tiptedir.

Ayrıca moleküler çalışmalar ile, adenomun karsinoma dönüşümünde erken dönemde ras gen mutasyonu ve 5q kromozomunda delesyon olduğu gösterilmiştir. İlerlemiş tümörlerde ise 17q ve 18q kromozomlarında tümör supresör gen kaybı gözlenmiştir (85). DCC geni, p11, p27 ve p53 ekspresyonundaki kayıp ve timidilat sentaz (TS), ki-67 ve bcl-2'nin fazla ekspresyonu agresif kolorektal kanserle ilişkilidir.



### Şekil 5 Mikrosatellit İnstabilite Yolağı

Kolorektal kanserlerin etyopatolojik dağılımlarına bakıldığında sporadik vakalar tüm vakaların % 80' ini oluşturmakta olup geri kalanlar ise farklı kalıtsal sendromlara bağlı olarak gelişmektedir (18).

Ailede sporadik kolorektal kanser öyküsü olması kolorektal kanser gelişme riskini artırmaktadır. En az birinci derece akrabalarında kolorektal kanser öyküsü olan hastalarda risk iki kat artmıştır (19). İkinci dereceden akraba veya 50 yaşın altında kolon kanseri olan bir birinci derece akraba varsa risk üç kattan fazla artmaktadır (20).

Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP) tüm kolorektal kanserlerin % 1' lik kısmını oluşturmaktadır (21). 5q21 de yer alan tümör supresör geni olan APC mutasyonu sonucunda oluşmaktadır. Otozomal dominant geçişli bir hastalıktır (14). FAP olan hastalarda 10-30 yaşlarında kolon ve rektum boyunca binlerce adenomatöz polip gelişir ve cerrahi olarak çıkarılmazsa hastalarda % 100 oranında kanser gelişir (14). Cerrahi yapılmamış vakalarda ortalama 42 yaş'ında malignite gelişir.

FAP'lı hastalarda ayrıca p53 ve DCC gibi tümör supresör genlerde mutasyonlar ve proto-onkogenlerde (özellikle K-ras) aktivasyonlarda gösterilmiştir (88).

FAP hastalarında ekstrakolonik tutulumda görülebilmekte olup bunlar; retinal pigment epitelyal kojenital hipertrofi, mandibuler osteoma, fazla diş, epidermal kistler, ampuller adenokarsinomlar, tiroid tümörleri ve beyin tümörleridir (22).

Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC) tüm kolorektal kanserlerin % 3' lük kısmını oluşturmaktadır. Otozomal dominant bir hastalıktır. HNPCC hastalarında adenom gelişimi yaklaşık olarak genel popülasyonla eşittir. Ancak HNPCC olan hastaların kolon ve rektumunda adenom gelişimce hızla karsinoma ilerleme eğilimindedir.

HNPCC DNA mismatch onarımındaki hatalar sonucu oluşmaktadır. Tümör supresör genleri ve onkogenleri içeren ek mutasyonlar bu DNA onarım hasarı olan hücrelerde birikir ve sonuç olarak benign adenom hızla malign transformasyon gösterir. Yakın zamanda bakteriyel mutHLS gen kompleksinin insan homologundaki mutasyonlarının (hMSH2, hMSH6, hMLH1, hpMS1ve hpMS2) HNPCC yol açtığı bulunmuştur. Bu genlerden hMHL1 ve hMSH2 HNPCC vakalarının % 90'ından fazlasını oluşturur (89,90).

Daha çok sağ kolonda ve proksimal kolonda olmak üzere az sayıda polip vardır (23). Kolorektal kansere dönüşme ortalama 42 yaş civarındadır. HNPCC vakalarında yaşam boyu % 80 kolorektal kanser, % 40 endometrium kanseri, % 10 beyin tümörleri gelişme riski vardır.

Kolorektal kanserlerin yaklaşık olarak % 20-30' unda bilinen sendromlardan bağımsız olarak kalıtsal yatkınlığın rol oynadığı düşünülmektedir (24).

**Tablo 2 Ailevi ve ailevi olmayan kolorektal kanser nedenleri**

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

## 4. KLİNİK VE TANI

Kolorektal kanserde semptomlar hastalığın yerleşim yerine ve evresine göre değişmektedir. Sağ kolona geçen gayta daha yumuşak olduğu için ve sağ kolon çapı daha geniş olduğu için çekumdan ve asendan kolondan köken alan tümörler herhangi bir osbütrüktif semptomu veya barsak alışkanlığında değişikliğe yol açmadan oldukça büyük boyutlara erişebilirler. Sağ kolon tümörleri genellikle dışkıının görüntüsünde değişiklik yapmayan kronik ve gizli kan kaybına yol açan ülser lezyonlardır. Bu nedenle asendan kolon tümörleri halsizlik, çarpıntı ile prezente olurlar. Sol taraflı kanserler genellikle bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, kabızlık, dışkı çapının küçülmesi, fekal impaksiyon ile prezente olurlar. Herhangi bir lokalizasyondaki kolonik lezyonlar karın ağrısı, abdominal distansiyon, meteorizm, kilo kaybı, iştahsızlık ile başvurabilirler.

Fizik muayenede karında palpabl kitle, taze parlak rektal kanama (genellikle sol taraf kolon kanseri veya rektal kanser) veya melena (sağ taraf kolon kanseri) tespit edilebilir. Az miktarda kanama dışkıda gizli kan testi ile tespit edilebilir. Metastatik hastalarda lenfadenopatiler, hepatomegali, asit, sarılık tespit edilebilir.

Laboratuvar tetkiklerinde demir eksikliği anemisi, gaytada gizli kan pozitifliği, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, elektrolit dengesizlikleri, tespit edilebilir. Karsino embriyonik antijen (CEA) düzeyinde artış tespit edilebilir.

Kolon kanserinin tanısında kolonoskopi ile lezyonun görüntülenmesi ve biyopsi yapılması gerekir. Hastalığın yaygınlığının belirlenmesi açısından tomografi ve diğer radyolojik tetkikler kullanılır (25).

### 4.1. EVRELEME

Kolorektal kanserlerin evrelendirilmesinde günümüze kadar 3 farklı sistem kullanılmıştır;

1-Dukes sınıflaması

2-Asler-coller sınıflaması

3-TNM sınıflaması

Günümüzde ‘American Joint Committee on Cancer’ (AJCC) evreleme sistemi kullanılmaktadır. TNM (Tümör, Nod, Metastaz ) primer tümörün barsak duvarına invazyonu derecesi T, metastatik bölgesel lenf nodu sayısı N ve metastaz varlığı M olarak tanımlanmaktadır (26). Kolorektal kanserlerin evrelendirilmesi prognozun belirlenmesi ve tedavi seçimi açısından gereklidir.

**Tablo 3 Kolorektal kanser TNM sınıflaması**

<p><b>PRİMER TÜMÖR (T)</b></p> <p>To saptanabilen tümör yok</p> <p>Tis karsinoma insitu</p> <p>T1 submukoza tutulumu</p> <p>T2 muskularis propria tutulumu</p> <p>T3 subserozaya yayılım veya non peritoneal perikolik veya perirektal tutulum</p> <p>T4a diğer organ veya yapılara invazyon</p> <p>T4b viseral periton perforasyonu</p>
<p><b>BÖLGESEL LENF NODU (N)</b></p> <p>No bölgesel lenf nodu metastazı yok</p> <p>N1a 1 bölgesel lenf nodu tutulumu</p> <p>N1b 2-3 bölgesel lenf nodu tutulumu</p> <p>N1c bölgesel lenf nodu metastazı olmaksızın subserozada, mezenterde veya nonperitoneal perikolikveya perirektal dokularda tümör depozitleri</p> <p>N2a 4-6 lenf nodu tutulumu</p> <p>N2b 7 ve daha fazla bölgesel lenf nodu tutulumu</p>
<p><b>UZAK METASTAZ (M)</b></p> <p>M0 uzak organ tutulumu yok</p> <p>M1a bir organ veya bölgeye sınırlı metastaz (örn; karaciğer, over, akciğer gibi )</p> <p>M1b birden fazla organ ve bölgeye veya peritona metastaz</p>

**Tablo 4 Kolorektal kanser TNM evrelemesi**

EVRE-1	T1N0M0	T2N0M0	
EVRE-2A	T3N0M0		
-2B	T4aN0M0		
-2C	T4bN0M0		
EVRE-3A	T1-T2,N1-N2a,M0		
-3B	T3-T4a,N1M0	T2-T3,N2a,M0	T1-T2,N2b,M0
-3C	T4a,N2a,M0	T3-T4a,N2b,M0	T4b,N1-N2,M0
EVRE-4	M1		

#### **4.2. Patoloji**

Kolorektal kanserlerin % 90-95'i adenokanserdir. Adenokanserler histopatolojik olarak neoplastik epitel hücrelerin muskularis mukozayı infiltre ederek submukoza invazyon göstermesi olarak tanımlanmaktadır. Adenokanserler atipik tümör hücrelerinin değişik boyut ve şekillerde bez yapısı oluşturduğu tümörlerdir. Adenokanserlerde bez oluşturma özelliğine ve yaygınlığına göre diferansiyasyon derecesi belirlenmektedir ve iyi, orta ve az diferansiye olarak sınıflanmaktadır.

Müsinöz adenokanserler kolorektal kanserlerin %5-10'luk kısmını meydana getirmekte olup daha çok gençlerde görülmektedir. Sıklıkla sağ kolonda yerleşim göstermektedirler. Müsinöz adenokanserler az diferansiye tümörler olarak kabul edilmektedirler.

Kolorektal kanserlerin % 1' lik kısmını oluşturan taşlı yüzük hücreli karsinom nadir bir varyanttır. Submukozayı tutma eğiliminde olan bu tümörde % 50 den fazla intrastoplasmik musin bulunmaktadır (27).

#### **4.3. Prognostik faktörler**

Kolorektal kanserlerde rekürrens ve sağkalım üzerinde etkili birçok faktör bulunmasına rağmen tümör evresi en önemli prognoz belirleyicisidir. TNM sınıflamasına göre hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranları hastaların evresine göre değişmektedir.

**Tablo 5 evreye göre sağkalım oranları**

Evre 0-1	% 90
Evre 2	% 70-85
Evre 3	% 55-70
Evre 4	% 10

Ancak, hastalık evresi dışında daha birçok biyolojik, genetik, moleküler ve doku kaynaklı faktörler de prognoz üzerine etki etmektedir. Amerikan Patoloji Birliği kolorektal kanserlerde prognostik ve prediktif değere sahip faktörlerin doğruluğunu ve kullanılabilirliğini değerlendirerek konsensus taslağı olarak yayınlamış olup; prognostik faktörleri 4 kategoriye ayırmışlardır.

Kategori-1, yapılan çalışmalarda prognostik önemi kesin olarak ispatlanmış faktörler yer almaktadır. Güncel evrelemedeki penetresyon derinliğini gösteren tümör boyutu (4), bölgesel lenf nodu sayısı (28), mezenterik lenf nodu varlığı (29) lenfatik ve vasküler invazyon (30) , küratif cerrahi sonrası rezidüel tümör varlığı (31) ve pre-operatif CEA değeri (32) kategori-1 de yer alır.

Kategori-2a yoğun biyolojik ve klinik çalışmalarda prognostik değeri gösterilmiş olup patoloji raporlarında bulunması gereken fakat klinik tedavilerde istatistiksel olarak doğruluğu test edilmesi gereken faktörlerdir. Bunlar tümörün grade (33), cerrahi materyalin radial sınırı (34), neoadjuvan tedavi sonrası rezidüel tümör kalmasıdır.

Kategori-2b kategori-1 ve kategori-2a ya girmeyen birçok çalışmada ümit vaat eden sonuçları olan faktörlerdir. Histolojik alt tip (35), mikrosatellit instabilite (MSI) oranı (36), lenfositik infiltrasyon (37), 18 q delesyonu kategor-2b olarak değerlendirilmektedir.

Kategori-3 prognostik faktör olarak haklarında yeterince çalışma yapılmamış faktörlerdir. Bu faktörler anöploidi (38), diğer bazı moleküler belirteçler: tümör supresör gen (LOH 1p, LOH 8p; LOH 5q; LOH 17p), onkogenler (K-ras; c-myc), apoptozis/hücre intihar genleri (bcl-2, BAX, apoptozis proteaz aktive edici faktör-1), DNA sentez ilişkili genler (timidilat sentetaz, timidin fosforilaz), growth faktör ve ilişkili genler (TGFA/b; HER2 (c-erbB-2), siklin ve siklin bağımlı kinaz inhibitör genleri (p27;p21), anjiyogenezis ilişkili genler (VEGF), perinörol invazyon, peritümöral fibrozis (49) ve fokal nöroendokrin diferansiasyondur (39).

Kategori IV'de ise prognostik önemi henüz gösterilememiş faktörler bulunmaktadır. Bu kategoriye örnek olarak ise evre II olgularda hastalık seyrinin belirlenmesinde faydalı olan, ancak hakkında henüz yeterince çalışma yapılmamış olan gen ekspresyon profili ve tümör kitlesinin konfigürasyonu gösterilebilir.

## 5. TEDAVİ

Kolorektal kanserlerin tedavi seçenekleri arasında cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi yer almaktadır. Kolorektal kanserde tedavi seçeneği primer tümörün lokalizasyonu ve evresine göre modifiye edilerek tek başlarına veya kombine şekilde kullanılmaktadır.

Kolon kanseri ve rektum kanseri her ne kadar birlikte anılsada tedavide farklılıklar mevcuttur.

### 5.1. Kolon Kanseri Cerrahi

Metastatik olmayan kolorektal kanserde primer tedavi seçeneği cerrahidir. Cerrahide etkilenmiş barsak segmenti, komşu mezenter ve lenf nodlarının çıkarılması primer hedeftir. Kolon ve rektum kanseri cerrahisinde tümöre yapışık komşu organ ve yapılar yapışıklıklara zara verilmeden çıkarılmalıdır zira bunların >%40'ı malign olarak bildirilmiştir. Etkilenmiş barsak segmenti 5 cm tümörsüz cerrahi sınır korunarak rezeke edilmelidir.

Çekum ile transvers kolon arasında yeralan kolon tümörlerinde, sağ hemikolektomi ve ileotransverostomi uygulanır. Bu bölge tümörlerinde, superior mezenterik arterin çekum ve transvers kolonu beslediği dalları ile birlikte bu bölgenin lenfatikleri ve terminal ileumun bir kısmı çıkarılır (92).

Transvers kolon tümörlerinde; kitle proksimal ya da orta transvers kolonda yerleşmiş ise genişletilmiş sağ kolektomi, distal transvers kolon veya splenik fleksurada bulunuyorsa genişletilmiş sol kolektomi ve kolokolik anastomoz yapılır (92).

Tümörün inen kolona yerleştiği durumlarda planlanan cerrahi tedavi, sol hemikolektomi ve inferior mezenterik arter ile birlikte çevre lenfatiklerinin çıkarılmasıdır. Sigmoid kolon tümörlerinde ise sigmoid kolektomi yapılır.

Daha önceden kolon rezeksiyonu geçiren hastalarda, geniş lenfatik disseksiyonun planlandığı hastalarda, distalde obstrüksiyon varlığında ya da senkron tümör olan olgularda tercih edilen ameliyat seçeneği subtotal ya da total kolektomi olmalıdır (92).

Patolojik evreleme açısından en az 12 adet lenf nodu ve mezenterik komşu dokularda rezeke edilmelidir (40). Evre 2 ve evre 3 kolon kanserli olgularda çıkarılan lenf nodu sayısı ile sağkalım arasında pozitif ilişki bulunmuştur (41).

Laparoskopik kolektomi özellikle sol kolon tümörleri için güvenli bir yöntemdir. Laparoskopik cerrahi ile ilgili ilk endişeler yetersiz nodal rezeksiyon, uzamış süre, batın içi organları palpe edememe, ve tümör ekilimi riski olmuştur. Bu cerrahinin uzun dönem onkolojik sonuçları açık cerrahiyle benzerlik göstermektedir (42). Amerika Birleşik Devletlerindeki 872 hasta üzerinde yapılan COST çalışmasında açık kolektomi yapılan ve laparoskopik cerrahi yapılan çalışmalar karşılaştırılmış olup 7 yıllık izlem sonrası 5 yıllık hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranları benzer bulunmuştur.

Metastatik olgularda primerin cerrahi çıkarılması eğer barsak tıkanıklığı, kanama veya diğer komplikasyonlar yoksa gerek yoktur. Rezektabıl metastatik hastalarda cerrahi uygulanması sağkalım oranlarında artış sağlamaktadır (42).

## **5.2. Kemoterapi**

Adjuvan tedavi primer tümörün rezeksiyonu sonrası, kalmış olabilecek okkült, canlı tümör hücrelerini elimine ederek hastanın sağkalım süresini uzatmayı amaçlayan tedavidir. Adjuvant kemoterapinin kullanılabilmesi için, kullanılan ajanların tümör hücrelerini etkin bir şekilde eradike edebilmesi ve risk-yarar oranının göz önünde bulundurulması gerekmektedir çünkü adjuvan tedavi alan çoğu hasta zaten cerrahi ile tedavi edilmiştir.

## **5.3. Evre 1 kolon kanserinde tedavi**

Evre 1 kolon kanserinde primer tedavi cerrahidir. Komplet rezeke edilmiş lezyonlarda adjuvan tedaviye gerek yoktur. Bu hastaların 5 yıllık beklenen sağkalım oranları % 95 civarındadır. Hastalar düzenli aralıklarla takip edilmelidir. İlk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir kontrole çağrılmalıdır.

#### 5.4. Evre 2 ve evre 3 kolon kanserinde adjuvan kemoterapi

TNM evreleme sistemine göre, evre 2 hastalar toplam hasta sayısının ¼'ünü oluşturmaktadır ve evre 2 hastaların (T3-4N0) küratif cerrahi sonrası prognozları oldukça iyidir. 5 yıllık genel sağkalım oranları T4N0 için % 72, T3N0 için % 85 arasında değişmektedir ve adjuvan tedavi halen tartışmalı bir durumdur (43). Evre 2 ve evre 3 kolon kanserli olgularda rezeksiyon sonrası mikrometastatik hastalıklar nedeni ile nüks edebilirler. Sistemik tedaviler bu mikrometastazları yok etmeye yönelik olarak verilmektedir. Evre 2 hastalarda yüksek risk faktörleri olan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları % 60 olup evre 3 hastalara benzemektedir. Yüksek risk faktörleri ise; perforasyon veya obstruksiyon bulguları ile başvurma, T4 tümör olması, perinöral ve lenfovasküler invazyon olması, kötü diferansiye tümörler, 12 den az lenf nodu çıkarılması, ve pozitif cerrahi sınır olarak sayılmaktadır (41). Bu özelliklerden en az birine sahip olan evre 2 hastalara kemoterapi önerilmektedir (44).

Çok merkezli uluslararası bir çalışma olan MOSAIC' de; oksaliptin ile infuzyonel FU/leucovorin kombine edildiği (FOLFOX-4) ve tek başına FU/lucoverin (FUFA) verilen hastaların değerlendirilmesi yapılmıştır. Evre 2 ve evre 3 toplam 2246 hastanın sonuçları değerlendirilmiş olup FOLFOX-4 alan grupta 5 yıllık sağ kalım oranları % 73.3 iken diğer grupta % 67.4 olarak bulundu. Evre 3 hastalarda 6 yıllık sağ kalım oranlarında % 4.2 artış görülmesine rağmen, evre 2 hastalarda tedaviye oksaliptin eklenmesi sağkalıma katkı sağlamamıştır (45).

Benzer hasta popülasyonunda yapılan, NSABP C-07 çalışmasında, 5-FUFA ya oksaliptin eklendiği (FLOX) ile haftalık 5-FUFA karşılaştırılmış olup FLOX rejimi ile % 21'lik risk azalması tespit edilmiştir. Bu çalışmadaki hastaların % 71'i evre 3, % 29'u ise evre 2 kolon kanserli hastaydı (91).

Capasitabin ile oksaliptin kombinasyonunun (Cape/Ox) kullanıldığı bir çalışmanın analizinde 3 yıllık sağkalımda % 4'lük iyileşme sağladığı görülmüştür.

Metastatik hastalıkta birinci ve ikinci sıra tedavide kullanılan irinotekanın adjuvan tedavide kullanımı ile ilgili yapılan CALBG çalışmasında; irinotekanın adjuvan tedavide yarar sağladığı gösterilememiştir (93). Aynı zamanda uzun vadede toksik etkileri artmaktadır.

Yapılan çalışmalar ile elde edilen analizler ve sağ kalım oranlarındaki artış evre 3 hastalarda gösterildiği için evre 3 hastalarda cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi verilmesi gerekmektedir.

Evre 3 kolon kanserli hastalarda günümüzde daha çok cerrahi sonrası 6 ay süre ile FOLFOX-4 rejimi verilmektedir.

Evre 3 hastalarda yapılan XELOXA çalışmasında kapasitabin ve oksaliptin kombinasyonu ile FU/LV'nin karşılaştırması yapılmış olup 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla % 70.9 ve % 66.5 olarak bulunmuştur. Ancak 5 yıllık genel sağkalım oranlarında belirgin farklılık görülmedi.

### **5.5. Kolon kanserinde radyoterapi**

Adjuvan radyoterapinin değerlendirildiği datalar yüksek riskli kolon kanserinde bakılmış olup sınırlıdır. İleri evre kolon kanserli olgularda lokal başarısızlık tahmin edilebilir bir durumdur. Ayrıca lokal başarısızlık lezyonun anatomik orjinine görede değişmektedir. Örneğin çıkan ve inen kolon daha immobil sayılır ve retroperitoneal dokulara daha yakındır bu nedenle cerrahi sınırları geniş değildir. Oysa ki transver kolon ve sigmoid kolon geniş mezenteri ile daha mobildir. Ve geniş cerrahi sınırlara izin verir. Diğer bölgelerde ise cerrahi başarı şansı mezenterin büyüklüğüne, tümör ekspansiyonuna ve radial cerrahi sınıra göre değişkenlik göstermektedir.

Bölgesel nüks için yüksek riskli hastalarda sistemik tedaviye ek olarak radyoterapinin kullanılabilmesi düşünülmektedir. Çevre yapılarına invaze, perforasyon, fistül gelişmiş, inkomplet rezeke edilmiş hastalarda kemoradyoterapi kullanılabilir (46,47).

### **5.6. Erken ve lokal ileri evre rektum kanserinde tedavi**

Rektum kanseri cerrahisinin prensipleri kolon kanseri cerrahisindeki gibi tümörün mezorektum ve drene olduğu lenfatiklerle birlikte çıkarılmasıdır. Rektum tümörlerinin cerrahisi pelvisin sınırları anatomisi, sfinkter fonksiyonunu korurken temiz cerrahi sınır elde etmedeki güçlük nedeni ile kolon tümörlerinin cerrahisinden zordur. Erken evre (T1N0M0, T2N0M0) hastalıkta kalıcı kolostomi istenile bir durum değildir. Fakat aşağı uzanan tümörlerde sfinkter hasarı riski artmaktadır.

Nodal tutulum olmayan T1 ve T2 lezyonlarda trans anal eksizyon ile primer lezyonun çıkarılması yeterli rezeksiyon sağlayabilir. Geniş rezeksiyonun meydana getirdiği morbititeler azalır fakat nodal drenaj alanalarına müdahale edilmediği için tam bir evreleme yapılamaz ve küratif cerrahi yapılamamış olabilir. Lokal eksizyon daha çok anal vergeden 8-10 cm içerisinde kalan ve barsak duvarının % 40'ından azını kapsayan, lenfatik ve venöz invazyon bulgusu olmayan, iyi diferansiye histolojiye sahip tümörlerde kullanılabilir. Fakat bu hastalarda kemoradyoterapiye rağmen lokal nüks oranları yüksektir.

Lokal ileri evre ( T3N0, T4N0 ve/veya nod pozitif) rektal kanserlerde de primer tedavi cerrahidir. Rektum lenfatikleri ve kan damarları mezorektumda bulunması nedeni ile cerrahi mezorektumuda içerecek şekilde olmalıdır. T1 lezyonlarda lenf nodu pozitifliği % 5.7 iken T2 lezyonlarda % 20' ye, T3 lezyonlarda % 65 ve T4 lezyonlarda % 78'e kadra yükselmektedir. Total mezorektal eksizyon (TME) ile lokal nüksler % 10'un altına inmektedir. Fakat parasempatik sinirlerin mezorektuma yakın komşuluğu nedeni ile erektil ve mesane disfonksiyonu riski artmaktadır.

Genel olarak, rektum kanserli olguların üçte ikisinden fazlası sfinkter koruyucu cerrahiye gitmektedir. Bu hastalarda primer dikişli veya zımbalı low anterior rezeksiyon (LAR) veya kolonal anastomoz ile proktektomi şeklinde olmaktadır. Sfinkter kaslarının invaze olduğu ve daha önceden sfinkter disfonksiyonu mevcut olan hastalarda ise kalıcı kolostomi açılan abdominoperineal rezeksiyon (APR) kullanılmaktadır. İdeal olarak 2 cm cerrahi sınır sağlanmalıdır.

Erken evre hastalıktan farklı olarak lokal ileri evre rektum kanserinde cerrahi ile birlikte kemoterapi ve radyoterapi kombine (trimodality) kullanılmaktadır. Trimodality tedavi ile bölgesel nükse ilaveten uzak metastaz insidansı azalmaktadır. Trimodality tedavinin preoperatif mi yoksa postoperatif mi kullanılacağı halen tartışma konusudur.

Güncel datalar preoperatif uygulamanın postoperatif uygulamaya göre daha iyi tolere edilebildiğini ve daha etkili olduğunu desteklemektedir. Postoperatif durumda, ince barsaklar pelvise fikse olup ışınlanan barsak hacmi artar, tümör yatağının hipoksik olması terapötik etkinliği sınırlar, damarsal yapılar kesildiği için kemoterapinin dakulara ulaşması bozulur.

The German Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) çalışmasında 800' den fazla hasta BT ve endoskopik USG ile evrelendirilmiş olup, T3 veya T4 tümörü olan hastalar rastgele olarak eş zamanlı yüksek doz infuzyonel 5-FU ile birlikte preoperatif ve postoperatif kollara ayrılmış. Kemoradyoterapiden 6 hafta sonra tüm hastalara TME yapılmış. Preoperatif kolda % 25 daha fazla alt yerleşimli lezyon olmasına rağmen daha düşük pelvik rekürrens oranı görülmüştür (% 6 vs % 13; p=0.0006). Preoperatif tedavi gören hastalarda akut toksidite ve geç anastomoz striktürü daha az görülmüştür (94). Yakın zamanda yayınlanmış olan bu çalışmanın 11 yıllık sonuçlarında da preoperatif tedavinin lokal kontrolde etkisinin sürekli devam ettiği görüldü.

Benzer şekilde neoadjuvan ve adjuvan kemoradyoterapinin karşılaştırıldığı NSABP R-03 çalışmasında 254 hasta incelenmiş olup hastalar 8.4 yıl takip edilmişlerdir. Hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları postoperatif tedavi alanlarda % 53.4 iken, preoperatif tedavi alanlarda % 74.5 olarak bulundu (95). Sağkalım oranlarında artışla birlikte preoperatif tedavi kullanılan hastalarda, rektumun aşağı uzanan lezyonlarında sfinkter koruma şansı da artmaktadır.

Lokal ileri evre rektum kanserinde genel olarak; adjuvan tedavi alma şüphesi olan hastalar (T3, T4 ve nod pozitif) ve aşağı uzanım gösteren lezyonu olanlarda abdominoperineal rezeksiyondan sakınılmalıdır. Bu hastalarda preoperatif kemoradyoterapi verilmelidir. Diğer hastalarda ise ilk başta cerrahi yapılmalı, postoperatif tedavi patolojik bulgulara göre ayarlanmalıdır.

İlk girişim olarak cerrahi uygulanan hastalarda ameliyat ve patoloji notu dikkatlice irdelenmelidir. Ameliyat notunda tümör peritoneal reflesiyon düzeyinde veya altındaysa bu lezyonlar rektum orjinli olarak düşünülür. T3N0M0 veya T2N1 hastalıkta eğer tümör yüksek pelvis yerleşimli ise (anal vergeden >10 cm) , iyi bir nodal örnekleme yapılmışsa (>12), radial sınır negatifse (> 2 mm), radyoterapi gerekmez (96,97). Tüm diğer evre 2 ve evre 3 tümörlerde kemoradyoterapi kullanımı gereklidir.

## 5.7. Metastatik kolorektal kanserde tedavi

Şu anki mevcut tedavi seçenekleri ile metastatik kolorektal kanserde (mKRK) kür elde etmek mümkün değildir. Bir grup seçilmiş hastada komplet cerrahi rezeksiyon bir seçenek olabilir ve uzun vadede sağkalım avantajı sağlar. Bu durum özellikle karaciğer metastazlı ve akciğer metastazlı hastalarda gündeme gelmektedir. Rezektabil lezyon ile başvuran hastalarda primer lezyonla birlikte metastatik odakta cerrahi olarak çıkarılabilmektedir. Agresif tedavi kararı verilen bu hastalarda olası diğer metastatik odakların tespiti için cerrahi işlem öncesi hastalar PET-BT ile değerlendirilmelidir (98,99).

Rezeke edilemeyen lezyonlarda ise radyofrekans ablasyon teknikleri uygun olan hastalarda kullanılabilmektedir (100).

Inoperable mKRK'li hastalarda palyatif tedavi ile; yaşam kalitesini artırmak, semptomları baskılamak, tümör büyümesini yavaşlatmak, potansiyel rezektabil metastazi bulunan hastalarda metastatik odağın küçültülerek cerrahiye uygun hale getirilmesi ve genel sağ kalımın uzatılması amaçlanmaktadır.

Özellikle obstruksiyon, perforasyon, kanama ve ağrı gibi durumlarda palyatif cerrahi müdahaleler yapılmaktadır. Bununla birlikte bu hastalarda postoperatif yüksek morbitide ve mortalite oranları mevcuttur. Cerrahi müdahale yapılamayacak hastalarda obstruksiyon önlenmesi amaçlı endoskopik genişleyebilen metal stentler takılabilir.

Bu hastalarda tedavi seçimi hasta bazlı yapılmalı, kemoterapinin potansiyel yararı ve zararları açısından değerlendirilmelidir. Hastanın performans durumu, beslenmesi, karaciğer fonksiyonu başta olmak üzere organ fonksiyonları gözden geçirilmelidir. Kemoterapi iyi performans durumu olan, organ fonksiyon bozuklukları olmayan ve kemik iliği rezervi yeterli olan hastalara önerilmeli, kötü performans durumu olan hastalarda daha az agresif tedaviler ve destek tedaviler düşünülmelidir.

Metastatik hastalıkta sistemik tedavi başlandığında, tedavi tümör refraktör olana kadar, toksitide tedaviyi bırakmayı gerektirene kadar veya hastanın çekilmesine kadar devam edilmelidir.

MKRRK' li hastalarda uzun zaman 5-FU tedavide tek etkin ilaç olarak kullanılmıştır. Son zamanlarda irinotekan, oksalipilatin, bevacizumab, cetuxumab, panitumumab, aflibercept ve regorafenidin kullanıma girmesi ile tedavi seçenekleri artmıştır. Kombine tedaviler ile destek tedavi ile ortalama 6 ay olan sağkalım günümüzde 2 yıla kadar uzatılmıştır.



## 6. MATERYAL VE METOD

### 6.1. İstatistiksel Analiz

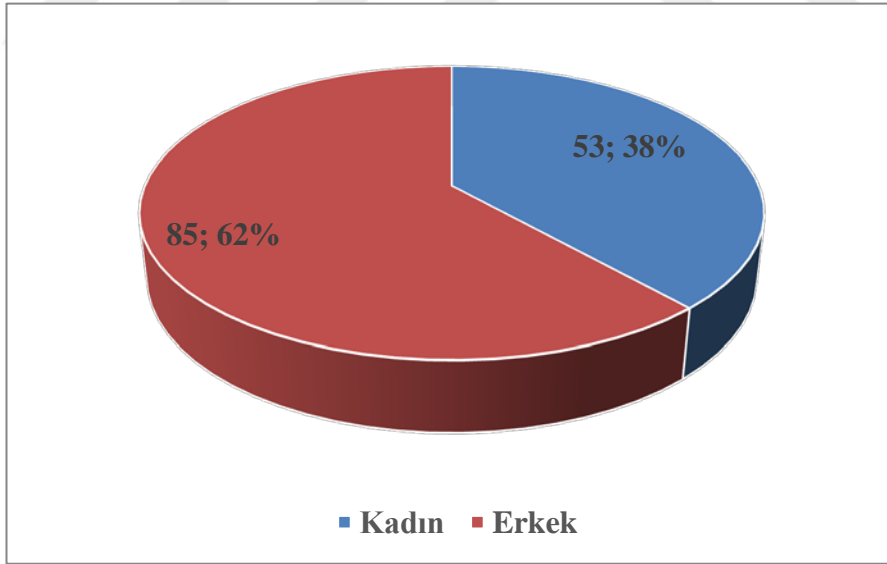
Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tüm değişkenlere ilişkin tanımlayıcı ölçüler hesaplandı. Sürekli sayısal değişkenler ortalama±ss (medyan, min, maks); niteliksel ölçekli değişkenler ise frekans ve yüzde oranı şeklinde tablolar ile sunuldu. Oransal ölçekli değişkenler yalnızca yaş ve tümör çapıydı. Hastaların ilk tanı tarihi ile son kontrol tarihleri arasındaki süre ay cinsinden hesaplandı. Yaş ve süre değişkenlerinin normal dağılıma uyduğu, ancak tümör çapı değişkeninin normal dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov analiz yöntemi ile anlaşıldı. Bağımsız iki grup karşılaştırması için Student t-testi, çoklu grup durumunda tek yönlü varyans analizi tercih edildi. Normal dağılım göstermeyen tümör çapı karşılaştırmalarında Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis parametrik olmayan analiz yöntemleri kullanıldı. İkili karşılaştırma sonuçlarının anlamlılık göstergesi olarak tablolarda üstel küçük harfler kullanıldı. Süre değişkeni ile genel sağ kalım ve hastalısız sağ kalım durumlarını tespit etmek üzere log rank testini içeren Kaplan-Meier sağ kalım analizi tercih edildi. Hastalara ait bilgilerden sağ kalım üzerine etki eden faktörlerin tespit edilmesi amacıyla Cox regresyon yöntemi uygulandı ancak anlamlı model elde edilmedi. Analizlerin tamamında tip-I hata düzeyi %5 kabul edilerek  $p<0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 6.2. Bulgular

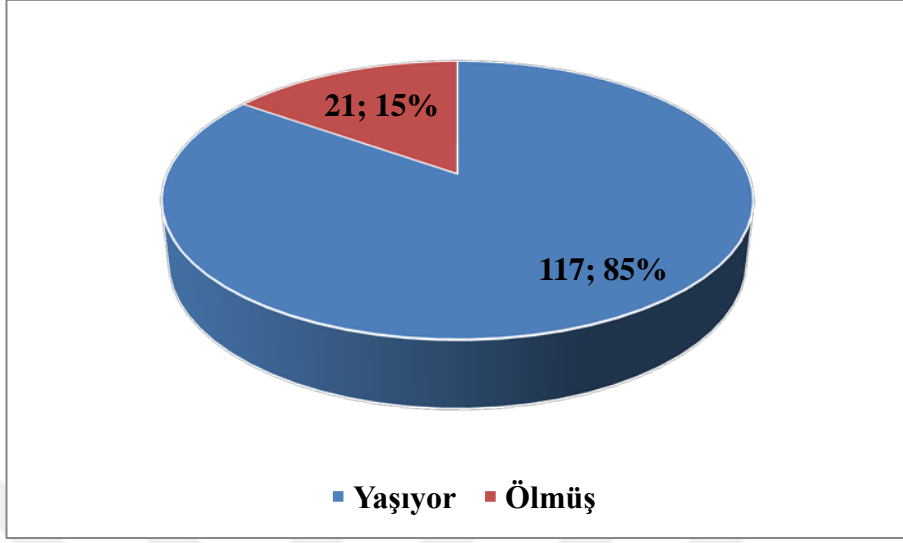
Çalışmamıza toplam 138 kolon kanseri vakası dahil edildi. Belirli süre içerisinde çalışma kriterlerine uyan hastaların tamamı alındığından öncesinde örneklem belirleme ve güç analiz yapılmadı. Hastaların %61,6'sı erkek (n=85), %38,4'ü (n=53) kadındı (Şekil 4). Hastaların %15,2'si (n=21) çalışma süresi içerisinde öldüler (Şekil 5). Büyük oranda (%83,3; n=115) hastanın ki-67 indeksine bakılmamıştı. Bakılanların %65'i (n=15) düşük indekse (% 50'den düşük), geriye kalanı yüksek (n=8) indekse (% 50'den yüksek) sahipti. Alkol (%12,3; n=17) ve sigara (%37; n=51) kullanım oranı genel olarak düşüktü. En yüksek oranda (%66,7; n=92) grade iki tümörler görülürken sonrasında sırasıyla %23,9 (n=33) grade 1, %5,1 (n=7) grade 3 ve %4,3 (n=6) grade 4 tümörler mevcuttu (Şekil 6).

Tümör lokalizasyonu en yüksek oranda (%37) rektosigmoid kolonda görüldü. Sigmoid kolon (%19,6) ve çekumda (%14,5) oranları ile bulunurken çıkan ve inen kolon, transfer kolon, splenik fleksura ve hepatic fleksurada %10'un altında oranlarda saptanmıştı.

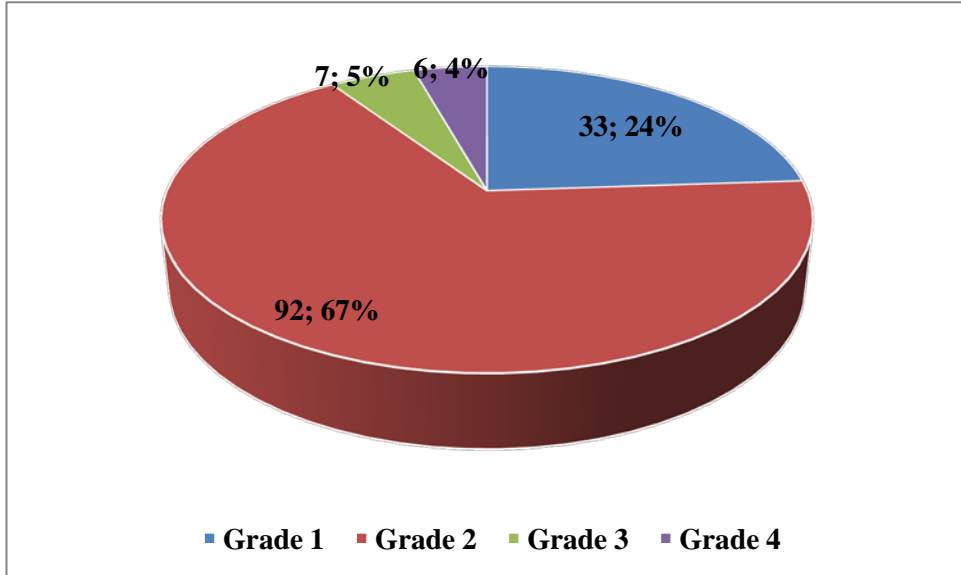
Hastaların büyük çoğunluğu (%87; n=120) acil operasyona alınmamıştı. Alınan 18 hastanın yarıdan fazlası (n=11) ileus, geriye kalanı (n=7) ise perforasyon nedeni ile opere edilmişlerdi. Hastaların yaklaşık üçte biri (%29,7; n=41) takip edilememişti. Edilenlerin büyük çoğunluğu (%57,2; n=79) hastaliksız yaşadı. Ancak 18 hastada yeniden nüks görüldü (Şekil 7). Hastaların yaş ortalaması genel olarak 66, aynı şekilde medyan değeri de 66 olarak hesaplandı. Kadın hastaların yaş medyanı erkeklere göre 2 yıl daha fazlaydı. Tümör çapı ortalamaları kadın ve erkeklerde birbirine yakınken erkeklerde çap medyan değeri 5,5 cm, kadınlarda ise 4 cm olarak bulundu.



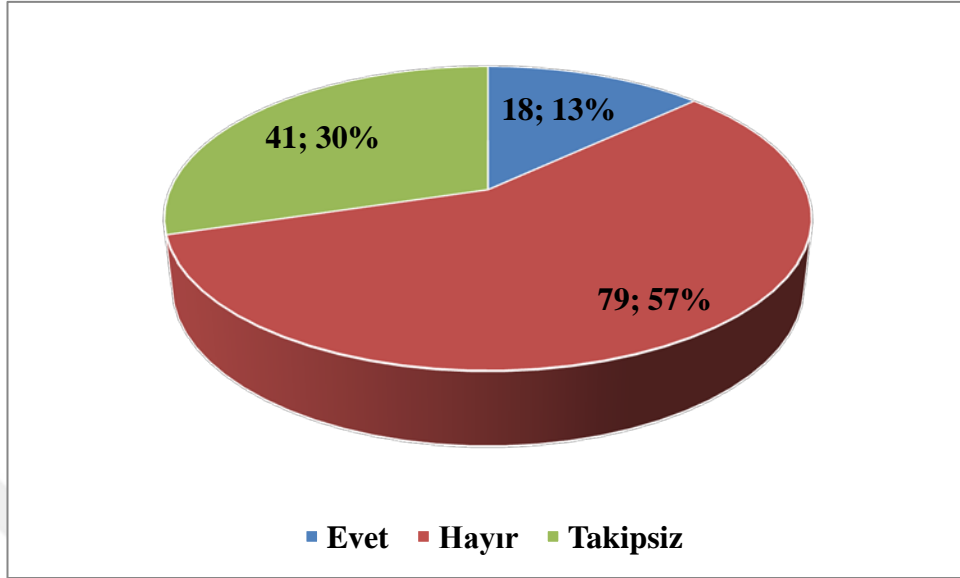
**Şekil 6 Hastaların cinsiyetlerine göre oranları**



Şekil 7 Hastaların sağ kalım oranları



Şekil 8 Hastaların grade oranları

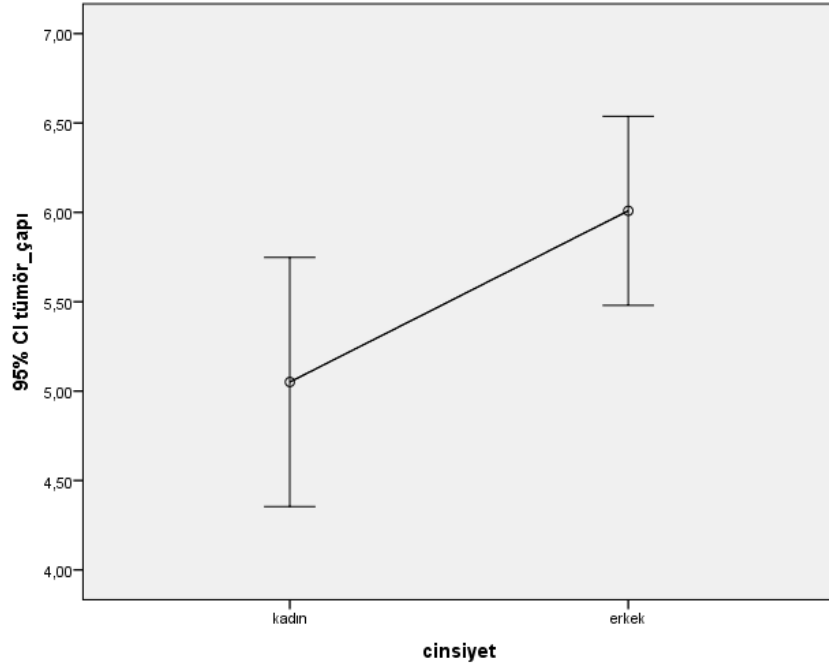


**Şekil 9 Hastaların nüks oranları**

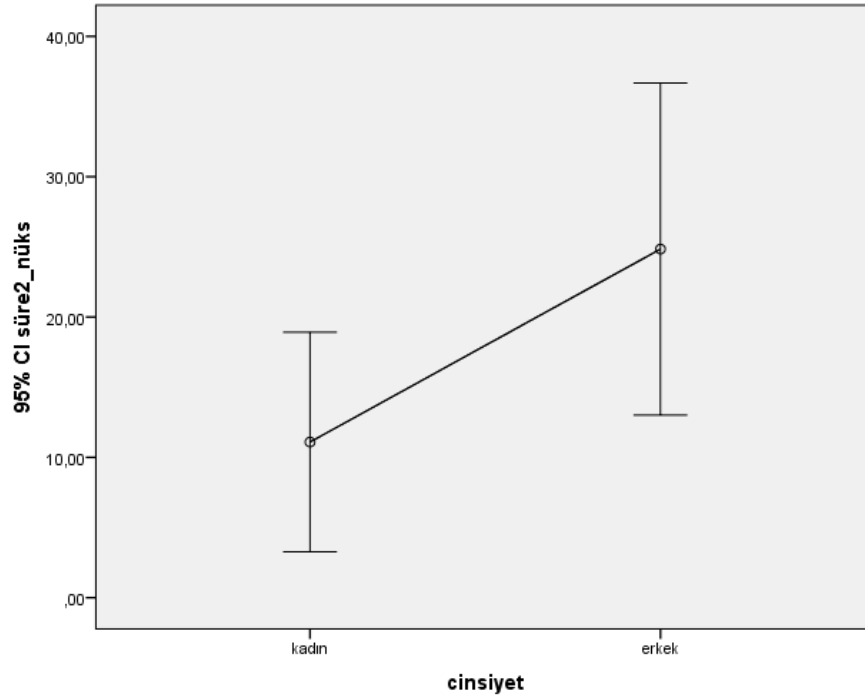
Hastaların karakteristik özellikleri cinsiyet ayrımında karşılaştırıldı (Tablo 6). Kadın ve erkeklerin tümör çapı değerleri arasında anlamlı düzeyde fark vardı. Erkeklerde tümör çapı 1 cm daha büyük olup ortalama  $6,00 \pm 2,39$  cm idi ( $p=0,002$ ) (Şekil 8). Hastalığın nüks etme süresine kadar geçen süre içerisinde belirlenen sağkalım medyanları erkeklerde 22 ay olup kadınlara göre daha yüksekti ( $0,048$ ) (Şekil 9). Ayrıca cinsiyetin mortalite üzerinde anlamlı etkisi tespit edildi ( $p=0,048$ ). Ölen erkeklerin oranı (%20) kadınların oranından (%7,5) daha fazlaydı. Sigara içme oranlarının da cinsiyetten bağımsız olmadığı görüldü ( $p<0,001$ ). Erkeklerin sigara içme oranı %54 iken kadınlarda bu oran %9'da kaldı (Şekil 10).

**Tablo 6 Hastaların cinsiyetlerine göre özellikleri**

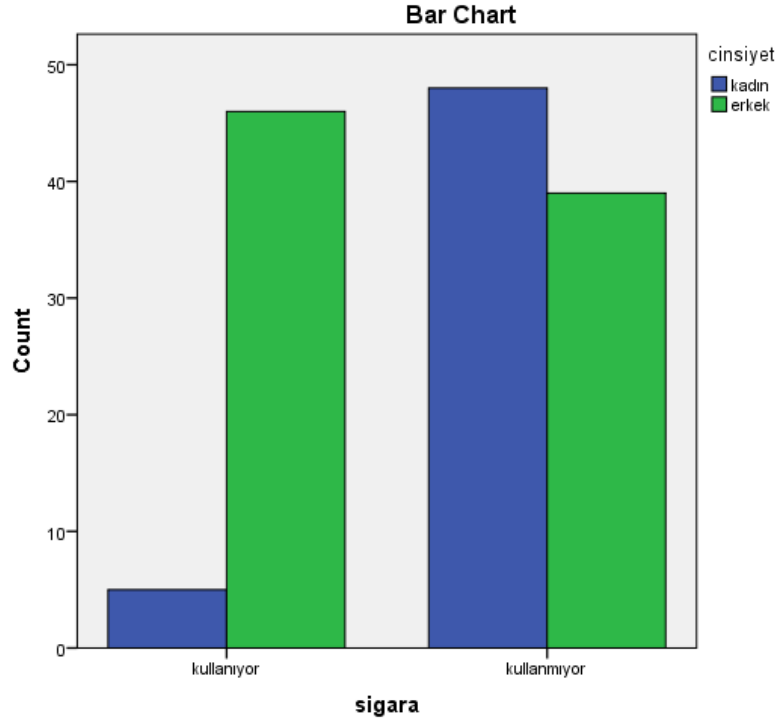
Cinsiyet		Kadın (n=53)	Erkek (n=85)	
		Ortalama±SS (Medyan, min, maks)		p
Yaş	(yıl)	68,39; 85	66; 34; 92	0,539
Tümör çapı	(mm)	5,05±2,52	6,00±2,39	<b>0,002*</b>
Genel Sağkalım süresi	(ay)	43; 4 113	36; 6; 127	0,709
Nüks sağkalım süresi	(ay)	14; 4; 16 (n=5)	22; 1; 77 (n=12)	<b>0,048*</b>
Ex sağkalım süresi	(ay)	31;14;67 (n=4)	28; 6; 99 (n=17)	0,965
Mortalite (n, %)	Yaşıyor	49 (%92,5)	68 (%80)	<b>0,048*</b>
	Ölmüş	4 (%7,5) <sup>a</sup>	17 (%20) <sup>a</sup>	
Ki-67	Düşük	5 (%9,4)	10 (%11,8)	0,873
	Yüksek	4 (%7,5)	4 (%4,7)	
	Bakılmamış	44 (%83)	71 (%83,5)	
Alkol	+	4 (%7,5)	13 (%15,3)	0,180
	-	49 (%92,5)	72 (%84,7)	
Sigara	+	5 (%9,4) <sup>a</sup>	46 (%54,1) <sup>a</sup>	<b>&lt;0,001*</b>
	-	48 (%90,6) <sup>b</sup>	39 (%45,9) <sup>b</sup>	
Grade	1	15 (%28,3)	18 (%21,2)	0,872
	2	32 (%60,4)	60 (%70,6)	
	3	3 (%5,7)	4 (%4,7)	
	4	3 (%5,7)	3 (%3,5)	
Acil operasyon	Evet	7 (%13,2)	11 (%12,9)	0,964
	Hayır	46 (%86,8)	74 (%87,1)	
Nüks	Evet	6 (%11,3)	12 (%14,1)	0,818
	Hayır	33 (%62,3)	46 (%54,1)	
	Takipsiz	14 (%26,4)	27(%31,8)	



**Şekil 10 Hasta cinsiyetlerine göre tümör çapı ortalamaları**



**Şekil 11 Hastaların cinsiyetlerine göre nüksetme süresi ortalaması**

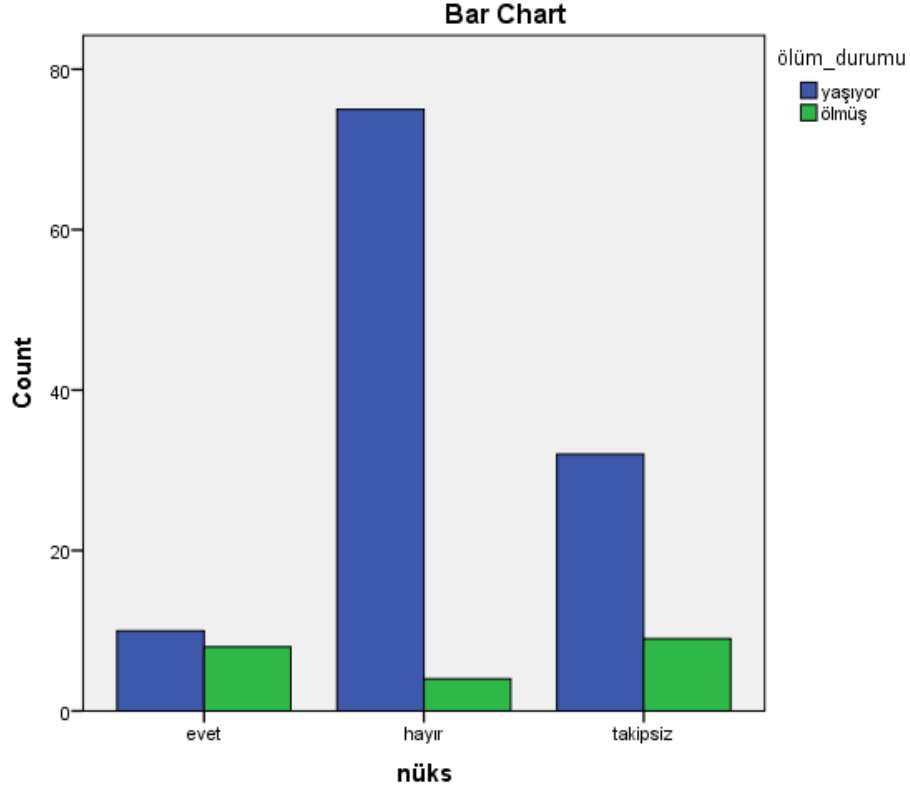


**Şekil 12 Hasta cinsiyetlerinin sigara kullanım oranları**

Tablo 7’de çalışma süresince ölen ve sağ kalan hastaların tanımlayıcı ölçüleri verildi. Yalnızca hastalığın nüks etmesi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki tespit edildi ( $p=0,001$ ). Hastalığı nüks edenlerde ölenlerin oranı (%38) yüksek iken sağ kalanlarda (%8) olarak hesaplandı (Şekil 11). Sağ kalımın alkol ve sigara kullanımı, tümör evresi, ki-67 indeksi ve yaş gibi değerleri ile ilişkisi bulunmadı.

**Tablo 7 Sağ kalan ve ölen hastaların tanımlayıcı özellikleri**

Exitus		Yaşıyor (n=117)	Ölmüş (n=21)	p
		Ortalama±SS (Medyan, min, maks)		
Yaş	(yıl)	66; 34; 92	73; 39; 91	0,115
Tümör çapı	(mm)	5,71±2,52	5,08±2,17	0,330
Genel Sağkalım süresi	(ay)	42; 4; 127	24; 8; 127	0,375
Nüks sağkalım süresi	(ay)	21;4;35 (n=9)	16;1;77 (n=8)	0,673
Ex sağkalım süresi	(ay)		28;6;99 (n=21)	---
ki-67	Düşük	15 (%12,8)	0 (%0)	0,167
	Yüksek	6 (%5,1)	2 (%9,5)	
	Bakılmamış	96 (%82,1)	19(%90,5)	
Alkol	+	17 (%14,5)	0 (%0)	0,063
	-	100 (%85,5)	21(%100)	
Sigara	+	40 (%34,2)	11(%52,4)	0,113
	-	77 (%65,8)	10(%47,6)	
Grade	1	28 (%23,9)	5 (%23,8)	0,512
	2	77 (%65,8)	15(%71,4)	
	3	6 (%5,1)	1 (%4,8)	
	4	6 (%5,1)	0 (%0)	
Acil operasyon	Evet	18 (%15,4)	0 (%0)	0,115
	Hayır	99 (%84,6)	21 (%100)	
Nüks	Evet	10 (%8,5) <sup>a</sup>	8(%38,1) <sup>a</sup>	<b>0,001*</b>
	Hayır	75 (%64,1) <sup>b</sup>	4(%19,0) <sup>b</sup>	
	Takipsiz	32 (%27,4)	9 (%42,9)	

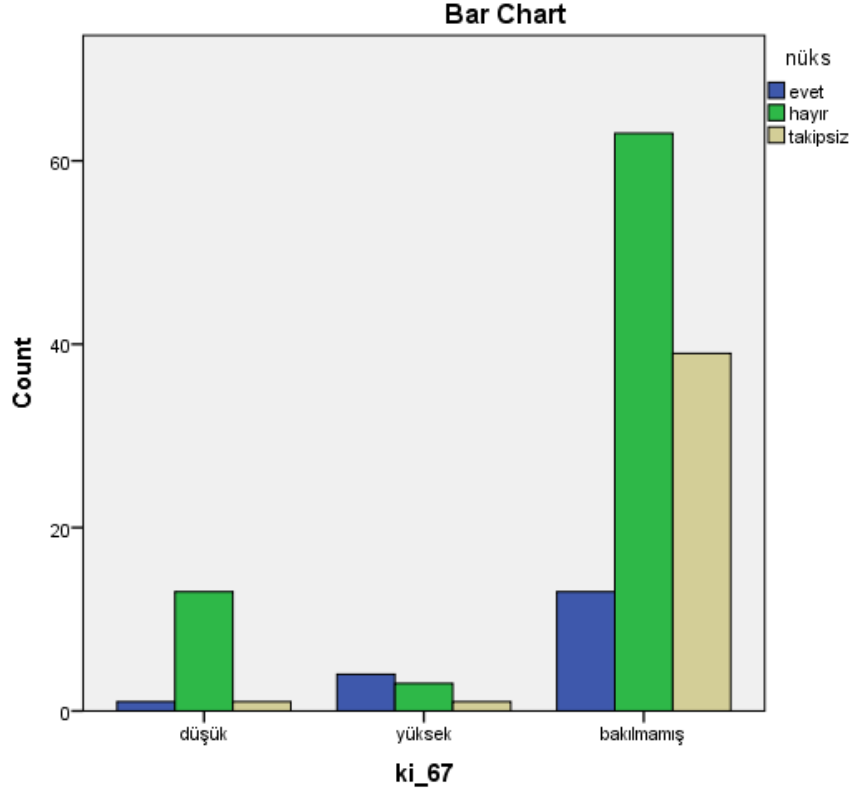


**Şekil 13 Hastalığın nüks etme durumuna göre sağkalım oranları**

Çalışmaya alınan gruptan hastalıklı ve hastaliksız yaşayanların özellikleri karşılaştırıldı (Tablo 8). Yaş medyanları, tümör çapı ve genel sağ kalım sürelerinin farklı olmadığı görüldü. Yalnızca ki-67 indeksi oranları ilişkili bulundu ( $p=0,007$ ). İndeksi yüksek olan hastalarda nüks oranı (%22) hastaliksız yaşayanlara (%4) göre oldukça yüksekti (Şekil 12). Hastalıklı yaşam alkol, sigara gibi faktörlerden etkilenmedi. Ayrıca tümör gradesi açısından hastalıklı ve hastaliksız yaşayan kişiler arasında fark yoktu.

**Tablo 8 Hastalıklı ve hastaliksız yaşayan kişilerde tanımlayıcı özellikler**

Nüks		Evet (n=18)	Hayır (n=79)	
		Ortalama±SS (Medyan, min, maks)		p
Yaş	(yıl)	64; 45; 85	66; 35; 92	0,703
Tümör çapı	(mm)	5,47±2,61	5,51±2,26	0,798
Genel sağkalım süresi	(ay)	31; 4; 127	42; 6; 127	0,448
Nüks sağkalım süresi	(ay)	17; 1; 77		---
Ex sağkalım süresi	(ay)	35; 11; 99	5; 1; 13	0,539
ki-67	Düşük	1 (%5,6)	13 (%16,5)	<b>0,007*</b>
	Yüksek	4 (%22,2) <sup>a</sup>	3 (%3,8) <sup>a</sup>	
	Bakılmamış	13 (%72,2)	63 (%79,7)	
Alkol	+	1 (%5,6)	13 (%16,5)	0,734
	-	17 (%94,4)	66 (%83,5)	
Sigara	+	8 (%44,4)	26 (%32,9)	0,510
	-	10 (%55,6)	53 (%67,1)	
Grade	1	5 (%27,8)	18 (522,8)	0,642
	2	11 (%61,1)	54 (%68,4)	
	3	2 (%11,1)	4 (5,1)	
	4	0 (%0)	3 (%3,8)	
Acil operasyon	Evet	1 (%5,6)	7 (%8,9)	0,117
	Hayır	17 (%94,4)	72 (%91,1)	



**Şekil 14 Hastaların KI-67 indeksine göre nüks durumları**

Ki-67 indeksinin düşük ve yüksek olması üzerinde hastaların genel özelliklerinin anlamlı etkisi saptanmadı. İndeksi yüksek olanlarda tümör çapı daha yüksekti. İndeksi düşük olanlarda ise genel sağ kalım süresi medyanı daha yüksekti. Sigara ve alkol kullanım oranları farklı değildi. Tümör gradesi genellikle grade 2’de yoğunlaşmıştı. İndeksi düşük olanlarda 3. ve 4. grade hasta yoktu (Tablo 9).

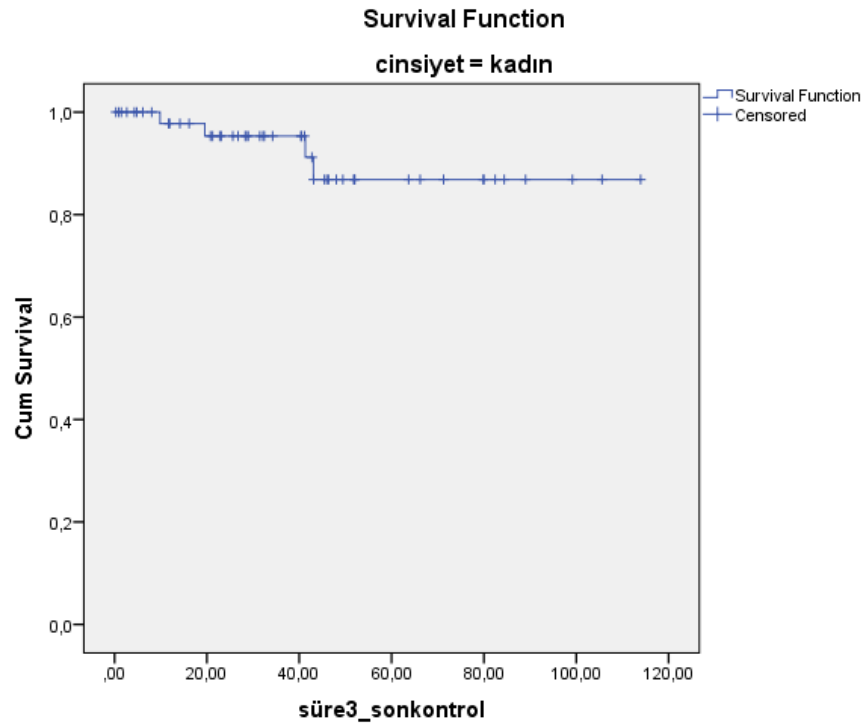
**Tablo 9 ki-67 indeksi bakılan hastalarda tanımlayıcı özellikler**

KI-67		Düşük (n=15)	Yüksek (n=8)	
		Ortalama±SS (Medyan, min, maks)		p
Yaş	(yıl)	66; 48; 84	63; 51; 71	0,305
Tümör çapı	(mm)	5,70±2,90	6,07±3,30	0,955
Genel sağkalım süresi	(ay)	36; 15; 72	25; 19; 83	0,813
Nüks sağkalım süresi	(ay)		16; 14; 21	0,497
Ex sağkalım süresi	(ay)		22; 22; 23	0,472
Alkol	+	1 (%6,7)	0 (%0)	0,284
	-	14 (%93,3)	8(%100)	
Sigara	+	4 (%26,7)	4(%50,0)	0,578
	-	11 (%73,3)	4 (%50,0)	
Grade	1	4 (%26,7)	1 (%12,5)	0,419
	2	11 (%73,3)	6 (%75,0)	
	3	0 (%0)	1 (%12,5)	
	4	0 (%0)	0 (%0)	
Acil operasyon	Evet	1 (%6,7)	0 (%0)	0,249
	Hayır	14 (%93,3)	8 (%100)	

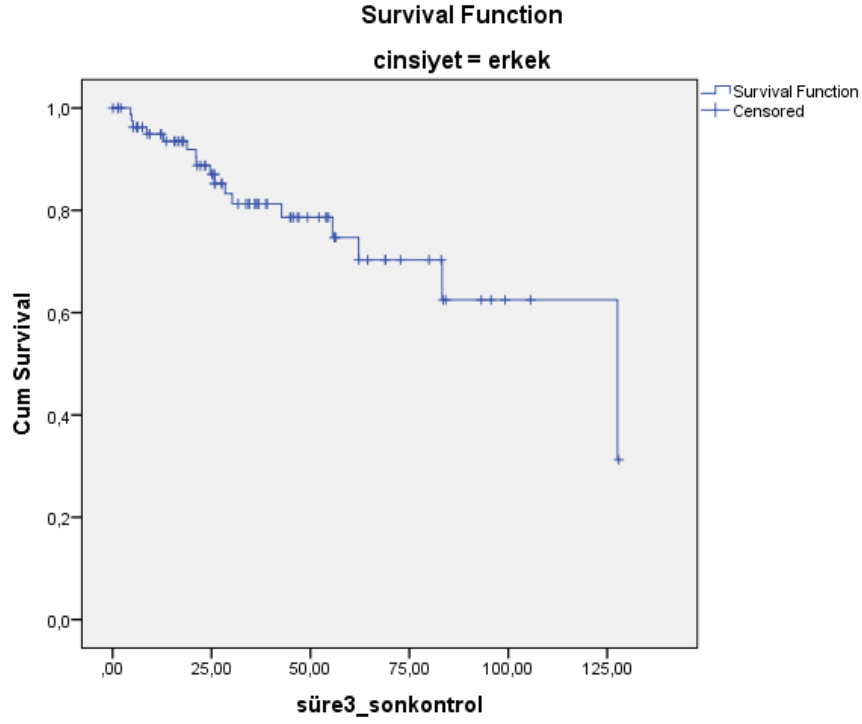
Hastaların genel sağkalım süreleri cinsiyetler ayrımında incelendi (Tablo 10). Tüm hastalara ait tahmini genel sağ kalım süresinin ortalama 102,82±5,16 (92,70-112,93 %95 CI) ay olduğu belirlendi. Kadınların tahmini sağ kalım süreleri (103,23±5,08 ay) erkeklere (95,89±6,99 ay) göre daha uzundu. Ayrıca kadınlarda yalnızca 4, erkeklerde ise 17 hasta ex olmuştu. Kadın ve erkelere ait sağ kalım eğrileri Şekil 13 ve 14’de gösterildi. Grafiklerden görüleceği üzere kadınlara ait eğri stabil kalırken erkelere ait eğride sürekli düşüş görüldü.

**Tablo 10 Hastaların cinsiyetlere göre genel sağkalım oranları ve tahmini sağkalım ortalaması**

Sağkalım süresi	Ortalama					
	Toplam (n)	Ex (n)	Sansürlü (n; %)	Tahmin (ay)	Standart Hata	95% CI
Kadın	53	4	49 (%92,5)	103,231	5,080	93,274 113,189
Erkek	84	17	67 (%79,8)	95,896	6,997	82,183 109,610
Genel	137	21	116 (%84,7)	102,820	5,161	92,704 112,936



**Şekil 15 Kadın hastalarda genel sağkalım eğrisi**

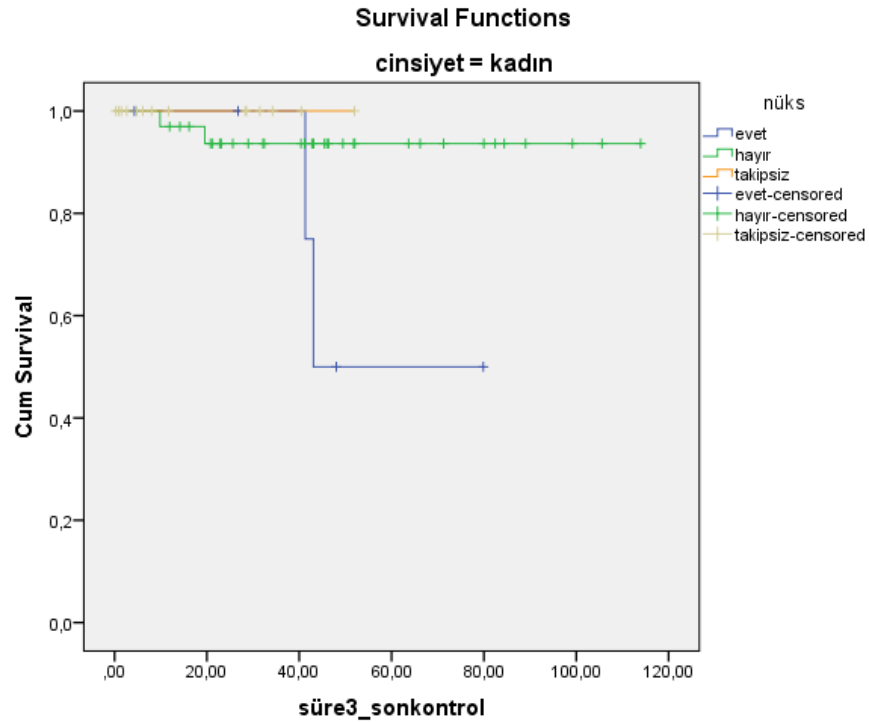


**Şekil 16 Erkek hastalarda genel sağkalım eğrisi**

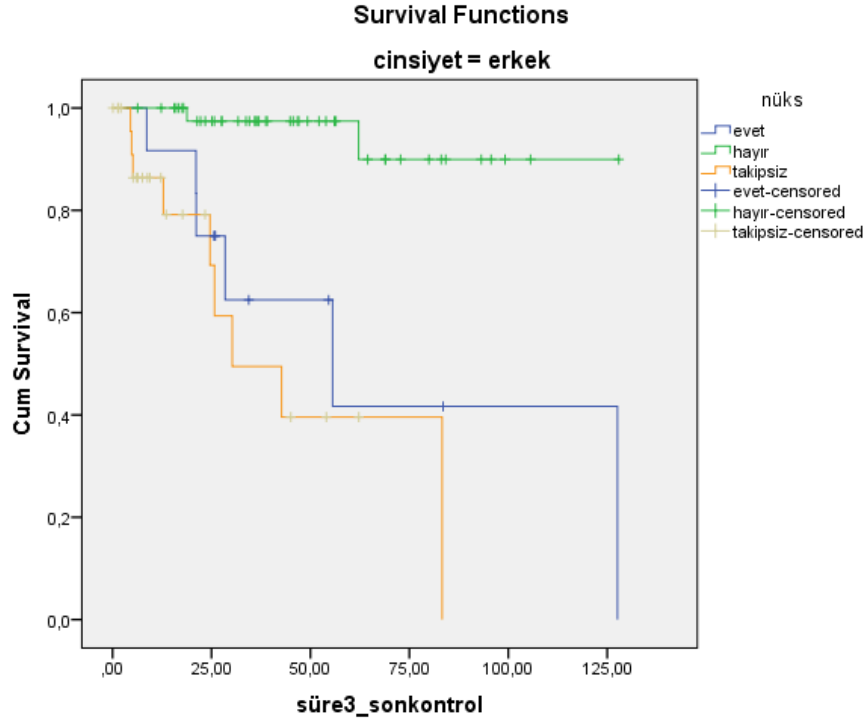
Hastalıklı yaşayanlardan ex olanların oranı erkek ve kadınlarda hastalısız yaşayanlara göre daha yüksekti. Kadınlarda hastalıklı yaşayanlardan ölenlerin oranı %33 iken bu oran erkek hastalarda %50'ye yükselmişti. Ancak hastalısız yaşayanlardan ölenlerin oranları kadın ve erkeklerde birbirine yakındı. Gruplar arasındaki sağkalım farkı Log Rank analizi sonucuna göre anlamlı bulunmadı ( $p=0,556$ ). Şekil 15 ve 16 incelendiğinde hastalığın nüks etmediği durumlarda sağ kalım eğrisinin hastalıklı yaşayanlara göre daha iyi olduğu görülmektedir.

**Tablo 11 Cinsiyetlere göre hastalıklı ve hastaliksız yaşama durumuna göre oranlar**

	Nüks durumu	Toplam (n)	Ex (n)	Sansürlü (n; %)
Kadın	Evet	6	2	4 66,7%
	Hayır	33	2	31 93,9%
	Takipsiz	14	0	14 100,0%
	Toplam	53	4	49 92,5%
Erkek	Evet	12	6	6 50,0%
	Hayır	46	2	44 95,7%
	Takipsiz	26	9	17 65,4%
Genel Toplam	Toplam	84	17	67 79,8%
		137	21	116 84,7%
Log Rank (Mantel-Cox)		Ki-Kare	=0,347	p=0,556



**Şekil 17 Kadın hastalarda nüks durumuna göre sağkalm eğrisi**

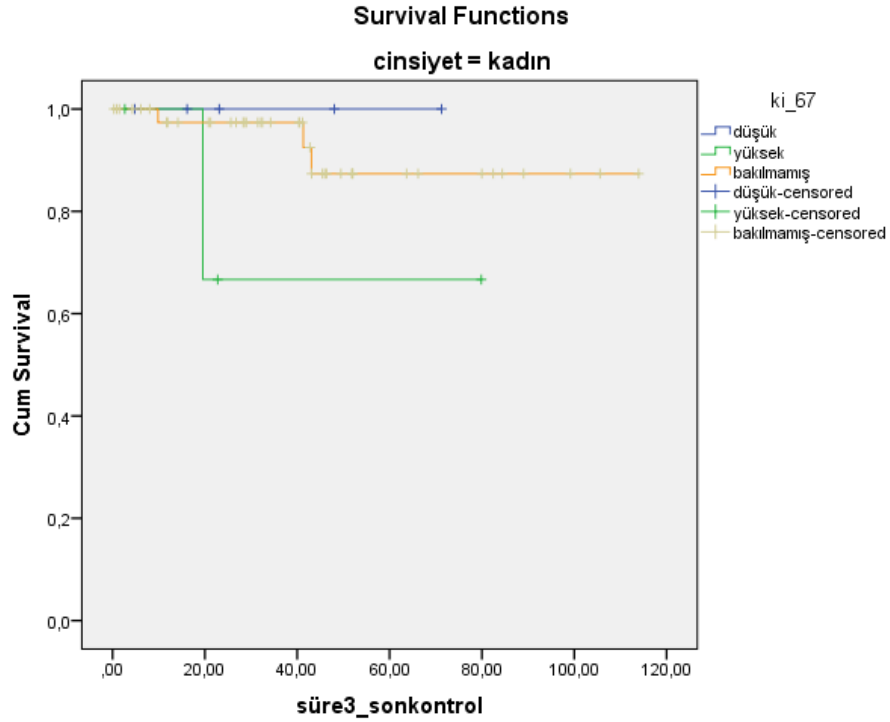


**Şekil 18 Erkek hastalarda nüks durumuna göre sağkalım eğrisi**

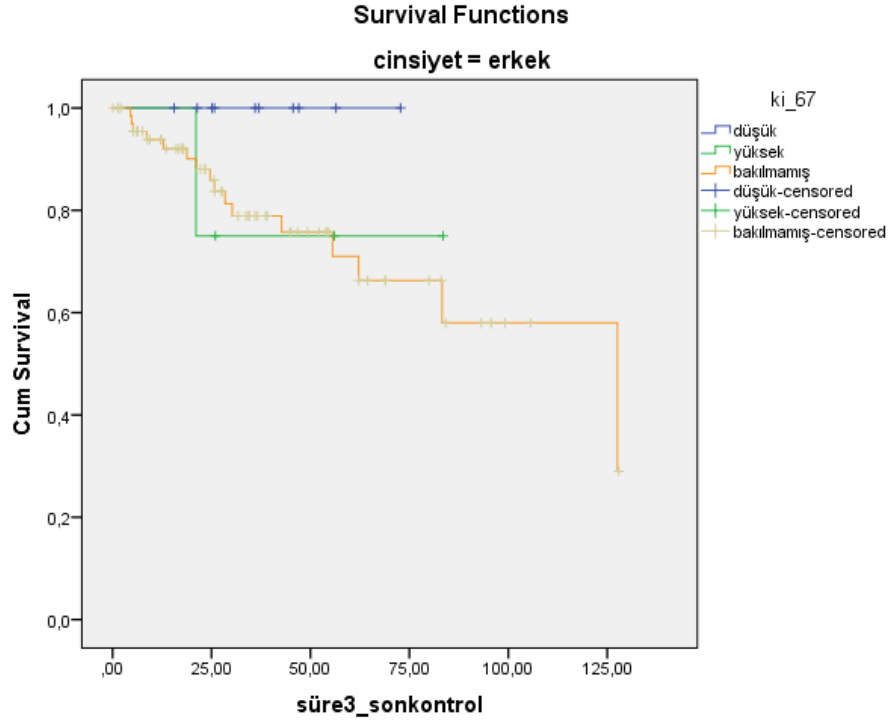
Ki-67 indeksinin düşük ve yüksek bulunduğu gruplar arasında sağ kalım süreleri karşılaştırıldı (Tablo 12). Log Rank analizine göre gruplar arasında sağ kalım yönünden anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,187$ ). Hem düşük hem de yüksek indeks değeri bulunan hastalarda cinsiyetin de etkisi tespit edilmedi. Kadın ve erkeklerde düşük ve yüksek indeks değerlerinde ex oranları tamamıyla aynıydı. Düşük indekse sahip hastalarda ölüm görülmedi. Yüksek indekse sahip hastalarda ise sansürlü veri oranları %75 idi. Ancak çok sayıda hastanın bakılmayan indeks değeri olduğundan yorum yapmanın güç olduğuna karar verildi. Çünkü yalnızca 23 hastanın indeks değeri bilgisi vardı. Bu durum sağ kalım eğrilerinde görülmektedir (Şekil 17 ve 18).

**Tablo 12 Cinsiyetlere göre ki-67 indeksi durumuna göre sağkalm oranları**

	Ki-67	Toplam (n)	Ex (n)	Sansürlü (n; %)	
Kadın	Düşük	5	0	5	100,0%
	Yüksek	4	1	3	75,0%
	Bakılmamış	44	3	41	93,2%
	Toplam	53	4	49	92,5%
Erkek	Düşük	10	0	10	100,0%
	Yüksek	4	1	3	75,0%
	Bakılmamış	70	16	54	77,1%
Genel Toplam	Toplam	84	17	67	79,8%
Log Rank (Mantel-Cox)		Ki-Kare	=1,741		p=0,187



**Şekil 19 Kadın hastalarda ki-67 indeksine göre sağkalm eğrisi**

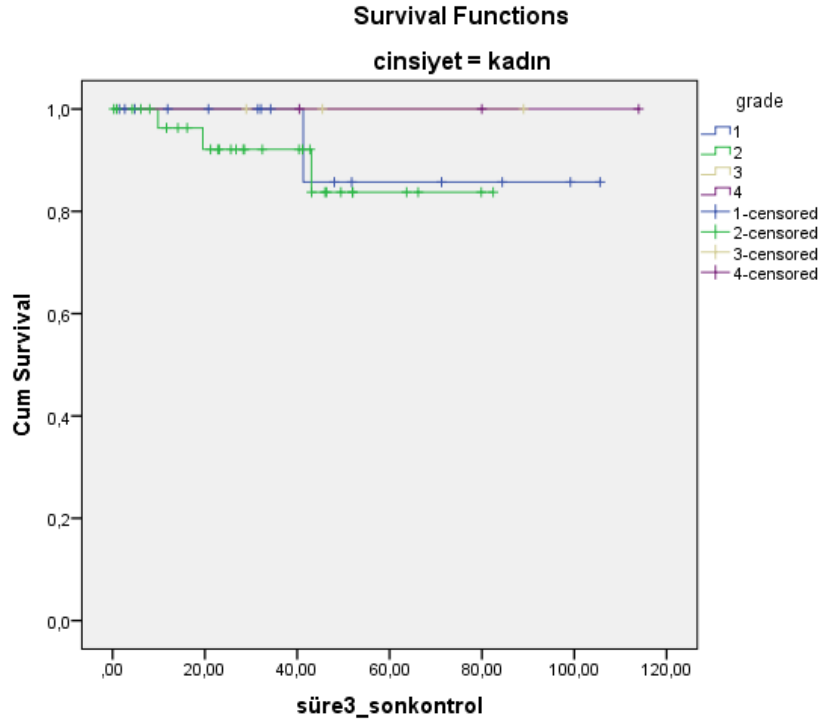


**Şekil 20 Erkek hastalarda ki-67 indeksine göre sağkalım eğrisi**

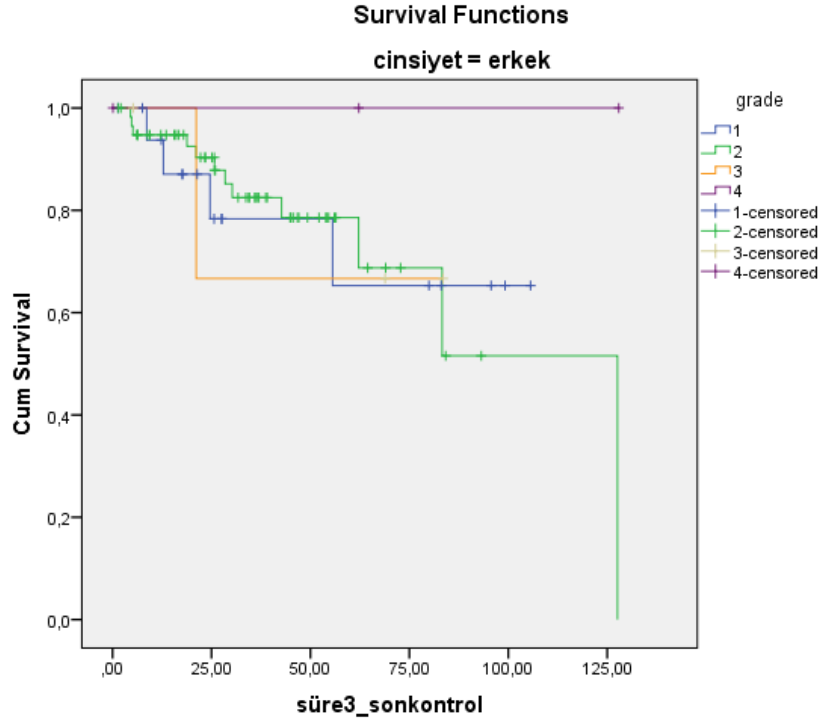
Tümör gradelerine göre sağ kalım analizleri yapıldı (Tablo 13). Grade grupları arasında sağ kalım yönüyle anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,233$ ). Kadın ve erkek hastalarda 3. ve 4. grade ait ölüm oranları birbirine yakın iken 1. ve 2. gradede bulunan hastalardan sağ kalanların oranı (yaklaşık %90) kadınlarda daha yüksekti. Erkeklerin oranı %80 civarındaydı. Yüksek evrelerde bulunan hasta sayıları azdı. En fazla hasta oranı 2. grade idi. Şekil 19’da gösterilen sağ kalım evreleri incelendiğinde gradeler arasında belirgin bir fark görülmezken, erkek hastalara ait olan Şekil 20 incelendiğinde genel sağ kalım eğrisinde olduğu gibi evre 2 ve 3’te sürekli düşüş görüldü.

**Tablo 13 Cinsiyetlere göre tümör gradesi sağkalım oranları**

	Grade	Toplam (n)	Ex (n)	Sansürlü (n; %)
Kadın	1	15	1	14 93,3%
	2	32	3	29 90,6%
	3	3	0	3 100,0%
	4	3	0	3 100,0%
	Toplam	53	4	49 92,5%
Erkek	1	18	4	14 77,8%
	2	59	12	47 79,7%
	3	4	1	3 75,0%
	4	3	0	3 100,0%
	Toplam	84	17	67 79,8%
Genel Toplam		137	21	116 84,7%
Log Rank (Mantel-Cox)		Ki-Kare	=1,425	p=0,233



**Şekil 21 Kadın hastalarda tümör evresine göre sağkalım eğrileri**



**Şekil 22 Erkek hastalarda tümör evresine göre sağkalım eğrileri**

## 7. TARTIŞMA

Kolorektal kanserler görülme sıklığı açısından ülkemizde ve dünyada üçüncü sırayı almakta olup, gastrointestinal sistemin en sık görülen kanserleridir (48,49,50). Kansere bağlı morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri olmasına rağmen kolorektal kanserler; erken tanı ile küratif tedavi edilebilen tümörlerdir. Son zamanlarda tarama programlarının yaygınlaşması, tanı yöntemlerinin gelişmesi, yeni cerrahi teknikler, yeni sistemik tedaviler ve radyoterapinin kullanılması ile kolon kanseri erken evrede yakalanmakta ve yüksek sağ kalım oranları yakalanmaktadır (51,52,53,54).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemiz için de kolorektal kanserler önemli bir sağlık problemidir. Bu çalışmada 2004 ile 2014 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvuran, kolorektal kanserli 138 hastanın verilerini inceledik. Prognostik faktör olarak bilinen cinsiyet, yaş, sigara, alkol kullanımı, tümörün boyutu, tümörün gradesi, tümörün lokalizasyonu, acil operasyon öyküsünün olup olmaması ve ki 67 indeksinin ve nüksün sağkalım sürelerine etkilerini değerlendirilmeyi amaçladık.

Kolon kanseri sıklığı erkeklerde biraz daha fazla görülmektedir (55,56,57,58). Diyarbakırlıoğlu ve ark. (59) tarafından 209 hasta ile yapılan çalışmada erkeklerin kadınlara oranı 1.5:1 olarak bulunmuştur; çalışmamızda da benzer olarak hastaların 85'i erkek (%61,6), 53'ü kadındı (%38,4). Hain-Shiang ve ark. (60) tarafından yapılan 2082 hastalık çalışmada erkek cinsiyet kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Çalışmamızda cinsiyete göre HSK süreleri erkeklerde kadınlardan daha iyi olmasına rağmen erkek cinsiyette mortalite oranları %20 kadın cinsiyette ise %7.5 olarak tespit edilmiştir. Yani çalışmamızda erkek cinsiyet kötü prognostik faktör olarak tespit edilmiştir.

Kolorektal kanser sıklığı 50 yaşından sonra artmakta olup 65-75 yaş arasında pik yapmaktadır (55,61,62,63). Bizim çalışmamızda da median yaş 66 yıl olarak bulunmuş olup literature ile uyumlu olduğu görüldü. Fietkau ve ark. (64) tarafından yapılan çalışmada ilerleyen yaşla birlikte kolorektal kanser sıklığı artarken sağkalım oranlarında anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Alici ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada 40 yaş öncesi ve 40 yaş üzeri hastalar karşılaştırılmış olup çalışma sonucunda gruplar arasında sağkalım açısından anlamlı fark tespit edilememiştir (62).

Bizim çalışmamızda da ilerleyen yaş ile mortalite rakamsal olarak artıyor gibi gözüksede istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir.

Sigara kullanımı kanserojen olan maddeler arasında en iyi tanımlanmış olanıdır (65). Sigara içimi hem KRK gelişimi için risk oluşturmakta hem de KRK'den ölümlerle ilişkilendirilmektedir. Sigara içimi ayrıca yüksek riskli adenomatöz polip gelişimi için de risk teşkil etmektedir (66). Çalışmamızda erkeklerin sigara içme oranı %54 iken kadınlarda bu oran %9 olarak tespit edilmiş olup sigara kullanımının mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir. Alkol kullanımının KRK gelişmesi riski artırdığını gösteren çalışmalar yapılmıştır (67). Bizim çalışmamızda alkol kullanımının prognoz üzerine etkisi tespit edilememiş olup bu durum toplumumuzda alkol kullanım oranlarının düşük olmasına bağlanmıştır.

Tümör çapı ile prognoz arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar varsa da, bir çok çalışmada tümör çapı ile prognoz arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür (68,69,70). Park ve ark. tarafında 2230 hastada yapılan çalışmada tümör çapının prognozla ilişkisi tespit edilememiştir (71). Bizim çalışmamızda da tümör çapının prognozla ilişkisiz olduğu tespit edilmiştir.

Tümör gradinin prognoz ile ilişkisi vardır (68,69,72,73,74). Mekele ve ark tarafından yapılan 50 yaş altı hastalarda prognostik faktörlerin araştırıldığı çalışmada, histolojik grade lokal nüks ve GSK için önemli bir faktör olarak tespit edilmiştir (75). Gill ve ark. tarafından yapılan evre 2 ve evre 3 hastalardaki çalışmada gradinin prognoza etkisi tespit edilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda grade ile prognoz arasında ilişki olmadığı tespit edilmiştir. Wang ve ark. tarafından yapılan lenf nodu pozitif hastalarda prognostik faktörlerin araştırıldığı çalışmada grade ile prognoz arasında ilişki tespit edilememiştir. Benzer olarak bizim çalışmamızda da grade ile prognoz arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

Kolorektal kanserlerde önceleri sol kolon ve rektum lokalizasyonu daha sık görülürken, son yıllarda sağ kolon kanserlerinde daha erken tanı aldıkları için artış mevcuttur. Primer tümör yerleşim yerinin prognoza etkisi ile ilişkili çeşitli çalışmalar yapılmıştır (76,77,78). Burton ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 4 yıllık sağ kalım oranlarına bakıldığında sağ kolon ve sol kolon kanserleri arasında anlamlı fark tespit edilememiştir.

Çalışmamızda da literature ile uyumlu olarak tümör lokalizasyonu en yüksek oranda rektosigmoid kolonda görüldü. Sağ kolon tümörleri ise % 15 kadar olup çok düşük oranda tespit edildi. Çalışmamızda sağ kolon kanserli hasta sayısı az olduğu için istatistiksel analiz yapılamadı.

Kolorektal kanserli hastalarda başlıca akut semptomlar obstrüksiyon ve perforasyondur (79). Literatürde % 10 hastanın obstrüksiyon ile başvurduğu bildirilmiştir (80,81). Obstrüksiyon ile prezentasyonun kötü prognostik faktör olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (77,82,83,84). Alcobendans ve ark.(84) tarafından acil cerrahi yapılan hastalarda perforasyonun kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda % 13 hasta acil operasyona alınmış olup literatürden farklı olarak en sık acil semptom ileus olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda ikinci en sık acil semptom ise perforasyon olarak bulunmuştur. Yine literatürden farklı olarak çalışmamızda acil operasyon öyküsünün sağkalım üzerine etkisi tespit edilememiştir. Bu durum hasta sayısının azlığına bağlandı.

## 8. SONUÇLAR

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğinde 2004-2014 yılları arasında takipli evre 2 kolon kanserli hastarda prognoza etki eden faktörlerin incelenmesine yönelik retrospektif değerlendirme yapılmıştır. Buna göre;

138 kolon kanserli hasta çalışmaya alındı.

Hastaların 85'i (% 61) erkek olup , erkeklerde mortalite oranı kadınlardan daha yüksek tespit edildi.

Hastaların yaş ortalaması 66 olarak hesaplandı.

Medyan takip süresi 42 ay (minimum 4-maksimum 127) bulundu.

Beş yıllık tahmini sağ kalım süresi ortalama 102,8 ay (% 95 CI; 92,7-112,9)

Takip süresince 138 hastanın 21'inde (% 15) ölüm gerçekleşti.

138 hastanın 18'inde hastalık tekrarladı. Hastalıklı yaşayanlarda mortalite oranları hastaliksız yaşayanlara göre daha yüksek tespit edildi.

Tümör en yüksek oranda % 37 rektosigmoid kolonda, daha sonra % 20 oranda sigmoid kolonda yerleşim göstermekte idi.

En yüksek oranda grade 2 tümörler tespit edildi. Farklı gradelerdeki hastalarda sağkalım açısından belirgin farklılık tespit edilemedi.

Hastaların % 37'si sigara, % 12'si alkol kullanmakta olup oranlar düşüktü. Sigara kullanımı erkeklerde daha belirgindi. Sigara ve alkol kullanımının sağ kalımla ilişkisi bulunamadı.

23 hastada ki-67 indeksine bakılmıştı. Ki-67 indeksi yüksek olan hastalarda nüks oranları artmış tespit edildi.

## 9. KAYNAKLAR

1. Bilir N. Cancer frequency in Turkey. *Cancer* 1981; 11: 93-97.
2. Bozkurt K, Bektaş SS, Doğru N, Cancer Statistics of Şırnak City. *Türk Patoloji Derg* 2011; 27: 230-234
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11
4. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg*, 1985;72(9):p. 698-702
5. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*, 2005;47(2): p. 141-6
6. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol* 2003;16(4):376-88.
7. 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.
8. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new AJCC sixth edition staging. *JNCI* 2004;96(19):1420-4
9. Buğra D. Kolon Anatomisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği*; 2003.s.21-30.
10. Pedro LP, Efrain BC, Isabel A, Antonio M et al: Prognostic significance of circumferential margin involvement in Rectal Adenocarcinoma Treated With preoperative Chemoradiotherapy and Low Anterior Resection. *Journal of Surgical Oncology* 2005;90:20-25
11. Crawford JM, Kumar V: Robbins Temel Patoloji. In Çevikbağ U. Ağız Boğluğu Gastrointestinal Sistem. 7. ed, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2003: 563-590.

12. John D. Potter and Noralane M. Lindor, *Genetics of Colorectal Cancer*, 2009; (1):5–25.
13. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1893.
14. DeVita, Vincent T. ; Lawrence, Theodore S. ; Rosenberg, Steven A. Devita, Hellman & Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 8th Edition, 2008; 1232–1285.
15. 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.
16. Slattery ML, Edwards SL, Bouccher KM, et al. Lifestyle and colon cancer: An assessment of factors associated with risk. *Am J Epidemiol* 1999;150(8):869-877
17. Claire Bonithon-Kopp, Ole Kronborg, Attilio Giacosa, Ulrich R ath, Jean Faivre and for the European Cancer Prevention Organisation Study Group; Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial *The Lancet*, 2000; 356(9238):1300–1306.
18. Hardy RG, Meltzer SJ & Jankowski JA. ABC of colorectal cancer. Molecular basis for risk factors. 2000; *BMJ* 7265:886-889.
19. Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. 1971. *Dis Colon Rectum* 1993;36:1071
20. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;331:1669.
21. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994;121:241

22. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994; 331: 1694.
23. Bostick RM, Fosdick L, Wood JR, 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.
24. Burt RW. Familial risk and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 793.
25. Kumar, Abbas, Fausto, Mitchell, Robbins Basic Pathology, 8<sup>th</sup> edition, 2007; 15:619–624.
26. Edge SB, Byrd DB, Compton CC, et al., eds. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York:Springer, 2010.
27. Joshua D. I. Ellenhorn, MD, Carey A. Cullinane, MD, Lawrence R. Coia, MD, and Steven R. Alberts, MD, *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, Colorectal and anal cancers*, 2004; 16: 326.
28. Washington K. 7th edition of the *AJCC cancer staging manual: stomach*. *Ann Surg Oncol*, 2010; 17(12): p. 3077-9.
29. Edge, S.B. and C.C. Compton, *The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM*. *Ann Surg Oncol*, 2010; 17(6): p. 1471-4.
30. Michelassi F, Ayala JJ, Balestracci T, Goldberg R, Chapell R, Block GE. Verification of a new clinicopathologic staging system for colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg* 1991; 214(1): p. 11-8.
31. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *College of American Pathologists Consensus Statement* 1999; *Arch Pathol Lab Med*, 2000; 124(7): p. 979-94.

32. Park IJ, Choi GS, Lim KH, Kang BM, Jun SH. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Ann Surg Oncol*, 2009; 16(11): p. 3087-93.
33. 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(8): p. 2076-82.
34. Gosens MJ, Klaassen RA, Tan-Go I et al. Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2007; 13(22 Pt 1): p. 6617-23.
35. Secco GB, Fardelli R, Campora E et al. Primary mucinous adenocarcinomas and signet-ring cell carcinomas of colon and rectum. *Oncology*, 1994; 51(1): p. 30-4.
36. Thibodeau SN, G. Bren, D. Schaid. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*, 1993; 260(5109): p. 816-9.
37. Messerini L, Vitelli F, De Vitis LR et al. Microsatellite instability in sporadic mucinous colorectal carcinomas: relationship to clinico-pathological variables. *J Pathol*, 1997; 182(4): p. 380-4.
38. Enker WE, Kimmel M, Cibas ES, Cranor ML, Melamed MR. DNA/RNA content and proliferative fractions of colorectal carcinomas: a five-year prospective study relating flow cytometry to survival. *J Natl Cancer Inst*, 1991; 83(10): p. 701-7.
39. Gaffey, M.J., S.E. Mills, and E.E. Lack, Neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum. A clinicopathologic, ultrastructural, and immunohistochemical study of 24 cases. *Am J Surg Pathol*, 1990; 14(11): p. 1010-23.
40. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL 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: 2912–19.

41. Gail Wilkes, Kevan Hartshorn, Colon, Rectal and Anal cancers, *Seminars in Oncology Nursing*, 2009; 25(1):32–47.
42. David Cunningham, Wendy Atkin, Heinz-Josef Lenz, Henry T Lynch, Bruce Minsky, Bernard Nordlinger, Naureen Starling Colorectal cancer *Lancet* 2010; 375:1030–1047.
43. QUASAR Collaborative Group et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020.
44. De Dosso S, Sessa C, Saletti P. Adjuvant therapy for colon cancer: Present and perspectives. *Cancer Treatment Reviews* 2009; 35: 160-166
45. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109.
46. Willett C, Fung C, Kaufman D, Efid J, Shellito P. Postoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1112.
47. Willett CG, Goldberg S, Shellito PC, et al. Does postoperative irradiation play a role in adjuvant therapy of stage T4 colon cancer? *Cancer J Sci Am* 1999; 5: 242.
48. Jemal A, Siegel R, Xu J et al. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2010; 60(5): 277– 300.
49. Karaca H, Berk V, İnanç M ve ark. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji bilim dalı'na 2006–2009 yılları arasında başvuran kanser hastalarının epidemiyolojik değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2011; 20(1): 1–8.
50. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new AJCC sixth edition staging. *JNCI* 2004;96(19):1420-4.

51. Kuzu MA, Demirkıran A. Kolon Kanserinin Küratif Cerrahi Tedavisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.427-50.
52. Alabaz Ö. Kolon Kanserinde Tedavi Sonuçları. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.457-63.
53. Obuz F. Kolorektal Kanser Tanısında Görüntüleme. Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal Of Surgery 2004;9:39-45.
54. Tankurt E. Kolorektal Kanser Tanısında Endoskopi. Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal Of Surgery 2004;9:54-56.
55. Bozfakıoğlu Y, Müslümanoğlu M. Kolon Hastalıkları. Değerli Ü, Bozfakıoğlu Y (Editörler). Cerrahi Gastroenteroloji. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1997.s.142-68.
56. <http://www.saglik.gov.tr/TR/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFF71BE64510F6C8BC92747D9FFFE7A1226>, Sağlık Bakanlığı Web Sitesi.
57. Kuğakçıoğlu Ö. Kolorektal Kanser Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003:1-27.
58. Gönen Ö. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri journal of Surgery 2004;9:57-65
59. Diyarbakırlıoğlu C, Gürsu R, Müderrisoğlu C, Polat H. The demographic characteristic of patient with colon cancer end response to treatment. İstanbul med J 2004;15:199-202
60. Han-Shiang C. Curative resection of colorectal adenocarcinoma: multivariate analysis of 5-year follow-up. World J Surg 1999;23(12):1301-6.
61. Aykan NF, Kolorektal Kanser. Topuz E, Karadeniz AN, Aydın A (Editörler). Klinik Onkoloji. İstanbul: Sonuç Tic. Ltd. Şti.; 2000.s.90-5.

62. 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(2):85-93.

63. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 1998. *CA Cancer J Clin* 1998;48:6.

64. 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 Onkol* 2004;180(8):478-487.

65. Boyle P, Levin B. Dünya Kanser Raporu. Fransa: Dünya Sağlık Örgütü Uluslar arası Kanser Araştırmaları Kurumu; 2008 [http://whqlibdoc.who.int/publications/200992789283204237\\_tur\\_p1-104.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/200992789283204237_tur_p1-104.pdf).

66. Botteri, E, Iodice, S, Raimondi, S. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134:388.

67. Longnecker MP, Orza MJ, Adams ME. A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes* 1990; 1:59

68. Sökmen S. Kolorektal Kanserde Prognoz, Kolorektal Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004;9:57-65.

69. Küpeliöğlü AA. Kolorektal Kanserde Histopatoloji, Kolorektal Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004;9:25-7.

70. Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Mander BJ, Bisset IP, Newland RC. Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46(7):860-6.

71. Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP, et al. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999;23(7):721-6.

72. 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.

73. Burton S, Norman AR, Brown G, Abulafi AM, Swift RI. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. Surg Oncol 2006;5(2):71-8:

74. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol 2004;22(10):1773-5.

75. Mekele J, Kiviniemi H, Laitinen S. Prognostic factors after surgery in patient younger than 50 years old with colorectal adenocarcinoma. Hepatogastroenterology 2002; 49(46):971-5.

76. Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP, et al. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. World J Surg 1999;23:721-6.

77. Burton S, Norman AR, Brown G, Abulafi AM, Swift RI. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. Surg Oncol 2006;5:71-8

78. Kumar V, Robbins S, Cotran R (Çeviri: U. Çevikbağ ). Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2000:505-514.

79. Küpelioglu AA. Kolorektal Kanserde Histopatoloji, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9:25-7.

80. 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.s.413-20.

81. Mentemur B, Leventoglu S. Kolorektal Kanselerin Klinik Özellikleri, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9:36-8.

82.Osmanoğlu H, Sözbilen M. Tıkayıcı Kolon Kanserlerine yaklağım.Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. Ğstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.465-72.

83.Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognostic and current trends. Surgery 2000;127:370-6.

84.Alcobendas F, Jorba R, Poves I, Busquets J, Engel A, Jaurrieta E. Perforated colonic cancer. Evolution and prognosis. Rev Esp Enferm Dig 2000;92:326-33.

85. Sono T. Smith LS. and Cantor CR. Immuno-PCR. Very Sensitive antigen detection by means of specific antibody-DNA conjugates. Science 1992; 258: 120-122.

86. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatelliteinstability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2003;349:247-257.

87. Kumar, Abbas, Fausto, Mitchell, Robbins Basic Pathology, 8<sup>th</sup> edition, 2007; 15:619-624

88.Vogelstein B, Feoran ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal tumor developmant. N Engl J Med 1988;319:525-532

89.Liu B, Parsons R, Papadopoulos N, et al. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. Nat Med 1996;2(2):169-174

90.Giardiolla FM, Brensinger JD, Peterson GM. AGA tecnicl review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. Gastroenterology 2001;121(1):198-213

91. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage 2 and 3 colon cancer: result from NSABP C-07 J Clin Oncol 2007;25(16):2198-2204

92. Kuzu MA, Demirkıran A. Kolon Kanserinin Küratif Cerrahi Tedavisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. istanbul Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.427-50

93. Saltz LB, Niedzwiecke D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage 3 colon cancer: result of CALGB 89803J Clin Oncol 2007;25(23):3456-3461

94. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rektal cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1731

95. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. J Clin Oncol 2009;27: 5124

96. Kapitejin E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engly J Med 2001; 345(9):638-646

97. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. J Clin Oncol 2001;19(1)157-163

98. Desai DC, Zervos EE, Arnold MW, et al. Positron emission tomography affects surgical management in recurrent colorectal cancer patients. Ann Surg Oncol 2003; 10: 59.

99. Lonneux M, Reffad AM, Detry R, et al. FDG-PET improves the staging and selection of patients with recurrent colorectal cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29: 915.

100. Apitabile P, Hartl U, Lange J, Maurer CA. RFA ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. EJSO 2007; 33: 67-71.



